

INDICAÇÕES ATUAIS DA PESQUISA DE TROMBOFILIA

1. RESUMO

Introdução: A trombofilia é definida como a tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou da fibrinólise, que levam a um estado pró-trombótico. **Metodologia:** realizar, por meio de uma revisão sistemática, uma análise sobre as indicações atuais para a pesquisa de trombofilias, evitando um rastreamento excessivo em pacientes não indicados. **Resultados:** com base na análise dos artigos, busca-se complementar as indicações atuais de pesquisa das trombofilias, visando o diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento adequado para cada mecanismo da doença. **Discussão:** contrapor os artigos quanto ao objetivo do rastreamento das trombofilias, evitando um rastreamento excessivo ou inapropriado, pois o mesmo pode ser mais lesivo do que benéfico para o paciente. **Conclusão:** enfatizar a relevância do rastreamento para a aquisição e interação entre os diversos fatores de risco para trombofilias, que constitui um campo de especial relevância. A abordagem diagnóstica detalhada dos casos é necessária para fornecer uma definição de critérios diagnósticos individualizados. **Palavras chave:** gravidez; hereditariedade; hipercoagulabilidade; trombofilias; TVP.

2. INTRODUÇÃO

A trombofilia é definida como a tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou da fibrinólise, que levam a um estado pró-trombótico. Atualmente, as trombofilias venosas são caracterizadas como um conjunto de condições genéticas que pré-dispõem o indivíduo a aumentar o risco de desenvolver a doença tromboembólica. Podem ser causadas pela inibição insuficiente da cascata de coagulação, seja essa inibição decorrente de mutações que resultaram na deficiência dos inibidores naturais da coagulação ou, por mutações que levam ao aumento da concentração e da função dos fatores de coagulação (GONÇALVES; MANSILHA, 2011).

A trombofilia adquirida é caracterizada pela decorrência de outra condição clínica, como neoplasia, síndrome antifosfolípide, imobilização, ou do uso de medicamentos, como terapia de reposição hormonal, anticoncepcionais orais e heparina. Níveis plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína também podem ser responsáveis por episódios vaso-oclusivos.

Risco de TEV na gravidez é seis vezes maior do que nas mulheres não grávidas. Durante o período gestacional o potencial trombogênico destas anomalias é potencializado devido às alterações na homeostase associadas a este estado fisiológico aumentando o risco de TVP. Neste período, podem ocorrer eventos trombóticos nos sistemas venosos materno, fetal ou placentário (NELSON; GREER, 2006).

A gravidez constitui um estado de hipercoagulabilidade preparatório para o parto alterando os fatores de coagulação, ou seja, diminui a atividade fibrinolítica e aumenta a agregação plaquetária. Ocorrem

também, uma redução dos níveis de proteína S, elevação dos fatores I, VII, VIII e X e resistência progressiva à atividade da proteína C. Além disso, ocorre a compressão da veia cava inferior pelo útero contribuindo para a estase venosa, o que favorece os fenômenos trombóticos (KALIL et al., 2008; LANIR; AHARON; BRENNER, 2003). A TVP na gravidez e no período pós-parto eleva substancialmente a morbimortalidade materno fetal, colocando em risco duas vidas.

A trombose é uma doença multicausal, e o conhecimento sobre sua etiologia têm avançado nos últimos anos, com a descoberta de vários fatores que contribuem para sua incidência, principalmente nas anormalidades da coagulação. Sabe-se que herança combinada de fatores genéticos, associados à trombofilia, resulta em amplificação do risco para ocorrência de episódio trombótico (CRUZ MARTÍNEZ et al., 2015).

O objetivo desse estudo é realizar, por meio de uma revisão sistemática, uma análise sobre as indicações atuais para a pesquisa de trombofilias, evitando um rastreamento excessivo em pacientes não indicados.

3. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito das indicações atuais para a pesquisa de trombofilias, evitando um rastreamento excessivo em pacientes não indicados. Utilizou-se artigos científicos provenientes das bases de dados Scielo, PubMed, Library Online, LILACS, Capes Periódicos e Med Line, publicados no período de 2003 a 2019. Na busca, foram usadas como referência as seguintes palavras-chave: “gravidez”; “hereditariedade”; “hipercoagulabilidade”; “trombofilia”; “TVP”.

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 226 artigos. Após a leitura dos títulos dos estudos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Com isso, foram selecionados 52 artigos para a leitura do resumo e excluídos os que não diziam respeito ao propósito desta pesquisa. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 12 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que foram lidos na íntegra.

