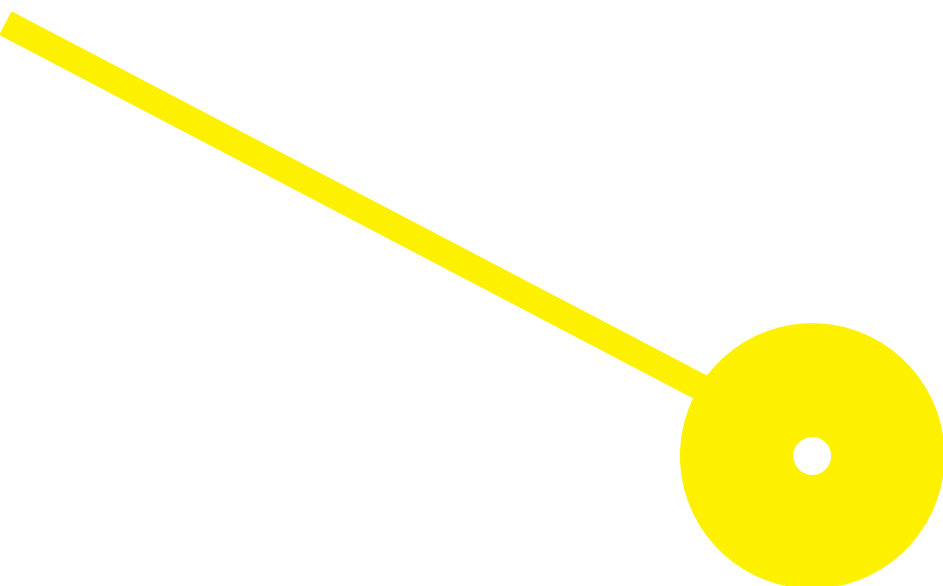




Trombofilias em doentes da consulta de Imuno-Hemoterapia da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE

Carlota Santos Pais Mendes

09/2024





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

**Trombofilias em doentes da consulta de Imuno-Hemoterapia da Unidade Local de Saúde
de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE**

Autor

Carlota Santos Pais Mendes

Orientadores

Prof. Coordenador Especialista Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa, LAQV REQUIMTE-CISA, ESS|PPorto

Prof. Doutor Jorge Manuel Condeço Ribeiro, IPST, LAQV REQUIMTE-CISA, ESS|PPorto
Médico Especialista em Imuno-Hemoterapia José Joaquim Costa/Assistente Graduado em Imuno-Hemoterapia na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de **Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública** - Área de Especialização em **Imuno-Hemoterapia e Transplantação** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Uma dissertação de mestrado é uma longa jornada que envolve vários desafios, sendo que, *“o segredo de um grande sucesso está no trabalho de uma grande equipa”*. É com enorme ânimo que dedico esta frase a todos os que me acompanharam nesta jornada e tornaram possível este desafio tão importante para mim.

Gostaria de começar por agradecer aos meus orientadores, Professora Doutora Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa e ao Professor Doutor Jorge Manuel Condeço Ribeiro, por todas as críticas, sugestões e esclarecimentos que foram imprescindíveis na orientação desta dissertação. Agradeço também a vossa partilha de conhecimentos e experiência, bem como toda a disponibilidade e boa disposição. Agradecer ao meu orientador, Dr. José Joaquim Costa, pela sua orientação, apoio total e partilha constante de conhecimentos.

Gostaria de agradecer a todos os docentes pela partilha de conhecimentos e à minha colega de mestrado, Jennifer Leal por toda a resiliência e companheirismo.

Um especial agradecimento à ULSTMAD, mais propriamente ao Serviço de Imuno-Hemoterapia, pela disponibilização de todos os recursos necessários à minha pesquisa. Agradeço também a todos os meus colegas de trabalho, pela troca de ideias e palavras de coragem, que foram essenciais ao longo desta jornada. Um agradecimento especial aos meus colegas Luís Martinho e Ana Luísa Sousa, pela ajuda imprescindível e pelas palavras de apoio e incentivo. Agradecer também aos meus amigos pelo apoio constante.

Por último, mas não menos importante um agradecimento especial ao meu marido, Afonso Mendes e a toda a minha família que foram o meu ponto de abrigo e suporte nesta caminhada. Todo o vosso carinho, apoio e motivação, ajudaram-me a chegar até aqui.

A todos vocês que contribuíram para a concretização desta dissertação, o meu mais sincero agradecimento.

Resumo

Introdução: As trombofilias são definidas como uma predisposição à trombose devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea. Podem ser hereditárias, adquiridas ou mistas.

Objetivo: Determinar a frequência de trombofilias numa amostra da consulta de Imuno-Hemoterapia da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Unidade de Vila Real, no período de 2018 a 2022.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional descritivo transversal, no período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, através da consulta de registos, existentes no sistema informático Clinidata®. A sistematização da informação realizou-se no Microsoft® Excel 2010.

Resultados: Foram selecionados – registos de 77 doentes, 64,9% correspondem a tromboses venosas e 35,1% a tromboses arteriais. Esta amostra é maioritariamente do sexo feminino (62,3%), com uma média de idades de 43±12 anos. A trombose venosa mais frequente foi a Trombose Venosa Profunda (24,7%) e a arterial foi o Acidente Vascular Cerebral (27,3%). Nesta amostra, 31,2% dos doentes apresentava uma trombofilia hereditária e 5,2% uma trombofilia adquirida.

Conclusão: Seria importante caracterizar outras populações do País para definir grupos de risco, aplicar medidas preventivas, de forma a reduzir as taxas de tromboembolismos em Portugal.

Palavras-chave: Trombofilias; Hipercoagulabilidade; Trombose; Trombo; Coágulo Sanguíneo.

Abstract

Introduction: Thrombophilias are defined as a predisposition to thrombosis due to hematological changes that induce blood hypercoagulability. They can be hereditary, acquired or mixed.

Objective: To determine the frequency of thrombophilia in a sample from the Immuno-Hemotherapy consultation at the Local Health Unit of Trás-os-Montes and Alto Douro – Vila Real Unit, from 2018 to 2022.

Methodology: A cross-sectional descriptive observational study was carried out, from January 1, 2018 to December 31, 2022, through consultation of records existing in the Clinidata® computer system. The systematization of information was carried out using Microsoft® Excel 2010.

Results: Records of 77 patients were selected, 64.9% corresponding to venous thromboses and 35.1% to arterial thromboses. This sample is mostly female (62.3%), with an average age of 43±12 years. The most common venous thrombosis was Deep Vein Thrombosis (24.7%) and the arterial thrombosis was Stroke (27.3%). In this sample, 31.2% of patients had hereditary thrombophilia and 5.2% acquired thrombophilia.

