

Oncologia e Hematologia

Capítulo 12

Edição XVII

TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E MANEJO CLÍNICO

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
ANDRESSA MARTINS BATISTA²
ADRIANA TELLES REGIS¹
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
ANNA JULIA REVOREDO CRUZ³
ISABELA PIETRA PAPAROTO DIAS⁴

CASSIA ANDRADE LOPES⁵
STEPHANY OLIVEIRA BARBOSA⁵
TAUANA FERREIRA DE SOUSA¹
AYSLA BALIEIRO RODRIGUES³
NATHÁLIA CARDOSO SILVA³
AVELINO MANOEL DE SOUZA NETO³
VANESSA OLIVEIRA CRUZ¹

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.

³Discente – Medicina na Faculdade Pitágoras Medicina Eunápolis.

⁴Discente – Medicina na Universidade Mogi das Cruzes.

⁵Discente – Medicina no Centro Universitário ENIAC.

Palavras-Chave: Depressão; Amamentação; Atenção Básica.

DOI

10.59290/1125210209

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Trombofilia é uma condição que se caracteriza por uma predisposição aumentada à formação de coágulos sanguíneos, estruturas sólidas compostas principalmente por fibrina, plaquetas e células sanguíneas, que se desenvolvem dentro dos vasos. Esse processo, conhecido como trombogênese, é uma resposta fisiológica excessiva ou inadequada do sistema hemostático, que tem como função principal manter o equilíbrio entre a fluidez do sangue e a formação localizada de tampões para prevenir hemorragias. A condição de hipercoagulabilidade surge do desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes, anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico, o que aumenta a probabilidade de eventos trombóticos venosos e, em certos casos, arteriais (ASHOROBİ; AMEER; FERNANDEZ, 2024; MOORE, 2024).

Essas condições podem ser classificadas em trombofilias hereditárias e adquiridas. As formas hereditárias decorrem de alterações genéticas que afetam componentes da cascata da coagulação ou seus mecanismos regulatórios naturais. Destacam-se mutações associadas ao ganho de função de fatores pró-coagulantes como o fator V Leiden e a mutação da protrombina G20210A além das deficiências dos anticoagulantes naturais antitrombina proteína C e proteína S (MCLENDON; GOYAL; ATTIA, 2025). Já as trombofilias adquiridas estão relacionadas a condições clínicas e sistêmicas incluindo a síndrome do anticorpo antifosfolípide neoplasias estados inflamatórios infecções e alterações hormonais configurando um risco trombótico dinâmico dependente do contexto clínico (MIDDEL DORP *et al.*, 2023).

Do ponto de vista clínico e epidemiológico as trombofilias têm grande importância porque estão associadas com trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, tromboes em

lugares atípicos e problemas obstétricos. Embora muitas vezes não apresentem sintomas essas condições podem ter um papel importante na ocorrência e repetição dos eventos relacionados ao sangue especialmente quando estão juntas com fatores de risco adquiridos como imobilização por muito tempo cirurgias gravidez e uso de tratamentos hormonais (ASHOROBİ; AMEER; FERNANDEZ, 2024).

Apesar dos avanços no conhecimento sobre como funcionam as doenças e no desenvolvimento de melhores formas de tratamento a abordagem das trombofilias ainda é difícil na prática clínica. Pedir testes laboratoriais sem pensar bem no caso pode levar a diagnósticos errados rotulagem inadequada dos pacientes e decisões sobre tratamentos que não têm prova clara de que ajudam nos resultados clínicos. Diretrizes recentes enfatizam que a investigação deve ser direcionada, levando em conta a história pessoal e familiar de trombose, a idade em que o evento ocorreu e o possível benefício da testagem na definição da conduta terapêutica (MIDDEL DORP *et al.*, 2023; MOORE, 2024).

Nesse contexto, a escolha do manejo clínico adequado, especialmente no que se refere à anticoagulação, requer uma compreensão detalhada das diferenças entre as trombofilias hereditárias e adquiridas e uma atualização sobre as evidências mais recentes. Isso inclui o papel dos anticoagulantes orais diretos e suas limitações em subgrupos específicos de pacientes (MCLENDON; GOYAL; ATTIA, 2025).

Diante desse quadro fisiopatológico e clínico, que vai desde as bases genéticas das trombofilias hereditárias até os mecanismos imunoinflamatórios das formas adquiridas, este capítulo tem como meta organizar a forma de diagnosticar e tratar as trombofilias nos dias de hoje. Serão discutidos os critérios para investigação em laboratório, a classificação do risco de trombose e hemorragia, as estratégias de tratamento com

base em provas para diferentes situações clínicas, assim como os detalhes do tratamento em casos especiais como gravidez, perioperatório e prevenção de nova tromboembolia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa, com abordagem descritivo-analítica, desenvolvido por meio de revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e discutir os principais aspectos relacionados às trombofilias hereditárias e adquiridas, com ênfase na abordagem diagnóstica e no manejo clínico.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os descritores: trombofilia, trombofilias hereditárias, trombofilias adquiridas, trombose venosa, anticoagulação, diagnóstico e manejo clínico, combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Foram incluídos artigos científicos, diretrizes clínicas, consensos e revisões publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem aspectos fisiopatológicos, critérios diagnósticos, indicações de investigação laboratorial e estratégias terapêuticas relacionadas às trombofilias.

Foram excluídas publicações duplicadas, estudos sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentassem relação direta com o objetivo do capítulo.

A análise do material selecionado foi realizada de forma crítica e interpretativa, permitindo a organização do conteúdo em eixos temáticos, incluindo: classificação das trombofilias hereditárias e adquiridas, indicações para investigação diagnóstica, interpretação dos exames laboratoriais e princípios do manejo clínico, especialmente em contextos de risco trombótico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste capítulo estão organizados de forma a contemplar, de maneira sistemática e progressiva, os principais aspectos relacionados às trombofilias hereditárias e adquiridas, desde seus fundamentos conceituais até as implicações clínicas. Inicialmente, são apresentadas a definição, as bases fisiopatológicas e a classificação das trombofilias, fornecendo o suporte teórico necessário para a compreensão dos quadros trombóticos.