4. RESULTADOS

Enquanto o rastreamento das trombofilias adquiridas (síndrome de anticorpos antifosfolípidos) deve ser sempre efetuado nos casos de trombose venosa dado o risco de recorrência, o mesmo não se aplica relativamente ao rastreamento das trombofilias hereditárias². Os autores discutem as indicações específicas para a realização do rastreamento e as precauções a ter na investigação laboratorial e na interpretação dos resultados obtidos². Por fim, explica-se que por se tratar de análises dispendiosas a investigação laboratorial das trombofilias deve ser efetuada de forma criteriosa². Um rastreamento excessivo ou inapropriado pode ser mais lesivo do que benéfico para o paciente².

No século XIX Virchow descreveu a existência de um estado trombofílico que predisponha a trombose venosa e que se caracterizava pela existência de três premissas que desde então passaram a chamar-se de tríade de Virchow³: Estase venosa, lesão da parede vascular e alterações da coagulabilidade sanguínea³. O fenômeno trombótico afeta habitualmente o território venoso³. Os doentes portadores de trombofilias, apresentam o seu primeiro evento trombótico antes dos 25 anos e as probabilidades de recorrência aumentam com a idade e com a associação de outros fatores de risco³. De fato, a evidência sugere que a maior predisposição trombótica surge com a associação de vários fatores de risco³.

A alterações cutâneas podem constituir a primeira, ou a mais evidente manifestação do episódio de trombose⁴. Seus sinais cutâneos incluem o livedo reticular, necrose cutânea, ulcerações e isquemia digital, púrpura retiforme, além de úlceras nas pernas⁴. O fenômeno trombosante pode ser consequente a diversas trombofilias adquiridas ou congênitas, como as manifestações dermatológicas trombosantes da SAAF (tromboses superficiais, ulcerações, púrpura necrotizante, hemorragias subgungueais, gangrena digital, necrose cutânea extensa e púrpura retiforme), a necrose cutânea pela varfarina, as úlceras dos membros inferiores que não cicatrizam com tratamento apropriado, as púrpuras retiformes, o livedo racemoso que evolui para necrose, a vasculopatia livedóide associada com trombofilia e as ulcerações tipo doença de Degos⁴.

Um estudo realizado de 2001 a 2007 investigou a presença significativa de marcadores de trombofilia em indivíduos que apresentaram eventos trombóticos arteriais e/ou venosos. Nesse estudo, mostrou que 50% dos pacientes eram portadores de marcadores de trombofilia e dessa porcentagem, a média de idade era 48,11 anos e 54,46% eram mulheres, sendo que a maioria dos eventos trombóticos aconteceu no sistema venoso⁵. Ademais, 50% dos casos daquela porcentagem eram casos associados a fatores extrínsecos, como cirurgia, doenças autoimunes, imobilização prolongada, uso de estrogênios, puerpério, neoplasias, alcoolismo, trombocitose, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo⁵.

Para iniciar uma investigação de trombofilia em um paciente com tromboembolismo venoso não provocado deve-se saber: se a confirmação faria manter a anticoagulação, enquanto que a ausência da trombofilia faria interrompê-la após os primeiros 3-6 meses de tratamento e se a identificação dessa predisposição para trombose no indivíduo com TEV levaria a testes para a mesma trombofilia em parentes de primeiro grau e resultariam em diferentes decisões de tratamento nesses parentes se também tivessem trombofilia⁶. A mutação heterozigótica do fator V Leiden por si só em pacientes com TEV não provocado é apenas um leve fator de risco para a recorrência de TEV e que testar pacientes com TEV não provocado pode ser algo positivo, porém todos com TEV não provocado é um ato desnecessário⁶.

Parentes com proteínas C e S e deficiência de antitrombina estão em um risco significativamente maior de desenvolver TEV em comparação com aqueles sem trombofilia hereditária⁷. Além disso, a idade

avançada apresenta-se como fator de risco para TEV, devido à maior incidência nessa parcela populacional⁷. Principalmente, ao se comparar com a incidência de TEV em crianças, as quais apresentam diferenças fisiológicas na hemostasia, que inclui níveis de proteína C, proteína S e antitrombina mais baixos⁷. Com isso, o fato de a deficiência das proteínas C e S e da antitrombina serem raras, torna a pesquisa de trombofilia mais desafiadora, necessitando assim de mais estudos⁷.

