



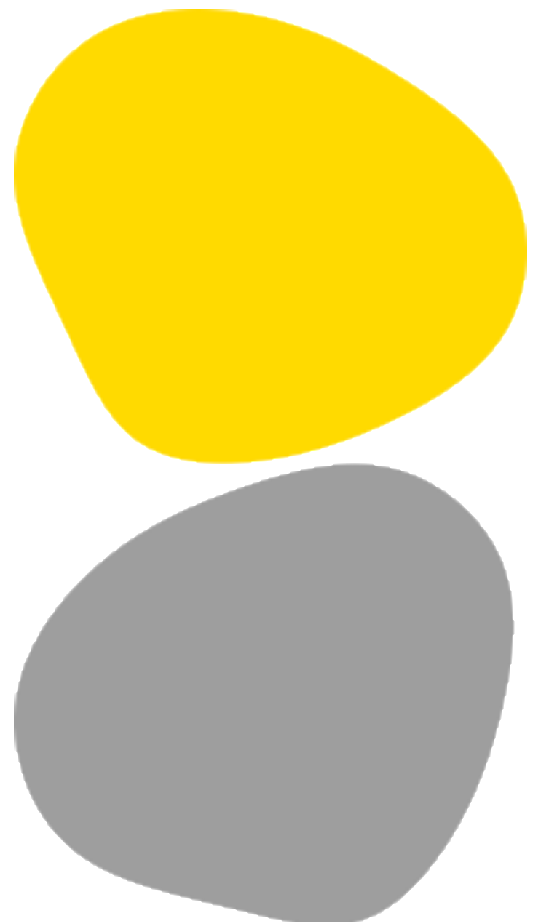
MESTRADO

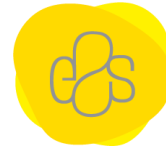
ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA

Mutações do gene *SERPINC1* na deficiência de antitrombina – Revisão Sistemática

Ana Catarina Neves Diniz

09/2025





Mutações do gene *SERPINC1* na deficiência de antitrombina – Revisão Sistemática

Autor

Ana Catarina Neves Diniz

Orientador

Professora Adjunta Especialista em ACSP/ Stéphanie Lopes Ferreira/ Escola Superior de Saúde do
Instituto Politécnico do Porto

*Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública** –
Ramo de **Imunohemoterapia e Transplantação** pela Escola Superior de
Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*



Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer a mim própria por nunca ter desistido e por lutar pelo meu próprio caminho. Aprendi que a sorte não acontece por acaso: conquista-se com esforço, determinação e resiliência. A prática da corrida mostrou-me aquilo que a dança, durante anos nem sempre conseguiu: que eu sou capaz. Aprendi que ou resistimos ou desistimos e, que, senão formos nós próprios a lutar por nós, mais ninguém o fará. A resiliência mostrou-me que sou capaz de alcançar tudo aquilo a que me proponho.

De seguida, quero agradecer aos meus pais, pela oportunidade de realizar este curso, pelo apoio constante e pela confiança ao longo deste percurso. Aos meus irmãos, padrinhos, primo e amigos, quero agradecer o suporte contínuo, a motivação e a confiança em mim, mesmo nos dias mais difíceis.

Gostaria também de agradecer à Escola Superior de Saúde, por me ter acolhido de braços abertos, e por me proporcionar memórias e ensinamentos que levarei para a vida. Aos docentes desta instituição, o meu sincero agradecimento por partilharem o vosso conhecimento e por inspirarem o meu percurso académico.

Um agradecimento especial à minha orientadora, Stéphanie Lopes Ferreira, professora adjunta especialista em ACSP, por toda a orientação, colaboração e disponibilidade ao longo desta etapa. Agradeço ainda à Coordenadora de Mestrado, Maria Manuela Amorim, pelo apoio e acompanhamento prestados ao longo deste percurso.

Não posso deixar de agradecer à minha colega Carmélia, cuja companhia e partilha tornaram estes dois anos mais leves e significativos, assim como às minhas colegas Beatriz Costa e Beatriz Gomes, cuja amizade e apoio constante foram igualmente fundamentais ao longo deste percurso.

Por fim, deixo os meus sinceros agradecimentos a todos os que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que este percurso fosse executado.



Resumo

A deficiência de antitrombina (AT) é uma trombofilia rara, mas clinicamente relevante, associada a risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV). A deficiência hereditária resulta de mutações no gene *SERPINC1* e classifica-se em deficiência tipo I (quantitativa) e tipo II (qualitativa, com subtipos RS, HBS e PE), enquanto a deficiência adquirida pode ocorrer em contextos de patologia hepática ou traumas graves.

Esta dissertação teve como objetivo analisar e sistematizar a evidência científica sobre a deficiência de AT, com ênfase nas mutações do gene *SERPINC1*, manifestações clínicas, impacto no risco trombótico e implicações terapêuticas. Foi realizada uma revisão sistemática segundo a metodologia *PICO* e em conformidade com as diretrizes *PRISMA*, recorrendo às bases *PubMed* e *Web of Science*, com critérios rigorosos de inclusão e exclusão, o que resultou na seleção final de 23 estudos (estudos randomizados, de coorte, caso-controlo e casos clínicos).

Os resultados revelaram predomínio de mutações *missense* (tipo II), seguidas de mutações nulas (tipo I), estas últimas associadas a fenótipos mais severos. Observou-se risco elevado de TEV em todas as idades, especialmente na gravidez. Por fim, a genotipagem constitui uma ferramenta fundamental para o diagnóstico preciso, para a estratificação individualizada do risco trombótico e para a personalização terapêutica.

Palavras-chave: Antitrombina, Deficiência de Antitrombina, Gene *SERPINC1*, Mutação, Trombofilia



Abstract

Antithrombin (AT) deficiency is a rare but clinically relevant thrombophilia associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE). Hereditary deficiency results from mutations in the *SERPINC1* gene and is classified as type I (quantitative) or type II (qualitative, with RS, HBS, and PE subtypes), while acquired deficiency can occur in the context of liver disease or severe trauma.

This dissertation aimed to analyse and systematise scientific evidence on AT deficiency, with an emphasis on *SERPINC1* gene mutations, clinical manifestations, impact on thrombotic risk, and therapeutic implications. A systematic review was conducted according to the PICO methodology and in accordance with PRISMA guidelines, using the PubMed and Web of Science databases, with strict inclusion and exclusion criteria, resulting in the final selection of 23 studies (randomised, cohort, case-control and clinical case studies).

The results revealed a predominance of missense mutations (type II), followed by null mutations (type I), the latter being associated with more severe phenotypes. A high risk of VTE was observed in all age groups, especially during pregnancy. Finally, genotyping is a fundamental tool for accurate diagnosis, individualised thrombotic risk stratification, and therapeutic personalisation.

Keywords: Antithrombin, Antithrombin Deficiency, *SERPINC1* Gene, Mutation, Thrombophilia



Índice

1.	Introdução	1
1.1.	Antitrombina	1
1.2.	Deficiência de antitrombina	4
1.2.1.	Deficiência adquirida de antitrombina.....	4
1.2.2.	Deficiência hereditária de antitrombina.....	5
1.2.3.	Gene <i>Serpin Family C Member 1</i>	7
1.2.4.	Grupos de risco e vulnerabilidade clínica na deficiência de antitrombina.....	7
1.2.5.	Diagnóstico	7
1.2.6.	Tratamento	8
2.	Métodos	10
2.1	Estratégia de pesquisa e critérios de elegibilidade	10
2.1.	Seleção dos Artigos/Estudos	12
2.2.	Caraterização demográfica e geográfica	13
2.3.	Mutações no gene <i>SERPINC1</i>	15
2.4.	Impacto das mutações na estratificação do risco trombótico	20
2.5.	Papel da genotipagem na decisão terapêutica.....	22
2.6.	Metodologias laboratoriais utilizadas para identificar mutações.....	25
3.	Discussão	27
	Caracterização demográfica e geográfica.....	27
	Mutações no gene <i>SERPINC1</i>	28
	Impacto na estratificação do risco trombótico	28
	Papel da genotipagem na decisão terapêutica.....	29
	Metodologias laboratoriais utilizadas para identificar mutações.....	30
	Limitações	30
	Perspetivas futuras	30
4.	Conclusão	31
	Referências Bibliográficas	32
5.	ANEXOS	37



Lista de Abreviaturas

aPTT – Tempo parcial de tromboplastina ativada

AT – Antitrombina

ATc – Concentrado de antitrombina

AVC – Acidente vascular cerebral

DOACs – Anticoagulantes orais diretos

EP – Embolia pulmonar

GAGs – Glicosaminoglicanos

GT – Geração de trombina

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HNF – Heparina não fracionada

INR – *International normalized ratio*

MLPA – *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*

NGS – *Next Generation Sequencing*

PICO – *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*

PRISMA – *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*

RCL – *Reactive center loop* ou sítio reativo

SERPINC1 – *serpin family C member 1*

TEV – Tromboembolia venosa

TEP – Tromboembolia profunda

TF – Trombose familiar

TVC – Trombose venosa cerebral

TSVC – Trombose dos seios venosos cerebrais



Índice de Imagens

Figura 1 – Cascata de coagulação com ação inibitória da AT	2
Figura 2 – a) Estrutura de AT na forma livre. b) Estrutura de AT ligada à heparina	3
Figura 3 – Estado da estrutura de AT ligada à heparina (zona de ligação – Hélice D)	4
Figura 4 – Fluxograma PRISMA 2020 adaptado a esta revisão sistemática.....	12
Figura 5 – Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020.....	37
Figura 6 – Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020	37
Figura 7 – Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020.....	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Caracterização demográfica e geográfica da amostra	14
Tabela 2 – Mutações no gene <i>SERPINC1</i> dos tipos de estudo com maior poder estatístico.....	16
Tabela 3 – Mutações no gene <i>SERPINC1</i> dos tipos de estudo com menor poder estatístico	18
Tabela 4 – Relação entre os níveis de AT, historial clínico, o tipo de mutação e o risco trombótico dos tipos de estudo com maior poder estatístico.....	21
Tabela 5 – Relação entre os níveis de AT, historial clínico, o tipo de mutação e o risco trombótico dos tipos de estudo com menor poder estatístico	21
Tabela 6 – Profilaxia recomendada e monitorização dos tipos de estudo com maior poder estatístico .	23
Tabela 7 – Profilaxia recomendada e monitorização dos tipos de estudo com menor poder estatístico	24
Tabela 8 – Metodologias utilizadas para a identificação de mutações no gene <i>SERPINC1</i>	25



1. Introdução

1.1. Antitrombina

A Antitrombina (AT), também designada de AT III, tem sido amplamente estudada devido ao seu papel crucial como anticoagulante natural endógeno (1–3).

A AT é uma glicoproteína plasmática sintetizada no fígado, composta por 432 aminoácidos e pertencente à família das serpinas (inibidoras das serina-protease), cuja estrutura encontra-se altamente conservada. Apresenta uma massa molecular aproximada de 58kDa, com quatro sítios de glicosilação identificados (4,5). Em condições fisiológicas, circula no plasma a uma concentração média de 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tendo um tempo de semi-vida biológica de aproximadamente três dias (6,7).

A sua atividade isolada é limitada, mas é significativamente potenciada pela heparina, que induz alterações conformacionais que aumentam a afinidade da AT pelo seu centro reativo, tornando este mecanismo o alicerce da terapêutica anticoagulante clássica. Para além da função anticoagulante, a AT apresenta ainda propriedades anti-inflamatórias e protetoras do endotélio, reforçando o seu papel na homeostasia vascular. A ligação da AT com a heparina ocorre através de efeito cinético aumentando o efeito inibitório, sendo que em contexto clínico, esta ligação é considerada o anticoagulante mais utilizado no tratamento da trombose aguda (5,8).

A heparina, na sua forma natural, consiste num pentassacarídeo específico com elevada afinidade para a AT. Esta interação confere ao complexo AT-heparina um papel central na regulação da coagulação, atuando como inibidor fisiológico mais eficaz das principais proteases, nomeadamente a trombina (IIa) e o fator Xa, além dessas também atua nos fatores VII, IX, XI e XII. Consequentemente, esta interação bloqueia a conversão de fibrinogénio em fibrina, prevenindo a formação de trombos, inibindo a trombose. Conforme podemos observar na Figura 1 (9). Assim, a heparina revela utilidade não apenas em terapêutica, mas também em contextos profiláticos (1,2,5).