Conclusion: It would be important to characterize other populations in the country to define risk groups and apply preventive measures in order to reduce thromboembolism rates in Portugal.

Keywords: Thrombophilias; Hypercoagulability; Thrombosis; Thrombus; Blood clot.

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Trombose.....	1
1.1.1.	Trombose venosa.....	2
1.1.2.	Trombose arterial.....	3
1.2.	Trombofilias: estudo na patologia tromboembólica.....	4
1.2.1.	Trombofilias Hereditárias.....	4
1.2.1.1.	Mutações do Fator V Leiden e da Protrombina G20210A.....	4
1.2.1.2.	Défices de anticoagulantes naturais.....	6
1.2.1.3.	Hiper-homocistemia associada a variantes do Metilenotetrahidrofolato Redutase.....	6
1.2.2.	Trombofilias Adquiridas.....	7
1.2.3.	Diagnóstico das Trombofilias.....	8
1.2.4.	Rastreio das Trombofilias.....	8
1.2.5.	Tratamento para atingir o re-equilíbrio hemostático.....	9
2.	Objetivos.....	10
3.	Métodos.....	10
3.1.	Tipo de estudo, população e amostra.....	10
3.2.	Procedimento.....	11
3.3.	Questões éticas.....	12
3.4.	Tratamento/Análise dos dados.....	12
4.	Resultados.....	13
4.1.	Análise descritiva da amostra em estudo.....	13
4.2.	Parâmetros analíticos e mutações genéticas.....	14
4.3.	Diagnóstico clínico de Trombofilias.....	14
5.	Discussão.....	16
6.	Conclusão.....	18
7.	Referências Bibliográficas.....	19
8.	Anexos.....	25

Índice de Siglas e Abreviaturas

aCL	Anticorpos anti-Cardiolipinas
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AL	Anticoagulante Lúpico
Anti-β2-GPI	Anticorpos anti- β 2-Glicoproteína 1
AT	Antitrombina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DCV	Doenças Cardiovasculares
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EP	Embolia Pulmonar
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato Redutase
PC	Proteína C
PS	Proteína S
RPCA	Resistência à Proteína C Ativada
SAF	Síndrome Antifosfolípídica
SIH	Serviço de Imuno-Hemoterapia
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
ULSTMAD	Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro
UTR	Do inglês <i>Untranslated Region</i>

Índice de Tabelas

Tabela 1: Valores de referência dos parâmetros analíticos associados à trombofilia, implementados na ULSTMAD.....	11
Tabela 2: Distribuição do sexo pelas diferentes faixas etárias do doente.....	13
Tabela 3: Relação do diagnóstico clínico de trombofilias com os eventos trombóticos.....	15

Índice de Figuras

Figura 1: Trombose Venosa Profunda.....	2
Figura 2: Contexto de aterosclerose na trombose arterial.....	3
Figura 3: Representação esquemática do gene do fator V.....	5
Figura 4: Processo de formação da homocisteína e o papel da enzima MTHFR.....	7
Figura 5: População e amostra em estudo.....	10
Figura 6: Eventos trombóticos referidos na consulta de Imuno-Hemoterapia.....	14
Figura 7: Frequência de trombofilias nos doentes da consulta de Imuno-Hemoterapia na ULSTMAD.....	15

1. Introdução

O processo da coagulação sanguínea tem como finalidade a formação de um coágulo sanguíneo no local da lesão vascular.¹

A hemostasia consiste numa série de fenómenos biológicos, que ocorrem imediatamente após a lesão de um vaso sanguíneo, com o objetivo de regular a integridade vascular, limitando as perdas sanguíneas e evitando a obstrução do fluxo por trombos.² Fazem parte do sistema hemostático, as plaquetas e os fatores da coagulação (ação pró-coagulante), os anticoagulantes naturais (ação anticoagulante), o sistema fibrinolítico e o endotélio (ação pró-coagulante e anticoagulante). Fatores patológicos podem levar à formação descontrolada de coágulos sanguíneos e à oclusão de artérias ou veias.^{1,3}

As Doenças Cardiovasculares (DCV), consistem em alterações patológicas que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos. Segundo a Organização Mundial de Saúde em 2019, as DCV representaram cerca de 32% dos óbitos a nível mundial.⁴ Da mesma forma, um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) em 2019, que avaliou a prevalência de fatores de risco cardiovasculares na população Portuguesa, concluiu que as DCV representaram 31,9% dos óbitos – principal causa de mortalidade.⁵

1.1. Trombose

A trombose é definida como a formação e desenvolvimento de um trombo num vaso sanguíneo, obstruindo o seu fluxo.⁶

Surge por um desencadeamento da hemostase a favor dos mecanismos pró-coagulantes. Em 1884, Virchow, propôs que a trombose era o resultado de pelo menos um de três fatores etiológicos: estase sanguínea (diminuição do fluxo sanguíneo), lesão vascular e a hipercoagulabilidade (hereditária ou adquirida).^{7,8}

A trombose pode ser classificada em venosa ou arterial, de acordo com o local e as condições em que o evento tromboembólico ocorre.⁹ A trombose venosa ocorre nas veias e origina um trombo rico em fibrina, plaquetas e eritrócitos: “trombo vermelho”. Já a trombose arterial ocorre nas artérias (laterais ou ao redor das placas de ateroma), num contexto de aterosclerose, originando um trombo rico em plaquetas: “trombo branco”.²

1.1.1. Trombose venosa

A trombose venosa é muito prevalente, sendo a terceira DCV mais frequente a nível mundial, segundo as Normas publicadas pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2014.¹⁰ Anualmente surge em cerca de 1-2 por cada 1000 indivíduos e provoca mais de 500 000 mortes na Europa.¹¹

Os dois tipos principais de Tromboembolismo Venoso (TEV) são a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a sua complicação, a Embolia Pulmonar (EP), podendo ocorrer noutros locais.^{11,12} A TVP refere-se à formação de um trombo numa veia profunda, geralmente nos membros inferiores, podendo ser classificada em proximal – quando ocorre nas veias popliteia, femoral ou ilíaca – ou distal – quando ocorre nas veias tibiais ou peroneais. A EP sucede quando um ou vários êmbolos são libertados na circulação sanguínea venosa e se alojam na vascularização pulmonar. Estes dois eventos podem acontecer como patologias isoladas ou em simultâneo, dando origem ao Tromboembolismo Pulmonar (TEP), que é habitualmente resultante da embolização de trombos provenientes de fenómenos de TVP, sobretudo proximal (Figura 1).¹³