Deve ser testado para trombofilia pacientes que permanecerão em anticoagulação a longo prazo, para aqueles com TVP proximal não provocada em que foi decidido parar a anticoagulação e mulheres em idade fértil com fator desencadeante mínimo, sem estrogênio e sem certeza em relação à futura trombofilia pré-natal⁸. Além desses, também devem ser testadas pacientes grávidas para avaliar o risco de TEV na gravidez, mulheres com TEV não relacionado com estrogênio devido a fator provocador mínimo para viagens de longa distância, mulheres assintomáticas sem riscos clínicos suficientes para garantir a trombopprofilaxia, mas com história familiar de TEV em um parente de primeiro grau se o TEV não foi provocado, provocado por um fator de risco mínimo, relacionado à gravidez ou ao contraceptivo oral combinado⁸. Por fim, em mulheres com um ou mais desses critérios: um ou mais óbitos fetais morfologicamente normais após 12 semanas de gestação; três ou mais abortos espontâneos inexplicáveis antes das 12 semanas de gestação; um ou mais nascimentos pré-termo antes da 34ª semana devido a pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária⁸.

Sabe-se que as duas causas genéticas mais comuns de trombofilia são a mutação de Leiden do fator V e a mutação G20210A da protrombina¹⁰. A causa adquirida mais comum é a síndrome antifosfolípide. Esses fatores aumentam o risco relativo de um episódio inicial de tromboembolismo venoso (TEV) por um fator de 2 a 10, mas o risco real permanece relativamente modesto¹⁰. O rastreamento de trombofilia para facilitar a prevenção primária de TEV é uma consideração razoável apenas para as mulheres que estão prestes a começar a usar contraceptivos orais¹⁰. O risco substancialmente aumentado de tromboembolismo primário em mulheres com deficiências na proteína C, proteína S ou antitrombina III que tomam contraceptivos orais é bem documentado, levando a recomendação de que mulheres com essas deficiências não devem tomar contraceptivos orais¹⁰. Outros autores sugerem que apenas mulheres com histórico familiar de tromboembolismo sejam rastreadas¹⁰. Portanto, o rastreamento de trombofilia para prevenir episódios iniciais de TEV não é indicado, exceto possivelmente em mulheres com história familiar de TEV idiopático que estão considerando a terapia contraceptiva oral¹⁰. Alguns médicos rastreiam trombofilia para auxiliar na tomada de decisão sobre a duração da terapia anticoagulante¹⁰. No entanto, vários estudos demonstraram que, com exceção da síndrome antifosfolípide, a trombofilia não aumenta significativamente o risco de TEV recorrente¹⁰. Por outro lado, o TEV idiopático aumenta significativamente o risco de recorrência em pacientes com ou sem trombofilia¹⁰.

O rastreamento de trombofilia não altera o manejo na gravidez, infertilidade, síndromes arteriais oclusivas primárias e para prevenção primária em parentes com tromboembolismo venoso, considerando manipulação hormonal incluindo contraceptivos orais¹¹. Triagem para identificação de estado de hipercoagulabilidade em tromboembolismo venoso não é indicado, sendo útil apenas em um grupo seletivo de pacientes¹¹. No entanto, a triagem não apresentou diferença no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes sem estado de hipercoagulabilidade hereditária¹¹.

A avaliação dos estados de hipercoagulabilidade subjacentes em pacientes com trombose é um enigma clínico frequente. O teste para trombofilias é frequentemente realizado reflexivamente, sem abordagem estratégica, nem uma apreciação clara das implicações clínicas de tais resultados. Uma abordagem para o teste de trombofilia guiada pela apresentação clínica, suspeita de fisiopatologia e uma compreensão de como tais resultados podem afetar o atendimento ao paciente¹². Na população geral, as trombofilias são relativamente raras em comparação com os fatores de risco mais tradicionais para TEV venoso, incluindo câncer, imobilidade, pós-operatório e obesidade¹². A prevalência aumenta na avaliação de pacientes com TEV inicial ou naqueles com história familiar de TEV¹². No registro RIETE de 21.367 pacientes, 21% foram testados para trombofilia hereditária, dos quais 32% (7% da coorte total) foram positivos.⁴ A taxa de trombofilia foi similar entre aqueles com TEV não provocado e provocado¹². O fator V Leiden foi a trombofilia mais comum (26%), seguida por anticorpos antifosfolípidos (20%) e mutação do gene da protrombina (18%)¹². Em um registro dos Estados Unidos de pacientes com TVP, 5% foram encontrados para ter uma trombofilia. A avaliação das trombofilias hereditárias e adquiridas continua sendo uma área de difícil decisão clínica¹². O teste de trombofilia de rotina não deve ser realizado na maioria dos pacientes com trombose venosa e arterial¹². Os testes devem ser guiados pelas circunstâncias clínicas de cada paciente e com a consideração de como os resultados potenciais mudariam o gerenciamento¹².