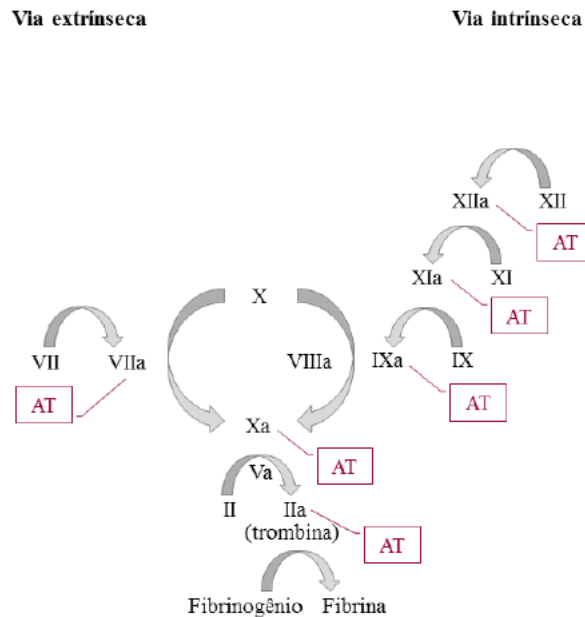


Figura 1 - Cascata de coagulação com ação inibitória da AT (9)

Do ponto de vista fisiológico, a heparina é libertada pelos mastócitos na interface endotélio-sangue, nos vasos sanguíneos, onde interage com a AT para assegurar um controlo dinâmico e localizado da coagulação (10). Este mecanismo evidencia a cooperação entre ambos os componentes como elemento-chave na manutenção do equilíbrio hemostático (11).

A interação entre os processos inflamatórios e a coagulação no contexto de sépsis constitui um tema de elevada relevância em medicina, dado que nestas situações se verifica uma diminuição da atividade da AT, conduzindo à perda do equilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e mecanismos reguladores da resposta inflamatória. Esta relação evidencia a importância da AT não apenas como inibidor de proteases da coagulação, mas também como modulador da resposta inflamatória (2,11,12).

A AT apresenta dois domínios funcionais fundamentais que permitem compreender os seus mecanismos de ação. O primeiro corresponde ao RCL, responsável pela clivagem de proteases como a trombina, o que constitui um pré-requisito para a formação de complexos protease-inibidor estáveis. O segundo, corresponde ao domínio de ligação a glicosaminoglicanos (GAGs) polissacarídeos, que compõem o tecido conjuntivo e a matriz extracelular do corpo, que possibilita a interação com a heparina e moléculas estruturalmente semelhantes, acelerando significativamente a inibição da trombina. Os complexos formados entre as enzimas da coagulação e a AT são subsequentemente removidos da circulação pelo sistema reticuloendotelial, garantido a restauração do equilíbrio hemostático (8,13).



Do ponto de vista estrutural, a AT apresenta a típica organização secundária e terciária da família das serpinas, composta por três folhas β (A-sheet, B-sheet e C-sheet) e nove hélices α (A a H). O centro reativo, também denominado *reactive center loop* (RCL), constitui o principal sítio de interação com a serina-protease alvo, incluindo a sequência de ligação clivável, permitindo a formação de complexos protease-inibidor estáveis (5). É possível verificar a organização estrutural da AT na figura 2, retirada de (5).

Esta organização estrutural é determinante para a função da AT, conferindo-lhe a capacidade de reconhecer e neutralizar de forma eficiente as enzimas da cascata de coagulação (5).

A interação com a heparina está diretamente relacionada com esta arquitetura estrutural. A molécula de heparina liga-se à folha A-sheet da AT, modulando a atividade do RCL. Esta ligação ocorre através de um contacto específico com a hélice D da AT, nomeadamente os resíduos P14 e P15 (P=posição), localizados no topo da folha A-sheet, permitindo que a heparina facilite a exposição do RCL e, conseqüentemente potencie a inibição das proteases da coagulação (5,8). Na figura 3 pode-se visualizar o local específico da heparina, retirada de (5).

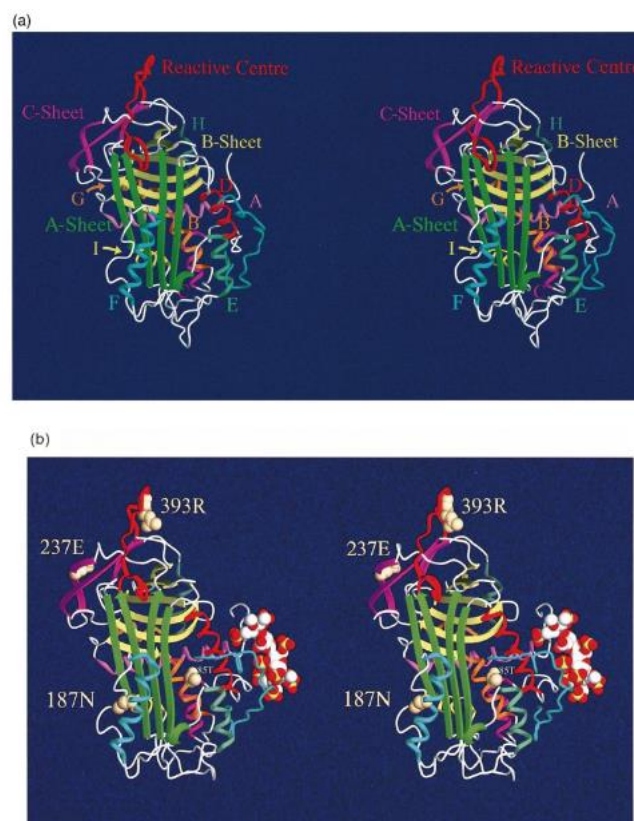


Figura 2 - a) Estrutura de AT na forma livre. b) Estrutura de AT ligada à heparina (5)

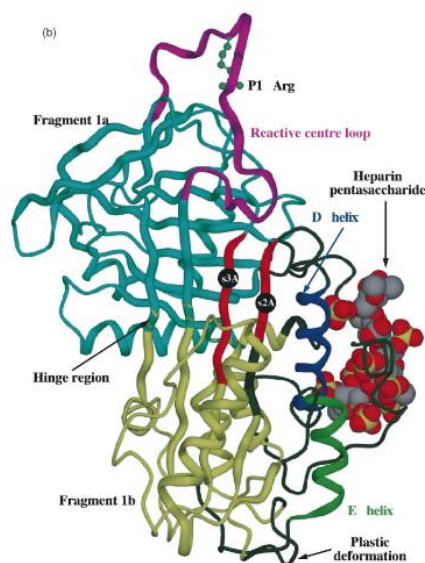


Figura 3 – Estado da estrutura de AT ligada à heparina (zona de ligação – Hélice D) (5)

1.2. Deficiência de antitrombina

A deficiência de AT é uma condição rara na população geral, com incidência estimada entre 1 em 5000 indivíduos (1). Entre doentes com TEV, a prevalência aumenta entre 0,5% a 5% a evidenciando o papel desta proteína na prevenção de eventos trombóticos (1,3).

A deficiência de AT pode ser de natureza hereditária ou adquirida, encontrando-se em ambos os casos associados a baixos níveis plasmáticos da proteína e, conseqüentemente, a um aumento significativo do risco trombótico (2). Independentemente da sua etiologia, esta deficiência compromete a regulação fisiológica da coagulação, favorece um estado de hipercoagulabilidade e predispõe ao desenvolvimento de eventos trombóticos (2).

1.2.1. Deficiência adquirida de antitrombina

A deficiência de AT pode resultar de diversas condições que afetam a sua síntese, acumulação ou depleção. A forma adquirida ocorre frequentemente em contexto de doenças hepáticas, síndrome nefrótico, eventos traumáticos graves (como queimaduras), intervenções cirúrgicas extensas ou tratamento prolongado com heparina. Pode ainda manifestar-se em situações de hipercoagulabilidade, como a sépsis, ou em recém-nascidos prematuros (2).

Em geral, os indivíduos com deficiência adquirida de AT apresentam risco acrescido de tromboembolismo, decorrente da depleção de uma proteína fundamental para a regulação fisiológica do sistema anticoagulante (3).



1.2.2. Deficiência hereditária de antitrombina

A deficiência hereditária de AT é reconhecida como uma das trombofilias congênitas mais graves, associando-se a um risco vitalício de tromboembolismo venoso (TEV) que pode atingir 85% (2,14). Apesar da sua relevância clínica, apresenta uma incidência rara, estimada em cerca de 1:10000 indivíduos na população geral. Contudo, entre doentes com TEV, a prevalência varia entre 0,5% a 5%, evidenciando o papel desta deficiência como fator de risco significativo (3). As manifestações clínicas mais frequentes incluem trombose venosa profunda e embolia pulmonar, responsáveis por uma morbidade considerável (2,3,14).

A transmissão da deficiência de AT ocorre na forma autossômica dominante, manifestando-se habitualmente em heterozigotia. A ocorrência em homozigotia é extremamente rara e geralmente incompatível com a vida. Do ponto de vista molecular, a deficiência hereditária de AT resulta maioritariamente de mutações no gene *SERPINC1*, responsável pela síntese hepática de AT. Em indivíduos com estas mutações, a produção proteica encontra-se reduzida para cerca de metade do normal, comprometendo a sua função anticoagulante (3). A quantidade insuficiente de AT traduz-se numa neutralização ineficaz dos fatores de coagulação, potenciando o risco trombótico (2,3,14).

A deficiência hereditária de AT é classificada em dois subtipos principais: tipo I, que corresponde a uma redução quantitativa da proteína com diminuição proporcional dos níveis antigénicos e funcionais; E o tipo II, caracteriza-se por uma alteração qualitativa da molécula, em que os níveis antigénicos permanecem normais, mas a função inibitória encontra-se comprometida (2,14).

1.2.2.1. Deficiência hereditária AT Tipo I

A deficiência hereditária de AT do tipo I, deficiência quantitativa, é geralmente causada por variantes nulas ou *nonsense* do gene *SERPINC1*, que conduzem a uma perda completa da proteína mutada e a uma redução de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos de AT. Este subtipo é o mais frequentemente identificado em doentes com manifestações de trombofilia, representando até 80% dos casos. Clinicamente, os indivíduos afetados apresentam frequentemente histórico familiar de TEV e podem desenvolver episódios trombóticos precoces (2).

Nas mulheres, a presença confirmada ou suspeita desta deficiência justifica aconselhamento especializado e vigilância clínica apertada durante a gravidez e a menopausa, períodos em que a influência estrogénica aumenta significativamente o risco trombótico. Assim, a deficiência de AT do tipo I, constitui um fator predisponente relevante para TEV, exigindo monitorização cuidadosa ao longo da vida (2).



1.2.2.2. Deficiência hereditária AT Tipo II

A deficiência de AT hereditária do tipo II, deficiência qualitativa, resulta de mutações *missense* no gene *SERPINC1*, que não comprometem a quantidade de proteína sintetizada, mas alteram a sua estrutura ou função. Assim, a molécula é normalmente produzida e secretada para o plasma, mas apresenta defeitos que reduzem a sua atividade anticoagulante. A nível mundial, o subtipo tipo II é o mais frequente do que o tipo I, mas permanece muitas vezes não identificado na prática clínica, uma vez que, na maioria dos casos, está associado a um risco trombótico relativamente mais baixo (2).

Este subtipo divide-se em três variantes principais, de acordo com a região funcional da proteína k de AT afetada (2):

- **Tipo IIa (defeito no centro reativo, *RS*):** caracteriza-se por uma capacidade reduzida de ligação às proteases-alvo (2). É a forma menos comum, mas associa-se a um maior risco trombótico, uma vez que prejudica a estabilidade do complexo inibidor e reduz o tempo de semi-vida da molécula ativa (15).
- **Tipo IIb (defeito no sítio de ligação à heparina, *HBS*):** interfere com a interação entre a AT e a heparina, diminuindo a atividade anticoagulante. Os indivíduos com esta variante apresentam, em geral, menor risco de tromboembolismo venoso, mas maior predisposição para eventos tromboembólicos arteriais (2,15).
- **Tipo IIc (defeito com efeitos pleiotrópicos, *PE*):** resulta de mutações próximas do centro reativo, que originam múltiplos defeitos funcionais numa única proteína. O termo “pleiotrópico” refere-se precisamente à presença de vários efeitos decorrentes de uma única mutação genética (2). Nestes casos, os doentes apresentam frequentemente níveis plasmáticos mais baixos de AT em comparação com outros subtipos de tipo II, além de uma perda de afinidade pela heparina, o que limita ainda mais a sua atividade anticoagulante (2,15).