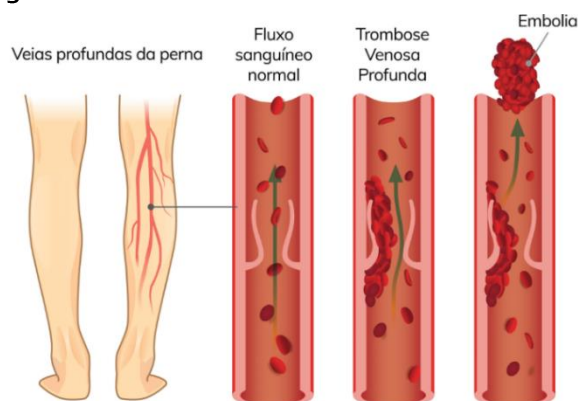


Figura 1: Trombose Venosa Profunda. Fonte: GettyImages, 2022.¹⁴

O TEV é uma doença que predomina em idades mais avançadas e é raro antes da adolescência, embora possa ocorrer em indivíduos jovens.¹⁵ As taxas de incidência são um pouco mais elevadas nas mulheres durante a idade fértil, enquanto, após os 45 anos são mais elevadas nos homens. Em ambos os sexos a incidência aumenta com a idade.^{15,16}

A probabilidade de ocorrência de uma trombose venosa está relacionada com fatores de risco que podem ser hereditários ou adquiridos.⁷ Os fatores genéticos estão associados a patologias hereditárias, tais como, deficiências dos anticoagulantes naturais e mutações

genéticas específicas. Os fatores de risco adquiridos estão associados a imobilização prolongada, contraceptivos, gravidez, cirurgias e neoplasias.^{7,12}

Outro fator de risco importante é a história familiar, pois há um risco de duas a três vezes maior de TEV, associado a história familiar de parentes de primeiro grau.^{17,18}

1.1.2. Trombose arterial

A trombose arterial ocorre mais tipicamente como uma combinação de três eventos: predisposição anatômica ou fisiológica da artéria para desenvolver trombose, tolerância à hipóxia do tecido e a função do tecido/órgão (Figura 2). A função do tecido/órgão é importante, uma vez que a isquêmica e a consequente necrose dos tecidos (como o cérebro e o coração) produzem rapidamente efeitos sistêmicos prejudiciais ao organismo. O cérebro é o órgão que tem menor tolerância à hipóxia (3 a 5 minutos).⁶

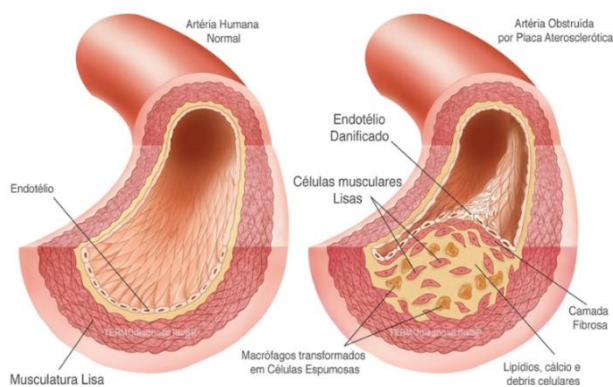


Figura 2: Contexto de aterosclerose na trombose arterial. Fonte: Ribeiro JA, 2010.¹⁹

As trombooses arteriais clinicamente significativas envolvem as: (1) artérias coronárias – Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM); (2) artérias cerebrais – Acidente Vascular Cerebral (AVC) e (3) artérias periféricas – doença arterial obstrutiva periférica.⁶ O Acidente Isquêmico Transitório (AIT) consiste num episódio súbito de déficit sanguíneo numa região do cérebro com manifestações neurológicas que se revertem em minutos ou até 24 horas sem deixar sequelas.²⁰

O AVC é a principal causa de morte em pessoas com mais de 60 anos e a quinta principal causa, em pessoas entre os 15 e 59 anos, podendo ser isquêmico ou hemorrágico.^{9,21} Nos países desenvolvidos, aproximadamente 85% dos AVC's são isquêmicos devido a tromboembolismos e apenas 15% são hemorrágicos (causa não trombótica).⁹

Um estudo realizado na China, concluiu que o AVC isquémico era o mais frequente (69,6%) e mais prevalente em homens com idade ≥ 40 anos, do que em mulheres.²² Wilkins et al. entre 1990 e 2017, avaliaram a incidência de AVC's na União Europeia e concluíram que em 2017 houve 1,12 milhões de AVC's.²³

Os fatores de risco não modificáveis da trombose arterial são a idade e a história familiar, já os modificáveis são hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade, dieta/nutrição inadequada e inatividade física.²⁴

1.2. Trombofilias: estudo na patologia tromboembólica

A trombofilia consiste num distúrbio da hemostasia, em que há uma tendência para a trombose venosa e/ou arterial.²⁵ Classificam-se em hereditárias, adquiras ou mistas, e podem variar desde assintomáticas até formas clínicas mais graves.²⁶

1.2.1. Trombofilias Hereditárias

As trombofilias hereditárias ou congénitas são de transmissão autossómica dominante.²⁶ As causas mais frequentes são o fator V de Leiden e a mutação G20210A do gene da protrombina, representando cerca de 50 a 70% das trombofilias genéticas diagnosticadas. As deficiências dos anticoagulantes naturais, Antitrombina (AT), Proteína C (PC) e Proteína S (PS), são menos frequentes, mas mais graves. Estas cinco trombofilias, designam-se de trombofilias clássicas^{27,28}, e Manderstedt et al. no seu estudo populacional concluíram que estão associadas a um risco aumentado de TEV em adultos de meia idade e idosos.²⁹

No caso da trombose arterial, o papel das trombofilias hereditárias ainda não está bem definido, embora a hiperhomocisteinemia e a Síndrome Antifosfolípídica (SAF), estejam documentados como fatores de risco para este tromboembolismo.²⁶

1.2.1.1. Mutações do Fator V Leiden e da Protrombina G20210A

A mutação do fator V Leiden e da protrombina G20210A resultam em "ganho de função", para os fatores pró-coagulantes correspondentes. A atividade do fator V é

regulada negativamente pelo sistema anticoagulante PC e o seu cofator PS – mecanismo de defesa contra a trombose.²⁵