Com base na análise dos artigos, busca-se complementar as indicações atuais de pesquisa das trombofilias, visando o diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento adequado para cada mecanismo da doença. Um rastreio excessivo ou inapropriado pode ser mais lesivo do que benéfico para o paciente. O objetivo do rastreio das trombofilias é deletar as causas mais frequentes e bem definidas de tromboembolismo. Quem deve ser testado para trombofilias são pacientes que permanecerão em anticoagulação a longo prazo, para aqueles com TVP proximal não provocada em que foi decidido parar a anticoagulação e mulheres em idade fértil com fator desencadeante mínimo, sem estrogênio e sem certeza em relação à futura trombofilia pré-natal. Além desses, também devem ser testadas pacientes grávidas para avaliar o risco de TEV na gravidez, mulheres com TEV não relacionado com estrógeno devido a fator provocador mínimo para viagens de longa distância, mulheres assintomáticas sem riscos clínicos suficientes para garantir a tromboprevenção, mas com história familiar de TEV em um parente de primeiro grau se o

TEV não foi provocado, provocado por um fator de risco mínimo, relacionado à gravidez ou ao contraceptivo oral combinado.

5. DISCUSSÃO

Brett J Carroll e Gregory Piazza, em **“Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test?”** sugerem uma abordagem para o teste de trombofilia guiada pela apresentação clínica, suspeita de fisiopatologia e uma compreensão de como tais resultados podem afetar o atendimento ao paciente, visto que os dados são inconsistentes e limitados quanto ao uso adequado da avaliação da trombofilia. Em relação ao fator V de Leiden, estudos de duas décadas atrás mostraram que a incidência de TEV era semelhante em homens <50 anos com ou sem fator V Leiden; no entanto, o TEV foi seis vezes maior naqueles com idade ≥ 70 anos com fator V de Leiden comparado àqueles sem a mutação, demonstrando que o fator V de Leiden permanece associado à trombose até a idade avançada. A mutação no gene do fator V de Leiden e da protrombina não aumenta o risco de TEV recorrente, mesmo com homozigose ou heterozigose composta; no entanto, os resultados positivos podem desempenhar um papel para as mulheres membros da família em idade fértil. Em recente metanálise de estudos observacionais, o risco de primeiro TEV foi aumentado em 16 vezes naqueles com deficiência de antitrombina. No entanto, o risco de TEV recorrente foi elevado apenas quatro vezes. Não há associação de deficiência de antitrombina com trombose arterial. A proteína C está associada a um risco oito vezes maior de TEV e a proteína S está associada a um risco cinco a sete vezes maior de TEV. Concluíram, também, que o risco de TEV aumenta até quatro vezes se os níveis de homocisteína forem $> 22 \mu\text{mol} / \text{L}$; níveis inferiores a este estão associados a risco mínimo. Em relação ao sexo feminino e ao uso de pílulas contraceptivas orais (OCPs) combinadas, particularmente aquelas com progestativos de terceira geração, estão associadas pelo menos três a quatro vezes maior risco de TEV e uma duplicação do risco de recorrência se continuada após um evento inicial. Não recomendamos a triagem regular de trombofilias hereditárias antes do início de OCPs; entretanto, o teste pode ser considerado naqueles pacientes com história familiar conhecida de trombofilia, pois pode alterar a escolha contraceptiva em discussão com o paciente. As diretrizes também sugerem apenas testes para trombofilia em mulheres com perda de gravidez no primeiro trimestre. Estudos observacionais mostram que o aborto pode ocorrer em qualquer momento da gestação, precoce ou tardia, em pacientes com trombofilia. Durante a gravidez, há múltiplas alterações fisiológicas que estabelecem um estado de hipercoagulabilidade, incluindo aumento da resistência à proteína C ativada, fibrinogênio e fatores II, VII, VIII, IX e X, e diminuição da proteína S. Alterações não relacionadas à coagulação que aumentam ainda mais o risco de TEV incluem maior capacitância venosa, compressão uterina das veias pélvicas e uma tendência à diminuição da mobilidade, especialmente nos estágios finais da gravidez. Apesar destes riscos aumentados associados, dada a baixa prevalência geral de trombofilias e o número de mulheres que engravidam, o teste de trombofilia não é realizado rotineiramente em mulheres grávidas. O