De forma global, a deficiência hereditária de AT tipo II apresenta um espectro variável, determinado pelo subtipo envolvido. A variante do centro reativo (IIa) é a mais grave e a mais fortemente associada a risco trombótico, enquanto as variantes da ligação à heparina (IIb) ou com efeitos pleiotrópicos (IIc) tendem a manifestar-se de forma mais heterogénea (2,15).



1.2.3. Gene *Serpin Family C Member 1*

O gene *Serpin Family C Member 1* (*SERPINC1*), responsável pela síntese da AT, localiza-se no cromossoma 1q23–25. Possui sete exões e seis intrões, abrangendo aproximadamente 13 578 pares de bases de DNA genómico. A sua sequência inclui cerca de nove elementos de repetição *Alu* completos e um parcial. Estes elementos, que representam aproximadamente 10% do genoma humano, constituem regiões propensas a inserções e rearranjos, estando frequentemente implicados em doenças genéticas. No caso do *SERPINC1*, as mutações ocorrem frequentemente em locais de ligação dos elementos *Alu*, conferindo ao gene uma maior predisposição para alterações estruturais (16–18).

As mutações neste gene estão diretamente associadas à deficiência hereditária de AT. O seu perfil mutacional é heterogéneo, composto maioritariamente por mutações pontuais, variantes nos sítios de *splicing* e pequenas inserções ou deleções (16). Atualmente, encontram-se descritas mais de 200 mutações em *SERPINC1*, todas relacionadas com a patogénese da deficiência hereditária de AT (16).

1.2.4. Grupos de risco e vulnerabilidade clínica na deficiência de antitrombina

As populações mais vulneráveis à deficiência da AT incluem crianças, indivíduos com patologia hepática ou síndrome nefrótica, bem como doentes submetidos a traumas graves ou a intervenções cirúrgicas extensas (3,19). Nos adultos saudáveis, a atividade plasmática de AT situa-se normalmente entre 80% e 120%, enquanto nos recém-nascidos os níveis são significativamente mais baixos, variando entre 40% a 60%, refletindo a maturação incompleta do sistema anticoagulante (13).

O risco de desenvolvimento de TEV aumenta consideravelmente em situações de hipercoagulabilidade adquirida, incluindo a gravidez, o período pós-parto e após cirurgias complicadas, devido à complicação de fatores hormonais, inflamatórios e hemostáticos que promovem a formação de coágulos (19). Para além destes contextos, diversos fatores de risco adicionais podem contribuir para a manifestação clínica da deficiência de AT, entre os quais se destacam o histórico familiar de trombose, mutações no gene *SERPINC1*, trauma, imobilização prolongada e terapias hormonais (2,19).

1.2.5. Diagnóstico

A manifestação clínica mais comum da deficiência hereditária de AT é o tromboembolismo venoso. Por norma, recomenda-se a realização de estudos em crianças assintomáticas com histórico familiar, dado que o risco trombótico já está presente desde o período neonatal, fase em que os níveis de AT são naturalmente mais baixos (2). Estudos demonstraram que até 60% dos portadores desenvolvem um



evento trombótico antes dos 65 anos de idade, reforçando a necessidade de vigilância clínica nesta fase da vida. Além disso, alguns estudos indicam que a idade média do primeiro evento trombótico em indivíduos com deficiência hereditária situa-se em torno dos 20 anos (20,21).

Estes dados corroboram a importância da avaliação e identificação precoce, especialmente em bebês, crianças e adolescentes com antecedentes familiares de TEV ou deficiência de AT, permitindo adotar assim medidas de vigilância e prevenção dirigidas, de modo a minimizar o risco de complicações trombóticas futuras (2).

1.2.6. Tratamento

O tratamento clínico da deficiência de AT baseia-se na definição do tipo e da duração adequados da terapia antitrombótica, procurando-se equilibrar a prevenção de eventos trombóticos com a minimização do risco hemorrágico. A escolha do tratamento deve ser individualizada e adaptada a cada indivíduo, tendo em conta fatores como o tipo de deficiência, a idade, o estilo de vida, a presença de outras comorbilidades e o histórico familiar, com o objetivo de otimizar a eficácia terapêutica e reduzir o risco de complicações hemorrágicas (22).

Na prática clínica, os doentes hospitalizados são frequentemente tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM), enquanto em contexto ambulatorio são utilizados anticoagulantes orais diretos (DOACs) ou antagonistas da vitamina k (varfarina) (2). Os complexos de AT com trombina são eliminados pelo fígado e excretados na urina (4).

A varfarina e a heparina diferem principalmente no mecanismo de ação, início de efeito e indicação clínica (23).

A varfarina inibe a síntese dos fatores de coagulação dependentes desta vitamina (fator II, VII, IX e X), bem como das proteínas C e S. O efeito terapêutico manifesta-se apenas após a degradação dos fatores circulantes, geralmente entre 2 a 7 dias. O seu uso requer monitorização regular do INR (*international normalized ratio* – é um exame que avalia a coagulação do sangue), devido à estreita janela terapêutica. Valores fora da faixa ideal aumentam significativamente o risco de trombose ou hemorragia. É usada sobretudo em profilaxia e tratamento a longo prazo (23,24).

A heparina potencia a ação da AT, inibindo rapidamente a trombina e o fator X, com efeito imediato, sendo preferida em situações agudas ou perioperatórias e administradas por via intravenosa ou subcutânea (25). A heparina requer monitorização do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) quando usada



em doses terapêuticas e possui reversibilidade rápida com protamina (indicada na neutralização da ação do anticoagulante da heparina) (25,26).

Os DOACs constituem uma alternativa da primeira linha terapêutica, com eficácia semelhante à varfarina e maior previsibilidade farmacológica, não exigindo monitorização laboratorial contínua. A sua utilização deve ser cuidadosamente ponderada em indivíduos com deficiência de AT, especialmente em situações de risco elevado ou intolerância à terapêutica convencional (2).

A suplementação com concentrado de antitrombina (ATc) é indicada sobretudo em contextos de hipercoagulabilidade, como gravidez, parto ou cirurgias, sendo particularmente útil na deficiência hereditária (2).

Em indivíduos assintomáticos, pode ser necessária trombotoprofilaxia de curto prazo em situações de risco elevado, enquanto doentes sintomáticos podem requerer profilaxia prolongada (2).

No âmbito desta dissertação, desenvolvida na forma de revisão sistemática, pretende-se sistematizar a evidência científica existente sobre a deficiência de antitrombina, aprofundando a compreensão dos mecanismos moleculares e clínicos subjacentes a esta trombofilia hereditária. Assim, pretende-se especificamente:

- Identificar e caracterizar as mutações do gene *SERPINC1* associadas à deficiência de AT, descrevendo a sua natureza, distribuição e impacto na função da proteína.
- Caracterizar a população estudada, analisando a distribuição geográfica, demográfica e os contextos clínicos associados.
- Avaliar o risco trombotico associado a cada tipo de mutação, estabelecendo relações entre o perfil genético, o fenótipo clínico e a gravidade da doença.
- Descrever as abordagens terapêuticas e profiláticas reportadas na literatura, enfatizando a sua adequação aos diferentes perfis genéticos e clínicos dos doentes.
- Sistematizar as principais metodologias laboratoriais utilizadas na identificação das mutações em *SERPINC1*, destacando o seu contributo para o diagnóstico, estratificação de risco e orientação terapêutica.



2. Métodos

A revisão sistemática foi conduzida segundo a metodologia *PICO* (Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes) (27), sendo que a questão de investigação formulada é “*Que mutações no gene SERPINC1 estão associadas à deficiência de antitrombina?*”. A partir desta questão, foram definidos os seguintes componentes:

- 1) Pacientes (P) – Indivíduos com mutações do gene *SERPINC1* associadas à deficiência de antitrombina;
- 2) Intervenção (I) – Mutações no gene *SERPINC1*;
- 3) Comparação (C) – Indivíduos com mutações no gene *SERPINC1* associadas à deficiência de antitrombina versus indivíduos com mutações no mesmo gene não associadas à deficiência de antitrombina;
- 4) *Outcomes* (O) – Sistematizar as mutações no gene *SERPINC1* associadas à deficiência de antitrombina.

2.1 Estratégia de pesquisa e critérios de elegibilidade

A metodologia seguiu as recomendações *PRISMA* (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) (28). A pesquisa foi realizada através da base de dados eletrónica *PubMed* e *Web of Science*, seguindo uma estratégia estruturada para identificar estudos relevantes sobre a deficiência de AT associada a mutações no gene *SERPINC1*.

Neste estudo, foram utilizados termos *Mesh* nomeadamente: Antithrombin, Antitrombin Deficiency, Mutation, Trombophilia e termos livres como *SERPINC1*, Antitrombin III, Antitrombin III Deficiency, Coagulopathy, Hipercoagulopathy. Para otimizar a pesquisa e combinar os diferentes termos, foram aplicados os seguintes operadores booleanos “AND”, “OR” ou “NOT”, resultando na seguinte *query*:

PubMed (“Antithrombin Deficiency”[MeSH Terms] OR “antithrombin deficiency”[Title/Abstract] OR “hereditary antithrombin deficiency”[Title/Abstract] OR “antithrombin III deficiency”[Title/Abstract]) AND (“SERPINC1”[Title/Abstract] OR “SERPINC1 gene”[Title/Abstract] OR “antithrombin gene”[Title/Abstract]) AND (“mutation”[Title/Abstract] OR “mutations”[Title/Abstract] OR “variant”[Title/Abstract] OR “variants”[Title/Abstract] OR “polymorphism”[Title/Abstract] OR “frameshift”[Title/Abstract] OR “missense”[Title/Abstract] OR “nonsense”[Title/Abstract])

Web of Science (“antithrombin deficiency” OR “antithrombin iii deficiency” OR “hereditary antithrombin deficiency”) AND (“serpinc1” OR “serpinc1 gene” OR “antithrombin gene”) AND (mutation OR mutations OR variant OR variants OR polymorphism OR frameshift OR missense OR nonsense).



A pesquisa foi realizada entre 30 /08/2025 a 25/09/2025. Os artigos obtidos por esta pesquisa foram exportados para o *software* de gestão de referências bibliográficas *Mendeley Reference Manager*. A seleção dos estudos elegíveis para este trabalho foi realizada por dois elementos, de forma independente, através da análise do título e resumo dos artigos. Esta seleção foi realizada mediante os seguintes critérios de inclusão e exclusão, de forma a garantir o rigor científico da revisão sistemática:

Critérios de inclusão:

- 1) Artigos que incluem doentes com deficiência de AT, nos quais estivesse identificada a mutação no gene *SERPINC1* e respetivo tipo de mutação.
- 2) Ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte (indivíduos são seguidos ao longo do tempo, para avaliarem a evolução da saúde), estudos de caso-controlo e estudos de casos clínicos;
- 3) Artigos publicados nos últimos dez anos (2015–2025);
- 4) Artigos redigidos em português ou inglês;
- 5) Estudos em humanos.

Critérios de exclusão:

- 1) Estudos com descrição de mutação no gene *SERPINC1* não associada à deficiência de AT;
- 2) Estudos com indivíduos com deficiência de AT cuja mutação não é no gene *SERPINC1*;
- 3) Artigos de revisão, revisão sistemática e meta-análise;
- 4) Artigos publicados antes de 2015;
- 5) Estudos em animais.

De acordo com as orientações *PRISMA*, iniciou-se pela leitura dos títulos e/ou *abstract* de forma a identificar potenciais estudos relevantes para a investigação e que correspondiam à temática.

Em seguida, procedeu-se à leitura na íntegra dos artigos que restaram, permitindo a exclusão de estudos que não atendiam aos objetivos da revisão. Estes artigos foram avaliados de forma detalhada, recorrendo ao uso da checklist *PRISMA* de 27 itens (Anexo 1), retirado de (28,29) com o intuito de verificar a adequação de cada estudo aos critérios estabelecidos. Os artigos selecionados foram analisados de forma sistemática, recorrendo-se ao *Microsoft Excel* para organizar e registar as informações relevantes para cada estudo/artigo, foram registadas os seguintes dados: base de dados, título, ano de publicação, autores, tipo de estudo, população/amostra em estudo, mutações presentes, resultados e conclusões.



