Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Michel Hamui Sallum

Avaliação do perfil clínico e laboratorial de pacientes investigados para trombofilias hereditárias e adquiridas em hospital de referência no sudeste do Brasil e da aplicação no serviço das diretrizes vigentes

Uberaba – MG

2025

Michel Hamui Sallum

Avaliação do perfil clínico e laboratorial de pacientes investigados para trombofilias hereditárias e adquiridas em hospital de referência no sudeste do Brasil e da aplicação no serviço das diretrizes vigentes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de mestre

Orientador: Helio Moraes de Souza

Coorientadora: Fernanda Bernadelli de Vito

Uberaba – MG

2025

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Sallum, Michel Hamui
S167a Avaliação do perfil clínico e laboratorial de pacientes investigados para trombofilias hereditárias e adquiridas em hospital de referência no Sudeste do Brasil e da aplicação no serviço das diretrizes vigentes / Michel Hamui Sallum. – 2026.
53 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2025
Orientador: Prof. Dr. Helio Moraes de Souza
Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Bernadelli de Vito

1. Trombose. 2. Trombofilia. 3. Hemostasia. 4. Anticoagulantes. 5. Tromboembolia. I. Souza, Helio Moraes de. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.24-005

Sônia Maria Rezende Paolinelli – Bibliotecária CRB-6/1191

MICHEL HAMUI SALLUM

AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES INVESTIGADOS PARA TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO SUDESTE DO BRASIL E DA APLICAÇÃO NO SERVIÇO DAS DIRETRIZES VIGENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Ciências da Saúde" (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Diagnósticos E Terapêuticos Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 19 de dezembro de 2025

Banca Examinadora:

Dr. Helio Moraes de Souza – Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Fernanda Bernadelli De Vito – coorientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Sheila Soares Silva
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Denys Eiti Fujimoto
Santa Casa de São Paulo

Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA BERNADELLI DE VITO**, **Professor do Magistério Superior**, em 19/12/2025, às 15:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **SHEILA SOARES SILVA**, **Professor do Magistério Superior**, em 22/12/2025, às 08:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art.

34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **Denys Eiti Fujimoto**, **Usuário Externo**, em 22/12/2025, às 09:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1679001** e o código CRC **2BB0AAC7**.

Sumário:

1- Introdução 11
2- Revisão da literatura 12
3- Justificativa 22
4- Hipótese 23
5- Objetivos 24
6- Material e Métodos 25
7- Resultados 27
    1. Descrição do perfil clínico e epidemiológico da população avaliada 27
    2. Avaliação das trombofilias encontradas 31
    3. Perspectiva em relação ao tratamento e desfechos 35
8- Discussão 37
9- Conclusão 46
10- Referências bibliográficas 48
11- Anexo I 53
12- Anexo II 54

Dedicatória:

Dedico esta dissertação aos meus pais, Samir Fuad Sallum e Tania Hamui, por todo o apoio e amor incondicional nesta caminhada, por tudo o que me ensinaram e por sempre acreditarem em mim. Dedico também aos meus mestres, em especial meus orientadores, Dr. Hélio Moraes de Souza e Dra. Fernanda Bernadelli de Vito, que me conduziram até a conclusão deste trabalho, sempre com muita disposição em me ensinar, corrigindo quando preciso e prestando todo o apoio possível diante das dificuldades. Que esta conquista seja também de vocês.

Agradecimentos:

Gostaria de agradecer a toda equipe do Laboratório de Hematologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, por proporcionar a realização e condução deste trabalho. Agradeço também aos pacientes e profissionais do HC-UFTM, onde a pesquisa foi desenvolvida, pois a atividade assistencial permitiu a realização deste estudo que contribuirá para o aprimoramento do atendimento aos pacientes.

Resumo:

Introdução: As trombofilias são doenças multifatoriais hereditárias ou adquiridas que implicam em uma predisposição aumentada à ocorrência de trombose. A Diretriz para Manejo de Tromboembolismo Venoso da Sociedade Americana de Hematologia de 2023 recomenda a testagem em situações específicas e apenas das trombofilias hereditárias mais frequentes, que são o fator V de Leiden, a mutação G20210A da protrombina e as deficiências de antitrombina e das proteínas C e S e, entre as adquiridas, a pesquisa da SAF. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico, correlação entre diagnósticos e comorbidades, desfechos clínicos e adesão às diretrizes nas investigações de trombofilia. **Material e Métodos:** O presente estudo é primário, observacional, retrospectivo do tipo coorte, com dados coletados de prontuários eletrônicos de pacientes investigados para trombofilias no ambulatório de Hematologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021. **Resultados:** Foram 460 pacientes investigados, com maioria do sexo feminino e idade abaixo dos 50 anos. O encaminhamento mais frequente foi por trombose venosa em jovem, mas destacam-se também as causas obstétricas. Verificou-se que 248 pacientes (53,9%) apresentaram ao menos um fator de risco cardiovascular e 256 (55,6%) pelo menos uma comorbidade identificada. Foram confirmados os diagnósticos em 133 pacientes (28,9%), e a SAF foi a mais prevalente (17,4%). As trombofilias hereditárias responderam por 60 casos (13,04%), sendo as mais frequentes o fator V de Leiden (6,1%) e a mutação da protrombina (3,7%), enquanto as deficiências dos anticoagulantes endógenos, que incluem proteína C, proteína S e antitrombina III, tiveram prevalências de 2,0% (9), 1,1% (5) e 0,2% (1), respectivamente. A adesão às recomendações das diretrizes foi baixa, com apenas 31,5% dos casos em conformidade. **Discussão:** A maior prevalência de mulheres se justifica pelo número elevado de encaminhamentos obstétricos, levando a um percentual elevado de diagnóstico de SAF. A alta prevalência de fatores de risco cardiovascular pode atuar como viés de atribuição, superestimando o papel das trombofilias como etiologia de eventos tromboembólicos. Há também uma limitação devido à baixa adesão às diretrizes, principalmente no que se aplica às trombofilias hereditárias sem amostra confirmatória, o que pode explicar a baixa prevalência das deficiências de anticoagulantes endógenos encontrada. **Conclusão:** O estudo conseguiu avaliar o perfil clínico dos pacientes, sendo identificadas falhas de adesão às diretrizes sugerindo testagem indiscriminada com baixo índice de confirmação diagnóstico.

Palavras-chave: Trombofilia, Trombose, Hemostasia, Anticoagulantes, Tromboembolia.

Abstract

Introduction: Thrombophilias are multifactorial hereditary or acquired disorders associated with an increased predisposition to thrombosis. The 2023 American Society of Hematology Guidelines for the Management of Venous Thromboembolism recommend thrombophilia testing only in specific clinical situations and limited to the most common hereditary thrombophilias—factor V Leiden, the prothrombin G20210A mutation, and deficiencies of antithrombin and proteins C and S—and, among acquired conditions, testing for antiphospholipid syndrome (APS). **Objective:** To evaluate the clinical profile, the correlation between diagnoses and comorbidities, clinical outcomes, and adherence to guidelines in thrombophilia investigations. **Materials and Methods:** This was a primary, observational, retrospective cohort study, with data collected from electronic medical records of patients investigated for thrombophilias at the Hematology outpatient clinic of the Federal University of the Triângulo Mineiro between January 2015 and December 2021. **Results:** A total of 460 patients were investigated, predominantly female and younger than 50 years. The most frequent referral reason was venous thrombosis at a young age, with obstetric indications also being prominent. At least one cardiovascular risk factor was identified in 248 patients (53.9%), and at least one comorbidity in 256 patients (55.6%). Thrombophilia diagnoses were confirmed in 133 patients (28.9%), with APS being the most prevalent (17.4%). Hereditary thrombophilias accounted for 60 cases (13.04%), most commonly factor V Leiden (6.1%) and the prothrombin mutation (3.7%). Deficiencies of endogenous anticoagulants—protein C, protein S, and antithrombin III—showed prevalences of 2.0% (9 cases), 1.1% (5 cases), and 0.2% (1 case), respectively. Adherence to guideline recommendations was low, with only 31.5% of cases being compliant. **Discussion:** The higher prevalence of women is explained by the large number of obstetric referrals, resulting in a high proportion of APS diagnoses. The high prevalence of cardiovascular risk factors may act as an attribution bias, potentially overestimating the role of thrombophilias as the etiology of thromboembolic events. Another limitation is the low adherence to guidelines, particularly regarding hereditary thrombophilias without confirmatory testing, which may explain the low prevalence of endogenous anticoagulant deficiencies observed. **Conclusion:** This study successfully characterized the clinical profile of patients undergoing thrombophilia investigation and identified significant shortcomings in guideline adherence, suggesting indiscriminate testing with a low diagnostic confirmation rate.

Keywords: Thrombophilia, Thrombosis, Hemostasis, Anticoagulant, Thromboembolism.

1. Introdução

As trombofilias são descritas como doenças multifatoriais onde há um aumento dos fatores pró-trombóticos, sendo condições hereditárias ou adquiridas que implicam em uma predisposição aumentada à ocorrência de trombose (ARACHCHILLAGE, 2022). O termo trombofilia foi primeiramente usado por Nygaard e Brown, em 1937, quando descreveram a oclusão súbita de grandes artérias concomitante à ocorrência de trombose venosa profunda em artigo que fez o relato de cinco casos específicos, cunhando o termo trombofilia essencial como um estado de hipercoagulabilidade (NYGAARD; BROWN, 1937). O grupo Thrombo Genomics no Reino Unido, em 2020, encontrou um diagnóstico genético em 48,9% dos pacientes com doenças trombóticas por meio de um painel de sequenciamento genético de alto rendimento (COLUCCI et al., 2020).

Outras condições clínicas também são relacionadas à ocorrência de trombose, como neoplasias, obesidade, gestação e condições inflamatórias por múltiplos mecanismos, que devem ser ponderados ao se considerar uma investigação de trombofilias (ARACHCHILLAGE et al, 2022). A testagem para trombofilias é realizada com frequência em pacientes com tromboembolismo, particularmente em jovens, com episódios recorrentes, trombose em sítios não usuais ou em caso de história familiar positiva da condição (MIDDELDORP et al, 2023).

Tanto trombofilias hereditárias quanto adquiridas são conhecidas por aumentar o risco de tromboembolismo, mas as indicações adequadas de quais pacientes devem ser investigados para tais condições devem ser criteriosas, de modo que a maioria dos casos de tromboembolismo não deve ser investigada para trombofilias. As recomendações indicam limitar a testagem a um espectro de situações clínicas, que não é uniforme, e foram criadas em resposta à testagem indiscriminada (CONNORS, 2017).

2. Revisão da literatura

A hemostasia é um processo fisiológico capaz de controlar sangramentos quando estruturas vasculares são lesadas, envolvendo um equilíbrio entre sistemas de coagulação e fibrinólise com a função de minimizar sangramentos e ao mesmo tempo impedir a formação de trombos, e dissolvendo coágulos após o completo reparo tecidual. O conceito que organiza a coagulação em uma cascata de eventos dividida em via intrínseca e extrínseca data de 1955, sendo citado na literatura desde 1957 (PARK; PARK, 2024).

Após estudos mais recentes, no entanto, Hoffman propôs, em artigo publicado em 2003, um novo modelo baseado em superfícies celulares, demonstrando que a coagulação ocorreria em três diferentes etapas: iniciação, amplificação e propagação (figura 1). Esse processo exigiria a participação de dois tipos de células: a célula extravascular que expressa o fator tecidual e as plaquetas (HOFFMAN, 2003).

A iniciação ocorre a partir do fator tecidual ser exposto na superfície da célula lesada aos componentes do sangue, agindo como um gatilho ao se ligar ao fator VII para formar um fator tenase extrínseco de modo que o fator VII é ativado em FVIIa. Esse complexo é capaz de ativar os fatores IX e X em IXa e Xa. O FXa se liga ao cofator FVa para formar o complexo protrombinase na superfície da célula que expressa o fator tecidual, o qual converte pequenas quantidades de protrombina (fator II) em trombina por uma clivagem proteolítica, insuficiente para completar o processo, mas de ocorrência contínua, mesmo na ausência de lesão celular (FERREIRA et al., 2010).

A continuidade do processo ocorreria com a amplificação, nessa etapa, a trombina faz a ativação das plaquetas, além dos fatores V e VIII em FVa e FVIIIa para formar cofatores para o FXa e IXa. Assim, o complexo do FVIIIa com o FvW (fator de von Willebrand) é dissociado, mediando a adesão plaquetária no sítio da lesão. Também ocorre a ativação do FXI em FXIa, que junto a outros fatores, se dirige à superfície das plaquetas. O FVIIIa se liga ao FIXa para formar o complexo tenace intrínseco, que ativa o FX em um ritmo 50 vezes maior que o complexo tenace extrínseco, amplificando a geração de trombina (PARK; PARK, 2024).

A fase de propagação ocorre sobre as plaquetas ativadas, caracterizada por um amplo recrutamento de plaquetas para o sítio da lesão, gerando os complexos tenace, com produção adicional de FXa na superfície das plaquetas pelo complexo FIXa/FVIIIa. O FXa se liga ao FVa que se ligou às plaquetas durante a amplificação e forma o complexo protrombinase, convertendo grande quantidade de protrombina em trombina (FERREIRA et al., 2010). A

trombina cliva o fibrinogênio em um monômero de fibrina e dois fibrinopeptídeos (A e B). Os monômeros de fibrina se agregam em uma rede de fibrina insolúvel que estabiliza o tampão plaquetário (PARK; PARK, 2024).