teste pode ser considerado naqueles com uma história pessoal ou familiar sugerida de trombose. Embora a maioria dos pacientes tenha uma provocação óbvia fator de risco (por exemplo, cirurgia, imobilização prolongada, talização, etc.) algumas características são sugestivas de uma herança trombofilia, incluindo uma idade precoce de início (menos de 50 anos), uma história familiar de TEV em parentes de primeiro grau, TEVs não provocados recorrentes, necrose da pele com varfarina ou trombose em locais incomuns, incluindo o portal, esplâncnico e sistemas venosos cerebrais. O artigo **“Evolving paradigm in thrombophilia screening”** afirma que a prevalência exata de trombofilia hereditária não é conhecida e varia entre diferentes grupos raciais. Para complicar, ainda há muitas anomalias genéticas não identificadas representando o alto número de TEVs inexplicáveis agrupados em famílias sem defeitos genéticos identificáveis. Estudos genéticos sugerem que fatores hereditários comuns de tromboembolismo variam muito de acordo com o padrão racial diversidade na população. Mutações do fator V Leiden, mutação da protrombina G20210A e hiperhomocistina mia ocorrem principalmente na população caucasiana. Consequentemente, prevalência e tipo de estado de hipercoagulabilidade hereditária é alterado por diferenças raciais. Noman A, Nathan V, Michael J, Lubomi S e Damian L chegaram à conclusão de que as indicações para rastreio de trombofilias são para pacientes com TEV em idade precoce (com idade inferior a 50 anos), com uma história de tromboembolismo, trombose que ocorre em locais incomuns incluindo veias cerebrais, portais, mesentéricas e hepáticas, história de trombose em parentes de primeiro grau, necrose da pele induzida e trombose após o uso de contracepção contendo estrogênio ou reposição hormonal terapia de tratamento (TRH) provavelmente se beneficiarão da triagem para trombofilia hereditária ou adquirida. O teste de trombofilia não é recomendado para TEV ocorrendo durante a gravidez, isso porque a gravidez e o período pós-parto são estados hipercoaguláveis adquiridos, como o equilíbrio entre coagulação intrínseca e fatores anticoagulantes são inclinados favor do primeiro. Evitar o uso futuro de contraceptivos orais combinados e profilaxia pré-natal / pós-parto de TEV durante as gravidezes subsequentes são recomendadas, independentemente do estado de trombofilia.

O artigo **“Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação”** relata que, por meio da realização do estudo durante seis anos, foi possível perceber que há uma relação entre a presença de marcadores de trombofilia e a parcela populacional feminina, com relação à idade, em torno dos 50 anos, e apresentou ser mais comum no sistema venoso. Além disso, mostrou uma associação com fatores extrínsecos, por exemplo, cirurgia, doenças autoimunes, imobilização prolongada, uso de estrogênios, puerpério, neoplasias, alcoolismo, trombocitose, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Sobre isso, em **“Thrombophilia screening: whom to test?”** é afirmado que idade avançada e parentes com proteínas C e S e deficiência de antitrombina estão em um risco significativamente maior de desenvolver TEV em comparação com aqueles sem trombofilia

hereditária e mais jovens. Ou seja, o fator da idade deve ser levado em consideração, uma vez que é apresentado em ambos os textos como influência para trombofilia.