Após a ativação do fator V, a PC inativa-o, através da proteólise de ligações de arginina específicas do fator V (Arg306, Arg506 e Arg679). No entanto, a proteína C ativada não é capaz de inativar o fator V na presença de mutação *missense* nesta proteína: substituição de um aminoácido na posição 506 – uma arginina (Arg) por uma glutamina (Gln): Arg506Gln (Figura 3). Tal mutação, causa resistência à proteólise impedindo a sua degradação, podendo desenvolver um estado de hipercoagulabilidade com predisposição à trombose. Esta condição é definida como Resistência à Proteína C Ativada (RPCA), causada pela presença do fator V de Leiden.³⁰

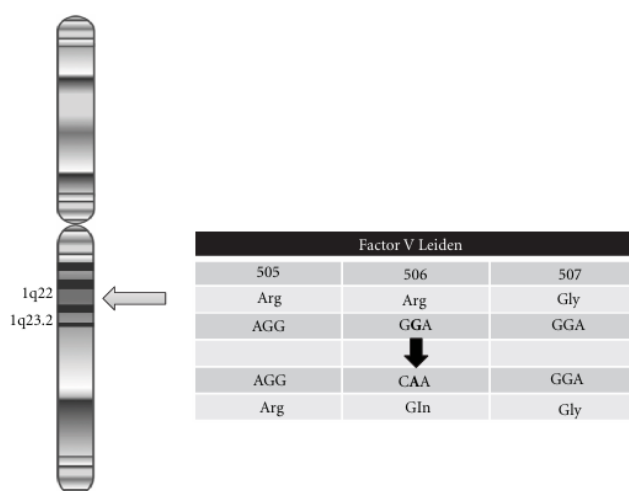


Figura 3: Representação esquemática do gene do fator V. Este gene está localizado no braço longo do cromossoma 1 na posição 23. Fonte: Perez-Pujol et al., 2012.³⁰

A mutação do fator V Leiden encontra-se entre 20–25% dos doentes com TEV e 50% em doentes com história familiar.³¹ Portadores heterozigóticos do fator V Leiden têm um risco de 5 a 10 vezes maior de desenvolver trombose, já os portadores homozigóticos têm um risco de 50 a 100 vezes.³²

É mais comum em caucasianos, com uma prevalência que varia entre 2 a 15%. Em afro-americanos e hispânicos é menos frequente, sendo mesmo raro em asiáticos.^{30,33}

A mutação do gene da protrombina G20210A, descrita em 1996, consiste numa mutação pontual com a transição de uma guanina (G) por uma adenina (A) na posição 20210 na região 3' UTR (do inglês: *Untranslated Region*), no gene do fator II. Este ganho de função pode aumentar níveis plasmáticos de protrombina em heterozigóticos (30%) e em

homozigóticos (70%). Esta mutação é considerada a segunda mutação genética mais frequente associada ao TEV, a seguir ao fator V de Leiden.²⁵

1.2.1.2. Défices de anticoagulantes naturais

A AT é o principal inibidor da trombina, mas também inibe os fatores de coagulação IXa, Xa, XIa, XIIIa. Mutações heterozigóticas no gene da AT podem resultar em defeitos de AT, caracterizados pela inibição reduzida do fator Xa e da trombina.³⁴ Até à data, raramente foram relatados casos de deficiências homozigóticas de AT.^{35,36} Doentes com défice de AT podem ter um risco 5 a 50 vezes maior de TEV.³⁷

A PC e a PS são glicoproteínas dependentes da vitamina K. Tal como a AT, deficiências hereditárias de PC e PS levam ao aumento da geração da trombina (perda de função anticoagulante) e predisposição à trombose. A deficiência heterozigótica de PC está associada a um risco de 4 a 6,5 vezes de TEV, enquanto a deficiência homozigótica resulta em complicações trombóticas graves no feto ou crianças. O risco de TEV associado a deficiências de PS ainda é motivo de debate: estudos familiares sugerem um risco comparável ao observado na PC, mas estudos populacionais sugerem um risco menor.³⁸

1.2.1.3. Hiper-homocisteinemia associada a variantes do Metilenotetrahidrofolato Redutase

A homocisteína é um aminoácido que é convertido em cisteína e metionina por duas vias principais: através da combinação de vitaminas do complexo B (B6, B12 e folato) e através da enzima Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR), respetivamente.³⁹

A enzima MTHFR catalisa a redução de 5,10 metilenotetrahidrofolato para 5-metiltetrafolato, que serve como um cofator na metilação da homocisteína para metionina (Figura 4). A atividade normal desta enzima é crucial para manter o pool de folato e metionina circulante e prevenir acúmulo de homocisteína.⁴⁰

O gene MTHFR tem pelo menos duas variantes: 677C>T e 1298A>C e ambas estão associadas à redução da atividade enzimática. O alelo T para MTHFR 677C>T está também associado à diminuição das concentrações de folato e aumento das concentrações plasmáticas de homocisteína total. Já o alelo C para MTHFR 1298A>C não apresenta

alterações bioquímicas. A mutação MTHFR é outra causa de trombofilia hereditária e pode ser encontrada em 5-15% da população.^{40,41}

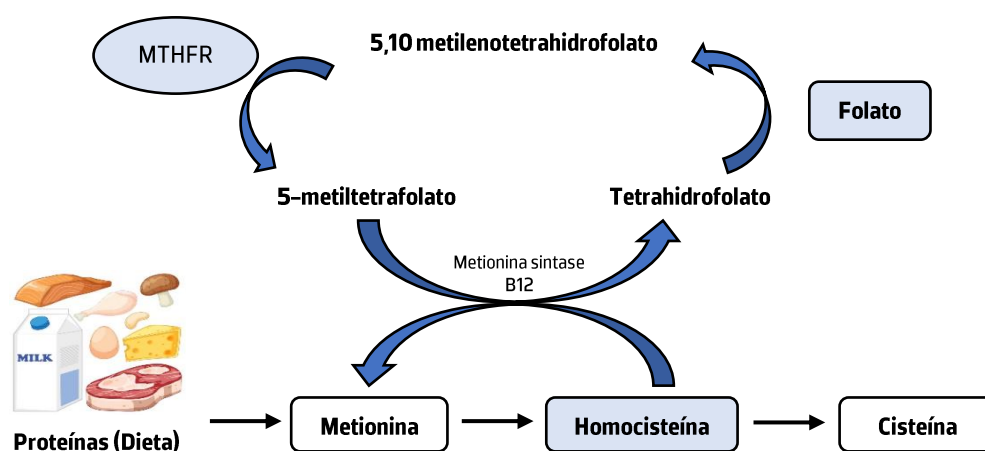


Figura 4: Processo de formação da homocisteína e o papel da enzima MTHFR. Adaptado de: Jakubowski H., 2019.³⁹