Em seguida, os resultados abordam as trombofilias hereditárias, com ênfase nos mecanismos genéticos envolvidos e em suas implicações clínicas, bem como as trombofilias adquiridas, destacando a fisiopatologia e as condições clínicas associadas. Na sequência, é apresentada a abordagem diagnóstica, incluindo as principais indicações para investigação, os métodos laboratoriais utilizados e a interpretação clínica dos achados.

Posteriormente, os resultados contemplam a estratificação do risco trombótico e hemorrágico, elemento central para a tomada de decisão clínica, seguida pela descrição das estratégias de manejo clínico, com destaque para a anticoagulação e o acompanhamento dos pacientes. Por fim, são discutidos cenários clínicos especiais, como gestação, período perioperatório e recorrência tromboembólica, considerando suas particularidades no contexto das trombofilias.

Encontram-se na literatura vários conceitos sobre saúde da mulher. Há concepções mais restritas que abordam apenas aspectos da biologia e anatomia do corpo feminino e outras mais amplas que interagem com dimensões dos direitos humanos e questões relacionadas à cidadania. Nas concepções mais restritas, o corpo da mulher é visto apenas na sua função reprodutiva e a maternidade torna-se seu principal atributo. A saúde da mulher limita-se à saúde materna ou à

ausência de enfermidade associada ao processo de reprodução biológica. Nesse caso estão excluídos os direitos sexuais e as questões de gênero (COELHO, 2003).

Em 1994, na Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento, a saúde reprodutiva foi definida como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social em todas as matérias concernentes ao sistema reprodutivo, suas funções e processos, e não apenas mera ausência de doença ou enfermidade. A saúde reprodutiva implica, por conseguinte, que a pessoa possa ter uma vida sexual segura e satisfatória, tendo a capacidade de reproduzir e a liberdade de decidir sobre quando e quantas vezes deve fazê-lo” (CIPD, 1994).

Definição, bases fisiopatológicas e classificação das trombofilias

A trombofilia é definida como uma condição caracterizada pela predisposição aumentada à formação de trombos, decorrente de alterações nos mecanismos fisiológicos da hemostasia que resultam em um estado de hipercoagulabilidade. Esse desequilíbrio favorece o desenvolvimento de eventos trombóticos, principalmente trombose venosa, podendo, em determinadas situações, estar associado também à trombose arterial (GUYTON & HALL, 2021).

As trombofilias podem ser classificadas em hereditárias e adquiridas. As formas hereditárias decorrem de mutações genéticas que afetam fatores da coagulação ou seus inibidores naturais, enquanto as formas adquiridas estão relacionadas a condições clínicas, doenças sistêmicas ou fatores externos capazes de alterar o equilíbrio hemostático normal (HARRISON, 2022).

Do ponto de vista clínico, as trombofilias estão associadas a manifestações como trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), trombooses em sítios incomuns e complicações obstétricas, incluindo abortamento recorrente, pré-eclâmpsia e restrição do cres-

cimento fetal. Esses desfechos ressaltam a relevância clínica e epidemiológica dessas condições (MOLL & ROBERTS, 2024).

A fisiopatologia das trombofilias está diretamente relacionada ao desequilíbrio entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico, conceito classicamente descrito pela Tríade de Virchow, que compreende hipercoagulabilidade, estase sanguínea e lesão endotelial. Esses três fatores interagem de forma sinérgica, aumentando a probabilidade de formação de trombos (GUYTON & HALL, 2021).

Nas trombofilias, o componente predominante da Tríade de Virchow é a hipercoagulabilidade, que pode resultar de diferentes mecanismos fisiopatológicos. Entre eles, destacam-se o aumento da atividade pró-coagulante, observado em mutações que tornam determinados fatores de coagulação mais ativos ou resistentes à inativação; a deficiência de anticoagulantes naturais, como proteína C, proteína S e antitrombina, levando à redução da inibição da cascata de coagulação; e alterações no sistema fibrinolítico, com diminuição da capacidade de degradação dos coágulos formados (GUYTON & HALL, 2021; HARRISON, 2022).

Além disso, especialmente nas trombofilias adquiridas, ocorre ativação endotelial e inflamatória, favorecendo a expressão de moléculas pró-trombóticas e a manutenção do estado de hipercoagulabilidade. Esses processos culminam em maior geração de trombina, formação de fibrina e maior estabilidade do trombo, elevando o risco de eventos trombóticos, sobretudo quando associados a fatores adicionais, como imobilização prolongada, procedimentos cirúrgicos, gestação e uso de contraceptivos hormonais (MOLL & ROBERTS, 2024).

Classificação das trombofilias

As trombofilias são classificadas em hereditárias e adquiridas, de acordo com sua etiologia

e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (HARRISON, 2022).

As trombofilias hereditárias resultam de alterações genéticas que comprometem proteínas envolvidas na regulação da coagulação sanguínea. A mutação do fator V Leiden é a trombofilia hereditária mais comum, caracterizando-se pela resistência do fator V à inativação pela proteína C ativada, estando fortemente associada à trombose venosa (HARRISON, 2022).

Outra condição relevante é a mutação da protrombina (G20210A), que promove aumento dos níveis plasmáticos de protrombina, resultando em maior geração de trombina e aumento do risco trombótico. As deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S também se destacam, uma vez que comprometem os principais mecanismos naturais de inibição da coagulação, sendo a deficiência de antitrombina considerada uma das trombofilias hereditárias de maior gravidade clínica (HARRISON, 2022; MOLL & ROBERTS, 2024).

Essas condições, de forma isolada ou combinada, aumentam significativamente a probabilidade de eventos trombóticos, especialmente em situações que impõem maior demanda ao sistema hemostático (MOLL & ROBERTS, 2024).