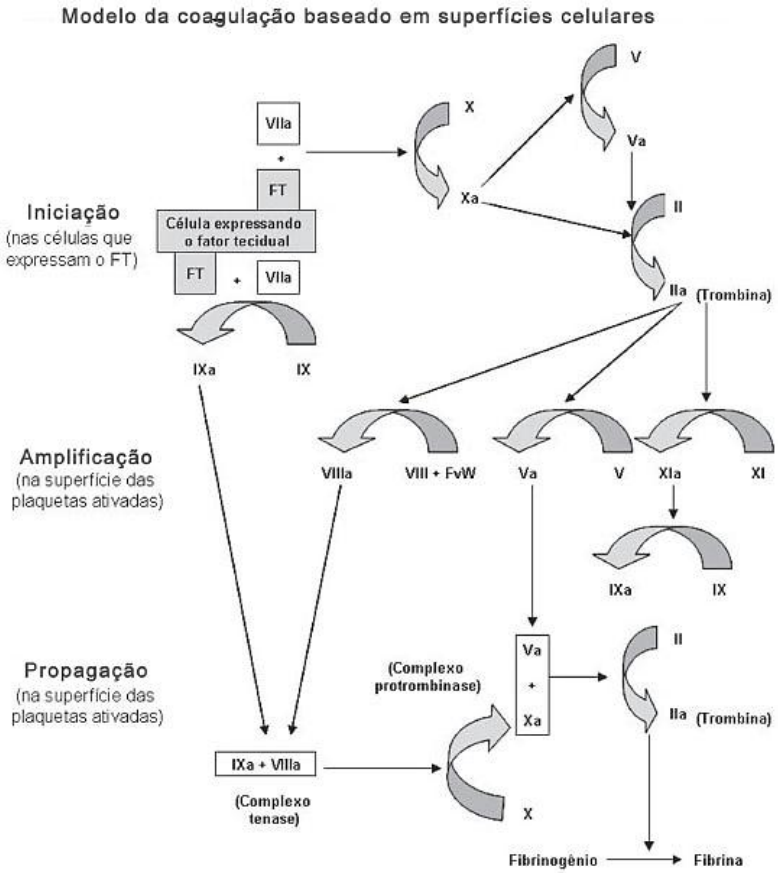


Figura 1: Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. FT: Fator tecidual. Traduzido e adaptado de Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. Retina.2009;29(1):1-7 (FERREIRA et al., 2010)

Muitos mecanismos regulatórios participam do controle das vias da coagulação para evitar a formação excessiva de coágulos e limitar o processo ao local da lesão e evitar a oclusão do vaso sanguíneo. Nesse contexto, entram os chamados anticoagulantes endógenos maiores, que são a antitrombina, o inibidor da via do fator tecidual e a proteína C (PARK; PARK, 2024), além da proteína S, que atua como cofator nesse processo, também denominado fase de finalização (FERREIRA et al., 2010). As alterações genéticas ou adquiridas deste mecanismo regulatório são denominadas trombofilias.

Em 1856, Virchow propôs que a inflamação e a infecção ocorreriam após os episódios de trombose ao invés de precedê-los conforme o modelo vigente na época. Em estudos de autópsia avaliando casos de embolia pulmonar, foi capaz de demonstrar que os coágulos identificados na vasculatura pulmonar teriam origem em outros vasos da circulação,

particularmente dos membros inferiores, e que esse trombo teria sido quebrado por um fluxo de sangue turbulento, cunhando assim o termo embolia em 1963. Durante seus estudos, Virchow não chegou a mencionar a conhecida tríade de Virchow, que é hoje ensinada, sendo este um conceito cujas primeiras menções datam dos anos de 1950. Ele teria, no entanto, listado as possíveis consequências da obstrução vascular em três grupos de fenômenos: decorrentes da irritação vascular e do entorno vascular; decorrente da coagulação do sangue; decorrente da interrupção do fluxo sanguíneo. A tríade que se conhece hoje, que inclui hipercoagulabilidade, estase sanguínea e dano endotelial resultou de conceitos delineados em estudos que remontam o início do século XX. A primeira trombofilia hereditária descoberta se insere nesse contexto por contribuir com o conceito de hipercoagulabilidade, quando foi descrita a deficiência da antitrombina em 1965 (BAGOT; ARYA, 2008).

As alterações genéticas mais descritas como trombofilias hereditárias são as deficiências de anticoagulantes endógenos, como proteína C, proteína S e antitrombina III, e os polimorfismos com ganho de função, como o fator V de Leiden (F5 G1691A) e a mutação G20210A da protrombina (CAMPELLO et al., 2020). Já as trombofilias adquiridas mais importantes incluem: síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF), hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), neoplasias mieloproliferativas e a presença da mutação da JAK-2 na ausência de um fenótipo de neoplasia mieloproliferativa (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

O painel de testagem de trombofilias recomendado na Diretriz para Manejo de Tromboembolismo Venoso da Sociedade Americana de Hematologia de 2023 inclui apenas as trombofilias hereditárias mais frequentes, que são o fator V de Leiden, a mutação G20210A da protrombina e as deficiências de antitrombina e das proteínas C e S e, entre as adquiridas, inclui a pesquisa de anticorpos para SAF. Não abrange, portanto, testes de condições que não tenham sido associadas a tromboembolismo venoso de forma conclusiva, como dosagem de fatores VIII, IX e XI ou o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), entre outros (MIDDELDORP et al, 2023).

O fator V de Leiden (FVL), uma mutação no gene do fator V da coagulação, é a trombofilia hereditária mais comum na população caucasiana. A substituição da glutamina por arginina no aminoácido 506 do gene *FV* (G1691A) remove o sítio de clivagem para a proteína C ativada (APC), que inativaria o fator Va, tornando a atividade do fator Va persistente. A testagem pode ser por testes genéticos de DNA para a mutação (ONG et al, 2022). Tem

prevalência estimada de 3 a 8% da população na Europa e nos Estados Unidos para heterozigose e 1:5000 para homozigose (DAUTAJ *et al.*, 2019).

Já a mutação G20210A do gene da protrombina resulta em um aumento da síntese da protrombina, cujos níveis elevados levam a um aumento indiscriminado da produção da trombina e do risco de tromboembolismo (ONG et al, 2022). É a segunda mais comum das causas hereditárias, ocorrendo pela substituição da guanina por adenina entre pares na posição 20210 deste gene, e pode ocorrer em homozigose ou heterozigose. Essa mutação pode aumentar o risco de trombose arterial quando combinada a outros fatores de risco cardiovascular em jovens, devendo ser investigada na ocorrência de eventos não explicados em adultos jovens, crianças e adolescentes. É mais associada a descendentes caucasianos do sul da Europa (POUDEL *et al.*, 2020). A prevalência da mutação na população geral varia de 1 a 3% em heterozigose e é de cerca de 0,1% em homozigose, e quando considerada apenas a população com tromboembolismo, a prevalência varia de 3 a 8% em heterozigose e é em torno de 2% em homozigose (MOORE, 2024).

Um amplo número de variantes de outros genes de diferentes prevalências foram reportadas por possivelmente implicarem em aumento do risco de trombose, como as variantes da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), a SERPINE 1 (associada a deficiência de alfa 1-antitripsina), do fator inibidor do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e do fator XIII. No entanto, a associação dessas mutações com trombose não é consistente ou os efeitos são muito pequenos para alterar o manejo, não devendo ser incluídos em painéis de testagem (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

Já as deficiências dos anticoagulantes endógenos naturais são trombofilias hereditárias com relação bem estabelecida com o aumento do risco de trombose, que são as proteínas C e S e a antitrombina. Essas deficiências interagem com riscos adquiridos e fatores provocadores transitórios em aproximadamente 50% dos episódios de trombose em indivíduos predispostos. A avaliação laboratorial normalmente é baseada na atividade ou concentração dessas proteínas, e não por testes genéticos, pois tais alterações podem ser causadas por múltiplas variantes genéticas (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

A proteína S é um cofator vitamina K dependente para a proteína C ativada, que media a degradação do FV ativado e do FVIII ativado. Cerca de 60% do total da proteína S é ligada à proteína de fase aguda C4bBP e tem pequena ou nenhum efeito anticoagulante, enquanto os 40% livres restantes exercem a atividade anticoagulante (ONG et al, 2022). A deficiência da

proteína S é uma condição rara causada por mutações no gene *PROS1*, como pausas prematuras no códon resultando em uma molécula truncada. Já foram descritas mais de 200 variações agrupadas como: defeito quantitativo com níveis baixos de proteína S total e sérica (tipo I); redução de atividade da proteína S com níveis séricos normais (tipo II) e defeito quantitativo com níveis totais normais, mas séricos reduzidos (tipo III). É autossômica dominante com penetração gênica variável, sendo os casos homozigotos mais severos. Os níveis de proteína S também podem se alterar em infecções, doença hepática severa e uso de antagonistas de vitamina K. O diagnóstico é feito por testes funcionais de coagulação e ELISA para determinar a atividade da proteína S (GUPTA *et al.*, 2021). Segundo Moore (2024), a prevalência da deficiência da proteína S varia de 0,03 a 0,13% na população geral e de 1 a 3% na população com tromboembolismo.

A proteína C é uma protease vitamina K dependente circulante no plasma, ativada pela interação com a trombina, e age pela clivagem e inativação dos fatores V e VIII. A deficiência resulta de mutações no gene *PROC*, sendo mais de 160 variantes já identificadas, resultando em níveis reduzidos (tipo I) ou em uma proteína com atividade reduzida (tipo II). É autossômica dominante, mas as formas homozigotas são severas, capazes de levar a coagulação intravascular disseminada ou púrpura fulminante em neonatos. A deficiência parcial varia desde assintomática até tromboses recorrentes, e o diagnóstico é por testes funcionais, ELISA, teste cromogênico ou pesquisa da mutação por testes genéticos (GUPTA *et al.*, 2021). A prevalência da deficiência da proteína C na população geral é de 0,2 a 0,4%, e na população com tromboembolismo é de 2 a 5% (MOORE, 2024).

A antitrombina III é uma proteína sintetizada no fígado não vitamina K dependente, que se liga à heparina nas células endoteliais e forma um complexo com a trombina inibindo a coagulação. A sua deficiência tem prevalência de 1/500 nascidos vivos, e pode induzir trombose em jovens, carregando o mais elevado risco entre as trombofilias hereditárias. Pode ser genética ou decorrer da redução da síntese, como na disfunção hepática, ou aumento das perdas, como na síndrome nefrótica e na sepse. Os defeitos também podem ser qualitativos, ocorrendo por mutações que podem afetar o sítio de ligação com a heparina e o sítio reativo, que podem ser mais severos conforme a gravidade do fenótipo estabelecido (SENST *et al.*, 2021). Considerando a população geral, encontra-se prevalência de 0,02 a 0,2% e na população com tromboembolismo o percentual é de 1 a 5% (MOORE, 2024).

O painel de testagem para trombofilias hereditárias deve ser individualizado, e o mais usado inclui os níveis de antitrombina, proteína C e S para identificar deficiências, assim como a pesquisa do fator V de Leiden e da mutação G20210A da protrombina. Alguns laboratórios incluem a pesquisa de polimorfismos menos estabelecidos, como MTHFR 677T e PAI-1 4G/5G (MIDDELDORP, 2016).

A recomendação de testagem para as trombofilias implica que os exames sejam realizados após 3 meses de anticoagulação por evento trombótico agudo com avaliação da atividade ou concentração das proteínas. O uso de painel genético para essa investigação deve ser feito em situações indicativas de alteração monogênica, tendo como alvo uma população abaixo dos 40 anos com evento trombótico espontâneo ou com fatores de risco fracos, com ao menos um familiar de primeiro grau acometido e em que possa haver impacto clínico da testagem (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

Um aspecto importante dessa investigação está na necessidade de repetir os exames que avaliam função ou anticorpos para confirmação diagnóstica quanto estes se encontram alterados. Diretriz publicada no Jornal Britânico de Hematologia em 2020 sobre aspectos laboratoriais em hemostasia e trombose ressalta que a detecção de uma redução nos níveis de proteína C, S e antitrombina deve ser confirmada em duas ou mais amostras separadas, não se devendo firmar um diagnóstico com base em uma amostra anormal isolada (BAKER et al, 2020). Já em relação à SAF, a diretriz britânica de 2022 reforça que a presença dos anticorpos da síndrome em níveis elevados deve ser persistente para que seja firmado o diagnóstico, devendo-se encontrar títulos elevados em pelo menos duas amostras com intervalo mínimo de 12 semanas entre elas para confirmação (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

A diretriz da Sociedade Britânica de Hematologia de 2022 para testagem de trombofilias reforça ainda o quanto os exames para detecção das deficiências dos anticoagulantes endógenos podem ser afetados por fatores transitórios adquiridos, como o uso de anticoagulantes, doença hepática, resposta de fase aguda, síndrome nefrótica, entre outras. Isso indica a importância de se aguardar o tempo preconizado do início do tratamento para avaliar a suspensão transitória do anticoagulante e só então proceder à realização dos testes, que não devem ser feitos na fase aguda do quadro trombótico (ARACHCHILLAGE et al, 2022).

As características clínicas que sugerem a existência de trombofilias hereditárias em pacientes com evento tromboembólico são: trombose em pacientes jovens abaixo dos 50 anos sem fator desencadeante ou com fatores provocadores fracos (contraceptivo oral combinado,

pequena cirurgia), história familiar forte de trombose venosa (parentes de primeiro grau afetados na juventude), tromboembolismo venoso recorrente ou em sítios não habituais, como trombose venosa cerebral e esplâncnica (CONNORS, 2017).