Níveis elevados de homocisteína estão especialmente associados a um maior risco de trombose arterial e também de TEV.^{42,43} Aliás, a homocisteína é considerada um fator de risco independente de aterosclerose, AVC e outras doenças vasculares.⁴¹

A dupla heterozigotia para as variantes 677C>T e 1298A>C resulta numa menor atividade da enzima MTHFR, em comparação com a heterozigosidade para qualquer uma das variantes separadamente.⁴⁴

1.2.2. Trombofilias Adquiridas

As trombofilias adquiridas ou secundárias surgem em qualquer momento da vida e incluem um estado de hipercoagulabilidade provocado por distúrbios adquiridos da hemostasia. As causas mais frequentes são: SAF, idade avançada, imobilização prolongada, gravidez e puerpério, hiperhomocisteinemia e RPCA não relacionada com alteração no gene do fator V.^{25,41}

O SAF é uma doença autoimune devido à presença de auto-anticorpos contra proteínas ligadas a fosfolípidios: Anticoagulante Lúpico (AL), Anticorpos anti-Cardiolipinas (aCL) IgG e IgM ou Anticorpos anti-β2-Glicoproteína 1 (Anti-β2-GPI) IgG e IgM.⁴⁵ A hiperhomocisteinemia quando adquirida (secundária), pode estar associada a défices de vitaminas B6, B12 e ácido fólico.²⁶ Quanto ao aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação VIII, IX, XI, estão associados a um aumento de risco de TEV.⁴¹

Existem poucos estudos realizados acerca das frequências/prevalências de trombofilias. O avanço do conhecimento nesta área permite antever, a necessidade de estudos dirigidos e representativos de várias populações a nível Mundial. Desta forma, seria possível compreender um pouco melhor o papel das trombofilias na patologia tromboembólica e a sua utilidade na prática clínica quotidiana.

1.2.3. Diagnóstico das Trombofilias

O diagnóstico das trombofilias é feito através de estudos funcionais e genéticos. O estudo funcional inclui os parâmetros analíticos: AT, PC, PS, RPCA, AL, fatores VIII, IX, XI, homocisteína e anticorpos anti-fosfolipídicos. O estudo genético inclui as mutações do fator V Leiden, da protrombina G20210A e do MTHFR.⁴⁶

1.2.4. Rastreio das Trombofilias

O rastreio das trombofilias tem como objetivo avaliar o risco a longo prazo em doentes com história familiar e/ou identificar familiares assintomáticos que possam vir a precisar de profilaxia. Dever ser feito na presença dos seguintes critérios:²⁶

- História familiar ou pessoal de TEV;
- Trombose antes dos 50 anos na ausência de fatores de risco transitórios;
- Tromboembolismo recorrente;
- Trombose atípica (mesentérica, esplénica, hepática, renal);
- Parente de 1º grau com uma mutação específica;
- Patologia obstétrica (excluir SAF).

Existe um *timing* ideal para o rastreio e muitas vezes os estudos funcional e genético não podem ser realizados simultaneamente. O estudo genético pode ser realizado em qualquer altura, uma vez que não é influenciado por fatores externos. Já o estudo funcional, deve ser feito pelo menos seis meses após a ocorrência da fase aguda e um mês após interrupção de terapêuticas anticoagulantes e/ou hormonal.³⁴

1.2.5. Tratamento para atingir o re-equilíbrio hemostático

O tratamento das trombozes pode ser feito através de: antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos, para restabelecimento da hemostasia. A escolha da terapêutica depende da composição dos trombos.⁴⁷

2. Objetivos

O presente estudo tem como objetivo determinar a frequência de trombofilias em doentes referenciados à consulta de Imuno-Hemoterapia da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro (ULSTMAD) – Unidade de Vila Real, para investigação etiológica do episódio trombótico venoso ou arterial. Pretende-se ainda caracterizar esta amostra quanto às variáveis sexo, idade, evento trombótico, antecedentes pessoais e parâmetros analíticos associados à trombofilia.

3. Métodos

3.1. Tipo de estudo, população e amostra

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal, no Serviço de Imuno-Hemoterapia (SIH) da ULSTMAD, no período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022. Esta Unidade Local de Saúde engloba três Unidades: Lamego, Vila Real e Chaves. No entanto, para a realização deste estudo só foram contabilizados os registos da Unidade de Vila Real.

Na amostra deste estudo, foram incluídos todos os registos dos doentes do SIH da ULSTMAD existentes no sistema informático Clinidata®, que foram referenciados à consulta de Imuno-Hemoterapia da ULSTMAD, neste período, por um evento trombótico. Foram excluídos da amostra os registos dos doentes que recorreram a esta consulta por motivos de abortamentos de repetição (n=57), os estudos familiares (n=33) e todos os registos incompletos (n=36) (Figura 5).

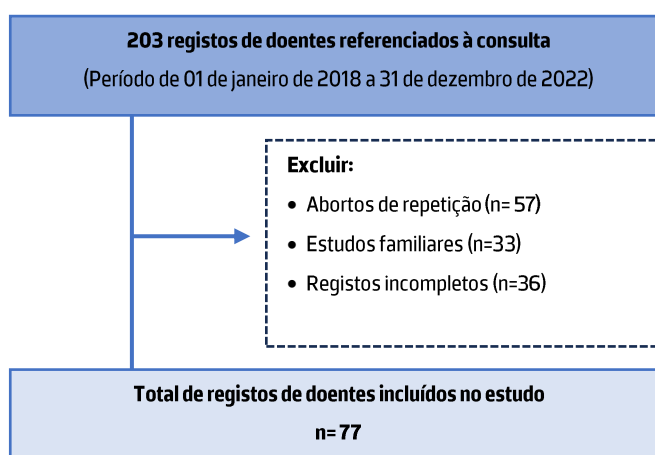


Figura 5: População e amostra em estudo.

3.2. Procedimento

Os doentes referenciados à consulta foram avaliados quanto às seguintes variáveis: dados demográficos (sexo, idade), motivo da consulta (evento trombótico), história familiar (antecedentes pessoais), diagnóstico clínico e parâmetros analíticos: AT, PC, PS, RPCA, homocisteína, AL, aCL IgG e IgM e Anti- β 2-GPI IgG e IgM. As mutações genéticas detetadas foram: Fator V Leiden, Protrombina G20210A e MTHFR (C677T e A1298C).