As trombofilias adquiridas decorrem de condições clínicas ou fatores externos que favorecem um estado de hipercoagulabilidade. A principal trombofilia adquirida é a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), caracterizada pela presença persistente de anticorpos antifosfolípidos associados a trombooses arteriais e venosas, além de complicações gestacionais (HARRISON, 2022).

As neoplasias também estão fortemente associadas a estados pró-trombóticos, devido à liberação de substâncias pró-coagulantes, inflamação sistêmica e, frequentemente, à imobilização prolongada. A gestação e o puerpério constituem estados fisiológicos de hipercoagulabili-

dade, com aumento dos fatores de coagulação e redução da atividade fibrinolítica. Além disso, o uso de contraceptivos hormonais e de terapia de reposição hormonal está relacionado ao aumento do risco trombótico, especialmente em mulheres portadoras de trombofilias hereditárias (MOLL & ROBERTS, 2024).

Doenças inflamatórias, infecciosas e autoimunes também podem ativar o endotélio vascular e alterar o equilíbrio hemostático, contribuindo para o desenvolvimento de eventos trombóticos (HARRISON, 2022).

As trombofilias hereditárias correspondem a alterações genéticas que afetam o sistema de coagulação, aumentando a propensão à formação de trombos. Essas condições decorrem, principalmente, de mutações associadas à deficiência de anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C e proteína S) ou ao ganho de função de fatores pró-coagulantes, com destaque para o fator V Leiden e a mutação da protrombina G20210A (ALNOR; GILS; VINHOLT, 2024).

A interação entre fatores genéticos e ambientais impacta de forma significativa a predisposição a estados de hipercoagulabilidade. Com base na genética, destacam-se variantes relativamente frequentes nos genes do fator V e da protrombina, que alteram etapas-chave da cascata da coagulação. A mutação do fator V de Leiden compromete o sítio de clivagem do fator V pela proteína C ativada, tornando essa proteína mais estável e prolongando sua atividade pró-coagulante, enquanto a mutação G20210A da protrombina, situada na região 3' não traduzida do gene, está associada ao aumento da expressão dessa proteína, resultando em maior geração de trombina. Além disso, deficiências hereditárias de antitrombina, proteína C e proteína S comprometem os principais sistemas regulatórios da coagulação, reduzindo a inibição da trombina e dos fatores ativados Va, VIIIa e Xa. (POMERO; DENTALI; NICOLETTO *et al.*, 2022)

A expressão clínica é variável e depende do tipo de mutação, do estado de heterozigose ou homozigose e da interação com outros fatores clínicos. Assim, evidências recentes demonstram que essas alterações aumentam o risco de tromboembolismo venoso, sobretudo quando há fatores de risco associados, como imobilização, procedimentos cirúrgicos ou doenças sistêmicas (ROY; WANG; LUN *et al.*, 2024).

As implicações tornam-se particularmente relevantes em situações associadas a maior ativação da coagulação, como a gestação. Alterações trombóticas na circulação placentária podem comprometer a placentação e a perfusão uteroplacentária, contribuindo para desfechos adversos, como restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia, parto prematuro e perdas gestacionais recorrentes, embora a gravidade desse risco varie conforme o tipo de trombofilia (MAGLIC; MANDIC-MARKOVIC; MIKOVIC *et al.*, 2025).

Trombofilias adquiridas: fisiopatologia e condições associadas

Trombofilias adquiridas são distúrbios que aumentam o risco de eventos trombóticos devido a alterações adquiridas na hemostasia da coagulação, diferentemente das formas hereditárias. Ocorrem vários desequilíbrios entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, frequentemente desencadeado por inflamação, lesão endotelial, ativação imune ou alterações metabólicas (SCHULMAN *et al.*, 2024). O conceito de “imunotrombose” destaca o papel da resposta inflamatória e da ativação de neutrófilos, citocinas e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Isso desencadeia e amplifica a formação de trombos, mesmo na ausência de lesão vascular traumática. É uma resposta defensiva que, quando desregulada, causa trombose patológica (KLAVINA *et al.*, 2022).

As principais condições associadas incluem:

Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF): Doença autoimune caracterizada por anticorpos contra fosfolípidos, levando a trombose arterial e venosa. O principal alvo é a β 2-glicoproteína-I formando complexos com os anticorpos antifosfolípidos e ligando-se a superfícies fosfolipídicas celulares, levando à ativação de células inflamatórias e endoteliais e à promoção da coagulação (VROTNIKAITE-BAJERCIE-NE; ANGELILLO-SCHERRER; CASTELLUCCI, 2025). É a trombofilia adquirida mais relevante para eventos arteriais, como AVC isquêmico, especialmente em pacientes jovens (VROTNIKAITE-BAJERCIE-NE; ANGELILLO-SCHERRER; CASTELLUCCI, 2025).

Neoplasias: O câncer e alguns tratamentos oncológicos promovem hipercoagulabilidade por liberação de fatores pró-coagulantes, ativação endotelial e inflamação. Pacientes com câncer ativo têm um risco de 20% de serem diagnosticados com TEV (SCHULMAN *et al.*, 2024). A trombose é a segunda causa mais comum de morte em pacientes com câncer. Os fatores de risco incluem fatores relacionados ao paciente, ao tratamento e ao próprio tumor. Agentes quimioterápicos como, 5-Fluorouracil, Antraciclinas, L-asparaginase e Cisplatina, podem causar cardiotoxicidade, trombose coronária, rompendo a barreira endotelial. São capazes de ativar a coagulação aumentando o D- dímero e reduzindo os níveis de receptores de proteína C endotelial. Até mesmo tem atividades pró-coagulantes, aumentando a formação de trombina e o risco de TEV de forma dose-dependente (SCHULMAN *et al.*, 2024).