No artigo “**Who should be tested for thrombophilia?**” é dito que só deve iniciar uma investigação de trombofilia para dois casos: primeiro, para sanar a dúvida em relação a manutenção ou a interrupção (nos 3-6 primeiros meses de tratamento) da anticoagulação e segundo, se a identificação de trombofilia levaria à realização de testes nos parentes de primeiro grau e se resultariam em diferentes decisões de tratamentos nesses parentes caso dessem positivo. Diferentemente do que é abordado no artigo “**Guidelines for Thrombophilia Testing**”, no qual é defendida a ideia de que a parcela de pacientes que deve ser testada para trombofilia é mais ampla. Sendo: pacientes que permanecerão em anticoagulação a longo prazo, para aqueles com TVP proximal não provocada em que foi decidido parar a anticoagulação e mulheres em idade fértil com fator desencadeante mínimo, sem estrogênio e sem certeza em relação à futura trombofilia pré-natal. Além desses, também devem ser testadas pacientes grávidas para avaliar o risco de TEV na gravidez, mulheres com TEV não relacionado com estrógeno devido a fator provocador mínimo para viagens de longa distância, mulheres assintomáticas sem riscos clínicos suficientes para garantir a trombopprofilaxia, mas com história familiar de TEV em um parente de primeiro grau se o TEV não foi provocado, provocado por um fator de risco mínimo, relacionado à gravidez ou ao contraceptivo oral combinado. Por fim, em mulheres com um ou mais desses critérios: um ou mais óbitos fetais morfologicamente normais após 12 semanas de gestação; três ou mais abortos espontâneos inexplicáveis antes das 12 semanas de gestação; um ou mais nascimentos pré-termo antes da 34^a semana devido a pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária. Ainda sobre o mesmo assunto, no artigo “**Should Patients with Venous Thromboembolism Be Screened for Thrombophilia?**” James E. Dalen afirma que o rastreamento de trombofilia para prevenir episódios iniciais de TEV não é indicado, exceto possivelmente em mulheres com história familiar de TEV idiopático que estão considerando a terapia contraceptiva oral. Além disso, vários estudos demonstraram que, com exceção da síndrome antifosfolípide, a trombofilia não aumenta significativamente o risco de TEV recorrente. Por outro lado, o TEV idiopático aumenta significativamente o risco de recorrência em pacientes com ou sem trombofilia. O risco substancialmente aumentado de tromboembolismo primário em mulheres com deficiências na proteína C, proteína S ou antitrombina III que tomam contraceptivos orais é bem documentado, levando Van Vlijmen a recomendar que mulheres com essas deficiências não devem tomar contraceptivos orais. Outros sugeriram que apenas mulheres com histórico familiar de tromboembolismo deveriam ser rastreadas antes de receber contraceptivos orais. Entretanto, o valor dessa história familiar tem sido questionado. Dada esta informação, as mulheres podem decidir se querem ser rastreadas antes de receber contraceptivos orais, visto que o risco de trombose durante a concepção oral é aumento significativamente naqueles que carregam condições trombofílicas. Os únicos estados trombofílicos que parecem ter um impacto significativo no risco de recorrência de TEV são

anticorpos anticardiolipina, altos níveis de fator VIII (em um relato) 27 e a presença de 2 ou mais defeitos trombofílicos. O teste de rotina de pacientes com TEV idiopático em busca daqueles com múltiplos defeitos trombofílicos raramente seria produtivo, porque a incidência de pacientes com mais de 1 defeito é baixa e o aumento do risco é modesto.

Elbio Antonio D'Amico no artigo “**Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?**”, explica que uma importante consideração a ser feita é o território vascular (venoso ou / e arterial) de ocorrência do(s) evento(s) trombótico(s), já que isto implica em mecanismos fisiopatológicos diversos, com investigação laboratorial e tratamento também diferentes. Clinicamente, as trombofilias hereditárias geralmente manifestam-se como tromboembolismos venosos, mas com algumas características próprias: a) ocorrência em indivíduos jovens (< 45 anos); b) recorrência frequente; c) história familiar de eventos trombóticos; d) trombose migratória ou difusa ou em local pouco comum, e e) episódio trombótico desproporcionalmente grave em relação ao estímulo desencadeante. Os defeitos trombofílicos podem também causar várias complicações obstétricas, como dificuldade para engravidar, gestações complicadas, retardo do crescimento fetal, abortamentos e perdas fetais. A investigação laboratorial deve ser realizada em todas as situações mencionadas. Foi um estudo, sempre realizado temporalmente distante do evento trombótico agudo, inclui a quantificação funcional dos inibidores da coagulação, a quantificação da homocisteína plasmática, as pesquisas das mutações FV G1691A e G20210A da protrombina, e da presença dos anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico e anticardiolipina). Segundo alguns autores, a presença de hiperfunção plaquetária (Síndrome da plaqueta viscosa) também deveria ser investigada rotineiramente, por ser causa de tromboes arteriais e / ou venosas. Como em algumas situações clínicas a investigação laboratorial pode não alterar a conduta terapêutica que será instituída, deve-se levar em conta a relação custo/benefício deste estudo. Porém, duas observações merecem ser feitas: a) a presença de associações de defeitos trombofílicos implica em maior potencial trombogênico e b) a demonstração da presença ou ausência de anticorpos antifosfolípidos orienta quanto ao tempo e a intensidade da anticoagulação. Por fim, deve-se ainda considerar que, por serem defeitos hereditários, a demonstração de um defeito trombofílico congênito determina qual será a investigação dos familiares e aqueles que forem portadores assintomáticos deverão receber orientação adequada em situações de risco, visando evitar a ocorrência de eventos trombóticos. No artigo “**Rastreio de Trombofilias**”, os autores Jorge Lima e Augusta Borges definem que o objetivo do rastreio das trombofilias é deletar as causas mais frequentes e bem definidas de tromboembolismo. O rastreio universal das trombofilias não está recomendado pelo que a investigação laboratorial só deve ser efetuada após minuciosa avaliação clínica tendo em conta critérios específicos de forma a evitar erros de interpretação e terapêuticas desnecessárias.