Resultados

2.1. Seleção dos Artigos/Estudos

O número total de artigos incluídos nesta revisão sistemática após o processo de seleção e seriação foi obtido entre 30/08 e 25/09 de 2025 e encontra-se esquematizado num diagrama de fluxo proposto pelo *PRISMA* (Figura 4). A pesquisa ocorreu em duas bases de dados, no *PubMed* e no *Web of Science*, sendo que com a aplicação da *query*, obteve-se um total de 316 artigos, sendo 151 da *PubMed* e 165 do *Web of Science*.

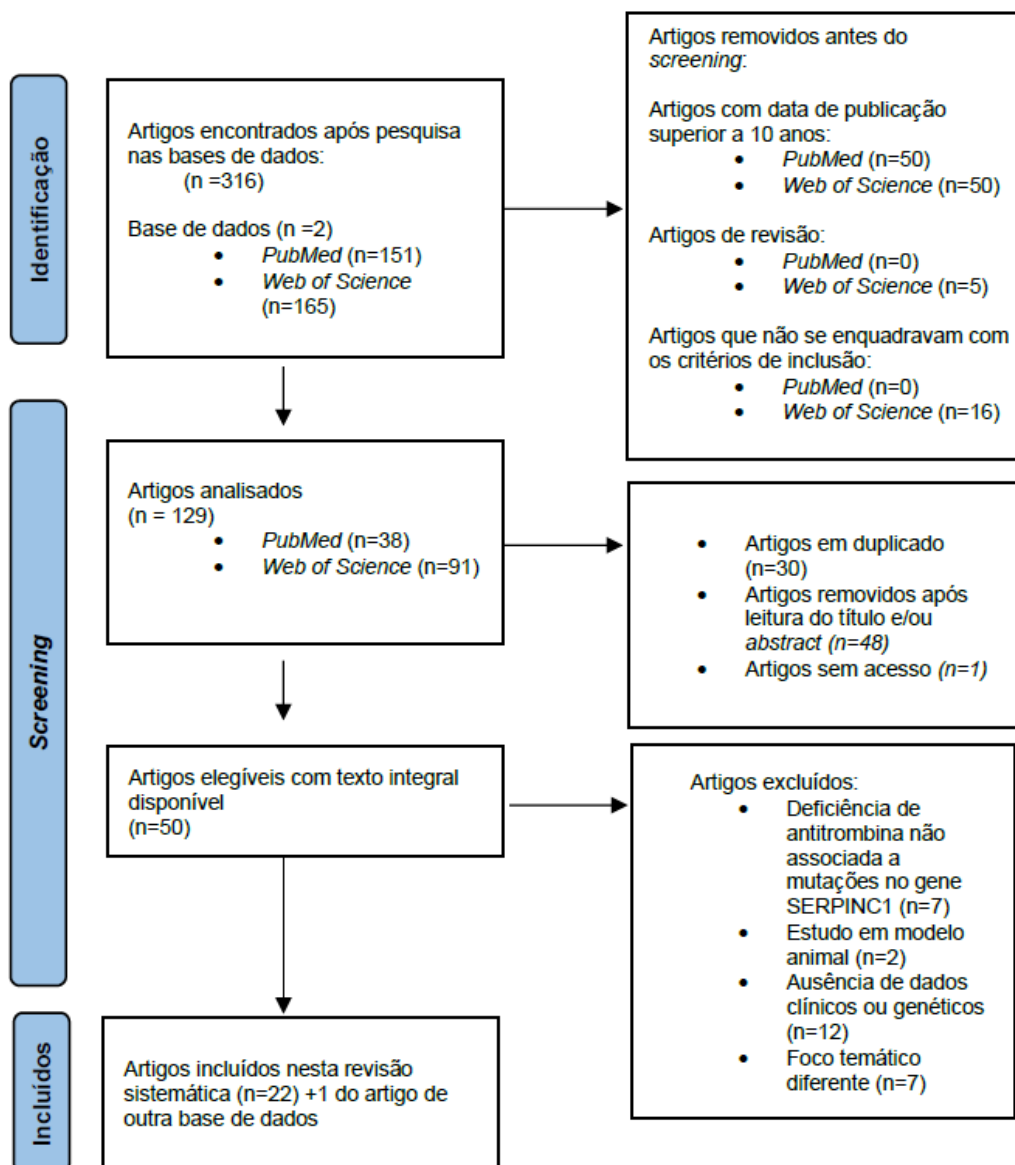


Figura 4 - Fluxograma *PRISMA*2020 adaptado a esta revisão sistemática



Aos 316 artigos encontrados, aplicaram-se os critérios de inclusão e de exclusão, sendo que foram removidos 50 artigos do *PubMed* e 50 artigos do *Web of Science* com data de publicação superior a 10 anos, 5 artigos do *Web of Science* que correspondiam a artigos de revisão sistemática e 16 artigos que não correspondiam aos critérios de inclusão. Dos 129 artigos sobranes para posterior análise, foram excluídos 30 artigos duplicados. Da leitura dos títulos e/ou *abstract* e exclusão de 1 artigo pela inacessibilidade ao mesmo resultaram 50 artigos. Desses foram excluídos 7 artigos que a deficiência de AT não correspondia a uma mutação no gene *SERPINC1*, 2 artigos cujo estudo era em modelo animal, 12 artigos pela ausência de dados clínicos ou genéticos e 7 artigos que não se enquadravam na temática ou não eram adequados para esta revisão sistemática. Deste processo resultaram 22 artigos para análise detalhada e pormenorizada, e recorreu-se ao *Microsoft Excel* para organizar e registar as informações relevantes para cada estudo numa tabela com os seguintes dados: base de dados, título, ano de publicação, autores, tipo de estudo, população/amostra em estudo, mutações identificadas, resultados e conclusões. Além desses artigos, foi também incluído 1 artigo da base de dados *ASH publication*, que cumpre todos os critérios de inclusão e exclusão, sendo um estudo de mais-valia para a dissertação. Deste modo, a presente revisão sistemática, contempla um total de 23 artigos, dos quais 1 consiste num estudo randomizado, 6 são estudos de coorte, 4 são casos-controlo e 12 são casos clínicos.

2.2. Caracterização demográfica e geográfica

A Tabela 1 sintetiza os principais aspetos da caracterização demográfica da amostra, nomeadamente a idade do primeiro evento trombótico, o sexo dos indivíduos afetados e a respetiva região geográfica.

Tabela 1 – Caracterização demográfica e geográfica da amostra

Autor, ano de publicação	Tipo de estudo	Idade 1º evento trombótico	Sexo	Região Geográfica
Morena-Bairro et al (2022) (30)	Estudo randomizado	11 a 53 anos	Ambos	França, Perú e Noruega
Mulder, R. et al (2017) (16)	Estudo de coorte	16 a 70 anos	Ambos	Países Baixos
Manderstedt, E. et al (2021) (31)	Estudo de coorte	>40 anos	Ambos 60% mulheres	Suécia
Kumar, R. et al (2023) (32)	Estudo de coorte	média 12,8 anos	Ambos (25 M e 18 H)	Multicêntrico (EUA, Canadá, Áustria, Omã)
Smith, N. et al (2021) (19)	Estudo de coorte	0 a 18 anos	Ambos	Não especificada
Wang, D. et al (2016) (33)	Estudo de coorte	27 a 32 anos	Ambos	China
Kjaergaard, AD., et al (2019) (34)	Estudo de coorte	29 anos	Ambos	Dinamarca
Zeng, W. et al (2017) (35)	Caso-controlado	média 52 anos	Ambos	China
Orlando, C. et al (2020) (36)	Caso-controlado	24 a 64 anos	Ambos (11 M + 1 H)	África (Congo, Ruanda, Camarões, Costa de Marfim, Angola)
Toderici, M. et al (2016) (37)	Caso-controlado	média 52 anos	Ambos	Maioritariamente Espanha
Hu, B. et al (2015) (38)	Caso-controlado	> 40 anos	Ambos	China
Alqarni S. et al (2023) (39)	Caso Clínico	4 anos	Mulher	Arábia Saudita
He F. et al (2025) (40)	Caso Clínico	33 anos	Homem	China
Polyak, M. and Zaklyazminskaya, E. (2020) (14)	Caso Clínico	18 anos	Mulher	Russa
Malikova, I. et al (2023) (41)	Caso Clínico	28 anos	Mulher (grávida)	República Checa
Yokota, H. et al (2021) (42)	Caso Clínico	12 anos	Masculino	Japão
Zhang, Ke. Et al (2023) (43)	Caso Clínico	26 anos	Ambos sem predomínio	Não especificada
Nair, SB., et al (2022) (44)	Caso Clínico	30 anos	Mulher	Índia
Huang, Y. et al (2023) (45)	Caso Clínico	36 anos	Mulher (grávida)	China
Huang, T. et al (2022) (46)	Caso Clínico	61 anos	Homem	China
Zsuzsanna, B. et al (2021) (47)	Caso Clínico	17 a 70 anos	Ambos	Hungria e Roma
Iversen, N. et al (2024) (48)	Caso Clínico	filhos 9 e 14 anos pai 28 anos	Ambos	Kosovo
Matsumoto, S. et al (2024) (17)	Caso Clínico	34 anos	Mulher (grávida)	Japão



A idade do primeiro evento trombótico variou entre os 4 e os 70 anos, com maior frequência de eventos na segunda e terceira década de vida.

No que diz respeito ao sexo dos indivíduos, a maioria dos estudos não evidenciou diferenças significativas entre homens e mulheres, embora alguns tenham maior vulnerabilidade em mulheres jovens em contexto de gravidez ou ao uso de contraceptivos orais (17,41,45).

Quanto à distribuição geográfica, foram identificados casos na Europa (Espanha, França, Países Baixos, Dinamarca, Hungria, Itália, Kosovo, Noruega, Suécia, República Checa, Áustria e Rússia), Ásia (China, Índia e Japão), Médio Oriente (Arábia Saudita e Omã), África (Congo, Ruanda, Camarões, Costa de Marfim e Angola), América do Norte (EUA e Canadá) e América Latina (Peru), sendo que existe maior prevalência da deficiência de AT na Ásia e na Europa. Com esta ampla distribuição geográfica, é possível afirmar que a expressão mundial da deficiência de AT.

2.3. Mutações no gene *SERPINC1*

Foram identificados diferentes tipos de variantes, desde mutações nulas (deleções, *frameshift*, *nonsense*, *splicing*) até mutações *missense* que afetam domínios funcionais importantes, bem como variantes regulatórias em regiões promotoras ou intrónicas. As Tabelas 2 e 3, descrevem as mutações identificadas em cada artigo, o respetivo tipo e a relação com deficiências adquiridas ou transitórias de AT, nomeadamente em situações associadas a alterações de glicosilação ou contexto fisiológicos como a gravidez.