Infecções agudas e crônicas: Sepses, COVID-19 e doenças inflamatórias crônicas (ex.: doença inflamatória intestinal) promovem ativação do sistema de coagulação via mecanismos de imunotrombose. Na sepse é caracterizada por desregulação hemostática, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID). A

expressão aumentada de Fator Tecidual (TF) em células imunes e endotélio, a liberação de vesículas ricas em TF e a depleção de anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina) criam um estado pró-trombótico (Klavina *et al.*, 2022). No COVID-19, Pacientes com a doença grave apresentam uma coagulopatia única com altas taxas de TEV e microtrombose pulmonar. A tempestade de citocinas, a ativação endotelial e a liberação de NETs são mecanismos centrais. A disfunção plaquetária e a formação de agregados plaqueta-neutrófilo também contribuem (KLAVINA *et al.*, 2022). Já na doença Inflamatória Intestinal (DII): Pacientes com DII têm risco 3 a 6 vezes maior de TEV. A inflamação crônica leva a níveis elevados de citocinas (TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-17), aumento do fator tecidual, liberação de micropartículas pró-coagulantes, ativação plaquetária e inibição da via da proteína C (KLAVINA *et al.*, 2022).

Estados hormonais: Uso de anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal aumentam o risco por alterações nos fatores de coagulação arterial e venosa. O mecanismo não é totalmente compreendido, mas parece estar relacionado ao efeito que o estrogênio tem na indução de alterações pró-trombóticas e fibrinolíticas nos fatores hemostáticos, além de impactar a regulação da função endotelial (DICKS *et al.*, 2024). A gravidez e o período pós-parto também estão associados a um risco aumentado de TEV por meio de vários mecanismos diferentes. A estase venosa ocorre frequentemente na gravidez devido à compressão da veia pélvica pelo útero grávido e devido às alterações associadas à gravidez na capacitância venosa. Além disso, a gravidez pode resultar em uma alteração em vários fatores de coagulação, resultando em um estado de hipercoagulabilidade, bem como em lesão vascular no momento do parto (DICKS *et al.*, 2024).

O manejo das trombofilias adquiridas depende da condição subjacente, porém, escolher o tratamento anticoagulante deve ser a pedra angular para fornecer o melhor tratamento possível aos pacientes, ajustando-se conforme o risco individual e a etiologia (OMRAN *et al.*, 2021).

Abordagem diagnóstica: indicações, métodos laboratoriais e interpretação clínica

A abordagem diagnóstica da trombofilia exige integração entre critérios clínicos, seleção adequada de métodos laboratoriais e interpretação criteriosa dos resultados, de modo a maximizar a utilidade clínica e evitar investigações desnecessárias. A racionalidade dessa abordagem fundamenta-se no reconhecimento de que nem todos os pacientes se beneficiam da testagem sistemática, e que o valor diagnóstico dos exames depende diretamente do contexto clínico e da qualidade analítica empregada (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Indicações para Testagem de Trombofilias:

A investigação de trombofilias deve ser conduzida de forma criteriosa, fundamentada na probabilidade de que os resultados laboratoriais efetivamente modifiquem a conduta clínica, a estratégia de anticoagulação ou a implementação de medidas de profilaxia primária e secundária. Evidências contemporâneas demonstram que a testagem não deve ser utilizada como ferramenta de rastreamento universal, uma vez que, na maioria dos cenários clínicos, os achados laboratoriais exercem impacto limitado sobre o manejo do tromboembolismo venoso (TEV) (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

No contexto do TEV, a testagem não é recomendada rotineiramente em eventos claramente provocados por fatores transitórios maiores, como procedimentos cirúrgicos, nem em episódios não provocados nos quais a decisão de anticoa-

gulação prolongada já se encontra estabelecida, independentemente do resultado dos exames. Nesses cenários, a identificação de uma trombofilia hereditária ou adquirida raramente modifica a duração do tratamento ou a estratégia terapêutica adotada (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Por outro lado, a investigação pode ser considerada em situações selecionadas, sobretudo quando o resultado tem potencial para influenciar decisões clínicas específicas. Entre essas situações incluem-se episódios associados a fatores transitórios não cirúrgicos relevantes, tromboembolismos em sítios incomuns, recorrência trombotica sem fator precipitante claramente identificado ou contextos nos quais a detecção de uma trombofilia adquirida, particularmente a síndrome antifosfolípide, possa modificar a escolha do anticoagulante ou indicar tratamento por período mais prolongado (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Em indivíduos com história familiar significativa de trombose, a testagem direcionada pode ser indicada quando há confirmação prévia de deficiência de anticoagulantes naturais — como antitrombina, proteína C ou proteína S — em familiares de primeiro grau. Nesses casos, a identificação do defeito auxilia na definição de estratégias preventivas em situações de risco elevado. Em contrapartida, a realização indiscriminada de painéis amplos em familiares sem defeito previamente identificado apresenta baixa utilidade clínica (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Na saúde da mulher, a testagem não deve ser realizada de forma rotineira antes da prescrição de contraceptivos hormonais ou terapia estrogênica em mulheres sem história pessoal ou familiar relevante de trombose, podendo ser considerada apenas quando houver impacto potencial na escolha terapêutica. Durante a gestação e o puerpério, a investigação pode ser indicada em mulheres com história pessoal de trombose ou antecedente familiar consistente de trombofilia

conhecida, especialmente quando os resultados influenciam decisões sobre trombopprofilaxia (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Em pacientes com neoplasias malignas, a testagem rotineira não é indicada, uma vez que o risco trombotico está predominantemente relacionado à própria doença e aos tratamentos empregados. De forma geral, a testagem deve ser individualizada, seletiva e orientada pela utilidade clínica, estabelecendo o ponto de partida racional para a escolha dos métodos laboratoriais mais adequados (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Métodos Laboratoriais na Investigação da Trombofilia

Uma vez definida a indicação clínica para a investigação, a seleção e execução dos métodos laboratoriais tornam-se determinantes para a qualidade diagnóstica. A avaliação da trombofilia exige equipe especializada, controle rigoroso das etapas pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas e adequada correlação com o contexto clínico, a fim de assegurar confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados (ASMIS & HELLS-TERN, 2023).