A Sociedade Americana de Hematologia estabeleceu, nas diretrizes de 2020, um período inicial de cinco a 21 dias, no qual se avalia a possibilidade de tratamento domiciliar ou internação hospitalar frente ao diagnóstico de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar. Pode haver indicação de terapia trombolítica nos casos de instabilidade hemodinâmica, ou mesmo filtro de veia cava se houver elevado risco de sangramento. Segue-se então para o período de tratamento primário, que mantém a anticoagulação por três a seis meses como um período mínimo de tratamento de um episódio de tromboembolismo. Após esse tempo, o paciente deve ser avaliado quanto à necessidade de continuar a anticoagulação para prevenção secundária indefinidamente, ou interromper o uso. Essa decisão deve levar em conta a existência da combinação de fatores de risco para trombose, entre os quais destacam-se os transitórios, os crônicos e os não ambientais, como as trombofilias. A diretriz indica o uso dos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), preferencialmente aos antagonistas de vitamina K, exceto em pacientes com disfunção renal importante (ClCr < 30 mL/min), doença hepática moderada a severa ou síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (ORTEL *et al.*, 2020).

A avaliação e o manejo de um caso de tromboembolismo devem compreender todo o estado pro-trombótico do paciente, para assim recomendar a terapia ou a profilaxia, passando por exames laboratoriais básicos antes de indicar testes genéticos (COLUCCI *et al.*, 2020). O desenvolvimento de tromboembolismo é multifatorial, pela adição de fatores genéticos e ambientais que precipitam um evento. Ademais, é importante entender as limitações da testagem, selecionar apropriadamente os pacientes e saber fazer uso dos resultados (CONNORS, 2017).

O papel dos fatores de risco cardiovasculares no contexto do tromboembolismo venoso é um conceito mais recente, pois antes se consideravam apenas os fatores de risco clássicos, como imobilização, neoplasia e uso de medicações como anticoncepcionais, sendo apenas a associação com a obesidade já estabelecida previamente. Já a influência de fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus e síndrome metabólica se destaca em estudos mais atuais por desencadearem um estado pró-inflamatório e pró-trombótico sistêmico, contribuindo para o aumento da frequência de eventos tromboembólicos (AGENO *et al.*, 2008).

A diretriz mais recente da Sociedade Americana de Hematologia de 2023 indica que a testagem deve ser realizada quando esta levar a melhores decisões para um tratamento individualizado, combinando dados de prevalência, risco e medidas efetivas de tratamento nessa determinação. Como consequência, a diretriz pondera as recomendações em favor da testagem nas seguintes condições: pacientes com tromboembolismo venoso associado a gatilhos não cirúrgicos como contraceptivos e gestação; trombose venosa central ou esplâncnica em situações em que a terapia mais adequada for anticoagulação por curto prazo; indivíduos com história familiar de deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S quando for considerar profilaxia para tromboembolismo venoso na presença de fatores de risco menores, como gestação e obesidade, ou para evitar uso de contraceptivos e terapia de reposição hormonal; gestantes com irmãos com fator V de Leiden homozigoto ou história familiar de combinação entre fator V de Leiden e mutação da protrombina; pacientes com neoplasia que apresentem baixo ou intermediário risco para trombose mas com história familiar positiva de evento tromboembólico (MIDDELDORP et al, 2023).

O mesmo painel também faz fortes recomendações contra a testagem antes de iniciar anticoncepcional oral combinado ou terapia de reposição hormonal na população geral. Algumas dessas recomendações introduzem potenciais mudanças na prática clínica, de modo que as orientações da diretriz em favor da testagem são recomendações condicionais, podendo ser interpretadas como sugestões, permitindo a individualização da conduta pelo clínico (MIDDELDORP et al, 2023).

O guia elaborado por especialistas do Fórum de Anticoagulação (Anticoagulation Forum) em 2016, que precedeu as diretrizes mencionadas anteriormente, sintetizava as principais recomendações vigentes na época e respaldou a maior parte das investigações incluídas neste estudo. O documento ressaltava sobretudo quando a testagem para trombofilias não deveria ser realizada, apresentando algumas exceções. Recomendava-se que não fossem realizados testes para trombofilias após episódios de tromboembolismo venoso provocados, uma vez que um teste positivo não seria indicativo de prolongar a anticoagulação. Em relação aos casos de tromboembolismo não provocados, o valor da testagem seria limitado aos pacientes nos quais se deseja interromper a anticoagulação e se os resultados negativos forem influenciar na decisão, não devendo ser feito de rotina. Faz-se duas ressalvas, de que a presença do fator V de Leiden ou da mutação da protrombina em heterozigose não aumenta significativamente o risco de recorrência e que os resultados negativos das testagens para

trombofilia não são suficientes para suspender a anticoagulação em pacientes de baixo risco de sangramento (STEVENS *et al.*, 2016).

O documento também não recomendava a testagem de familiares assintomáticos de pacientes com tromboembolismo ou trombofilia hereditária, mas faz uma ressalva em casos de mulheres com intenção de fazer uso de estrogênio por anticoncepcionais ou reposição hormonal, pois a testagem nesses casos pode mudar a conduta e a decisão de fazer uso dessas medicações em caso de resultado positivo. Também recomenda fazer a testagem em pacientes do sexo feminino que estejam planejando uma gestação e tenham familiares de primeiro grau com tromboembolismo ou trombofilia, pois o resultado positivo pode mudar a indicação de profilaxia para trombose na gestação (STEVENS *et al.*, 2016).

Com outro critério de testagem, o Ministério da Saúde, por meio da CONITEC, elaborou um protocolo em 2021, voltado para o manejo das trombofilias na gestação. O protocolo orienta a testagem em mulheres com histórico de tromboembolismo com ou sem fator de risco recorrente e sem teste prévio, mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau e mulheres com clínica compatível com a síndrome do anticorpo anitfosfolipídeo (SAF). Ressalta também que não deve ser feito a pesquisa de rotina em todas as gestantes (BRASIL, 2021).

O mesmo documento também divide as trombofilias entre alto risco (fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina quando em homozigose, deficiência da antitrombina, SAF e a associação entre fator V de Leiden e mutação da protrombina) e baixo risco (fator V de Leiden ou mutação da protrombina em heterozigose e deficiência das proteínas C e S). Trata-se de um parecer com abordagem focada no diagnóstico e na profilaxia das gestantes com diagnóstico de trombofilia, considerando as limitações impostas pela gestação a muitas medicações (BRASIL, 2021).

O protocolo institucional do HC-UFTM foi publicado em setembro de 2025, posterior às investigações clínicas abordadas pelo presente estudo, e aborda tanto os exames a serem realizados quanto as indicações de investigação de trombofilias. Destaca entre as indicações a ocorrência de primeiro evento trombótico antes dos 40-50 anos na ausência de condições predisponentes (não provocada), história familiar de trombose, tromboembolismo venoso idiopático ou recorrente, trombose de sítio venoso pouco usual (mesentérico, porta, cerebral, entre outros), presença de preditores de recorrência (ausência de recanalização da trombose ou elevação persistente de D-dímero), tromboflebite superficial, complicações obstétricas, necrose

cutânea induzida por varfarina e púrpura neonatal fulminante (EBSERH, 2025). Até 2025, os profissionais do serviço eram orientados a seguir as diretrizes disponíveis na literatura.

Entre os exames diagnósticos indicados pelo protocolo institucional de 2025, estão as pesquisas das mutações para fator V de Leiden e G20210A da protrombina, testes funcionais para as proteínas C, S e antitrombina e pesquisa de anticorpos para SAF (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína), que são contemplados pelas diretrizes. Entretanto, também recomenda a realização de dosagens dos fatores VIII e IX, TP, TTPa, fibrinogênio, tempo de trombina, homocisteína sérica e pesquisas de clones de HPN e da mutação V617F do gene JAK2 (EBSERH, 2025).

3. Justificativa

A demanda gerada por investigações de trombofilia é frequente em serviços de hematologia, como ocorre no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM), que é referência para uma macrorregião de 27 municípios do estado de Minas Gerais com população aproximada de 700 mil habitantes com atendimento de múltiplas especialidades. Localizado na cidade de Uberaba, cujo Ambulatório de Especialidades recebe muitos pacientes hematológicos.

A investigação adequada das trombofilias permanece um tema controverso, quanto à diretriz a ser seguida, os benefícios a longo prazo e quais características definem quem deve ser pesquisado. Nesse contexto levanta-se questão quanto à adesão às diretrizes vigentes pelo HC/UFTM, avaliando-se quais exames foram solicitados, a prevalência das trombofilias, o percentual das investigações que efetivamente encontrou uma causa, o tratamento e os desfechos a longo prazo.

O desenvolvimento de projeto de pesquisa referente ao perfil clínico desses pacientes justifica-se no intuito de aferir a adesão às diretrizes vigentes e as condutas terapêuticas adotadas nos últimos anos, identificar possíveis falhas, estudar a repercussão e os desfechos nesse período. A identificação dos fatores que permitam a testagem adequada de trombofilias, evitando a avaliação indiscriminada pode poupar recursos para o sistema de saúde, além de evitar terapias fúteis, que a longo prazo não provaram benefício ou redução de mortalidade, e reduzir a ansiedade dos pacientes com diagnósticos muitas vezes sem relação com a clínica. A partir disso pretende-se apresentar propostas de aprimoramentos no atendimento prestado ao paciente atendido com suspeita de trombofilia no HC/UFTM e que possam também servir para serviços congêneres, visando melhores resultados e desfechos clínicos.

4. Hipótese

A hipótese é a de que a investigação de trombofilias no HC/UFTM apresenta uma baixa adesão às diretrizes vigentes, muitas vezes sendo feita em circunstâncias em que não mudam a conduta terapêutica ou os desfechos conforme as diretrizes recomendam. Tal abordagem deve resultar em alta proporção de resultados normais, implicando em gasto adicional de recursos, sem benefício clínico correspondente.

5. Objetivos:

1. Objetivo geral:

O objetivo geral é avaliar e delinear as características laboratoriais, o perfil clínico, bem como a adesão às diretrizes vigentes de atendimento aos pacientes com indicação de investigação de trombofilias no Ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

2. Objetivos específicos:

1. Identificar as indicações de encaminhamento para investigação de trombofilia ao ambulatório de hospital universitário de referência regional e de assistência pública;
2. Caracterizar a prevalência e os testes utilizados para os tipos mais frequentes de trombofilias encontradas na amostra;
3. Definir proporção de casos investigados com diagnóstico de trombofilias hereditárias e adquiridas (investigação conclusiva X não conclusiva);
4. Avaliar a relação entre os diagnósticos de trombofilia e a presença de comorbidades e fatores de risco cardiovascular.
5. Avaliar a incidência dos desfechos clínicos encontrados, incluindo mortalidade, recorrência de evento tromboembólico, entre outros, em pacientes com trombofilia acompanhados no Ambulatório de Hematologia no período pré-estabelecido;
6. Avaliar perfil de exames realizados e adesão às diretrizes vigentes;
7. Propor melhorias no protocolo institucional atual para investigação de trombofilias hereditárias e adquiridas em ambulatório de hospital público de referência, além de ajustes que possibilitem maior adesão e aplicação das condutas preconizadas nas diretrizes.

6. Material e métodos:

O presente estudo é primário, observacional, retrospectivo do tipo coorte, tendo como população alvo os pacientes atendidos para investigação de trombofilias no ambulatório de Hematologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição pelo parecer de número 5.534.048 (Anexo 1).

Inicialmente foram obtidas as planilhas de todos os agendamentos do ambulatório de Hematologia do período mencionado acima, totalizando 28.938 atendimentos. Destes, foi feita a triagem das planilhas, resultando em 6.032 pacientes entre consultas iniciais e retornos. Através de triagem manual dos prontuários por meio do sistema AGHU, foram selecionados aqueles que haviam sido investigados para trombofilia, ou que esta investigação teria motivado o atendimento, sendo este o critério de inclusão da pesquisa, resultando em uma amostra de 460 pacientes. Foram excluídos da planilha todos os demais atendimentos do ambulatório com outras finalidades e aqueles com dados incompletos. Não foi adotado grupo controle. Os pacientes foram alocados em grupos para fins estatísticos conforme faixa etária, sexo, resultados laboratoriais, diagnóstico encontrado na investigação, tratamento realizado durante o acompanhamento e desfechos identificados.

Os exames laboratoriais para investigação de trombofilias do HC-UFTM foram colhidos no serviço e encaminhados a laboratório externo de apoio localizado em Belo Horizonte. Os testes para presença do fator V de Leiden e da mutação G20210A da protrombina foram feitos por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) com amostra de sangue total em EDTA, enquanto os exames funcionais para atividade da proteína C, proteína S e antitrombina foram feitos por teste cromogênico automatizado em amostra de plasma em citrato. Os anticorpos anticardiolipina IgG e IgM e anti-β2-glicoproteína IgG e IgM foram feitos por imunoensaio enzimático em amostra de soro e o anticoagulante lúpico era feito em duas técnicas, uma por tempo de veneno de víbora de Russel diluído (DRVVT) e outra por tempo de tromboplastia parcial ativado com ativador sílica (S-TTPA), ambos em plasma em citrato.

Os dados coletados seguiram o modelo da ficha de dados disposta no Anexo 2, sendo então tabulados no programa Microsoft Excel, para então prosseguir com análise dos dados, através da confecção de tabelas, figuras e análise estatística, quando aplicável. A análise estatística descritiva foi realizada por meio dos softwares Jamovi e R Core Team utilizando medidas de tendência central, como frequência, média (desvio padrão), mediana (mínimo e

máximo) e intervalos de confiança de 95%. Quando pertinente, foram aplicados testes X^2 e teste exato de Fisher.

7. Resultados:

1. Descrição do perfil clínico e epidemiológico da população avaliada

Considerando o período entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, o ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas da UFTM realizou 28.938 atendimentos, os quais foram referentes a 6.032 pacientes. A partir da consulta em prontuários médicos, foram encontrados então 460 pacientes neste grupo que foram investigados e acompanhados por casos suspeitos ou confirmados de trombofilia, caracterizando assim o n da amostra.