Os resultados dos parâmetros analíticos recolhidos para este estudo, foram obtidos segundo os protocolos e metodologias instituídos no SIH, Patologia Clínica e Genética da ULSTMAD – Unidade de Vila Real, que permaneceram inalterados durante todo o período de estudo.

Os valores de referência dos parâmetros analíticos são fornecidos pelas casas comerciais, com base em estudos populacionais da população geral (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de referência dos parâmetros analíticos associados à trombofilia, implementados na ULSTMAD.

	Parâmetro Analítico	Valor de referência /Unidade
SIH	Antitrombina	80-120%
	Proteína C	70-130%
	Proteína S	55-140%
	Resistência à Proteína C Ativada	120-300 segundos
Serviço de Patologia Clínica	Homocisteína	5,5-16,2 μ mol/L
	Anticorpos Anti-Fosfolípídeo:	
	<ul style="list-style-type: none">Anticorpos anti-cardiolipinas IgGAnticorpos anti-cardiolipinas IgM	Negativo: <10 MPL – U/ML Indeterminado: 10-40 MPL – U/ML Positivo: >40 MPL – U/ML
<ul style="list-style-type: none">Anticorpos β2-Glicoproteína 1 IgGAnticorpos β2-Glicoproteína 1 IgM	Negativo: <7 U/ML Indeterminado: 7-10 U/ML Positivo: >10 U/ML	

A variável idade foi agrupada em 4 faixas etárias: 0 aos 19 anos; 20 aos 39 anos; 40 aos 59 anos e 60 aos 80 anos. De acordo com a literatura, a incidência de trombose pode ser descrita através de uma regra de 10: nas crianças é de 1:100 000, na idade reprodutiva é de 1: 10 000, na meia-idade é de 1: 1000 e por último, nos idosos é de 1:100.¹¹ Esta divisão permite avaliar a frequência destes eventos em indivíduos com características e fatores de risco semelhantes.

3.3. Questões éticas

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da ULSTMAD. Todas as devidas precauções foram tomadas para proteger a confidencialidade e dados pessoais anonimizados de cada doente.

3.4. Tratamento/Análise dos dados

Os dados foram recolhidos com recurso ao sistema informático Clinidata® (Maxdata®) utilizado no SIH e compilados numa base de dados construída de raiz, no software Microsoft®Excel 2010. Para a análise descritiva dos dados foi usado este software e foram calculadas as medidas de tendência central, dispersão e frequência. Foram ainda usadas tabelas de contingência.

4. Resultados

4.1. Análise descritiva da amostra em estudo

A amostra em estudo era constituída por 77 registos de doentes que recorreram à consulta de Imuno-Hemoterapia por um evento trombótico. Do total dos doentes, 48 (62,3%) eram do sexo feminino e 29 (37,7%) do sexo masculino.

Em relação à variável idade 1,3% (n=1) tinham entre 0 e 19 anos; 40,3% (n=31) tinham entre 20 e 39 anos; 52,0% (n=40) tinham entre 40 e 59 anos e 6,4% (n=5) tinham entre 60 e 80 anos. A média de idades desta amostra era de 43±12 anos.

Relacionando o sexo com a idade, observou-se que o sexo feminino era o mais frequente nas faixas etárias dos 20 aos 39 anos e dos 40 aos 59 anos, com uma frequência de 29,9 % (n=23). No caso da faixa etária dos 0 aos 19 anos, apenas havia um doente do sexo masculino (1,3%) e na faixa etária dos 60 aos 80 anos, o sexo masculino era mais frequente (3,9%) (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição do sexo pelas diferentes faixas etárias do doente.

Faixa etária	N	Feminino	Masculino
		n (%)	n (%)
0 aos 19 anos	1	0 (0,0)	1 (1,3)
20 aos 39 anos	31	23 (29,9)	8 (10,4)
40 aos 59 anos	40	23 (29,9)	17 (22,1)
60 aos 80 anos	5	2 (2,5)	3 (3,9)
Total	77	48 (62,3)	29 (37,7)

Quanto ao evento trombótico referido na consulta, as trombozes venosas representaram 64,9% (n=50) dos casos, e as trombozes arteriais 35,1% (n=27).

A trombose venosa mais frequente foi a TVP (24,7%, n=19), seguida do TEP (14,3%, n=11), Trombose Venosa Cerebral e tromboflebitis (ambas: 11,7%, n=9). A menos frequente foi a TVP/TEP com 2,6% (n=2).

A trombose arterial mais frequente foi o AVC com 27,3% (n=21). O EAM, trombose arterial em local inespecífico e AIT, representaram cada uma delas 2,6% dos eventos (n=2), sendo as trombozes arteriais menos frequentes (Figura 6).

Quanto à presença de antecedentes pessoais, apenas 19% (n=15) dos doentes apresentava história familiar de trombose.

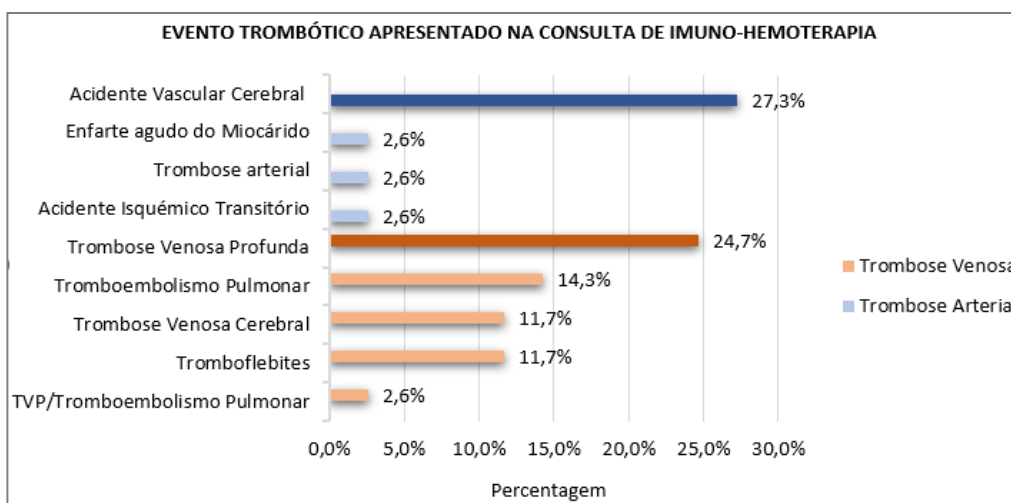


Figura 6: Eventos tromboticos referidos na consulta de Imuno-Hemoterapia.