Os exames abrangem diferentes classes de marcadores hemostáticos. Entre os anticoagulantes naturais, avaliam-se antitrombina, proteína C e proteína S. No grupo dos fatores pró-coagulantes, investigam-se o fibrinogênio, especialmente em suspeita de disfibrinogenemia, a mutação G20210A da protrombina, a mutação Leiden do fator V, além da dosagem do fator VIII, da avaliação do fator de von Willebrand, do grupo sanguíneo ABO e dos fatores IX e XI (ASMIS & HELLS-TERN, 2023; MICELI; CIACCIO; TUTTOLOMONDO, 2025).

A investigação inclui ainda a detecção de anticorpos antifosfolípidos, fundamental para o diagnóstico da síndrome antifosfolípide, bem como a avaliação de condições trombofilicas adicionais cuja relevância clínica permanece va-

riável. A coexistência de múltiplos fatores genéticos e adquiridos confere caráter cumulativo ou supra-aditivo ao risco trombótico, reforçando a necessidade de interpretação integrada (ASMIS & HELLSTERN, 2023)

Abordagens contemporâneas ampliam esse escopo ao diferenciar biomarcadores circulantes — que refletem estados fisiopatológicos dinâmicos — de marcadores genéticos, que apresentam maior estabilidade, porém valor preditivo isolado limitado. Biomarcadores emergentes, como vesículas extracelulares, NETs e a participação ampliada dos fatores XI e VIII, vêm sendo investigados como potenciais ferramentas adicionais de estratificação de risco, embora ainda careçam de validação clínica ampla. A integração desses marcadores a modelos clínico-laboratoriais favorece uma transição progressiva para estratégias mais personalizadas de avaliação do risco trombótico, preparando o terreno para a correta interpretação clínica dos resultados obtidos (MICELI; CIACCIO; TUTTOLOMONDO, 2025).

Interpretação Clínica

A etapa interpretativa consolida o valor clínico da investigação, exigindo integração entre o resultado analítico, o cenário clínico e as limitações metodológicas dos testes. A interpretação deve priorizar apenas marcadores com impacto clínico comprovado, evitando conclusões baseadas em achados isolados ou de relevância incerta (JOURDI *et al.*, 2025).

A dosagem de antitrombina, proteína C e proteína S pode sofrer interferência da anticoagulação em curso, da fase aguda da trombose, de processos inflamatórios, da gestação e do uso de estrogênios. Recomenda-se que a testagem seja realizada após estabilização clínica e, sempre que possível, com confirmação em amostras repetidas (JOURDI *et al.*, 2025).

As mutações do fator V Leiden e da protrombina G20210A associam-se ao risco de primeiro evento trombótico, porém apresentam valor limitado para prever recorrência, não devendo orientar isoladamente decisões relativas à duração da anticoagulação (JOURDI *et al.*, 2025).

No diagnóstico da síndrome antifosfolípide, a confirmação exige positividade persistente dos anticorpos antifosfolípidos em duas amostras com intervalo mínimo de 12 semanas, associada a critérios clínicos compatíveis. Em trombozes em sítios incomuns ou recorrentes, recomenda-se investigar condições específicas, como neoplasias mieloproliferativas e hemoglobinúria paroxística noturna, devido ao impacto terapêutico direto (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2022).

Adicionalmente, deve-se considerar a interferência dos anticoagulantes orais diretos, que podem gerar resultados falsamente alterados em ensaios funcionais. Estratégias como suspensão temporária do fármaco, uso de métodos menos sensíveis ou neutralização laboratorial são recomendadas quando clinicamente viáveis. Não se indica a genotipagem de polimorfismos sem associação clínica comprovada. A interpretação final deve integrar todos esses elementos, permitindo uma tomada de decisão racional, individualizada e alinhada ao real risco trombótico do paciente (ARACHCHILLAGE *et al.*, 2022; JOURDI, 2025).

Estratificação do risco trombótico e hemorrágico

A trombose é a formação de um coágulo sanguíneo dentro de vasos arteriais ou venosos, limitando o fluxo sanguíneo natural. A capacidade do sangue de fluir livremente nos vasos depende da homeostase entre células sanguíneas, plaquetas, proteínas plasmáticas, fatores de coagulação, fatores inflamatórios e o revestimento endotelial dentro dos lúmens arteriais e venosos.

Desequilíbrios nesse processo fisiológico aumentam o risco de desenvolvimento de trombose ou coagulopatia. Em algumas clínicas, os pacientes podem apresentar risco aumentado tanto de trombose quanto de sangramento (MOORE, 2024).

A estratificação do risco trombótico e hemorrágico nas trombofilias hereditárias e adquiridas consiste na classificação prognóstica do indivíduo quanto à probabilidade de desenvolver eventos tromboembólicos e sangramentos clinicamente relevantes ao longo do tempo, considerando a interação entre fatores genéticos, condições clínicas adquiridas e exposições ambientais. Diretrizes e revisões recentes ressaltam que trombofilia não deve ser compreendida como uma condição uniforme, mas como um conjunto heterogêneo de estados pró-trombóticos com impacto prognóstico variável, cuja relevância clínica depende da magnitude do risco absoluto e do contexto em que se manifesta. Na prática clínica, os Critérios de Wells são frequentemente utilizados para estratificar o risco de TVP em um paciente. A pontuação orienta a próxima conduta a ser seguida, a dosagem de dímero-D ou a ultrassonografia Doppler. O critério atribui 1 ponto a cada componente: câncer ativo ou câncer tratado nos últimos 6 meses, acamado por mais de 3 dias ou cirurgia de grande porte nas últimas 4 semanas, edema na panturrilha maior que 3 cm em relação à perna contralateral, 10 cm abaixo da tuberosidade tibial, presença de veias colaterais superficiais, edema difuso na perna, sensibilidade localizada ao longo do sistema venoso profundo, edema com calafrio mais acentuado na perna sintomática, paralisia ou imobilização do membro inferior e trombose venosa profunda (TVP) prévia. Atribui-se -2 pontos se houver suspeita de um diagnóstico alternativo. A soma dos escores é então classificada como baixo risco (0), risco modera-

do (1 a 2) e alto risco (3 ou mais) (MCLENDON; GOYAL; ATTIA, 2023).