O grupo de pacientes avaliado foi majoritariamente do sexo feminino, sendo um total de 334 mulheres (72,6%) e 126 homens (27,4%). A idade dos pacientes variou de 12 a 86 anos, com média de 41,6 anos, sendo 341 pacientes (74,1%) com idade até 50 anos, e 119 pacientes acima de 50 anos. Avaliando a ocorrência por idade, separadamente nos dois grupos, observamos que no sexo feminino a idade variou entre 15 e 86 anos, média de 39,5 anos; no sexo masculino a idade variou de 12 a 80, anos, média de 47,3 anos. A distribuição por idade, sexo, bem como as faixas etárias distribuídas segundo o sexo, pode ser vista na tabela 1 e figura 2.

Tabela 1: Distribuição da idade segundo o sexo dos 460 pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM com suspeita de trombofilia de 2015 a 2021

								Percentis		
	Sexo	**N**	**Média**	**Moda**	**Desvio-padrão**	**Mínimo**	**Máximo**	**25th**	**50th**	**75th**
Idade (Diagnóstico)	F	334	39.5	33.0	13.9	15	86	30.0	37.0	46.0
	M	126	47.3	37.0 [a]	14.4	12	80	37.0	48.0	56.0

[a] Existe mais de uma moda, apenas a primeira é apresentada

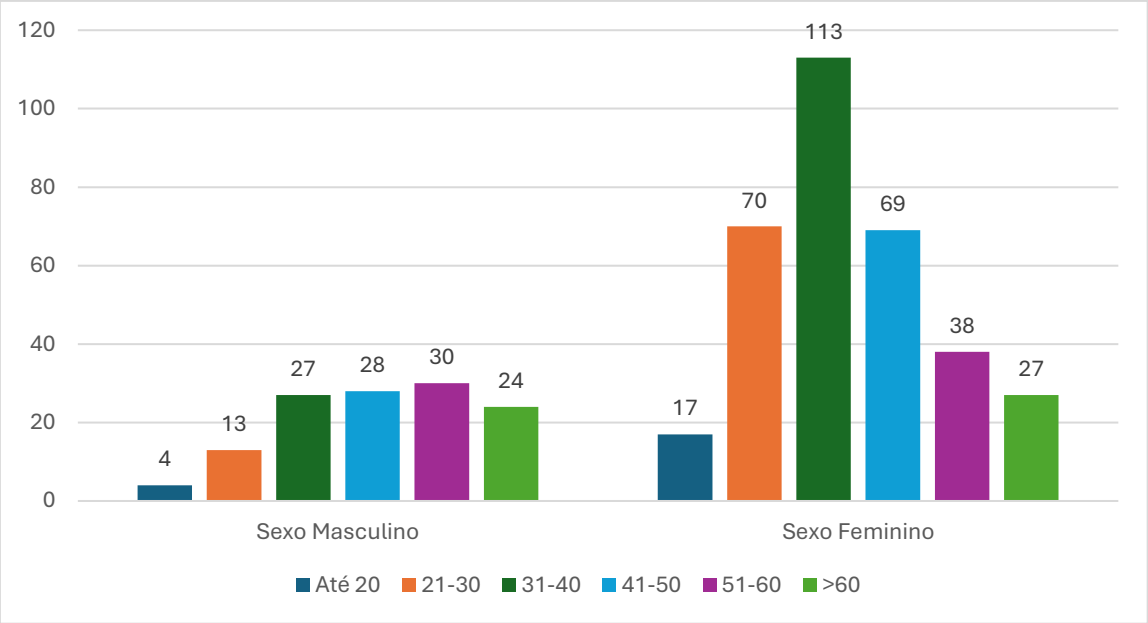


Figura 2: Distribuição por faixas etárias segundo o sexo dos 460 pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM para investigação de trombofilias

Entre as indicações que levaram ao encaminhamento dos pacientes ao ambulatório, destacaram-se a trombose venosa em paciente jovem, com 17,2% (79), o AVE isquêmico, com 15,4% (71), os casos de trombose de repetição e de sítio não usual, com 13,9% (64) e 12,8% (49) respectivamente. Os encaminhamentos obstétricos representaram 10,4% (48), que correspondem os casos de abortos em que foi indicada investigação complementar (Tabela 2).

Tabela 2: Frequências dos motivos dos encaminhamentos ambulatoriais entre os 460 pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM com suspeita de trombofilia de 2015 a 2021

Motivo do encaminhamento	**Número de pacientes**	**Percentual**
Trombose venosa em jovem	79	17,2%
AVE isquêmico	71	15,4%
Trombose de repetição	64	13,9%
Trombose de sítio não usual	49	12,8%
Obstétrico (Aborto)	48	10,4%
Tromboembolismo pulmonar	39	8,5%

Investigação familiar	26	5,7%
Trombose única	21	4,6%
Oclusão arterial periférica	19	4,1%
Infarto agudo do miocárdio	13	2,8%
Trombose extensa	3	0,7%
Miscelânea	4	0,9%
Motivo não especificado	14	3%

Ainda como característica epidemiológica da população estudada, foi avaliada a prevalência de fatores de risco cardiovascular. Identificou-se que a frequência de hipertensão arterial sistêmica entre os pacientes da amostra foi de 37,6% (173 pacientes), dislipidemia 27,2% (125), tabagismo 14,6% (67), diabetes *mellitus* 13,9% (64), obesidade e sobrepeso totalizaram 16,1% (74) e outras três comorbidades somaram 7,2% (Figura 3 e tabela 3). Do total de pacientes, 248 (53,9%) apresentaram ao menos um fator de risco cardiovascular e 256 (55,6%) apresentaram ao menos uma comorbidade identificada.

Quando consideramos apenas a população até 50 anos, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 29,6% (101 pacientes), diabetes mellitus 12,3% (42), dislipidemia 20,2% (69), tabagismo 14,07% (48) e obesidade e sobrepeso 15,2% (52).

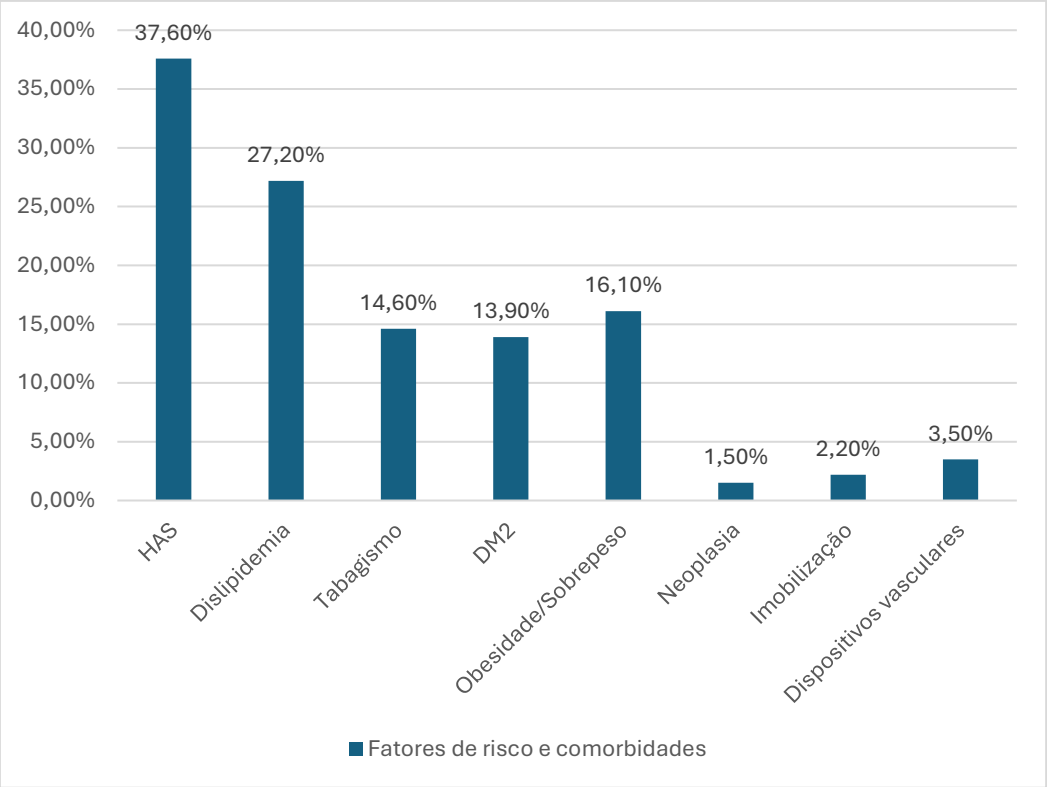


Figura 3: Prevalência de comorbidades como fatores de risco entre os 460 pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM com suspeita de trombofilia de 2015 a 2021

Tabela 3: Prevalência de comorbidades como fatores de risco entre os 460 pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM com suspeita de trombofilia de 2015 a 2021

Comorbidade	**Prevalência**
HAS	37,6% (173)
Dislipidemia	27,2% (125)
Tabagismo	14,6% (67)
DM2	13,9% (64)
Obesidade/Sobrepeso	16,1% (74)
Neoplasia	1,5% (7)
Imobilização	2,2% (10)
Dispositivos vasculares	3,5% (16)

Considerando a população do sexo feminino estudada, observou-se que 23,6% das mulheres avaliadas fizeram uso de anticoncepcional oral, em um total de 79 mulheres. Entre os fatores de risco identificados na população geral do estudo, destaca-se o diagnóstico de neoplasia, que foi identificado em sete indivíduos (1,5%), a ocorrência de imobilização em 10 indivíduos (2,2%) e a presença de dispositivos vasculares foi verificada em 16 pacientes (3,5%), conforme a figura 3.

Outro dado considerado foi o número de comorbidades nos grupos de pacientes com trombofilia confirmada e não confirmada, mas que não encontrou diferença significativa entre os dois grupos capaz de correlacionar com as comorbidades, conforme se verifica na figura 4, com p de 0,694 pelo teste X^2 com correção de continuidade e de 0,675 pelo teste exato de Fisher.

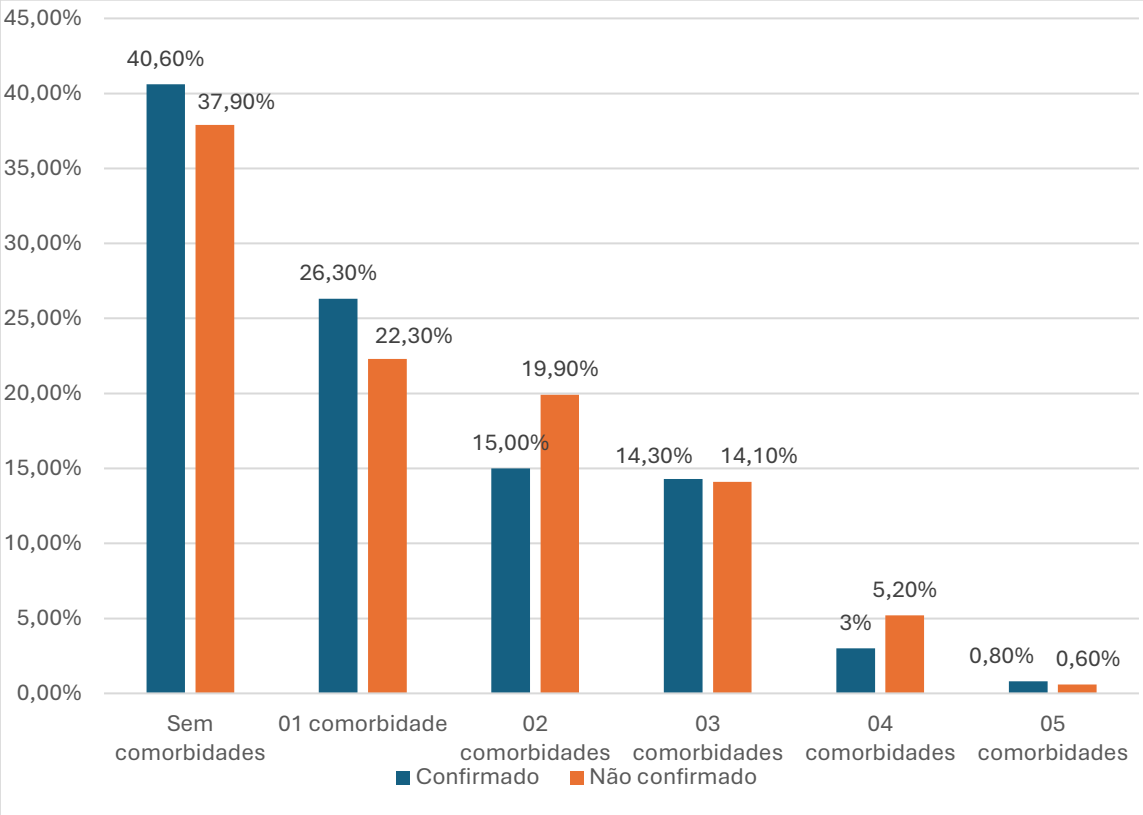


Figura 4: Relação entre o número de comorbidades encontradas nos grupos de pacientes com trombofilia confirmada e não confirmada entre pacientes atendidos em ambulatório de Hematologia da UFTM entre 2015 e 2021

7.2 Avaliação das trombofilias encontradas

Dos 460 pacientes avaliados, a confirmação do diagnóstico de trombofilia foi feita em 133 (28,9%) casos, enquanto se considerarmos apenas a população até 50 anos, a confirmação diagnóstica ocorreu em 93 casos (27,27%). As adquiridas foram as mais frequentes devido à

alta prevalência da SAF na população estudada, com 15,7% de forma isolada (71 casos) e representando 53,3% dos casos de trombofilia confirmada. A SAF apareceu também de forma combinada com outros diagnósticos em nove casos, totalizando 80 pacientes com diagnóstico confirmado (60,1%). Entre os anticorpos identificados, o mais prevalente foi o anticoagulante lúpico, presente em 42 dos 80 casos confirmados. A presença de anticorpos positivos, sem confirmação em segunda amostra ocorreu em 66 pacientes, conforme indicam a figura 5 e a tabela 4.