Em “**Investigation of congenital thrombophilic conditions: when, in whom, focusing on what or not at all?**” Petr Dulíček, Eva Ivanová e Zuzana Fiedlerová realizam um estudo baseado em um grupo

de 325 indivíduos com trombose (125 homens, 200 mulheres), a idade média de 42 anos no momento do exame e a idade média do primeiro TEV de 33,5 anos, encontramos os resultados mostrados na Tab. 5. A condição trombofílica combinada ocorre em 8,9%, em particular FV Leiden + FII 20210a e FV Leiden + APS. 29,5% dos indivíduos tiveram um episódio recorrente. O tromboembolismo venoso é uma doença grave, principalmente de etiologia multifatorial. Condições trombofílicas congênicas e adquiridas são situações de risco bem identificáveis para TEV. Entretanto, o teste para trombofilia congênica só faz sentido se afetar a estratégia de cuidado do paciente ou seus primeiros parentes de sangue. Atualmente, não há uma recomendação clara sobre quem, quando e o que deve ser testado. As recomendações também variam entre países e sociedades profissionais. Depende também do preço do exame, que é bastante diferente em diferentes partes do mundo. O teste é recomendado hoje em dia individualmente e os testes apropriados são selecionados de acordo com a situação clínica. Em primeiro lugar, a questão do benefício para o paciente deve ser sempre a questão, não há necessidade de obter a todo custo o resultado de uma mutação que é muito frequente na população e com o risco relativo de TEV. Não faz sentido algum. O que as recomendações concordam não é testar pacientes com TEV em risco (com algumas exceções). Ainda é verdade que não há evidências de que a evidência de status trombofílico tenha impacto na sobrevida ou no risco de desenvolver síndrome pós-trombótica. Por isso que a recomendação é testar mais seletivamente e individualmente os pacientes, ou seja, com menos frequência do que fazem até agora.

No artigo de revisão “**Distúrbios Pró-Trombóticos/Trombofilias**”, as doenças tromboembólicas venosas e arteriais constituem no seu conjunto, um problema com grande impacto em termos de saúde pública, uma vez que a sua tradução em termos cardio e cerebrovasculares é responsável pela maior causa de mortalidade e morbidade nas sociedades ocidentais incluindo Portugal. O melhor conhecimento da morbidade e mortalidade associadas à doença tromboembólica, assim como a descoberta de vários estados de hipercoagulabilidade, o aparecimento de novos fármacos antitrombóticos e de exames de diagnóstico mais fiáveis e específicos, tem revolucionado esta área da Medicina. Os autores Silva A.S., Brazão M.L., Granito S., Escórcio S., Jardim M., Silva S., Andrade J.L., Vieira R. Teixeira C., Freitas D. e Araújo J.N., finalizam mostrando todos as terapêuticas usadas nos tratamentos: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulantes orais. Como outras abordagens terapêuticas: meias de contenção elásticas e filtros da veia cava inferior.

Os autores Paulo Ricardo Criado, Evandro A. Rivitti, Cidia Vasconcellos, Neusa Y. S. Valente e Jose Eduardo Costa Martins, em “**Manifestações cutâneas das trombofilias**”, explica que as trombofilias constituem realidade que pode apresentar-se ao dermatologista. Dado o potencial grau de morbiletalidade que envolve essas condições, a perspicácia clínica frente aos achados cutâneos pode significar a oportunidade ao diagnóstico e tratamento adequado desses doentes.