Já na estratificação do risco hemorrágico em pacientes com trombofilia considera-se a presença de fatores de risco adicionais para sangramento, especialmente quando o paciente está em uso de terapia anticoagulante. É utilizado escores HAS-BLED. Essa escala é composta por: Hipertensão (Pressão arterial sistólica >160 mmHg), Anormal (função renal ou hepática), Stroke (A VC prévio), Bleeding (Histórico de sangramento maior prévio), Labile INRs (INR instável/fora do intervalo terapêutico, se usar varfarina), Elderly (>65 anos), *Drugs/Alcohol* (Uso concomitante de antiplaquetários, AINEs ou consumo excessivo de álcool) (ASHOROB; AMEER; FERNANDEZ, 2024).

Nas trombofilias hereditárias, a estratificação do risco trombótico baseia-se no tipo de defeito genético e na carga hereditária global. As deficiências de anticoagulantes naturais, especialmente antitrombina, proteína C e proteína S, associam-se a risco trombótico elevado e maior recorrência familiar, enquanto variantes comuns, como fator V Leiden e a mutação G20210A da protrombina em heterozigose isolada, conferem aumento modesto do risco, fortemente dependente de fatores adquiridos. A zigosidade e a combinação de múltiplos defeitos aumentam o risco trombótico cumulativo, reforçando o caráter multifatorial da trombose e permitindo classificação mais precisa do risco basal. Nas trombofilias adquiridas, a estratificação do risco é dinâmica e depende do impacto clínico da condição subjacente. A síndrome antifosfolípide representa a trombofilia adquirida de maior relevância, com risco elevado de trombose venosa, arterial e microvascular, cuja estratificação considera o perfil sorológico e a história clínica. Outras condições adquiridas, como câncer, doenças mieloproliferativas, síndrome nefrótica, inflamação crônica e imobilização prolongada,

também configuram estados de risco trombótico elevado (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Dessa forma, a estratificação do risco trombótico e hemorrágico nas trombofilias hereditárias e adquiridas deve ser compreendida como uma avaliação gradual e integrada, que leva em conta o tipo e a gravidade do defeito trombofílico, questões genéticas ou clínica associada, o histórico pessoal e familiar de trombose, a presença de fatores adquiridos moduladores e a coexistência de condições que aumentem o risco de sangramento.

Manejo clínico: estratégias de anticoagulação e acompanhamento

Segundo as diretrizes de 2023 da *American Society of Hematology*, orienta quando testar trombofilias e como essas informações podem influenciar na duração da anticoagulação. Pacientes com TEV não provocado caso o teste dê positivo o tempo de uso de anticoagulante é por tempo indeterminado, e orienta a interrupção em paciente com teste negativo e sem trombofilia após o tratamento primário entre 3-6 meses. Já os paciente com TEV provocado por fatores não cirúrgicos recomenda-se o teste e o manejo é o mesmo citado anteriormente, e em casos cirúrgicos segure interrupção da terapia após o tratamento primário independente dos resultados do teste de trombofilia (MIDDELDORP *et al.*, 2023).

Nas trombofilias adquiridas, quando falamos em síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) a base do tratamento é a anticoagulação por tempo indeterminado, indicada para qualquer paciente que tenha sofrido algum evento trombótico, seja trombose venosa, isquemia arterial ou perda fetal, além da recomendação de redução dos riscos evitáveis trombogênicos, como por exemplo imobilização prolongada. A terapia de escolha é a Varfarina (antagonista da vitamina K), levando em consideração o INR 2-4 (TEKTONIDOU *et al.*, 2019). Em casos de

tromboses arteriais, como acidentes vasculares encefálicos, os antiplaquetários, como AAS e clopidogrel, podem ser associados. Porém na evidência de gestação em pacientes portadores de SAF a Varfarina deve ser retirada imediatamente visto que é teratogênico, é substituída pela heparina de baixo peso molecular (HBPM). Por fim, nos casos de SAF catastrófica, faz-se necessário o uso de anticoagulação plena com heparina associada à imunossupressão com corticoides em altas doses. Além dos corticosteroides, a imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou a plasmafêrese são usadas para imunossupressão e tratamento adicionais (FEBRASGO, 2021).

Em pacientes internados de longa permanência deve haver o risco trombótico e sangramento, no risco trombótico o Escore de Padua é frequentemente utilizado nos protocolos brasileiros alinhados às recomendações do *American Society of Hematology*, do qual indica profilaxia caso pontue ≥ 4 pontos em fatores como, câncer ativo, imobilizado ≥ 3 dias, entre outros. Quanta a avaliação de sangramentos recomenda-se evitar medidas farmacológicas quando são contraindicados e preferir medidas mecânicas. Para profilaxia farmacológica em pacientes com risco trombótico é escolha é HBPM, a heparina não fracionada (HNF) é indicada quando há IR grave, alto risco de sangramento e necessidade de reversão rápida (ANDERSON *et al.*, 2021).

A trombofilia hereditária mais comum é a mutação do fator V de Leiden, porém a presença isolada da mutação não tem indicação de anticoagulação para assintomáticos e sem fatores de risco adicionais, o tratamento está diretamente ligado a clínica do paciente, ou seja, quando há formação de tromboembolismo. O tempo do uso de fármacos está relacionado com a recorrência do episódio, caso seja recorrente a anticoagulação pode ser por tempo indefinido. Para esses pacientes também há medidas de profilaxia, a exemplo, cirurgia de grande porte, internação

prolongada, entre outros. Quando o evento trombótico é agudo recomenda-se DOACs, Varfarina é indicada, por exemplo, pacientes com IR avançada, interação medicamentosa, entre outros. Já a HBPM tem indicações em situações como, gestantes, contraindicação ao DOACs, e também em pacientes hospitalizados (SOBREIRA *et al.*, 2024).