Já as trombofilias hereditárias responderam por 60 casos confirmados (13,04%) em um número de 57 pacientes, dos quais 48 apresentaram apenas uma trombofilia hereditária isolada (10,4%) e três pacientes tiveram diagnóstico de duas trombofilias hereditárias concomitantes. A mais prevalente deste grupo foi o fator V de Leiden, com 28 casos (6,1%), seguida pela mutação G20210A da protrombina, segunda mais frequente entre as hereditárias confirmadas, com 17 casos (3,7%). As deficiências dos anticoagulantes endógenos, que incluem proteína C, proteína S e antitrombina III, tiveram prevalências de 6,8% (9), 3,8% (5) e 0,8% (1), respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Prevalência das trombofilias confirmadas conforme resultados laboratoriais em ambulatório de Hematologia da UFTM entre 2015 e 2021

Trombofilia	**Diagnóstico confirmado**	**Prevalência do total**	**Prevalência entre confirmados**	**Média**	**Intervalo de confiança (95%)**	
Fator V de Leiden	28	6,1%	21,1%	0,06087	0,03894	0,08280
Mutação G20210A da Protrombina	17	3,7%	12,8%	0,03696	0,01965	0,05426
Deficiência da proteína C	9	2,0%	6,8%	0,01957	0,00686	0,03227
Deficiência da proteína S	5	1,1%	3,8%	0,01087	0,00136	0,02038
Deficiência da Antitrombina	1	0,2%	0,8%	0,00217	-0,00210	0,00645
SAF	80	17,4%	60,2%	0,17391	0,13915	0,20868

Hiper-homocisteinemia	4	0,9%	3,0%	0,00870	1,80e-4	0,01721
Policitemia vera	1	0,2%	0,8%	0,00217	-0,00210	0,00645
Diagnóstico sem confirmação	102	22,2%	Não se aplica	0,22174	0,18363	0,25984
Diagnóstico descartado	225	48,9%	Não se aplica	0,48913	0,44328	0,53498

Embora tenha sido identificada uma frequência mais elevada de exames alterados na população estudada, conforme a tabela 4, o diagnóstico efetivo apresentou uma prevalência mais baixa devido à não confirmação em segunda amostra, quando comparamos com os resultados da tabela 5, que considera apenas casos confirmados. A figura 5 também ilustra essa discrepância entre casos confirmados e o número total de pacientes com exames positivos nas testagens, que constam como diagnóstico presumido.

A prevalência aproximada entre os pacientes investigados da deficiência da proteína C foi de 2,0% (9 pacientes) de casos confirmados, mas foram encontrados 43 casos com exames alterados, dos quais 17 sem segunda amostra confirmatória. O mesmo ocorreu com a deficiência da proteína S, com confirmação em 1,1% (5 pacientes), mas 36 pacientes com exames alterados, dos quais 19 não realizaram a segunda amostra e com a deficiência da antitrombina, confirmada em apenas um caso (0,2%), mas com a alteração identificada em 18 pacientes, entre os quais em sete não foi feita a confirmação (Figura 6).

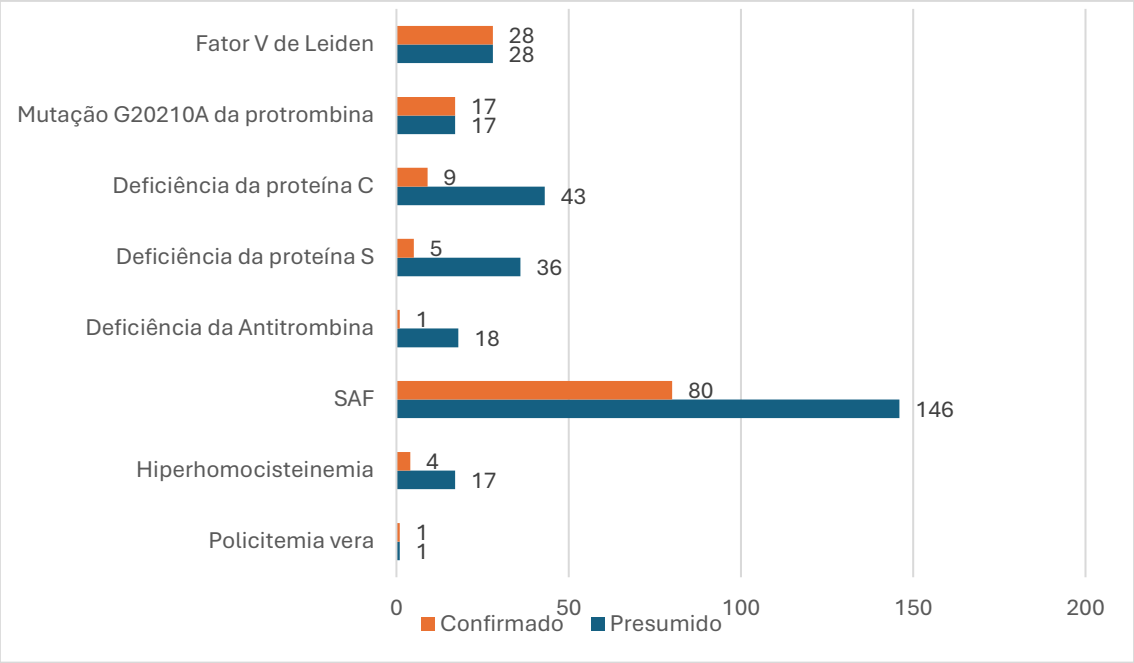


Figura 5: Comparação entre casos com diagnóstico presumido e confirmado de trombofilia no ambulatório de hematologia da UFTM entre 2015 e 2021

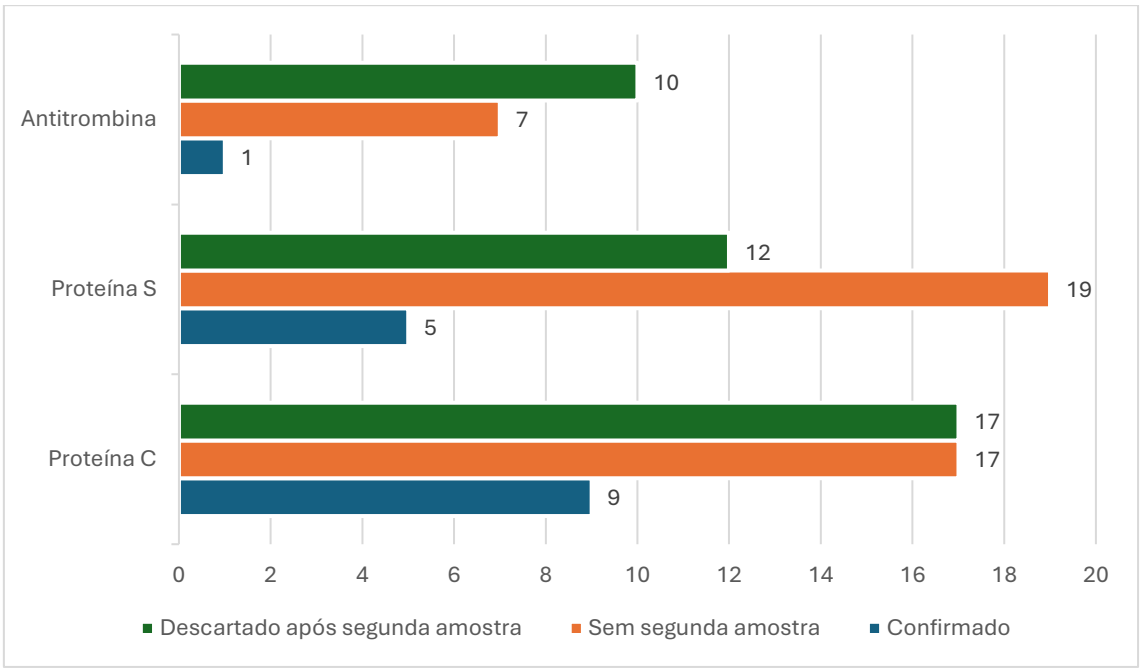


Figura 6: Distribuição dos casos com exames alterados para anticoagulantes endógenos considerando a confirmação em segunda amostra entre os pacientes testados para trombofilia entre 2015 e 2021 em Ambulatório de Hematologia da UFTM.

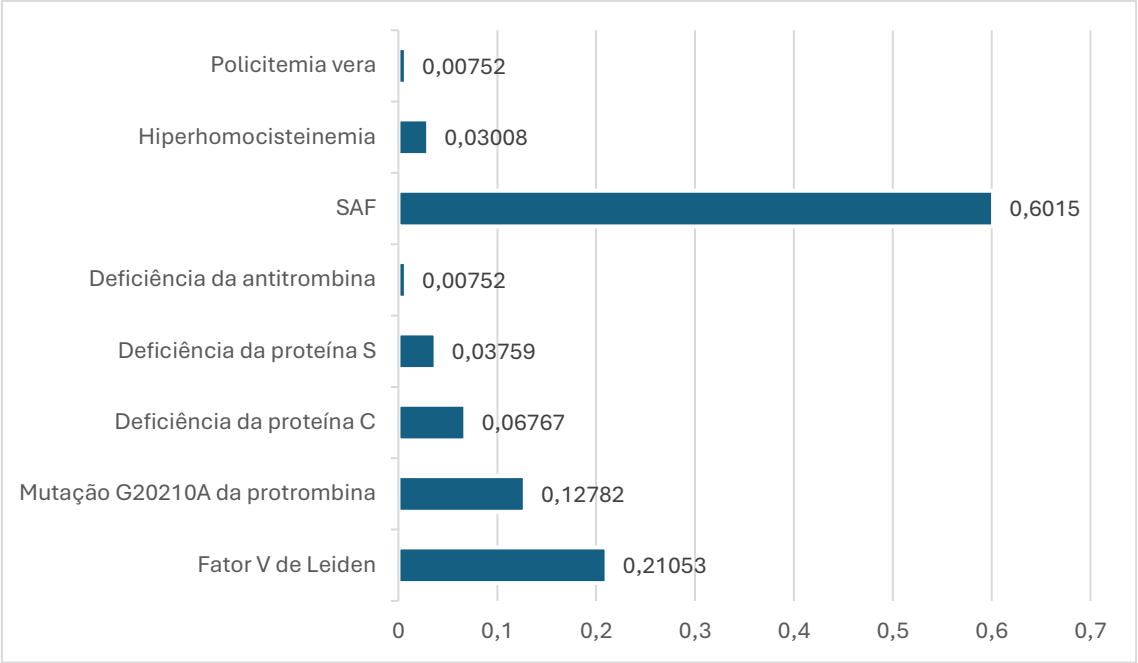


Figura 7: Distribuição de prevalência das trombofilias em pacientes com diagnóstico confirmado no ambulatório de hematologia da UFTM entre 2015 e 2021

Tabela 5: Distribuição das trombofilias encontradas entre os casos confirmados entre de trombofilias no ambulatório de hematologia da UFTM entre 2015 e 2021

Trombofilia	**Média**	**Intervalo de confiança de 95%**	
Fator V de Leiden	0,21053	0,14034	0,2507
Mutação G20210A da protrombina	0,12782	0,07033	0,1853
Deficiência da proteína C	0,06767	0,02442	0,1109
Deficiência da proteína S	0,03759	0,00484	0,0703
Deficiência da antitrombina	0,00752	-0,00735	0,0224
SAF	0,6015	0,51721	0,6858
Hiperhomocisteinemia	0,03008	6.69e-4	0,0595
Policitemia vera	0,00752	-0,00735	0,0224

7.3 Perspectiva em relação ao tratamento e desfechos

Quanto à medicação empregada no tratamento, 37,8% (174 pacientes) fizeram uso apenas de varfarina, 23% (106) fizeram uso apenas dos novos anticoagulantes orais e em 4,6%

(21) foi constatado troca da medicação. Dos novos anticoagulantes utilizados, o mais empregado foi a rivaroxabana, com 97 pacientes tratados. Em um grupo de 25 pacientes com evento trombótico não foi possível identificar o anticoagulante utilizado para o tratamento (figura 8).