Tabela 2- Mutações no gene *SERPINC1* (estudos com maior poder estatístico)

Artigo	Tipo de Estudo	Região geográfica	Mutação	Tipo de mutação	Tipo de Deficiência AT	Associação a fenótipos
Morena-Bairro, M et al (2022) (30)	Estudo randomizado	França, Perú e Noruega	c.679G>A (p.Glu227Lys) c.670A>C (p.Asn224His)	Missense	Tipo II : afeta N-glicosilação	Sim - associados a fenótipos semelhantes a deficiência transitória/adquiridas (hipoglicosilação, instabilidade)
Mulder, R. et al (2017) (16)	Estudo de coorte	Países Baixos	Missense: c.536T>G (p.Phe179Cys) c.857A>C (p.Gln286Pro) c.218C>T (p.Pro73Leu) c.377C>G (p.Ala126Gly) c.569A>G (p.Tyr190Cys) c.749C>T (p.Thr250Ile) c.1246G>T (p.Ala416Ser, Cambridge II) c.1274G>A (p.Arg425His) Nula (deleções/inserções/frameshift): c.337_338delCT (p.Leu113Glu fs*15) c.1056del (p.Met352Ile fs*12) c.1033_1035del (p.Glu345del) c.979dup (p.Val327Gly fs*16) Splice site: c.763-1G>A (intrao 4)	Mista	Tipo I e II	Não associado
Manderstedt, E. et al (2021) (31)	Estudo de coorte	Suécia	14 mutações (entre elas): Antithrombin Dublin (Val30Glu) Antithrombin Basel (Pro73Leu)	Missense (maioria)	Tipo I e II (maioria)	Não associado
Kumar, R. et al (2023) (32)	Estudo de coorte	Multicêntrico (EUA, Canadá, Áustria, Omã)	c.1102del p.Phe376Cys p.Leu247Pro p.Ser381Tyr inserção intrónica de 75 bp	Nula - Frameshift Missense Missense Missense Nula - inserção	Tipo I e II	Não associado



Artigo	Tipo de Estudo	Região geográfica	Mutação	Tipo de mutação	Tipo de Deficiência AT	Associação a fenótipos
Smith, N. et al (2021) (19)	Estudo de coorte	Não especificada	Missense: c.1246G>C (p.Ala384Pro/p.Ala416Pro) c.1311C>G (p.Asn405Lys/p.Asn437Lys) c.3G>A (p.Met1Ile) c.698T>G (p.Val201Gly) Frameshift: c.830_831delAG (p.Glu245Valfs*20) c.77delT (p.Ile24Metfs*7) Splice-site: IVS5-15G>A	Mista	Tipo I e II	Não associado
Wang, D. et al (2016) (33)	Estudo de coorte	China	mutações nulas mutações <i>missense</i>	Nulas - 59% <i>Missense</i> - 41%	Tipo I - 94,3% Tipo II RS - 4 indivíduos Tipo II PE - 1 indivíduo	Não associado
Kjaergaard, AD., et al (2019) (34)	Estudo de coorte	Dinamarca	p.Ser214Phe p.Ser426Leu p.Arg45Trp p.Pro73Leu p.Arg79His p.Lys146Glu p.Ala175Asp	<i>Missense</i> (predominante)	Tipo I Tipo II HBS Tipo II HBS Tipo II Pleiotrópica Tipo II RS Tipo II HBS Tipo II HBS	Não associado

Tabela 3 – Mutações no gene *SERPINC1* (estudos com menor poder estatístico)

Artigo	Tipo de Estudo	Região geográfica	Mutação	Tipo de mutação	Tipo de Deficiência AT	Associação a fenótipos
Zeng, W. et al (2017) (35)	Caso-controlo	China	c.883G>A (p.Val295Met) c.881G>T (p.Arg294Leu) c.880C>T (p.Arg294Cys) c.881G>A (p.Arg294His)	Missense	Tipo II	Em grávidas, fenótipo agravado
Orlando, C. et al (2020) (36)	Caso-controlo	África	p.Thr147Ala	Missense	Tipo II – HBS: fundadora	Não associado
Toderici, M. et al (2016) (37)	Caso-controlo	Maioritariamente Espanha	c.1-171 C>G c.1-1053 C>T c.42-1060_-1057dupTTGA c.42-1087_-1068dup	Regulatório	Tipo I : expressão reduzida, fenótipo variável	Sim – expressão variável, fenótipo semelhante a adquirido
Hu, B. et al (2015) (38)	Caso-controlo	China	c.-11G>A	Regulatório (não codificante)	Tipo I : Redução da expressão	Sim – expressão variável, fenótipo semelhante a adquirido
Alqarni S. et al (2023) (39)	Caso Clínico	Arábia Saudita	c.1320C>G p.Phe440Leu	Missense	Tipo I: fenótipo grave em homozigótia	Não associado
He F. et al (2025) (40)	Caso Clínico	China	c.1148T>A p.Leu383His	Missense	Tipo II	Não associado
Polyak, M. (2020) (14)	Caso Clínico	Russa	c.662G>C p.Trp221Ser	Missense	Tipo I	Não associado
Malikova, I. et al (2023) (41)	Caso Clínico	República Checa	c.391C>T p.Leu131Phe	Missense	Tipo II – HBS	Em grávidas, fenótipo agravado
Yokota, H. et al (2021) (42)	Caso Clínico	Japão	c.1361delT	Nula – Frameshift	Tipo I	Não associado
Zhang, Ke. Et al (2023) (43)	Caso Clínico	Não especificada	c.318_319insT p.Asn107* c.922G>T p.Gly308Cys	Nula – Frameshift/nonsense Missense	Tipo I	Não associado
Nair, SB., et al (2022) (44)	Caso Clínico	Índia	c.839C>G p.Ser280Ter	Nula – Nonsense	Tipo I	Em grávidas, fenótipo agravado
Huang, Y. et al (2023) (45)	Caso Clínico	China	c.938T>C p.Met313Thr	Missense	Tipo II	Em grávidas, fenótipo agravado



Artigo	Tipo de Estudo	Região geográfica	Mutação	Tipo de mutação	Tipo de Deficiência AT	Associação a fenótipos
Huang, T. et al (2022) (46)	Caso Clínico	China	c.233_236dup (p.Val80Alafs*26)	Nula - <i>Frameshift</i>	Tipo I	Não associado
Zsuzsanna, B. et al (2021) (47)	Caso Clínico	Hungria e Roma	c.391C>T p.Leu131Phe	<i>Missense</i>	Tipo II - HBS fundadora	Não associado
Iversen, N. et al (2024) (48)	Caso Clínico	Kosovo	c.391C>T (p.Leu131Phe) - ATBp3 c.1063T>G (p.Phe355Val)	<i>Missense</i>	Tipo II - HBS	Não associado
Matsumoto, S. et al (2024) (17)	Caso Clínico	Japão	Deleção de 13 kb nos exões 1 e 2	Nula (deleção)	Tipo I	Não associado



No Gráfico 1, observa-se que a maioria das mutações corresponde a mutações missense, frequentemente associadas à deficiência tipo II (qualitativa), identificadas em 11 artigos (47,83%). A deficiência tipo I (quantitativa) foi menos frequente, descrita em 4 artigos (17%) e maioritariamente causada por mutações nulas (deleções, *frameshift*, *nonsense* ou *splicing*). Em 5 artigos (22%) foram reportadas mutações de ambos os tipos.

Foram ainda identificadas mutações regulatórias em 2 artigos (9%), associadas à redução da expressão do gene e a níveis variáveis de AT. O estudo de Morena-Bairro M. SP, JE *et al.* (2020) (30), descreve mutações que comprometem a N-glicosilação da proteína, originando formas instáveis e com secreção reduzida de AT.

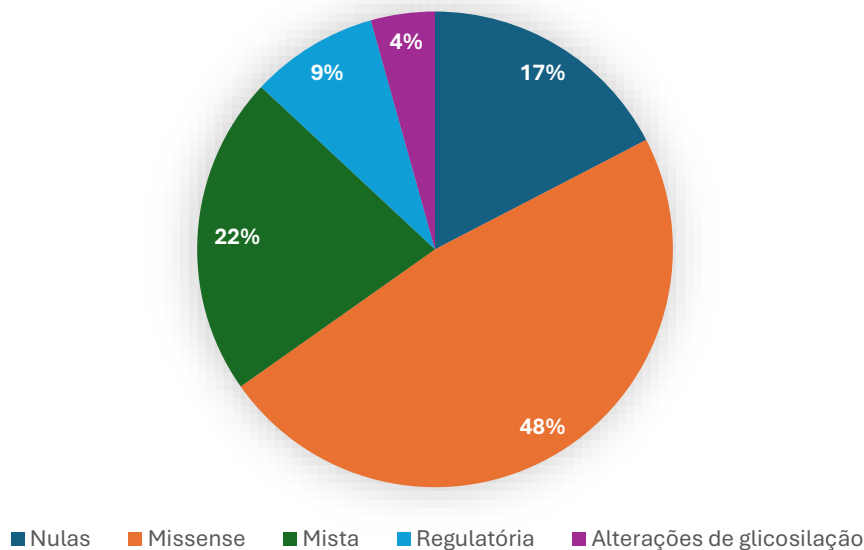


Gráfico 1 - Distribuição do tipo de mutação no gene *SERPINC1*

2.4. Impacto das mutações na estratificação do risco trombótico

O impacto clínico das mutações no gene *SERPINC1* varia consoante o tipo de alteração genética, os níveis de AT e o contexto clínico dos indivíduos com mutação. As Tabelas 4 e 5 apresentam a síntese dos 23 artigos analisados, destacando a relação entre a mutação, níveis de AT, historial clínico e risco trombótico associado.



Tabela 4 – Relação entre os níveis de AT, historial clínico, o tipo de mutação e o risco trombótico (estudos com maior poder estatístico)

Artigo	Níveis de AT	Historial Clínico	Tipo de mutação	Risco trombótico associado
Morena-Bairro, M et al (2022) (30)	Normal: 87-103%	TVP, EP, trombose da veia porta e cava inferior, recorrências, TF	Missense	Elevado – hipoglicosilação
Mulder, R. et al (2017) (16)	40-60%	TVP, recorrência	Mista	Mutações nulas (tipo I) – maior risco
Manderstedt, E. et al (2021) (31)	Não referido	TVE	Missense (maioria)	Moderado – risco variável
Kumar, R. et al (2023) (32)	Baixo: 24-87%	TEV, EP, recorrência pediátrica, TF	Missense – 58% Nulas – 42%	Elevado – idade precoce
Smith, N. et al (2021) (19)	Baixo – 56,6%	TEV, casos pediátricos e neonatais	Mista	Elevado – idade precoce
Wang, D. et al (2016) (33)	Baixa – 52,7%	TEV, recorrência	Nulas – 59% Missense – 41%	Elevado – predomínio fenótipo grave
Kjaergaard, AD., et al (2019) (34)	Baixa – 52%	TEV, recorrências	Missense – 60% Nulas – 40%	Moderado ou elevado – depende do fenótipo

Legenda: TVP – tromboembolismo profunda; TEV – tromboembolismo venoso; TF – trombose familiar; EP – embolismo pulmonar;

Tabela 5 – Relação entre os níveis de AT, historial clínico, o tipo de mutação e o risco trombótico (estudo com menor poder estatístico)

Artigo	Níveis de AT	Historial Clínico	Tipo de mutação	Risco trombótico associado
Zeng, W. et al (2017) (35)	Normal: 80-120%	TVP e EP, TF, gravidez agravou fenótipo	Missense	Moderado – AT normal, função comprometida
Orlando, C. et al (2020) (36)	Normal – 100%	TVP, EB, tromboflebite, trombose de fístula AV, AVC, complicações obstétricas, familiares	Missense	Moderado – mutação fundadora, agrava com gravidez
Toderici, M. et al (2016) (37)	Moderado: 63-78%	TEV, EP, AVC cardioembólico	Regulatório	Moderado – aumenta com fatores adquiridos
Hu, B. et al (2015) (38)	Não referido	TEV	Regulatório	Moderado
Alqarni S. et al (2023) (39)	Baixo: <30%	TVC aos 4 anos, TVP recorrente e EP	Missense	Elevado – missense em homozigotia, AT muito baixa
He F. et al (2025) (40)	Baixo: 47-53%	EP	Missense	Moderado – AT baixa, missense
Polyak, M. and Zaklyazminskaya, E. (2020) (14)	Tipo I – ~50% Tipo II – atividade baixa, mas antigénio normal	TVP, EP, TF	Missense	Moderado – missense com AT parcial
Malikova, I. et al (2023) (41)	Baixa: 19-24%	TVP, gravidez complicada, TF	Missense	Elevado – Níveis de AT baixos e TG elevada, risco acrescido na gravidez



Artigo	Níveis de AT	Historial Clínico	Tipo de mutação	Risco trombótico associado
Yokota, H. et al (2021) (42)	Baixo: 61,7%	TSVC aos 12 anos, convulsões, resistência à heparina e avó com EP	Nula	Elevado – fenótipo grave em idade precoce
Zhang, Ke. Et al (2023) (43)	Baixo: 33%	TEV recorrente, TF	Misto	Elevado – composto heterozigotos
Nair, SB., et al (2022) (44)	Normal: 101%	Assintomática, gravidez, casos de paralisia familiar	Nula – <i>Nonsense</i>	Elevado – agravado com gravidez
Huang, Y. et al (2023) (45)	Baixo: 53%	Múltiplos casos de TEV durante gravidez	<i>Missense</i>	Elevado – agravado com gravidez
Huang, T. et al (2022) (46)	Baixo: 34–54%	TVP, TVP, trombose esplâncnicas, TVC, EP familiar	Nula – <i>Frameshift</i>	Elevado – fenótipo grave, multisistémico
Zsuzsanna, B. et al (2021) (47)	Baixo: 40–60%	TVP e EP	<i>Missense</i>	Moderado
Iversen, N. et al (2024) (48)	Baixa: 50–80%	TVP, epilepsia, paralisia cerebral, anticorpos antifosfolípidos positivos, anomalias veia cava inferior	<i>Missense</i>	Elevado – mutação em conjunto com estrutura anómala
Matsumoto, S. et al (2024) (17)	Baixo: 45%	TVP, gravidez	Nula (deleção)	Elevado – fenótipo grave, agrava com gravidez

Legenda: TVC – trombose venosa cerebral; TVP – tromboembolismo profunda; TEV – tromboembolismo venoso; TF – trombose familiar; EP – embolismo pulmonar; TSVC – trombose dos seis venos cerebrais; AVC – acidente vascular cerebral; AV – arteriovenosa

De forma geral, as mutações nulas (*deleções, frameshift, nonsense, splicing*) associam-se a níveis muito baixos de AT e a um risco trombótico elevado, frequentemente com episódios precoces e graves, incluindo casos pediátricos. As mutações *missense* estão associadas a um risco variável, mais acentuado quando localizadas no domínio de ligação à heparina (HBS) ou no sítio reativo (RS). As variantes regulatórias e as que afetam a N-glicosilação produziram fenótipos intermediários, com níveis de AT relativamente conservados, mas risco trombótico agravado em contextos específicos, como a gravidez.