Cenários clínicos especiais: gestação, perioperatório e recorrência tromboembólica

A presença de trombofilias constitui fator de risco relevante para o tromboembolismo venoso (TEV) durante o ciclo gravídico-puerperal, período caracterizado por um estado fisiológico de hipercoagulabilidade (FEBRASGO, 2021). As adaptações hemostáticas da gestação, incluindo a elevação de fatores pró-coagulantes e a redução da proteína S funcional, amplificam o risco em mulheres com trombofilias hereditárias ou adquiridas, exigindo estratificação criteriosa e manejo individualizado (STEVENS *et al.*, 2021; FEBRASGO, 2021).

Estratificação de Risco e Trombofilias

A classificação das trombofilias orienta a propedêutica e a terapêutica. As condições categorizadas como de alto risco compreendem a deficiência de antitrombina, a homozigose para o fator V Leiden, a homozigose para a mutação da protrombina G20210A e a síndrome antifosfolípide (SAF) (FEBRASGO, 2021). Tais condições elevam significativamente o risco de TEV, determinando, na maioria dos casos, forte indicação de trombopprofilaxia farmacológica durante a gestação e o puerpério, conforme avaliação clínica individual (FEBRASGO, 2021).

As trombofilias de risco intermediário ou variável incluem a deficiência de proteína C, a deficiência de proteína S e a heterozigose para o fator V Leiden ou para a mutação da protrombina (FEBRASGO, 2021). A dupla heterozigose (Fator V Leiden associado à mutação da protrombina) insere-se neste grupo de risco variá-

vel, dependendo substancialmente da interação com outros fatores clínicos, como história pessoal ou familiar de TEV, para a definição da conduta profilática (FEBRASGO, 2021; Ministério da Saúde, 2021).

No contexto da Síndrome Antifosfolípide (SAF), os novos critérios da ACR/EULAR (2023) refinam a definição da doença para fins de classificação em estudos clínicos, baseando-se em domínios clínicos e laboratoriais ponderados (BARBHAIYA *et al.*, 2023). Entretanto, para o manejo clínico, o diagnóstico e a decisão terapêutica não devem se basear exclusivamente em critérios classificatórios, sendo guiados primordialmente pela história obstétrica e trombótica da paciente aliada à persistência laboratorial dos anticorpos (FEBRASGO, 2021; Ministério da Saúde, 2021).

Diagnóstico e Terapêutica na Gestação

O diagnóstico de TEV na gestação é desafiador devido à sobreposição de sintomas fisiológicos e à alteração de marcadores como o dímero-D, que se eleva progressivamente na gravidez, limitando significativamente seu valor preditivo para exclusão diagnóstica (STEVENS *et al.*, 2021; FEBRASGO, 2021). A ultrassonografia Doppler venosa permanece como exame de escolha inicial para suspeita de trombose venosa profunda (FEBRASGO, 2021).

Quanto à terapêutica, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) é o fármaco de eleição tanto para profilaxia quanto para tratamento, dado seu perfil de segurança e não passagem transplacentária (FEBRASGO, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Os antagonistas da vitamina K (varfarina) são contraindicados, sobretudo no primeiro trimestre, devido à teratogenicidade (STEVENS *et al.*, 2021). Em relação aos anticoagulantes orais diretos (DOACs), estes são contraindicados durante a gestação e não recomendados durante a lactação, em virtude da insuficiência de dados robustos de segurança para o feto

e o recém-nascido (FEBRASGO, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Manejo Perioperatório e Populações Especiais

No período perioperatório, o manejo deve ponderar os riscos trombótico e hemorrágico. Diretrizes europeias recentes (ESAIC) sugerem que, em pacientes com obesidade mórbida (IMC >40 kg/m²), a profilaxia farmacológica seja individualizada, podendo envolver ajustes posológicos ou estratégias alternativas, conforme o risco trombótico global e o tipo de procedimento. Ressaltando-se, contudo, que essa conduta deve ser individualizada e ponderada caso a caso, dada a variabilidade de risco (SAMAMA *et al.*, 2024).

Em procedimentos ortopédicos maiores na população geral, recomenda-se profilaxia com HBPM, fondaparinux ou DOACs (SAMAMA *et al.*, 2024). Entretanto, é fundamental reiterar que, para pacientes obstétricas submetidas a procedimentos cirúrgicos, o uso de DOACs não se aplica, mantendo-se a HBPM como padrão ouro (FEBRASGO, 2021). A estratégia de "terapia de ponte" (bridging), frequentemente discutida em diretrizes de anticoagulação geral (STEVENS *et al.*, 2021), não é abordada sistematicamente nos protocolos obstétricos nacionais citados, devendo o manejo perioperatório da gestante seguir as recomendações específicas de interrupção e reinício de heparina preconizadas por essas diretrizes especializadas (FEBRASGO, 2021).

Recorrência e Anticoagulação Estendida

A prevenção da recorrência tromboembólica baseia-se na distinção entre eventos provocados e não provocados. Na população geral, diretrizes como o CHEST admitem o uso de DOACs para profilaxia secundária em cenários específicos (STEVENS *et al.*, 2021), porém tal recomendação não se estende a mulheres com potencial reprodutivo que planejem gestação, estejam

grávidas ou em lactação, grupos nos quais a segurança desses fármacos não está estabelecida (FEBRASGO, 2021).

Na SAF com recorrência trombótica, especialmente em pacientes de alto risco (tripla positividade), a varfarina permanece como terapia preferencial em detrimento dos DOACs, visto que estudos comparativos demonstraram maior incidência de novos eventos trombóticos com o uso de inibidores diretos do fator Xa neste subgrupo específico (BARBHAIYA *et al.*, 2023; STEVENS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A trombofilia representa uma condição clínica complexa, caracterizada por um estado de hipercoagulabilidade que resulta da interação entre fatores genéticos, adquiridos e ambientais. A compreensão desse processo é fundamental para reconhecer que o risco trombótico não é uniforme, mas dependente de múltiplos elementos que modulam sua expressão clínica.