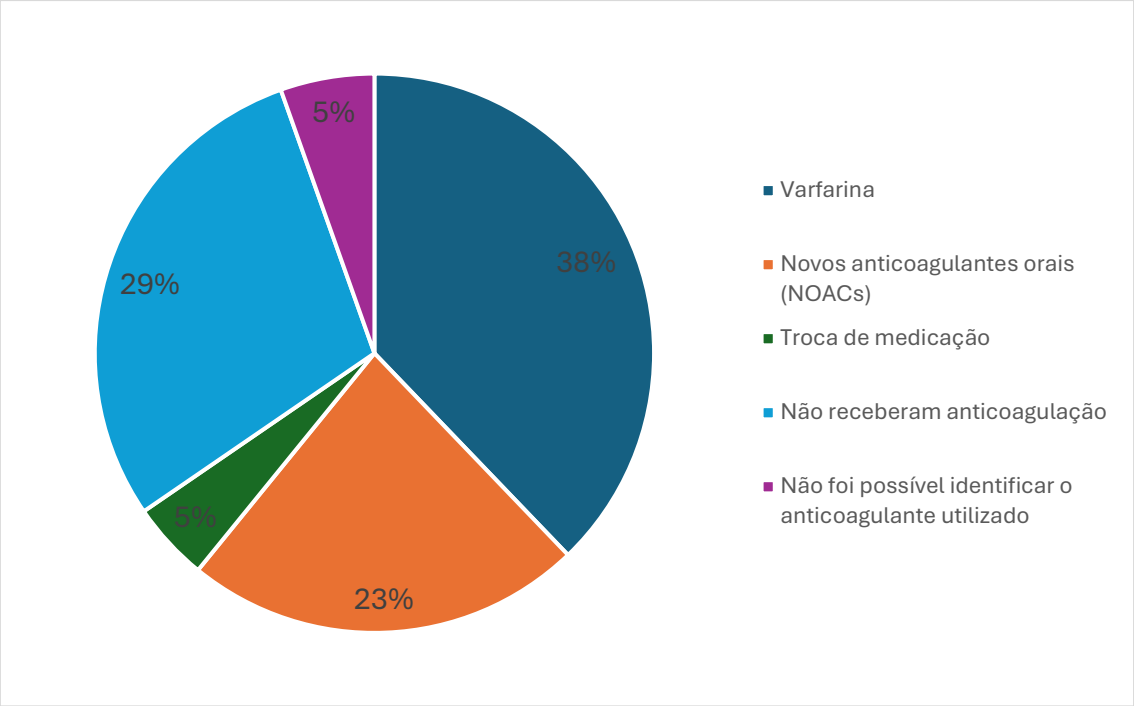


Figura 8: Distribuição dos anticoagulantes utilizados entre os pacientes investigados para trombofilias pelo ambulatório de hematologia entre 2015 e 2021

Entre os pacientes com eventos arteriais de AVE isquêmico e infarto agudo do miocárdio, que corresponde a 84 indivíduos, o uso o mais frequente foi de antiplaquetários, como AAS e clopidogrel, utilizados em 68 casos deste grupo.

Quanto ao seguimento dos pacientes, 339 (73,7%) dos 460 estudados receberam tratamento específico, dos quais 174 (51,3%) foram acompanhados por mais de 6 meses, 26 (7,7%) por até 6 meses e 139 (41%) perderam acompanhamento. Foram implantados também quatro filtros de veia cava por contraindicação a anticoagulação.

Os desfechos maiores identificados na revisão dos prontuários incluíram 13 casos de AVE isquêmico, nove casos de IAM, seis óbitos não relacionados, um óbito por sangramento e quatro óbitos relacionados a casos de trombose. Entre os desfechos menores, se destaca a recorrência de eventos trombóticos, que foi verificada em 41 pacientes. Entre os casos confirmados de trombofilia, foi identificado recorrência de eventos em 16 pacientes (12%).

8. Discussão

O conhecimento acerca das trombofilias aumentou de forma considerável nas últimas décadas, levando a uma melhor detecção e caracterização do risco associado de eventos trombóticos (KHIDER *et al*., 2022). A testagem é frequentemente realizada em pacientes após episódios de tromboembolismo, particularmente se são mais jovens, apresentam eventos recorrentes, após episódios de trombose em sítios não usuais ou em pacientes com história familiar positiva da doença (MIDDELDORP *et al*., 2023).

A avaliação epidemiológica do presente estudo confirmou o esperado em relação à população investigada, com maior frequência de investigações de trombofilia em pacientes do sexo feminino. Isso se justifica pela maior prevalência da síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) em mulheres, muito associada a complicações obstétricas, seguindo o padrão de outras doenças autoimunes, conforme indica estudo retrospectivo publicado em 2024 referente a bases de dados dos EUA, como Medicare e Medicaid que avaliou uma população de 1708 casos de SAF entre 2016 e 2019, dos quais 83% foram em pacientes do sexo feminino (KHELLAF, *et al*. 2024). Já as trombofilias hereditárias não apresentam esse padrão epidemiológico, pois são doenças autossômicas não relacionadas ao sexo, com prevalência semelhante. Assim, a amostra analisada apresenta uma prevalência alta da SAF, com parte das investigações solicitadas devido a complicações obstétricas.

Também conforme o esperado, foi verificada uma frequência mais elevada de investigações em pacientes jovens, conforme recomendam as diretrizes internacionais. Podem ser citados nesse contexto, as diretrizes francesas, que recomendam não realizar testagem para trombofilias de forma sistemática após um primeiro episódio de tromboembolismo, especialmente em pacientes acima dos 50 anos. Sugere-se que a testagem seja feita em pacientes com um primeiro episódio de TVP ou TEP em casos não provocados em pacientes com menos de 50 anos e com familiar de primeiro grau com história de trombose, também em pacientes com tromboembolismo recorrente (ao menos um episódio de TVP proximal ou TEP e ao menos um deles antes dos 50 anos) ou em pacientes com tromboembolismo não provocado em sítio atípico (KHIDER *et al*., 2022). Diferente do esperado, no entanto, o percentual de confirmação diagnóstica não foi maior na população mais jovem testada, com índice de confirmação semelhante na população até 50 anos quando comparado com a amostra total.

Em relação à frequência das motivações que levaram ao encaminhamento dos pacientes à hematologia, a causa mais prevalente foi a trombose venosa em paciente jovem. Destaca-se

também um percentual significativo de complicações obstétricas como motivação na amostra, de 10,4% da população estudada, pois pacientes com abortos de repetição devem ser investigados para SAF, principalmente quando associada a outras autoimunidades ou a eventos trombóticos. Em metanálise de 2021 que reuniu 89 estudos com um total de 30254 indivíduos, a presença de trombofilias hereditárias aumentou a incidência de perdas gestacionais em 2,44 vezes para o fator V de Leiden, 2,08 vezes para a mutação da protrombina e 3,45 vezes para a deficiência da proteína S. A associação não foi confirmada para a deficiência da proteína C e da antitrombina (ROSENDAHL; LINDQVIST, 2021).

Os fatores de risco cardiovascular identificados na população estudada também devem ser considerados, pois podem contribuir para a ocorrência de eventos tromboembólicos, principalmente arteriais, embora por outra fisiopatologia que não um estado de hipercoagulabilidade subjacente. São fatores que favorecem a ocorrência de doença aterosclerótica coronariana e cerebrovascular. Já a influência desses fatores sobre o tromboembolismo venoso é mais complexa, pois obesidade, tabagismo, síndrome metabólica, entre outros, podem contribuir para um estado pró-inflamatório e pró-trombótico sistêmico. Isso pode atuar como viés de atribuição, superestimando o papel das trombofilias como etiologia de eventos tromboembólicos (AGENO *et al.*, 2008).

Essa relação dos fatores de risco cardiovasculares já é descrita, conforme podemos verificar em metanálise de 2008 publicada por Ageno, *et al*. Até então, indicava-se apenas a obesidade como fator de risco menor para tromboembolismo, mas o estudo em questão demonstrou uma associação com os demais fatores, como hipertensão (OR, 1.51; 95% IC, 1.23 a 1.85), diabetes mellitus (OR, 1.42; 95% IC, 1.12 a 1.77), hipertrigliceridemia (elevação de 21.0 mg/dL com IC de 95% de 10.0 a 31.0) e deficiência de HDL (redução de 2,86 mg/dL com IC de 95% de −4.34 a −1.38). Os resultados referentes ao tabagismo e à hipercolesterolemia foram mais conflitantes enquanto a obesidade se confirmou como fator de risco conforme esperado (AGENO *et al.*, 2008).

Apesar de menos robusta do que os fatores de risco clássicos, como imobilização e neoplasias, a associação dos fatores de risco cardiovascular deve ser levada em consideração, principalmente devido à sua alta prevalência na população, conforme foi verificado também na amostra do presente estudo, onde a grande maioria dos pacientes teve, pelo menos uma comorbidade de risco cardiovascular identificado. Tais fatores podem coexistir e a associação

fisiopatológica se encontra principalmente relacionada ao estado inflamatório que ocorre nesses pacientes (AGENO *et al.*, 2008).

Essa avaliação foi reafirmada em artigos mais recentes como indica Pastori, et al, em revisão de 2023, que cita a classificação de fatores de risco da diretriz de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), colocando os fatores de risco cardiovascular como fatores de risco fracos para tromboembolismo. Ressalta também o papel do dano endotelial na cascata inflamatória associada aos eventos tromboembólicos, o que reforça o caráter multifatorial dos episódios de tromboembolismo, historicamente representado pela associação da tríade de Virchow, composta por estase, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade. Contudo, trata-se de um mecanismo com uma cascata de eventos complexa e frequentemente não é possível identificar uma causa (PASTORI *et al*., 2023).

A presença de fatores de risco clássicos para tromboembolismo foi menos prevalente na amostra, pois são condições que por si só já poderiam justificar a ocorrência de trombose e nesses casos não haveria indicação de proceder à investigação de trombofilias por se tratar de um caso com etiologia provável, como os pacientes com histórico de imobilização, neoplasia e presença de dispositivos vasculares. O dado referente à presença de dispositivos vasculares pode estar subestimado, considerando que muitas vezes não há menção da presença destes dispositivos nas evoluções ambulatoriais, como acessos venosos, marcapassos e próteses valvares.

A gestação é caracterizada pelo aumento da presença de fatores pró-coagulantes, resistência aumentada à proteína C ativada e queda dos fatores anticoagulantes, como o fator VIII e queda da atividade da proteína S. Esses fatores contribuem para um aumento da frequência de AVE durante a gestação e período pós-parto. As diretrizes recomendam anticoagulação plena para mulheres com condições de alto risco que indiquem anticoagulação mesmo fora da gestação, como pacientes com AVE prévio e trombofilia. Ainda no que se refere à saúde da mulher, o uso de contraceptivos hormonais contendo estrogênio em particular pode, por múltiplas vias, aumentar o estado de hipercoagulabilidade, o que concomitante à existência de uma trombofilia eleva o risco de eventos cerebrovasculares (SARFO *et al.*, 2020).

Entre os pacientes com trombose arterial, a investigação de trombofilias faz parte das diretrizes para investigação de AVE isquêmico antes dos 50 anos de idade, quando não se identifica uma etiologia evidente, como fibrilação atrial ou ateromatose carotídea e o evento é caracterizado como criptogênico. A decisão de avaliar trombofilias após episódio de AVE

isquêmico deve ser baseada na probabilidade pré-teste de apresentar a condição e se o diagnóstico vai mudar o manejo clínico e o prognóstico, podendo ser benéfico em populações específicas, por exemplo em evento cerebrovascular em população pediátrica ou em população mais jovem antes dos 50 anos. A investigação de forame oval patente também faz parte desse contexto, pois pode sugerir uma outra etiologia para eventos embólicos, principalmente se combinada a uma trombofilia. Se um mecanismo ligando um estado de hipercoagulabilidade à ocorrência de AVE for identificado, há evidência de se manter a anticoagulação como estratégia de prevenção secundária (SARFO *et al.*, 2020).

Outro aspecto relevante na população avaliada é a baixa adesão às recomendações das diretrizes, com apenas 31,5% dos casos em conformidade, o que leva a um baixo índice de confirmação diagnóstica, de apenas 28,9% dos pacientes avaliados (133 pacientes). O motivo, muitas vezes, seria a não realização de todos os exames indicados, a não realização de segunda amostra para as pesquisas que exigem tal confirmação, ou mesmo solicitação de exames em casos que não precisariam ser investigados, e pode ser um indício de testagem indiscriminada, que pode levar a diagnósticos frustros e sem impacto clínico.

Um exemplo de estudo retrospectivo que avaliou a adesão às diretrizes de investigação de trombofilias foi realizado no New York Presbiterian Weill Cornell Medicine, publicado em 2016 e com dados de agosto de 2010 a junho de 2013. O resultado demonstrou um N de 2081 pacientes avaliados, dos quais 13,8% apenas tiveram um diagnóstico positivo de trombofilia, sendo significativamente abaixo do esperado e abaixo do obtido na nossa amostra. Nesse mesmo estudo, 400 prontuários foram revisados para avaliar a adesão às diretrizes vigentes na época, dos quais 205 foram excluídos devido não apresentarem documentação que justificasse a testagem racional, a maioria por investigações no contexto de investigações de infertilidade, o que não era prática habitual da instituição. Restaram 195 prontuários para revisão, dos quais apenas 59 (30,2%) tiveram uma indicação adequada de testagem. Outro dado relevante é o baixo índice de exames confirmatórios realizado, de apenas 6% nos casos de deficiência da proteína C, 13% da proteína S, 4,6% para antitrombina e 17% para SAF (KWON; ROSHAL; DESANCHO, 2016).

A baixa adesão às diretrizes verificada no presente estudo e confirmada em avaliações prévias pela literatura em outros serviços indica a necessidade de ações no sentido de orientar melhor a condução dos casos de tromboembolismo quanto à investigação ou não de trombofilias. Nesse contexto, seria válido o desenvolvimento de uma educação médica

continuada com programas e cursos que levassem treinamento às diversas especialidades médicas, esclarecendo os critérios para a testagem conforme as diretrizes mais recentes. Isso poderia ser aplicado ao serviço da UFTM, mas também a outros que apresentassem as mesmas questões. Sugere-se também um maior controle da solicitação de tais exames pelo serviço, incentivando a busca pela avaliação da especialidade de Hematologia antes de solicitar a investigação.

A prevalência das trombofilias adquiridas (15,7%) foi maior que das hereditárias no estudo (10,4%), o que difere do esperado na literatura quando se refere à população geral com eventos tromboembólicos. Isso se justifica pelo percentual significativo de pacientes da amostra avaliada do sexo feminino encaminhado por intercorrências obstétricas como abortos de repetição, mas também devido a muitos casos não terem sido confirmados por segunda amostra, que limita o diagnóstico de condições como a deficiência dos anticoagulantes endógenos (proteína C, proteína S e antitrombina). Esse dado é compatível com estudo observacional realizado no norte da Índia, que identificou uma prevalência maior da SAF, de 25,8% e da hiperhomocisteinemia, com 30,4% em uma população de 112 mulheres com perdas gestacionais recorrentes, enquanto a deficiência da proteína C, por exemplo, apresentou prevalência de 5,35%, sendo a deficiência de anticoagulante endógeno mais frequente (MISHRA et al., 2021).