6. CONCLUSÃO

A trombofilia é definida como a tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou da fibrinólise, que levam a um estado pró-trombótico. Consistem em situações congênitas e mais raramente adquiridas que promovem e ou facilitam alterações na coagulação sanguínea, as quais resultam num risco maior de trombose. O fenômeno trombótico afeta habitualmente o território venoso. Os doentes portadores de trombofilias, apresentam o seu primeiro evento trombótico antes dos 25 anos e as probabilidades de recorrência aumentam com a idade e com a associação de outros fatores de risco.

Ao concluir-se o presente estudo é necessário enfatizar a relevância do mesmo para a aquisição e interação entre os diversos fatores de risco para trombofilias, que constitui um campo de especial relevância. A abordagem diagnóstica detalhada dos casos é necessária para fornecer uma definição de critérios diagnósticos individualizados. Dessa forma, estudos futuros são necessários para complementar as indicações atuais de pesquisa das trombofilias, visando o diagnóstico precoce e auxiliando no tratamento adequado para cada mecanismo da doença.

7. REFERÊNCIAS

1. D'AMICO, Elbio Antonio. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar?. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 7-8, Jan. 2003 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100012&lng=en&nrm=iso>. access on 13 June 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000100012>.
2. LIMA, Jorge; BORGES, Augusta. Rastreo de trombofilias. Boletim da SPHM, Lisboa, v. 27, n. 4, p.5-11, dez. 2012.
3. SILVA, A. S.; BRAZÃO, M. L.; GRANITO S.; JARDIM, M.; SILVA, S.; ANDRADE, J. L.; VIEIRA, R. Teixeira C.; FREITAS, D.; ARAÚJO, J. N. Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias, v. 17, n.1, p.49-64, jan. mar. 2010.
4. CRIADO, Paulo Ricardo et al . Manifestações cutâneas das trombofilias. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro , v. 83, n. 6, p. 491-506, Dec. 2008 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962008000600002&lng=en&nrm=iso>. access on 13 June 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962008000600002>.
5. MARQUES, Marcos Arêas; SILVEIRA, Paulo Roberto Mattos da; RISTOW, Arno von; GRESS, Marcus; VESCOVI, Alberto; MASSIÈRE, Bernardo; FILHO, José Mussa Cury. **Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação.** Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v8n3/v8n.3a07>>. Acesso em: 13 junho 2019.

6. MOLL, Stephan. **Who should be tested for thrombophilia?** Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/gim920114>>. Acesso em: 13 junho 2019.
7. BRUCE, Aisha; MASSICOTTE, Patricia. **Thrombophilia screening: whom to test?** Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/120/7/1353?sso-checked=true>>. Acesso em: 13 junho 2019.
8. MAIDSTONE AND TUNBRIDGE WELL NHS TRU. **Guidelines for Thrombophilia Testing.** Disponível em: <<https://www.mtw.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/Guidelines-for-Thrombophilia-Testing1.pdf>>. Acesso em: 13 junho 2019.
9. Dulíček P, Ivanová E, Fiedlerová Z. **Investigation of congenital thrombophilic conditions: when, in whom, focusing on what or not at all?** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30193526> Acesso em: 13, Junho. 2019.
10. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? **Am J Med.** 2008; *121*:458–463.
11. Ashraf N, Visweshwar N, Jaglal M, Sokol L and Laber D. Evolving paradigma in thrombophilia screening. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: [May 24, 2019 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - p.](#)
12. Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vasc Med* 2018;23:388–99.
13. CORREA, Laura Schleder; SILVA, Patrícia Budke Tiecher; SIILVA, Ivy Reichert Vital da. Trombofilia hereditária e adquirida em gestantes. Disponível em: <http://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV108_MD1_SA4_ID2345_21052018194037.pdf>. Acesso em: 14 junho 2019.
14. D'AMICO, Elbio Antonio. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100012>. Acesso em: 14 junho 2019.
15. MANSILHA, A. *Angiologia e cirurgia vascular.* [s.l.] Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular, 2011b. v. 7.
16. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR, F.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. *Angiologia e cirurgia vascular.* [s.l: s.n.]. v. 7.
17. NELSON, S. M.; GREER, I. A. Thrombophilia and the Risk for Venous Thromboembolism during Pregnancy, Delivery, and Puerperium. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 33, n. 3, p. 413–427, set. 2006.
18. CRUZ MARTÍNEZ, M. et al. Manejo obstétrico de la deficiencia hereditaria de antitrombina durante el embarazo y puerperio. Dos casos clínicos *Obstetric management of hereditary*

antithrombin deficiency in pregnancy and postpartum. Two case studies. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, v. 15, n. 4, p. 441–446, 2015.