A diferenciação entre trombofilias hereditárias e adquiridas mostrou-se essencial para a adequada interpretação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Enquanto as formas hereditárias decorrem de alterações estruturais da cascata da coagulação ou de seus inibidores naturais, as adquiridas refletem estados dinâmicos associados à inflamação, à ativação endotelial e a respostas imunológicas.

Os mecanismos genéticos discutidos ao longo do capítulo evidenciam que mutações como o fator V Leiden e a mutação da protrombina G20210A conferem aumento do risco trombótico, porém com impacto clínico variável. Esse risco torna-se mais expressivo quando associado a fatores adquiridos, reforçando o caráter multifatorial da trombose.

Nas trombofilias adquiridas, destacou-se o papel central da imunotrombose, especialmente na síndrome do anticorpo antifosfolípide, nas

neoplasias e nos estados inflamatórios e infecciosos. Essas condições ilustram como alterações sistêmicas podem modificar profundamente o equilíbrio hemostático e ampliar o risco de eventos tromboembólicos.

A abordagem diagnóstica deve ser orientada pela utilidade clínica, evitando a testagem indiscriminada. A seleção criteriosa dos pacientes para investigação laboratorial reduz o risco de diagnósticos equivocados, intervenções desnecessárias e decisões terapêuticas sem respaldo científico consistente.

A interpretação dos exames laboratoriais exige análise integrada ao contexto clínico, considerando interferências analíticas, uso de anticoagulantes e o momento da coleta. Resultados isolados, sem correlação clínica, apresentam valor limitado e não devem, por si só, determinar condutas terapêuticas.

A estratificação do risco trombótico e hemorrágico constitui etapa fundamental no manejo das trombofilias. A avaliação conjunta do tipo de trombofilia, da história pessoal e familiar, das comorbidades e dos fatores de risco ad-

quiridos permite uma estimativa mais precisa do risco global do paciente.

O manejo clínico, especialmente no que se refere à anticoagulação, deve ser individualizado e baseado em evidências. As diretrizes atuais enfatizam que a duração e a escolha do anticoagulante dependem predominantemente do perfil do evento trombótico e do contexto clínico, e não apenas da presença de uma trombofilia.

Em cenários clínicos especiais, como gestação, perioperatório e recorrência tromboembólica, a conduta exige atenção redobrada. Nessas situações, a individualização do tratamento e o respeito às particularidades farmacológicas são determinantes para reduzir complicações trombóticas e hemorrágicas.

Conclui-se que o manejo contemporâneo das trombofilias deve priorizar uma abordagem racional, crítica e centrada no paciente. O desafio atual reside em integrar o conhecimento fisiopatológico às evidências clínicas disponíveis, promovendo decisões seguras, evitando excessos diagnósticos e assegurando melhor prognóstico aos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHOROBI, D.; AMEER, M. A.; FERNANDEZ, A. Hypercoagulable states (trombophilia). In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

ARACHCHILLAGE, D. J. *et al.* Thrombophilia testing: a British Society for Haematology guideline. *British Journal of Haematology*, v. 198, n. 3, p. 443, 2022. DOI: 10.1111/bjh.18239.

ASMIS, L. & HELLSTERN, P. Thrombophilia testing - a systematic review. *Clin Lab*, v. 69, n. 4, 2023. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.220817.

BARBHAIYA, M. *et al.* The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis & Rheumatology*, v. 75, n. 10, p. 1687–1702, 2023. DOI: 10.1002/art.42624.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

DICKS, A. B. *et al.* A comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 2, e362, 2024. DOI: 10.3390/jcm13020362.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Prevenção do tromboembolismo na gestante hospitalizada e no puerpério. São Paulo: FEBRASGO, 2021. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 58/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso). Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/Prevencao-do-tromboembolismo-na-gestante-hospitalizada-e-no-puerperio-2021.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2026.

JOURDI, G. *et al.* Usefulness and limits of DOAC removal agents based on activated charcoal in thrombophilia testing: literature review and expert proposals. *Thrombosis and Haemostasis*, 2025. DOI: 10.1055/a-2695-2674.

KLAVINA, P. A. *et al.* Dysregulated haemostasis in thrombo-inflammatory disease. *Clinical Science*, v. 136, n. 24, p. 1809–1829, 2022. DOI: 10.1042/CS20220208.

MCLENDON, K.; GOYAL, A.; ATTIA, M. Deep venous thrombosis risk factors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

MCLENDON, K.; GOYAL, A.; ATTIA, M. Inherited thrombophilia. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

MICELI, G.; CIACCIO, A. M.; TUTTOLOMONDO, A. From circulating biomarkers to polymorphic variants: A narrative review of challenges in thrombophilia evaluation. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 10, e3448, 2025. DOI: 10.3390/jcm14103448.

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

MOORE, G. W. Thrombophilia screening: not so straightforward. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 50, n. 8, p. 1131–1152, 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1786807.

OMRAN, S. S. *et al.* Thrombophilia testing after ischemic stroke. *Stroke*, v. 52, n. 4, p. 1396–1404, 2021. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032360.

SAMAMA, C. M. *et al.* European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update: executive summary. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 41, n. 8, p. 561–569, 2024. DOI: 10.1097/EJA.0000000000002025.

SCHULMAN, S. *et al.* The basic principles of pathophysiology of venous thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 21, e11447, 2024. DOI: 10.3390/ijms252111447.

SOBREIRA, M. L. *et al.* Diretrizes sobre trombose venosa profunda da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 23, e20230107, 2024. DOI: 10.1590/1677-5449.202301071.

STEVENS, S. M. *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, v. 160, n. 6, p. e545–e608, 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.

VROTNIAKAITE-BAJERCIENE, K.; ANGELILLO-SCHERRER, A.; CASTELLUCCI, L. A. Thrombophilia Testing in Venous Thromboembolism. *Medical Clinics of North America*, v. 109, n. 4, p. 907–921, 2025. DOI: 10.1016/j.mcna.2025.01.008.