É importante ressaltar, que a testagem para avaliação de anticoagulantes endógenos e a dosagem de anticorpos para a SAF exige a suspensão da anticoagulação em uso, seja ela feita com anticoagulantes orais de ação direta, heparina ou varfarina. Isso muitas vezes não é feito pelo médico assistente considerando alto risco de eventos ou paciente ainda em tratamento, considerando risco-benefício. Em outros casos, não é realizado devido perda de seguimento do paciente, que também foi muito frequente, com 41% dos pacientes avaliados no presente estudo.

Entre as trombofilias hereditárias, os resultados de prevalência encontrados estão de acordo com a literatura, que coloca mutações como o fator V de Leiden e a mutação da protrombina como mais frequentes em pacientes com tromboembolismo, seguida pela deficiência dos anticoagulantes endógenos. Artigo publicado na Itália em 2015 sugere uma prevalência de 5% do fator V de Leiden na população geral e de cerca de 20% entre os pacientes com tromboembolismo, 2% da mutação G20210A da protrombina na população geral e 6% entre pacientes com tromboembolismo, já a deficiências da proteína C, proteína S e antitrombina teriam prevalências de 0,2 a 0,4%, 0,03 a 0,1% e 0,02 a 0,2% na população geral

respectivamente, e 3%, 2% e 1% na população de pacientes com tromboembolismo. No caso, as mutações do fator V de Leiden e da protrombina foram identificadas em heterozigose com muito maior frequência, sendo raras em homozigose (MANNUCCI; FRANCHINI, 2015).

As recomendações mais recentes para a testagem das trombofilias são feitas pela diretriz da American Society of Hematology de 2023, que ressaltam o papel limitado do diagnóstico das trombofilias sobre a conduta nos casos de tromboembolismo, devendo-se valorizar a clínica e a característica de cada evento trombótico antes da testagem, sendo a maior parte das recomendações consideradas condicionais e com menor grau de evidência (MIDDLEDORP et al., 2023).

Entre os pacientes com tromboembolismo sintomático, a ASH recomenda a testagem em pacientes com tromboembolismo provocado por fator de risco maior transitório não cirúrgico para definição do tempo de anticoagulação, o que ainda é controverso. Também recomenda a testagem dos casos provados por gestação, puerpério e uso de contraceptivos ou terapia de reposição hormonal. Ressalta também a indicação de testar os pacientes com trombose de sítios não usuais, como a trombose venosa cerebral e a trombose esplâncnica quando há possibilidade de suspensão do anticoagulante (MIDDLEDORP et al., 2023).

Já para os indivíduos assintomáticos com história familiar, o guideline indica a testagem seletiva para as trombofilias hereditárias de maior risco, como as deficiências de proteína C, S e antitrombina, e as mutações do fator V de Leiden e da protrombina em casos homozigotos. Isso também deve ser considerado em mulheres planejando gestação, profilaxia anteparto e pós-parto e pacientes com neoplasias de baixo a intermediário risco para definição da estratégia de tromboprofilaxia (MIDDLEDORP et al., 2023).

Uma observação quanto à trombose venosa de repetição isoladamente, é que não seria necessário a testagem, pois por si só a ocorrência de eventos tromboembólicos recorrentes já é uma indicação de anticoagulação prolongada, tornando a investigação desnecessária, o que implicaria em uma redução importante dos casos testados no ambulatório de hematologia do serviço avaliado. O guideline de tromboembolismo pulmonar da European Society of Cardiology de 2019 também é citado na diretriz, recomendando que a testagem deve ser feita em pacientes jovens abaixo dos 50 anos com evento tromboembólico não provocado, especialmente se houver história familiar significativa (MIDDLEDORP et al., 2023).

O tratamento dos casos de tromboembolismo sofreu grandes mudanças nos últimos 15 anos com o uso dos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), que apresentam dois mecanismos possíveis, a inibição direta da trombina, representada pela dabigatrana, e a inibição do fator Xa, representada por rivaroxabana, apixabana e edoxabana. Essas medicações demonstraram não inferioridade quando comparadas ao uso da varfarina, um inibidor da vitamina K, além de reduzirem riscos de sangramentos maiores e não precisarem de monitoramento laboratorial constante, tornando-se primeira escolha em diversas indicações de anticoagulação, inclusive para tromboembolismo e sendo seguros no contexto da maior parte das trombofilias avaliadas no presente estudo (KHIDER; GENDRON; MAUGE, 2022).

Ainda restam, no entanto, ressalvas quanto à eficácia dos DOACs no tratamento de pacientes com trombofilias severas, com risco mais elevado de eventos, como a SAF triplo positiva e deficiências severas da proteína C, proteína S e antitrombina, ou mesmo das mutações do fator V de Leiden e da protrombina quando em homozigose, exigindo maior cautela no uso dessas medicações e uma preferência pela varfarina. Essas condições são raras e pouco representadas nas populações estudadas (KHIDER; GENDRON; MAUGE, 2022). O presente estudo, por exemplo, identificou apenas 3 casos de SAF triplo positiva, não permitindo inferir dados quanto a prognóstico e tratamento.

Em 2020, a Sociedade Britânica de Hematologia publicou adendo às suas diretrizes de investigação e manejo da SAF no qual ressalta um aumento de quatro vezes no risco de trombose recorrente, além de um aumento do risco também em pacientes com trombose arterial prévia que estavam em uso de DOACs. Diante disso, a orientação adotada foi de recomendar o uso de antagonistas de vitamina K e não recomendar o uso de DOACs em pacientes com SAF triplo positiva ou em pacientes com SAF e histórico de trombose arterial prévia. Quanto a pacientes que não apresentam SAF triplo positiva e nem histórico de trombose arterial, a diretriz não encontrou respaldo para uma recomendação forte, mas optou por indicar que se o paciente já estiver em uso de DOAC, este pode ser mantido caso não haja recorrência de evento e individualização da conduta, mas em caso de início de anticoagulação, deve-se preferir o uso da varfarina (ARACHCHILLAGE et al., 2020).

A eficácia e segurança dos DOACs no tratamento de pacientes com SAF foi avaliada em revisão sistemática e metanálise publicada em 2023 pelo Journal of the American College of Cardiology com dados de 253 estudos, incluindo 4 ensaios clínicos randomizados com 472 pacientes alocados, apresentando resultados que indicaram que o uso de DOACs comparado

com a varfarina foi associado com aumento das chances de eventos arteriais (OR: 5.43; 95% CI: 1.87-15.75; P < 0.001, I2 ¼ 0%), especialmente acidente vascular encefálico e de desfechos compostos incluindo eventos arteriais, enquanto eventos de tromboembolismo venoso e sangramento não apresentaram diferença significativa. A análise de subgrupos indicou 249 indivíduos com SAF triplo positiva e 93 com outras combinações de anticorpos, mas o resultado se manteve em ambos os subgrupos (KHAIRANI et al., 2023).

Um estudo de coorte prospectivo publicado pela American Heart Association em 2020 avaliou pacientes referenciados para hospital em Pádua, na Itália, entre 2012 e 2019, demonstrando resultados promissores de segurança na anticoagulação de pacientes com trombofilias hereditárias com uso de DOACs, com eficácia semelhante à varfarina e à heparina, mesmo em pacientes com trombofilias severas, embora com baixa representação na amostra avaliada (CAMPELLO et al., 2021).

O presente estudo encontrou um percentual de 23% de pacientes tratados com DOACs, mas em um dado que hoje provavelmente seria maior, devido à maior facilidade de acesso a essas medicações, que na época apresentavam um custo elevado e não eram distribuídas pelo serviço público, com acesso limitado à população. Tais medicações já são primeira escolha para diversas indicações de anticoagulação, como fibrilação atrial e tromboembolismo, sendo contraindicado seu uso em pacientes com próteses metálicas, fibrilação atrial valvar em pacientes com estenose mitral e nas trombofilias mais severas.

A escolha do anticoagulante deve, portanto, levar em consideração a indicação prévia do paciente antes da investigação de trombofilias e, caso sejam identificadas condições de maior risco como a SAF, deve-se optar pela varfarina, que permite um ajuste inclusive da faixa de INR adotada como terapêutica em pacientes com recorrência de evento. Outra decisão influenciada pela investigação de trombofilias é o tempo de anticoagulação, pois adota-se um tempo mínimo de 6 meses para eventos trombóticos isolados, mas que pode ser prolongado caso o paciente apresente condições de alto risco ou recorrência do evento. Em circunstâncias nas quais o paciente já teria indicação de anticoagulação por tempo indeterminado, como fibrilação atrial e profilaxia secundária de AVE, a testagem para trombofilias não se justifica por não alterar a recomendação.

Os dados avaliados no presente estudo indicam muitos pacientes com perda de acompanhamento, com 41% dos casos tratados, o que é bastante preocupante, considerando as implicações a longo prazo da anticoagulação, principalmente quando é feita a escolha pela

varfarina. É um diagnóstico que deve motivar a busca por um controle maior do acompanhamento da anticoagulação no serviço da UFTM, com consultas mais próximas e maior esclarecimento da população em atendimento.

Em relação ao protocolo institucional para investigação de trombofilias do HC-UFTM publicado em 2025, verifica-se uma abordagem mais abrangente, que inclui os fatores VIII e IX, TP, TTPa, fibrinogênio, tempo de trombina, homocisteína sérica e pesquisas de clones de HPN e da mutação V617F do gene JAK2, o que não é contemplado pelas diretrizes atuais. Inclui também indicações adicionais de testagem, como necrose cutânea induzida por varfarina, presença de preditores de recorrência e púrpura neonatal fulminante. A modificação do protocolo com a restrição dos exames a serem pedidos e a adequação das indicações de testagem apenas ao que é contemplado na diretriz mais atual da Sociedade Americana de Hematologia tornaria a aplicação mais simples e reduziria os custos para o sistema de saúde.

As limitações deste estudo são características de um estudo retrospectivo, com poder limitado em identificar eventos adversos e desfechos, pois muitas vezes não seriam registrados em prontuário, sendo frequentes os registros incompletos ou com poucos dados. Também não apresenta poder de alterar condutas acerca da escolha dos anticoagulantes ou tempo de tratamento, já que não propõe uma intervenção e não apresenta grupo controle, mas atingiu o objetivo de identificar lacunas do serviço avaliado que são compatíveis com o que ocorre na prática médica em outros hospitais.

9. Conclusão:

O presente estudo foi capaz de avaliar o perfil clínico dos pacientes que foram investigados e acompanhados para trombofilias no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas da UFTM, caracterizando uma amostra com predominância do sexo feminino, o que se explicou pelo grande número de encaminhamentos obstétricos e pela elevada prevalência de SAF na população estudada. Um fator de viés importante também verificado foi a alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares na população estudada, que pode também explicar a ocorrência de diversos eventos tromboembólicos, principalmente arteriais.

Foram identificadas falhas relacionadas a testagem indiscriminada e frequente perda de acompanhamento dos casos, com baixa adesão às diretrizes vigentes para investigação. Sugere-se então a aplicação de medidas de educação médica continuada que permitam a melhor aplicação das diretrizes mais atuais pelos profissionais do serviço, com a ampla divulgação e adequação do protocolo institucional, buscando sempre a participação da especialidade de Hematologia, o que pode reduzir custos para o sistema público e otimizar os diagnósticos realizados.

O baixo índice de confirmação diagnóstica de trombofilias, principalmente as que exigiam segunda testagem se deve à dificuldade de conduzir tais investigações em relação à suspensão da anticoagulação, mas também à perda de seguimento dos pacientes. Isso também cria uma limitação estatística e clínica para a condução dos casos, que poderia eventualmente ser corrigida em novos estudos prospectivos, como coortes e ensaios clínicos, que teriam um controle mais rígido da população estudada, com dados mais precisos sobre desfechos e tratamento indicado.

Em relação ao tratamento, foi identificada uma tendência crescente do uso de anticoagulantes de ação direta no tratamento do tromboembolismo e em pacientes com trombofilias, mas não foi possível reunir dados que corroborassem o uso desses anticoagulantes em uma população com trombofilias mais severas, que tiveram baixa representação na população avaliada, conforme a prevalência habitual dessas doenças.

Os resultados encontrados foram condizentes com estudos prévios conforme verificado na literatura e contribuem com a proposta de novas abordagens das trombofilias no nosso serviço com o desenvolvimento de novos estudos e métodos de aplicação das diretrizes

vigentes. Isso pode se aplicar tanto à UFTM, como a outros hospitais que enfrentem condições semelhantes.