4.2. Parâmetros analíticos e mutações genéticas

Neste estudo, para chegar a um diagnóstico de trombofilia, foi avaliado o perfil individual de cada doente, verificando se os parâmetros analíticos se encontravam dentro dos valores de referência e se havia a presença de alguma mutação genética.

Relativamente ao parâmetro analítico AL, apenas 1 doente era positivo (1,3%). No anexo A, encontra-se uma tabela resumo dos restantes parâmetros analíticos.

Quanto às mutações genéticas, a maioria dos doentes era homocigótico normal (96,1%) para a mutação do fator V Leiden e a mutação do gene da protrombina. Quanto à mutação MTHFR, 48,1% dos doentes era homocigótico para a variante C677T e 50,7% era heterocigótico para a variante A1298C.

4.3. Diagnóstico clínico de Trombofilias

A grande maioria dos doentes que recorreram a esta consulta apresentavam um estudo analítico normal (63,6%), pelo que, não apresentavam nenhuma trombofilia.

Os restantes 36,4% dos doentes foram diagnosticados com uma trombofilia, sendo que, a maioria foi por uma dupla heterocigotia MTHFR (18,2%), representando 13% dos TEV e 5,2% das trombofilias arteriais.

A mutação do fator V Leiden com RPCA em heterocigotia e a mutação da protrombina G20210A em heterocigotia representaram cerca de 3,9% dos TEV. Com uma frequência mais baixa (2,6%), encontra-se a hiperhomocisteinemia secundária e a hiperhomocisteinemia com dupla heterocigotia MTHFR, que representaram 1,3% de ambos

os eventos trombóticos. O SAF estava presente em 2,6% dos TEV. Déficit dos inibidores naturais da coagulação (AT/PC e PS), representaram cerca de 1,3% dos TEV (Tabela 3).

Tabela 3: Relação do diagnóstico clínico de trombofilias com os eventos trombóticos.

Diagnóstico Clínico	Trombose venosa	Trombose arterial	N	n (%)
	n (%)	n (%)		
Estudo Normal	28 (36,4)	21 (27,3)	49	(63,6)
Déficit de AT/PC e PS	1 (1,3)	0 (0,0)	1	(1,3)
Déficit de PC	1 (1,3)	0 (0,0)	1	(1,3)
Hiperhomocisteinemia secundária	1 (1,3)	1 (1,3)	2	(2,6)
Hiperhomocisteinemia/Dupla heterozigotia MTHFR	1 (1,3)	1 (1,3)	2	(2,6)
Dupla heterozigotia MTHFR C677T e A1298C	10 (13,0)	4 (5,2)	14	(18,2)
Fator V Leiden/RPCA (heterozigotia)	3 (3,9)	0 (0,0)	3	(3,9)
Mutação protrombina G20210A (heterozigotia)	3 (3,9)	0 (0,0)	3	(3,9)
SAF	2 (2,6)	0 (0,0)	2	(2,6)
Total	50 (64,9)	27 (35,1)	77	(100)

Legenda: AT (Antitrombina); MTHFR (Metilenoetetrahidrofolato Redutase); PC (Proteína C); PS (Proteína S); RPCA (Resistência à Proteína C Ativada); SAF (Síndrome Antifosfolipídica).

Através da Tabela 3 foi possível classificar as trombofilias nos doentes desta amostra da seguinte forma:

- Trombofilias hereditárias: défices de AT/PC/PS; hiperhomocisteinemia com dupla heterozigotia MTHFR; dupla heterozigotia MTHFR C677T e A1298C; fator V Leiden com RPCA em heterozigotia; mutação da protrombina G20210A em heterozigotia;
- Trombofilias adquiridas: hiperhomocisteinemia secundária e o SAF.

Ou seja, nesta amostra em estudo, 31,2% dos doentes (n=24) apresentavam uma trombofilia hereditária e 5,2% (n=4), apresentavam uma trombofilia adquirida (Figura 7).

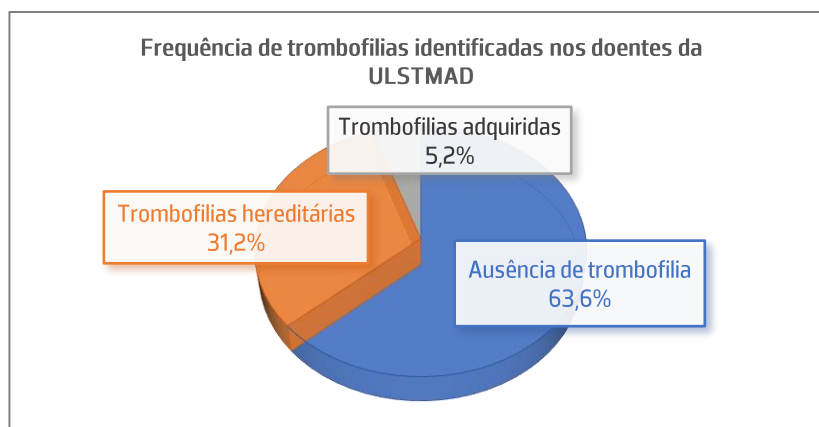


Figura 7: Frequência de trombofilias nos doentes da consulta de Imuno-Hemoterapia na ULSTMAD.

5. Discussão

O desenvolvimento desta Dissertação, foi condicionado por algumas limitações que são importantes enumerar e referir na discussão:

1. O tamanho da amostra ser pequena em comparação com outros estudos, o que pode ter levado a um viés de informação;
2. Foi impossível incluir os fatores de coagulação: FVIII, FIX e FXI, que pertencem aos testes de rastreio de trombofilias, uma vez que no período em estudo, estes não eram realizados no SIH da ULSTMAD;
3. Informações acerca dos fatores de risco de cada doente, teriam sido úteis para caracterizar melhor esta amostra e definir estratégias de prevenção para os eventos trombóticos;
4. A comparação de frequências de trombofilias entre populações é difícil, uma vez que as metodologias, características e fatores de risco das populações variam entre estudos, o que possibilita a ocorrência de viés;
5. A maior limitação e a mais condicionante, foi a falta de estudos que caracterizam populações quanto aos eventos trombóticos e a sua relação com as trombofilias.