2.5. Papel da genotipagem na decisão terapêutica

A genotipagem do gene *SERPINC1* permite não apenas confirmar o diagnóstico de deficiência hereditária de AT, mas também orientar a conduta terapêutica. Diferentes tipos de mutação estão associados a fenótipos clínicos distintos e a diferentes graus de risco trombótico, que pode influenciar a decisão sobre a intensidade da profilaxia, a escolha do anticoagulante, a necessidade de monitorização laboratorial específica e o aconselhamento genético familiar.



As Tabelas 6 e 7 apresentam as recomendações relativamente à profilaxia, ao regime anticoagulante mais adequado, ao aconselhamento genético e à monitorização laboratorial, evidenciando como a genotipagem pode guiar a prática clínica.

Tabela 6 – Profilaxia recomendada e monitorização (estudos com maior poder estatístico)

Artigo	Profilaxia	Tipo de anticoagulante	Monitorização
Morena-Bairro, M et al (2022) (30)	Indicada em situações de risco	Risco de resistência à heparina -> necessário AT con. ou DOACS	GT + resposta à heparina testes familiares
Mulder, R. et al (2017) (16)	em situações de risco elevado, considerar prolongar em casos graves	HBPM	AT, anti-Xa testes familiares
Manderstedt, E. et al (2021) (31)	Anticoagulação prolongada	Varfarina (maioria dos casos) HBPM (casos específicos)	AT, INR testes familiares
Kumar, R. et al (2023) (32)	Indicada em situações de risco, prolongada em mutações graves	HBPM (fase aguda) -> varfarina (longo prazo)	AT, anti-Xa, INR testes familiares
Smith, N. et al (2021) (19)	Indicada em situações de risco	HBPM, varfarina, DOACs, aspirina	AT, D-dímero, GT testes familiares
Wang, D. et al (2016) (33)	Indicada em situações de risco	Não reportado	AT testes em familiares
Kjaergaard, AD., et al (2019) (34)	Indicada em situações de risco, prolongada após evento trombótico	HBPM (fase aguda) -> varfarina/DOACs (longo prazo)	AT, INR, anti-Xa testes familiares

Legenda: HBPM – Heparina de baixo peso molecular; HNF – Heparina não fracionada; DOACs – Anticoagulantes orais diretos; AT – Antitrombina; INR – Razão normalizada internacional; GT – Geração trombina



Tabela 7 - Profilaxia recomendada e monitorização (estudos com menor poder estatístico)

Artigo	Profilaxia	Tipo de anticoagulante	Monitorização
Zeng, W. et al (2017) (35)	Indicada em situações de risco	HNF	Anti-Xa, anti-FIIa, GT testes familiares
Orlando, C. et al (2020) (36)	Indicada em situações de risco	Não reportado	Anti-Xa ou INR testes familiares
Toderici, M. et al (2016) (37)	Não reportado	Não reportado	Níveis de AT, anti-Xa testes familiares
Hu, B. et al (2015) (38)	Indicada em situações de risco	Não reportado	Estudo genético testes familiares
Alqarni S. et al (2023) (39)	Indicada em situações de risco	HNF -> HBPM	Níveis e antigénio de AT, anti-Xa (HBPM) testes familiares
He F. et al (2025) (40)	Indicada em situações de risco	HBPM -> DOACs (rivaroxabana)	AT, anti-Xa (HBPM), testes familiares
Polyak, M. and Zaklyazminskaya, E. (2020) (14)	Indicada em situações de risco	Não reportado	AT, anti-Xa (HBPM), INR (varfarina), testes familiares
Malikova, I. et al (2023) (41)	Indicada em situações de risco	HBPM	anti-Xa, AT e GT testes familiares
Yokota, H. et al (2021) (42)	anticoagulação prolongada após evento trombótico	HNF -> argatroban	aPTT, AT testes familiares
Zhang, Ke. Et al (2023) (43)	anticoagulação prolongada devido à recorrência grave	Heparina (ineficaz) -> Rivaroxabana (falhou) -> varfarina (longo prazo)	INR (varfarina), AT e GT testes familiares
Nair, SB., et al (2022) (44)	Não iniciada. Recomendada em situação de risco	HBPM	AT testes familiares
Huang, Y. et al (2023) (45)	Anticoagulação durante a gravidez e pós-parto	HBPM -> varfarina (falhou) -> rivaroxabana (a longo prazo)	AT, INR, D-dímeros testes familiares
Huang, T. et al (2022) (46)	Anticoagulação prolongada/vitalícia	HBPM -> dabigatran	AT, D-dímeros testes familiares
Zsuzsanna, B. et al (2021) (47)	Indicada em situações de risco, contínua em recorrência	HBPM (gravidez), varfarina ou DOACs (fora da gravidez)	anti-Xa, INR testes familiares
Iversen, N. et al (2024) (48)	anticoagulação prolongada após evento trombótico	HBPM -> varfarina	AT, INR, anti-Xa testes familiares
Matsumoto, S. et al (2024) (17)	Indicada em situações de risco	HBPM (gravidez), varfarina/DOACs (fora da gravidez)	AT, estudo molecular testes familiares

Legenda: HBPM – Heparina de baixo peso molecular; HNF – Heparina não fracionada; DOACs – Anticoagulantes orais diretos; AT – Antitrombina; INR – Razão normalizada internacional; GT – Geração trombina; aPTT – tempo parcial de tromboplastina ativada



Relativamente à terapêutica, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi o anticoagulante mais utilizado durante a gravidez e em idade pediátrica, enquanto em adultos predominou o uso de varfarina, com uso pontual de DOACs (como o rivaroxabano ou o dabigatran) ou argatroban em casos seccionados. A monitorização descrita incluiu atividade e antigénio de AT, ensaios anti-Xa e, em alguns estudos, testes globais de coagulação. O rastreio genético familiar foi também reportado como medida para identificar indivíduos assintomáticos e possibilidade de intervenções preventivas adequadas.

2.6. Metodologias laboratoriais utilizadas para identificar mutações

Nos estudos incluídos, foram aplicadas metodologias laboratoriais diversas para a identificação de mutações no gene *SERPINC1*, refletindo a evolução técnica e a adaptação dos métodos ao tipo de alteração genética. As abordagens mais frequentemente utilizadas basearam-se na sequenciação. Em casos mais específicos, foram utilizadas técnicas mais avançadas e precisas para a análise estrutural e funcional de AT. A Tabela 8, descreve as técnicas laboratoriais de identificação e caracterização de mutações no gene *SERPINC1*.

Tabela 8 – Metodologias utilizadas para a identificação de mutações no gene *SERPINC1*

Metodologias	Aplicação principal	Observações	Referência
Sequenciação direta por Sanger	Deteção de mutações pontuais	Método mais utilizado nos estudos incluídos, permitindo identificar mutações missense e nonsense (nulas)	(33,38)
<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)</i>	Identificação de deleções e duplicações de maior dimensão	Completa a sequenciação de Sanger para alterações estruturais que afetam um ou mais exões	(33,38)
PCR de longo alcance e PCR em tempo real	Identificação de deleções extensas	Aplicada em casos individuais, permitindo detetar grandes deleções genómicas, como uma de 13 kb descrita no caso de estudo	(17)
Sequenciação de regiões regulatórias (promotor e intrões)	Análise de mutações não codificantes	Utilizada para avaliar o impacto de mutações em regiões promotoras e intrónicas associadas a maior risco trombótico	(37,38)
Análise de haplótipos e PCR específico de alelo	Caracterização de mutações fundadoras	Aplicada à identificação de mutações recorrentes, como a Budapest 3 (ATBp3) e a p.Thr147Ala	(36,47,48)



Metodologias	Aplicação principal	Observações	Referência
Eletroforese e ensaios de glicosilação	Caracterização estrutural da antitrombina	Permitem identificar alterações conformacionais e de glicosilação associadas a defeitos funcionais da proteína	(30)
Ensaio microfluídico de fibrina	Avaliação global da função hemostática	Utilizados em casos pediátricos, complementando os testes de atividade e antígeno de AT	(19)

De forma geral, observa-se uma tendência para a utilização combinada de sequenciação de Sanger e MLPA, como estratégias fundamentais para a deteção de mutações no gene *SERPINC1*, permitindo identificar tanto mutações pontuais como grandes deleções.



3. Discussão

A presente revisão sistemática reuniu dados clínicos, genéticos e laboratoriais relativos à deficiência hereditária de AT, com base em estudos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controlo e casos clínicos. Os estudos randomizados constituem a referência principal em termos de evidência metodológica, uma vez que a distribuição aleatória dos participantes reduz potenciais viés e assegura maior validade estatística. Seguem-se os estudos de coorte, que embora apresentem um nível de evidência inferior, permitem identificar associações entre exposição e efeito em amostras de maior dimensão. Em contrapartida, os casos clínicos e os casos-controlo têm sobretudo uma utilidade descritiva e exploratória, sendo úteis para gerar hipóteses, mas apresentam um risco acrescido de viés por ausência de grupos de comparação (49). Este enquadramento metodológico é relevante, dado que a presente revisão integra predominantemente essa tipologia de estudos.

Caracterização demográfica e geográfica

A amostra revelou uma heterogeneidade, abrangendo desde casos pediátricos graves até apresentações em adultos de idade avançada. Os primeiros eventos trombóticos ocorreram em diferentes fases da vida, com maior frequência entre a segunda e terceira década de vida. Esta distribuição sugere que, embora as mutações no gene *SERPINC1* possam permanecer assintomáticas durante a infância, a interação entre fatores hormonais, ambientais e adquiridos, como a gravidez, contraceção oral, cirurgia ou imobilização, tende a manifestar os primeiros eventos trombóticos na idade adulta (39,42,46).

No que se refere ao sexo, não se observou predominância marcada entre homens e mulheres. Contudo, algumas publicações destacam maior vulnerabilidade das mulheres jovens, em particular durante a gravidez ou sob o uso de contraceptivos orais. Casos clínicos isolados destacam ainda a identificação de novas mutações em mulheres durante a gestação, nomeadamente numa doente chinesa de 36 anos com múltiplos episódios de trombose venosa e a mutação p.Met313Thr (45), uma grávida checa de 28 anos portadora da mutação homozigótica p.Leu131Phe (tipo II HBS) (41), e uma mulher indiana assintomática identificada durante a gravidez com co-herança de uma variante rara na cadeia α da hemoglobina chamada HB Coombe park (HBA2: c.382A>G) e uma mutação nova no gene *SERPINC1* associada à deficiência de AT (c.662G>C (p.Arg221Pro)) (44). Estes casos isolados, sublinham o impacto clínico desta condição em contextos específicos, sendo que as grávidas fazem parte da população mais afetada pela deficiência de AT (17,44,45).