10. Referências bibliográficas:

1. AGENO, W. et al. Risk factors for venous thromboembolism. **Circulation**, Dallas, v. 117, n. 1, p. 93–102, 2008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204. Acesso em: 1 maio 2025.
2. ARACHCHILLAGE, D. R. J.; GOMEZ, K.; ALIKHAN, R.; ANDERSON, J. A. M.; LESTER, W.; LAFFAN, M. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid Syndrome, 2012: Use of Direct Acting Oral Anticoagulants. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 189, n. 2, p. 212–215, 2020. DOI: 10.1111/bjh.16308. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16308. Acesso em: 18 maio 2025.
3. ARACHCHILLAGE, D. J.; MACKILLOP, L.; CHANDRATHEVA, A.; MOTAWANI, J.; MACCALLUM, P.; LAFFAN, M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 198, n. 3, p. 443–458, ago. 2022. DOI: 10.1111/bjh.18239. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18239. Acesso em: 18 maio 2025.
4. BAGOT, C. N.; ARYA, R. Virchow and his triad: a question of attribution. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 143, n. 2, p. 180–190, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x. Acesso em: 15 jun. 2025.
5. BAKER, P.; PLATTON, S.; GIBSON, C.; GRAY, E.; JENNINGS, I.; MURPHY, P.; LAFFAN, M.; et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 191, n. 3, p. 347–362, nov. 2020. DOI: 10.1111/bjh.16776.
6. **BRASIL. Ministério da Saúde.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_pcdt_prevencao_de_tromboembolismo_gestantes.pdf
7. CAMPELLO, E.; SPIEZIA, L.; SIMION, C.; TORMENE, D.; CAMPORESE, G.; DALLA VALLE, F.; PORETTO, A.; BULATO, C.; GAVASSO, S.; RADU, C. M.;

SIMIONI, P. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: A prospective cohort study. **Journal of the American Heart Association**, [S.l.], v. 10, n. 6, p. e018917, 2021. DOI: 10.1161/JAHA.120.018917. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.018917. Acesso em: 18 maio 2025.

8. COLUCCI, G.; TSAKIRIS, D. A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 49, p. 618-629, mai. 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
9. CONNORS, J. M. Trombophilia Testing and Venous Thrombosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, EUA, v. 377, n. 12, p. 1177-1187, set. 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1700365.
10. DAUTAJ, A.; KRASI, G.; BUSHATI, V.; PRECONE, V.; GHEZA, M.; FIORETTI, et al. Hereditary thrombophilia. **Acta Biomedica**, Parma, Itália, v. 90, supl. 10, p. 44-46, set. 2019.
11. **Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares**. Protocolo HC-UFTM/EBSERH. Investigação Laboratorial de Trombofilias Primárias. Uberaba: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, versão 1, 23 set. 2025. Código PRT.HC-UFTM-UHHO.006. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/protocolos-assistenciais/PRT.HCUFTMUHHO.006InvestigacaoLaboratorialdeTrombofiliasPrimarias.pdf
12. GARCIA, A. A.; FRANCO, R. F. Trombofilias adquiridas. **Medicina** (Ribeirão Preto), [S.l.], v. 34, n. 3/4, p. 258-268, 2001.
13. GUPTA, A.; PATIBANDLA, S. Protein C Deficiency. **StatPearls**, Treasure Island, EUA, jan. 2021.
14. GUPTA, A.; TUN, A. M.; GUPTA, K.; TUMA, F. Protein S Deficiency. **StatPearls**, Treasure Island, EUA, jan. 2021.
15. HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [S.l.], v. 16, n. 1–2, p. 17–20, ago.–out. 2003. DOI: 10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28. Acesso em: 16 jun. 2025.
16. KHAIRANI, C. D.; BEJJANI, A.; PIAZZA, G.; JIMENEZ, D.; MONREAL, M.; CHATTERJEE, S.; et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials.

Journal of the American College of Cardiology, [S.l.], v. 81, n. 1, p. 16–30, 2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.008. Disponível em: https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.10.008. Acesso em: 18 maio 2025.

17. KHELLAF, M.; MEISNER, P.; SARNO, M.; ZAREMBA, P.; JEDRZEJCZYK, A.; SCOWCROFT, A. Incidence and prevalence of antiphospholipid syndrome (APS) in the USA (2016–2019): a retrospective database study. **BMJ Open**, [S.l.], v. 14, n. 12, p. e084563, 2024. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-084563. Disponível em: https://bmjopen.bmj.com/content/14/12/e084563. Acesso em: 18 maio 2025.

18. KHIDER, L.; GENDRON, N.; MAUGE, L. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Inherited Thrombophilia: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 1821, 2022. DOI: 10.3390/ijms23031821. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1821. Acesso em: 18 maio 2025.

19. KOVÁCS, E.; BERECZKY, Z.; KERÉNYI, A.; LACZIK, R.; NAGY, V.; KOVÁCS, D. Á.; KOVÁCS, S.; PARAGH, G. Clinical investigation of hereditary and acquired thrombophilic factors in patients with venous and arterial thromboembolism. **International Journal of General Medicine**, [S.l.], v. 16, p. 5425–5437, 2023. DOI: 10.2147/IJGM.S412551. Disponível em: https://www.dovepress.com/clinical-investigation-of-hereditary-and-acquired-thrombophilic-factor-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM. Acesso em: 18 maio 2025.

20. KWON, A. J.; ROSHAL, M.; DESANCHO, M. T. Clinical adherence to thrombophilia screening guidelines at a major tertiary care hospital. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Hoboken, v. 14, n. 5, p. 943–948, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jth.13284. Acesso em: 17 maio 2025.

21. MANNUCCI, P. M.; FRANCHINI, M. Classic thrombophilic gene variants. **Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 114, n. 5, p. 885–889, 2015. DOI: 10.1160/TH15-02-0141. Acesso em: 17 maio 2025.

22. MIDDELDORP, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. **Hematology American Society Hematology Education Program**, Washington, EUA, v. 2016, ed. 1, p. 1-9, dez. 2016.

23. MIDDELDORP, S. et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. **Blood Advances**, [S.l.], v. 7, n. 22, p. 7101–7138, 28 nov. 2023. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010177. Disponível em:

https://ashpublications.org/bloodadvances/article/7/22/7101/495845. Acesso em: 18 maio 2025.

24. MISHRA, P.; SINGH, K.; TYAGI, S.; JUNEJA, R.; MAHAPATRA, M. Inherited and acquired thrombophilia in women of Indian ethnicity with recurrent pregnancy loss: An observational study from North India. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 64, n. 4, p. 741–745, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_1317_20. Acesso em: 17 maio 2025.

25. NYGAARD, K. K.; BROWN, G. E. Essential thrombophilia: report of five cases. **Archives of Internal Medicine** (Chicago), v. 59, n. 1, p. 82–106, jan. 1937. DOI: 10.1001/archinte.1937.00170170088006.

26. ONG, J.; BENNETT, A. A review of laboratory considerations in thrombophilia testing. **Pathology**, [S.l.], v. 54, n. 7, p. 835–841, dez. 2022. DOI: 10.1016/j.pathol.2022.09.001. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031302522002604. Acesso em: 18 maio 2025.

27. ORTEL, T. L.; NEUMANN, I.; AGENO, W.; BEYTH, R.; CLARK, N. P.; CUKER, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Blood Advances**, Washington, EUA, v. 4, ed. 19, p. 4693-4738, out. 2020.

28. PASTORI, D. et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 4, p. 3169, 2023. DOI: 10.3390/ijms24043169. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3169. Acesso em: 1 maio 2025.

29. POUDEL, S.; ZEB, M.; KONDAPANENI, V.; GUTLAPALLI, S. D.; CHOUDHARI, J.; SODIYA, O. T.; et al. Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. **Cureus**, São Francisco, EUA, v. 12, n. 12, dez. 2020.

30. QUENBY, S.; BOOTH, K.; HILLER, L.; COOMARASAMY, A.; DE JONG, P. G.; HAMULYÁK, E. N.; SCHERES, L. J.; VAN HAAPS, T. F.; EWINGTON, L.; TEWARY, S.; GODDIJN, M.; MIDDELDORP, S. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, [S.l.], v. 402, n. 10395, p. 54–61, 1 jul. 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1. Disponível em:

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00693-1/fulltext. Acesso em: 18 maio 2025.

31. ROSENDAHL, H.; LINDQVIST, P. G. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [S.l.], v. 27, n. 6, p. 841–856, 2021. DOI: 10.1093/humupd/dmaa056. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575779/. Acesso em: 11 maio 2025.

32. SACHS, U. J.; KIRSCH-ALTENA, A.; MÜLLER, J. Markers of Hereditary Thrombophilia with Unclear Significance. **Hämostaseologie**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 370–380, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1757562. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1757562. Acesso em: 18 maio 2025.

33. SARFO, F. S. et al. Stroke in young adults: Current trends, opportunities for prevention and pathways forward. **Stroke**, [S.l.], v. 51, n. 11, p. 3298–3306, 2020. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032360. Disponível em: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360. Acesso em: 11 maio 2025.

34. SENST, B.; TADI, P.; GOYAL, A.; et al. Hypercoagulability. **StatPearls**, Treasure Island, EUA, jan. 2021.

35. STEVENS, S. M. et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 41, p. 154-164, 2016. Disponível em: DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1.

36. VAN COTT, E. M.; KHOR, B.; ZEHNDER, J. L. Factor V Leiden. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 46-49, jan. 2016.

11. Anexo I: PARECER DE APROVAÇÃO NO CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - HC/UFTM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil clínico e laboratorial de pacientes submetidos a investigação de trombofilias hereditárias e adquiridas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Pesquisador: Helio Moraes de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60006322.1.0000.8667

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.534.048

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1967546.pdf	15/07/2022 11:39:28		Aceito
Outros	TermoDeCienciaEAutorizacaoDasChefias.pdf	15/07/2022 11:38:44	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Outros	RespostasAsRecomendacoesDoCEP.pdf	15/07/2022 11:34:31	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeDispensaDoTCLE.pdf	24/06/2022 14:21:16	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuraDaPesquisa.docx	21/06/2022 14:31:34	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	21/06/2022 14:30:45	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Outros	AnuenciaDaGEP.pdf	15/06/2022 15:45:44	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Outros	CheckListDocumental.pdf	15/06/2022 15:42:57	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Outros	CheckListDoProjetoDePesquisa.pdf	15/06/2022 15:42:24	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDeCompromissoDoPesquisador.pdf	15/06/2022 15:40:15	MICHEL HAMUI SALLUM	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

12. Anexo II:

Formulário de Dados

Identificação:

Nome_____ RG Hospitalar_____

Sexo_____ Idade no diagnóstico_____ Data de Nascimento_____

Dados clínicos e epidemiológicos:

1- Motivo do encaminhamento:_____

I- Trombose	**II-** Indicação obstétrica	**III-** Outros: _____

2- Local da trombose:_____

I- Arterial_____ Sítio:_____

II- Venosa profunda_____ Sítio:_____

III- Venosa superficial_____ Sítio:_____

IV- Intracardíaca_____ Sítio:_____

3- Tipo de trombose:_____

I. Provocada	**II.** Não provocada

4- Número de eventos trombóticos:_____

I. 1	**II.** 2	**III.** 3	**IV.** > 3

5- Familiar com diagnóstico de trombofilia após investigação:

I. Pais	**II.** Irmãos	**III.** Outros:_____

6- Presença de fatores de risco:

I. Sobrepeso/Obesidade	**II.** Imobilização: **1.** Transitória **2.** Permanente	**III.** Neoplasia em atividade
IV. Dispositivo vascular permanente	**V.** Medicamentos: _____ _____	**VI.** Anticoncepcional: **1.** Estrógeno **2.** Progesterona **3.** Combinado
VII. Tabagismo atual	**VIII.** Uso de drogas	**IX.** Outros:_____

7- Exames laboratoriais propostos e resultados:

Exame	**Resultado**
a. Pesquisa do Fator V de Leiden	
b. Pesquisa da mutação G20210A	
c. Atividade da proteína C da anticoagulação	
d. Atividade da proteína S da anticoagulação	
e. Atividade da antitrombina	

f. Pesquisa de síndrome do anticorpo antifosfolípide **I.** Anticoagulante lúpico **II.** Anticardiolipina IgG **III.** Anticardiolipina IgM **IV.** Anti-β2-Glicoproteína-1 IgG **V.** Anti-β2-Glicoproteína-1 IgM	
g. Dosagem sérica de homocisteína	
h. Atividade do fator VIII da coagulação	
i. Atividade do fator IX da coagulação	
j. Tempo de trombina	
k. Dosagem sérica de fibrinogênio	
l. Tempo de atividade da protrombina (TAP)	
m. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	
n. Pesquisa da mutação V617F do gene JAK2	

8- Trombofilias pesquisadas – Diagnósticos encontrados:_____

a. Fator V de Leiden **I-** Homozigoto **II-** Heterozigoto	**b.** Mutação do gene da protrombina **I-** Homozigoto **II-** Heterozigoto	**c.** Deficiência da proteína S	**d.** Deficiência da proteína C
e. Deficiência da antitrombina	**f.** SAF **I-** 01 marcador **II-** Dupla positividade **III-** Tripla positividade	**g.** Hiper-homocisteinemia	**h.** Fator VIII elevado
i. Fator IX elevado	**j.** Disfibrinogenemia	**k.** Gene JAK-2 mutado	**l.** Distúrbios combinados

9- Tratamento proposto – O caso é confirmado? _____

a. Heparina de baixo peso molecular **I.** Enoxaparina **II.** Dalteparina **III.** Nadroparina
b. Anticoagulantes de ação direta (DOACs) **I.** Dabigratana **II.** Rivaroxabana **III.** Apixabana **IV.** Edoxabana
c. Antagonista da vitamina K – Warfarin – Alvo terapêutico: **I.** INR de 2 – 3 **II.** INR de 2,5 – 3,5

III. Paciente se manteve fora do alvo terapêutico **IV.** Outros alvos terapêuticos
d. Antiplaquetários **I.** AAS **II.** Clopidogrel **III.** Prasugrel **IV.** Ticagrelor
e. Filtro de veia cava

10- Tempo de tratamento:_____

a. Contínuo	**b.** 3 meses	**c.** 3 a 6 meses	**d.** 6 a 12 meses

11- Desfechos secundários durante o tratamento:

a. Recorrência do evento	**b.** TVP em membros	**c.** TEP
d. AVE isquêmico	**e.** Trombose venosa cerebral	**f.** IAM
g. DAOC	**h.** Trombose superficial	**i.** TVP em outros sítios
j. PCR	**k.** Óbito	**l.** Outros