Do ponto de vista geográfico, a deficiência de AT demonstrou expressão global, com mutações fundadoras específicas em algumas regiões, como a mutação Budapeste 3 (ATBp3) nos Balcãs (41,47,48) e variantes frequentes na China e Japão (17,33,35,38,40,42,45,46). Este padrão reforça a importância de integrar estudos epidemiológicos de base populacional, de modo a contextualizar melhor a prevalência real em diferentes áreas geográficas.

Em síntese, os resultados demonstram que a deficiência hereditária de AT pode manifestar-se em todas as idades, mas com maior incidência para a segunda e terceira década de vida, afeta tanto homens como mulheres em proporções semelhantes. Destacam-se, contudo, dois grupos particularmente vulneráveis: os casos pediátricos, em que a doença pode apresentar-se de forma precoce e grave, incluindo casos neonatais e episódios trombóticos em idade escolar, e em casos de mulheres grávidas, nas quais a condição adquire especial relevância devido ao aumento fisiológico do risco trombótico associado à gestação. Para além destas particularidades, a deficiência de AT é uma doença com distribuição mundial, marcada pela presença de mutações fundadoras em populações específicas.

Mutações no gene *SERPINC1*

A maioria das mutações descritas corresponde a mutações *missense*, frequentemente associadas a deficiência tipo II (qualitativa). Observou-se ainda que determinadas mutações, como as que afetam a N-glicosilação, podem mimetizar fenótipos adquiridos (30).

Este padrão reforça o papel da genotipagem não apenas no diagnóstico, mas também na estratificação de risco e personalização terapêutica (30,37,38).

Impacto na estratificação do risco trombótico

Os dados desta revisão, reforçam a importância do tipo e da localização da mutação no gene *SERPINC1* como determinantes do risco trombótico. As mutações nulas foram consistentemente associadas a níveis muito baixos de AT e risco trombótico elevado, frequentemente com episódios precoces e graves, incluindo em idade pediátrica. Já as mutações *missense* revelaram risco variável, dependente da localização (domínio de ligação à heparina ou centro reativo). Mutações regulatórias e defeitos de glicosilação produziram fenótipos intermediários, com agravamento clínico em contextos específicos como a gravidez (30,37,38).

Em suma, os estudos indicam que a caracterização molecular detalhada fornece informação prognóstica relevantes para estratificação do risco: identifica indivíduos com risco intrinsecamente elevado (mutações nulas, e certas mutações *missense* em HBS/RS), sinaliza indivíduos com risco dependente do



contexto (variantes regulatórias, defeitos glicosilação) e permite antecipar problemas terapêuticos potenciais, como a resistência à heparina. Consequentemente, a distinção entre diferentes tipos de mutações assume um papel determinante na estratificação prognóstica e no planeamento de medidas terapêuticas individualizadas, particularmente em contextos de maior suscetibilidade trombótica, como a infância e a gravidez (33).

Papel da genotipagem na decisão terapêutica

A revisão evidência que a genotipagem do *SERPINC1* é fundamental não apenas para confirmar o diagnóstico, mas também para estratificar risco e orientar decisões terapêuticas. Indivíduos com deficiência hereditária de AT apresentam risco trombótico significativamente elevado. Em idade pediátrica, esse risco foi estimado com cerca de 9x superior ao da população geral (19,32). Além disso, a deficiência foi identificada em 1-5% dos indivíduos com TEV, contrastando com a sua prevalência muito baixa na população geral (0,02 – 0,05%), o que reforça a sua relevância como fator de risco trombofílico major (43).

As mutações nulas associam-se a fenótipos graves e maior recorrência, justificando muitas vezes anticoagulação prolongada ou vitalícia (31,46). Já as mutações missense apresentam risco variável e podem originar resistência parcial à heparina, exigindo monitorização anti-Xa e, em alguns casos, suplementação com concentrado de AT (47,48). As variantes regulatórias ou de N-glicosilação podem não alterar os níveis laboratoriais de AT, mas ainda assim conferem risco aumentado, apenas detetável por análise genética, o que reforça a importância do rastreio molecular (30,37,38).

No plano terapêutico, a heparina mantém-se como primeira linha na fase aguda, seguida de varfarina ou DOACs na prevenção secundária, com monitorização rigorosa (INR ou anti-Xa). Em gravidez, a HBPM é a opção de eleição, uma vez que é segura para o feto, ao contrário da varfarina (teratogénica) e dos DOACs (sem evidência robusta). Em casos de falha, o argatroban foi descrito como alternativa eficaz.

A monitorização laboratorial deve ser adaptada ao tipo de mutação, incluindo ensaios funcionais de atividade e antigénio de AT, monitorização anti-Xa e, em determinados contextos, testes globais de coagulação, como a geração de trombina ou INR. Em paralelo, o aconselhamento e rastreio genético familiar assumem papel central, permitindo identificar indivíduos assintomáticos e adotar estratégias preventivas antes do primeiro episódio trombótico (42,44,45).

Em síntese, a caracterização genética individual emerge como ferramenta indispensável para personalização da abordagem terapêutica. Esta possibilita definir a duração da anticoagulação, estabelecer a necessidade de profilaxia em situações de risco e ajustar medidas específicas em



contextos vulneráveis, como na gravidez ou em idade pediátrica, assegurando uma prática clínica mais dirigida e eficaz.

Metodologias laboratoriais utilizadas para identificar mutações

A sequenciação direta por Sanger foi método mais frequente para a deteção de mutações pontuais (33), enquanto o MLPA permitiu a identificação de deleções ou duplicações de maior dimensão (38).

A utilização complementar de métodos estruturais e funcionais reforça a importância de abordagens integradas para um diagnóstico molecular mais preciso (17).

Limitações

A presente revisão apresenta algumas limitações relevantes, refletidas nos estudos incluídos. Em primeiro lugar, em certos estudos, a dimensão amostral reduzida constitui uma limitação recorrente, uma vez que grande parte das evidências provém de casos clínicos isolados ou de casos com populações específicas, como as grávidas (44,45). Em segundo lugar, verifica-se uma marcada heterogeneidade metodológica, o que dificulta a comparação direta entre estudos e a extrapolação de resultados (32, 33, 38, 40). Outro aspeto limitador, é a falta de seguimento prolongado, restringindo o conhecimento relativo à história natural da doença e da taxa de recorrência de TEV em indivíduos com diferentes mutações (31). Por fim, destaca-se a desigualdade na distribuição geográfica dos estudos.

Perspetivas futuras

São necessários estudos multicêntricos e de base populacional que explorem a prevalência e penetração das mutações *SERPINC1*, bem como o impacto do rastreio genético familiar precoce. Estudos prospetivos poderão ajudar a estabelecer protocolos terapêuticos mais claros, personalizáveis e economicamente sustentáveis, contribuindo para a otimização da prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso associado à deficiência de AT (30).

A expansão do uso de tecnologias genéticas avançadas, nomeadamente a NGS, poderá identificar variantes ainda não descritas e alargar o espectro mutacional conhecido. A integração destas técnicas com abordagens funcionais e bioinformáticas avançadas será crucial para compreender o impacto clínico de variantes raras (19, 32, 46).

Por fim, há necessidade de investigar a segurança e eficácia dos DOACs em doentes com deficiência de AT, dado que, apesar de representarem uma alternativa terapêutica atrativa, faltam evidências robustas em populações de risco específico, nomeadamente em grávidas e crianças (2, 33).



4. Conclusão

A AT é um inibidor fisiológico crucial da coagulação, cuja deficiência confere elevado risco tromboembólico. Embora rara, representa uma das trombofilias mais graves e clinicamente relevantes, com implicações prognósticas e terapêuticas significativas.

A presente revisão sistemática, que incluiu 23 estudos, evidenciou o predomínio de mutações *missense* associadas à deficiência tipo II, enquanto variantes nulas se relacionam com fenótipos mais severos, típicos da deficiência tipo I. Foram ainda descritos defeitos regulatórios e de glicosilação, contribuindo para fenótipos intermédios. A apresentação clínica é heterogénea, mas o risco de tromboembolismo venoso aumenta em contextos de maior sobrecarga fisiológica, como a gravidez.

O tratamento deve ser individualizado: a heparina é primeira linha, varfarina ou DOACs são opções em prevenção secundária, enquanto a HBPM é preferida na gravidez. A genotipagem de *SERPINC1* desempenha papel central no diagnóstico, no rastreio familiar e na personalização terapêutica.

Persistem, contudo, limitações importantes, como o reduzido número de amostra na maioria dos estudos, a heterogeneidade metodológica, a falta de seguimento prolongado e a escassez de dados em determinadas regiões geográficas.

Neste sentido, estudos futuros deverão integrar tecnologias de NGS, expandir a base populacional e avaliar de forma robusta a eficácia e segurança dos DOACs. O desenvolvimento do conhecimento clínico e molecular da deficiência de AT é, assim, essencial para a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas personalizadas, com impacto direto no prognóstico e na qualidade de vida dos doentes.



Referências Bibliográficas

1. Nowal WTJWE et al. New SERPINC1 gene mutation in patients with antithrombin deficiency: antithrombin Lodz I, II, III and IV [Internet]. 2021 [citado 11 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16158/>
2. Rodgers GM, Mahajerin A. Antithrombin Therapy: Current State and Future Outlook. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 18 de Setembro de 2023;29:1–16.
3. Lu Z, Wang F, Liang M. SerpinC1/Antithrombin III in kidney-related diseases. *Clin Sci*. 23 de Agosto de 2017;131(9):823–31.
4. INDICE.EU. INDICE.EU. 2024 [citado 5 de Setembro de 2025]. Antitrombina III. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/antitrombina-iii/informacao-geral>
5. Whisstock JC, Pike RN, Jin L, Skinner R, Pei XY, Carrell RW, et al. Conformational changes in serpins: II. The mechanism of activation of antithrombin by heparin. *J Mol Biol*. 1 de Setembro de 2000;301(5):1287–305.
6. Collen D; SJ; CF; HE; VM. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and of heparin administration. *European Journal of Clinical Investigation*. Fevereiro de 1977;27–35.
7. Conard J; BF; LM; SM, AU. Molar Antithrombin Concentration in Normal Human Plasma. *Pathophysiology of haemostases and Thrombosis* [Internet]. 1983 [citado 5 de Setembro de 2025];13(6):363–8. Disponível em: <https://karger.com/pht/article-abstract/13/6/363/154610/Molar-Antithrombin-Concentration-in-Normal-Human?redirectedFrom=fulltext>
8. Carrell R, Skinner R, Wardell M, Whisstock J. Antithrombin and heparin. Em: *Molecular Medicine Today*. Elsevier Science Ltd. Cambridge, UK; 1995. p. 226–31.
9. Zani K. Estudo da atividade anti-inflamatória da antitrombina nativa da serpente Bothrops jararaca. Clonagem da antitrombina. [São Paulo]: Instituto de ciências biomédicas da universidade de são paulo; 2013.
10. Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PGW. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie*. Novembro de 2010;92(11):1587–96.
11. Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med*. 1995;21:S250–257.



12. Sun H; HL et al. Antithrombin III without concomitant heparin improves endotoxin-induced acute lung injury rats by inhibiting the activation of mitogen-activated protein kinase. *Chin Medicine Journal*. 2009;122(20):2466–71.
13. Octapharma produtores farmacêuticos Lda. ATENATIV Resumo das Características do Medicamento. Lisboa;
14. Polyak ME, Zaklyazminskaya E V. New genetic variant in the SERPINC1 gene: Hereditary Antithrombin deficiency case report, familial thrombosis and considerations on genetic counseling. *BMC Med Genet*. 6 de Abril de 2020;21(1).
15. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: In control of coagulation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2004;36(3):386–9.
16. Mulder R, Croles FN, Mulder AB, Huntington JA, Meijer K, Lukens M V. SERPINC1 gene mutations in antithrombin deficiency. *Br J Haematol*. 1 de Julho de 2017;178(2):279–85.
17. Matsumoto S, Uchiumi T, Ueyanagi Y, Noda N, Sakai A, Hotta T, et al. Long-range and real-time PCR identification of a large SERPINC1 deletion in a patient with antithrombin deficiency. *Int J Hematol*. 1 de Agosto de 2024;120(2):179–85.
18. Bocchini C. OMIM. 2009 [citado 7 de Setembro de 2025]. Serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1, serpincl. Disponível em: <https://omim.org/entry/107300#29>
19. Smith N, Warren BB, Smith J, Jacobson L, Armstrong J, Kim J, et al. Antithrombin deficiency: A pediatric disorder. *Thromb Res*. 1 de Junho de 2021;202:45–51.
20. de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica*. 2019;104(12):2512–8.
21. Marco-Rico A, Marco-Vera P. Antithrombin Deficiency and Thrombosis: A Wide Clinical Scenario Reported in a Single Institution. *J Blood Med*. 2023;14:499–506.
22. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Annals of Pharmacotherapy*. 1 de Setembro de 2016;50(9):758–67.
23. Hirsh J; DJ et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* [Internet]. Janeiro de 2001 [citado 8 de Setembro de 2025];119(1):8–21. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215607784>
24. Kuruvilla P; G tuner, C. A review of warfarin dosing and monitoring. *BUMC Proceedings* [Internet]. 2001 [citado 8 de Setembro de 2025];14:305–6. Disponível em:



<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/08998280.2001.11927781?needAccess=true>

25. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin [Internet]. 2001. Disponível em: <http://www.atvb.org>
26. INDICE.EU. Sulfato de protamina [Internet]. 2025 [citado 8 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/sulfato-de-protamina/informacao-geral>
27. Berwanger O; SE et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálise? *Rev Bras Ter Intensiva*. Dezembro de 2007;19:475–80.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46.
29. PRISMA 2020. PRISMA [Internet]. 2025 [citado 10 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>
30. Morena-Bairro M. SP, JE et al. Two SERPINC1 variants affecting N-Glucozylation of Asn224 cause severe thrombophilia not detected by functional assay. *Blood*. 14 de Julho de 2022;136(19):2125–32.
31. Manderstedt E, Lind-Halldén C, Halldén C, Elf J, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Classic Thrombophilias and Thrombotic Risk Among Middle-Aged and Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 11 de Novembro de 2021;11(4).
32. Kumar R, Bakeer N, Dawson J, Al-Mughairy A, Stanek J, Dunn A, et al. Impact of SERPINC1 mutation on thrombotic phenotype in children with congenital antithrombin deficiency—first analysis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis pediatric antithrombin deficiency database and biorepository. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 31 de Janeiro de 2023;21(5):1248–57.
33. Wang D, Cui G, Hu S, Wang DW. Subtypes of SERPINC1 mutations and the thrombotic phenotype of inherited antithrombin deficient individuals in Chinese Han population. *Blood Cells Mol Dis*. 12 de Novembro de 2016;62:38–41.
34. Kjaergaard AD, Larsen OH, Hvas AM, Nissen PH. SERPINC1 variants causing hereditary antithrombin deficiency in a Danish population. *Thromb Res*. 31 de Janeiro de 2019;175:68–75.
35. Zeng W, Hu B, Tang L, You YY, Toderici M, De La Morena-Barrio ME, et al. Recurrent mutations in a SERPINC1 hotspot associate with venous thrombosis without apparent antithrombin deficiency [Internet]. 2017 Set. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget



36. Orlando C, De La Morena-Barrio B, Pareyn I, Vanhoorelbeke K, Martínez-Martínez I, Vicente V, et al. Antithrombin pThr147Ala: The First Founder Mutation in People of African Origin Responsible for Inherited Antithrombin Deficiency. *Thromb Haemost.* 13 de Setembro de 2020;121(2):182–91.
37. Toderici M, De La Morena-Barrio ME, Padilla J, Miñano A, Antón AI, Iniesta JA, et al. Identification of Regulatory Mutations in SERPINC1 Affecting Vitamin D Response Elements Associated with Antithrombin Deficiency. *PLoS One.* 22 de Março de 2016;11(3).
38. Hu B, Wang Q, Tang L, Hu Y, Liu H. A Predominant Mutation in Regulatory Region of SERPINC1 Gene and Venous Thrombosis. *Blood.* 3 de Dezembro de 2015;126(23):4669–4669.
39. Alqarni S, Alqarni B, Alsultan A. Antithrombin Deficiency Is Associated with a Novel Homozygous Detrimental Mutation in SERPINC1 Gene in a Saudi Female. Vol. 2023, *Case Reports in Medicine.* Hindawi Limited; 2023 Abr.
40. He F, Wang Y, Ning W, Liu C, Guan X, Yao Y. The novel SERPINC1 missense mutation c.1148 T > A (p.L383H) causes hereditary antithrombin deficiency and thromboembolism in a Chinese family: a case report. Vol. 19, *Journal of Medical Case Reports.* BioMed Central Ltd; 2025 Mar.
41. Malikova I, Husakova M, Bilkova J, Brzezakova R, Hrachovinova I, Kvasnicka T. Thrombin Generation Decrease After LMWH Administration in an Antithrombin-Deficient Pregnant Woman With a Homozygous HBS II Mutation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 8 de Agosto de 2023;29.
42. Yokota H, Miyazaki M, Kinjo C, Kogaki S, Iida JI. Cerebral venous sinus thrombosis in child with antithrombin deficiency and novel SERPINC1 variant. Vol. 121, *Acta Neurologica Belgica.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 Jan.
43. Zhang K, Zhang H, Yu D, Pan J, Wang M, Xie H. Clinical and functional characterization of rare compound heterozygous mutations in the SERPINC1 gene causing severe thrombophilia. *Gene.* 15 de Dezembro de 2023;897.
44. Nair SB, Athalye AS, Panphalia M, Parikh FR. First Report of an α Chain Variant [Hb Coombe Park (HBA2: c.382A>G)] from India, Coinherited with a Novel SERPINC1 Gene Mutation: A Double Whammy? *Hemoglobin.* 19 de Setembro de 2022;46(5):269–71.
45. Huang Y, Wang Y, Wang X, Liu J, Luo B, Gao Y. Multiple venous thromboembolisms in a pregnant patient carrying a novel mutation in SERPINC1 (p.M313T) that causes a transient antithrombin deficiency: a case report. *Thromb J.* 13 de Dezembro de 2023;21(1).



46. Huang T, Liu Y, Jiang X, Zhang W, Zhou H, Hu Q. Favourable outcome of multisystem venous thrombosis associated with novel SERPINC1 mutation after treated with dabigatran: a case report with 7-year follow-up. *Thromb J.* 28 de Dezembro de 2022;20(1).
47. Berczky Z, Gindele R, Fiatal S, Speker M, Miklós T, Balogh L, et al. Age and Origin of the Founder Antithrombin Budapest 3 (p.Leu131Phe) Mutation; Its High Prevalence in the Roma Population and Its Association With Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 5 de Fevereiro de 2021;7.
48. Iversen N, Henriksson CE, Sletten M, Le MS, Lindberg BR, Andersen R, et al. Heterozygosity for the Budapest 3 mutation in SERPINC1 in a family with thrombophilia and structural anomalies of the inferior vena cava. *Thromb J.* 1 de Agosto de 2024;22(1).
49. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–10.



5. ANEXOS

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
TÍTULO			
Título	1	Identifica a publicação como uma revisão sistemática.	
RESUMO			
Resumo	2	Ver a lista de verificação PRISMA 2020 para Resumos.	
INTRODUÇÃO			
Fundamentação	3	Fundamenta a revisão no contexto do conhecimento existente.	
Objetivos	4	Apresenta explicitamente o(s) objetivo(s) ou questão(ões) respeitantes à revisão.	
MÉTODOS			
Crítérios de elegibilidade	5	Especifica os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e forma como os estudos foram agrupados para as sínteses.	
Fontes de informação	6	Especifica todas as bases de dados, registos, websites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos. Especifica a última data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada.	
Estratégia de pesquisa	7	Apresenta as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo todos os filtros e limites utilizados.	
Processo de seleção	8	Especifica os métodos utilizados para decidir se um estudo satisfaz os critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores fizeram a triagem de cada registo e publicação selecionada, se trabalharam de uma forma independente e, se aplicável, os detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	
Processo de recolha de dados	9	Especifica os métodos utilizados para recolha de dados das publicações, incluindo quantos revisores recolheram a informação de cada publicação, se trabalharam de uma forma independente, todos os processos de obtenção ou confirmação de dados por parte dos investigadores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas.	
Dados dos itens	10a	Lista e define todos os resultados para os quais os dados foram pesquisados. Especifica se foram pesquisados todos os resultados compatíveis com cada domínio em cada estudo (p. ex. para todas as medidas, momentos, análises) e, se não, especifica os métodos utilizados para decidir quais resultados a recolher.	
	10b	Lista e define todas as outras variáveis para as quais os dados foram pesquisados (p. ex. características dos participantes e intervenções, fontes de financiamento). Descreve os pressupostos utilizados sobre informação em falta ou pouco clara.	
Avaliação do risco de viés nos estudos	11	Especifica os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, incluindo detalhes sobre o(s) instrumento(s) utilizado(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e ainda, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	
Medidas de efeito	12	Especifica para cada resultado a(s) medida(s) de efeito (p. ex. risco relativo e diferença de média) utilizada(s) na síntese ou apresentação dos resultados.	
Método de síntese	13a	escreve os processos utilizados para decidir os estudos elegíveis para cada síntese (p. ex. apresentar as características da intervenção apresentada no estudo e comparar com os grupos planeados para cada síntese (item #5)).	
	13b	Descreve todos os métodos necessários de preparação de dados para apresentação ou síntese, tais como lidar com os dados em falta no resumo da estatística, ou conversões de dados.	
	13c	Descreve todos os métodos utilizados para apresentar ou exibir os resultados individuais de estudos e sínteses.	
	13d	Descreve todos os métodos utilizados para resumir os resultados e fornece uma justificação para a(s) escolha(s). Se foi realizada uma meta-	

Figura 5 – Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020, retirada de (29)

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
		análise. Descreve o(s) modelo(s) e método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística, e de software utilizado(s).	
	13e	Descreve todos os métodos utilizados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (p. ex. análise de subgrupos, meta-regressão).	
	13f	Descreve todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez a síntese dos resultados.	
Avaliação do viés reportado	14	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de viés de informação).	
Avaliação do grau de confiança	15	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência de um resultado.	
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	16a	Descreve os resultados do processo de pesquisa e seleção, desde o número de registos identificados na pesquisa até ao número de estudos incluídos na revisão, idealmente utilizando um fluxograma.	
	16b	Cita estudos que parecem satisfazer os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explica as razões da exclusão.	
Características dos estudos	17	Cita cada estudo incluído e apresenta as suas características.	
Risco de viés nos estudos	18	Apresenta a avaliação de risco de viés para cada estudo incluído.	
Resultados individuais dos estudos	19	Para todos os resultados de cada estudo, apresenta: (a) resumo da estatística para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa do efeito e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade), utilizando idealmente tabelas ou gráficos estruturados.	
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resumo das características e risco de viés entre os estudos selecionados.	
	20b	Apresenta os resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se foi feita uma meta-análise, apresenta para cada resultado o resumo da estimativa e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se forem comparados grupos, descreve a direção do efeito.	
	20c	Apresenta os resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20d	Apresenta resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	
Vieses reportados	21	Apresenta a avaliação do risco de viés devido à falta de resultados (resultantes de viés de informação) para cada síntese avaliada.	
Nível de significância	22	Apresenta a avaliação de certeza (ou confiança) no corpo de evidência para cada resultado avaliado.	
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outra evidência.	
	23b	Discute todas as limitações da evidência, incluídas na revisão.	
	23c	Discute todas as limitações dos processos de revisão utilizados.	
	23d	Discute as implicações dos resultados para a prática, política e investigação futura.	
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registo do	24a	Fornece informação sobre o registo da revisão, incluindo o nome e número de registo, ou refere que a revisão não está registada.	

Figura 6 – Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020, retirada de (29)



Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
protocolo	24b	Indica local de acesso ao protocolo da revisão, ou refere que o protocolo não foi preparado.	
	24c	Descreve e explica todas as alterações à informação fornecida no registo ou no protocolo.	
Apoios	25	Descreve as fontes de financiamento ou apoio sem financiamento que suportam a revisão, e o papel dos financiadores ou patrocinadores da revisão.	
Conflito de interesses	26	Declara todos os conflitos de interesses dos autores da revisão.	
Disponibilidade dos dados, códigos e outros materiais	27	Reporta quais dos seguintes materiais estão acessíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelo de formulários de recolha de dados extraídos dos estudos incluídos, dados utilizados para análise; código analítico, qualquer outro material utilizado na revisão.	

Figura 7 - Checklist de 27 itens atualizada PRISMA 2020, retirada de (29)

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO

Análises Clínicas e Saúde Pública