Neste estudo a maioria dos doentes era do sexo feminino com idades compreendidas entre os 20 e 59 anos. Estes dados estão em linha com o descrito na literatura, uma vez que, as mulheres em idade fértil têm uma maior exposição a estrogénios (endógenos ou exógenos) devido ao uso de contraceptivos orais, por exemplo, e até ao próprio estado pró-coagulante característico da gravidez.^{12,15,16}

As trombozes venosas representaram a maioria dos eventos trombóticos, tal como era esperado, uma vez que estes eventos resultam de um alto componente hereditário e ainda se relacionam com fatores de risco adquiridos, aumentando a predisposição de ocorrência destes eventos.²⁶ Um estudo realizado no INSA, afirma que 68% da população portuguesa apresentava dois ou mais fatores de risco para DCV e 22% apresentava quatro ou mais, sendo que, os cinco fatores de risco mais frequentes eram a pré-obesidade/obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, níveis baixos de atividade física e hábitos tabágicos.⁵ Concordante com a limitação 3 acima exposta, seria de extrema importância realizar mais estudos a nível nacional, comparando as frequências de

tromboembolismos associados a fatores de risco, de modo a definir grupos de risco. Outra questão a ser explorada, seria alargar estes estudos a nível mundial.

A trombose venosa mais frequente nesta amostra foi a TVP (24,7%), que apesar da limitação 1, corrobora com os dados obtidos em dois estudos de maior escala. Amaral et al. apresentaram uma incidência de 25% em Portugal e Yu et al. uma incidência de 35,2% em doentes hospitalizados na China.^{48,49}

Quanto à trombose arterial, o AVC isquémico foi o mais frequente (27,3%). Os dados desta amostra, não corroboram com o estudo de Sousa et al. que observaram a prevalência mais elevada de AVC em Portugal na região do Alentejo (3,6%) e a mais baixa na região do Norte (1,1%).⁵⁰ Estes dados são justificados pelo facto de que, a hipertensão é altamente prevalente em Portugal – principal causa de AVC.⁵¹ A diferença entre os estudos, pode estar relacionada com as características e fatores de risco das populações que diferem de região para região, bem como a heterogeneidade do desenho do estudo e do método utilizado.

Nesta população em estudo, 19% dos doentes apresentava história familiar de trombose, o que se encontra abaixo do estudo de Zöller et al. onde refere que 30% dos casos de história familiar apresentam alguma trombofilia hereditária.¹⁷ Diferença pode ser explicada pela limitação 1 e 3.

Quanto à classificação das trombofilias neste estudo, as mais frequentes eram as hereditárias e as menos frequentes as adquiridas, tal como esperado de acordo com a literatura.^{25,27} A dupla heterozigotia MTHFR representou a maioria das trombofilias diagnosticadas (18,2%), seguida da mutação do fator V Leiden e a mutação da protrombina G20210A em heterozigotia (3,9%), e com uma frequência mais baixa os défices de anticoagulantes AT, PC e PS (1,3%). Estes dados são semelhantes a um estudo realizado nas 5 regiões de Portugal Continental, concluindo que 2,2%, 4,1% e 0,6% apresentavam, respetivamente, as variantes genéticas fator V Leiden, fator II da protrombina G20210A e AT Cambridge II em heterozigotia. Por outro lado, as variantes MTHFR C677T e A1298C estavam amplamente distribuídas pela população: 43,2% e 12,8% eram heterozigotos e homozigotos respetivamente para a MTHFR C677T e 39,5% e 9,8% exibiam heterozigotia e homozigotia para a MTHFR A1298C.⁵²

Este estudo representa para os próximos projetos, uma ferramenta de comparação, no que diz respeito à classificação das trombofilias, noutras populações.

6. Conclusão

As doenças tromboembólicas venosas e arteriais constituem no seu conjunto, um problema com grande impacto em termos de saúde pública, uma vez que a sua tradução em termos cardio e cerebrovasculares é responsável pela maior causa de mortalidade e morbidade nas sociedades ocidentais, incluindo Portugal. Estes eventos tromboembólicos estão interligados, uma vez que partilham vários fatores de risco, o que permite afirmar que são de etiologia multifatorial.

As trombofilias são fatores de risco independentes de trombose venosa, embora o episódio trombótico resulte da sua interação com outros fatores de risco externos como idade inferior a 50 anos, ausência de fatores desencadeantes, história familiar de TEV, entre outros. Estes fatores de risco aumentam a probabilidade de vir a ser identificada laboratorialmente uma trombofilia como causa subjacente do episódio trombótico.

Importante salientar que a identificação de trombofilias permite explicar a ocorrência de trombose venosa (primeiro episódio), especialmente quando ocorre na ausência de fatores de risco. A identificação de trombofilias contribui para a estratificação individual do risco de recorrência do evento e definição de estratégias preventivas.

Desta forma, é urgente definir políticas e desenvolver campanhas que melhorem a literacia em saúde e promovam o controlo dos fatores de risco cardiovascular biológicos e/ou associados ao estilo de vida.

7. Referências Bibliográficas

1. Chee YL. Coagulation. *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2014;44(1):42–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2014.110>
2. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: An update. *Eur Heart J* [Internet]. 2017;38(11):785–91. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1093/eurheartj/ehw550>
3. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. *Lab Med* [Internet]. 2017;48(4):295–313. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmx050>
4. News Farma. MyCardiologia. 2022 [cited 2024 Sep 18]. Uma em cada três portuguesas morre todos os anos devido a doenças cardiovasculares. Available from: <https://www.mycardiologia.pt/atualidade/item/1588-uma-em-cada-três-portuguesas-morre-todos-os-anos-devido-a-doenças-cardiovasculares.html>
5. Bourbon M, Alves AC, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2019. 82 p. Available from: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf
6. Lippi G, Favaloro EJ. Venous and Arterial Thromboses: Two Sides of the Same Coin? *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018;44(3):239–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607202>
7. Hollenhorst MA, Battinelli EM. Thrombosis, Hypercoagulable States, and Anticoagulants. *Prim Care – Clin Off Pract* [Internet]. 2016;43(4):619–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.001>
8. Rassam E, Pinheiro TC, Stefan LFB, Módena SF. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)* [Internet]. 2009;22(1):41–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202009000100009>
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* [Internet]. 2016;118(9):1340–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>
10. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary

- embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35(43):3033–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
11. Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J* [Internet]. 2016;14(Suppl 1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-016-0108-y>
 12. Piran S, Schulman S. Management of venous thromboembolism: An update. *Thromb J* [Internet]. 2016;14(Suppl 1):107–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-016-0107-z>
 13. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med* [Internet]. 2016;3(3):117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.15441/ceem.16.146>
 14. GettyImages. Doenças Cardiológicas. 2022 [cited 2024 May 22]. O que preciso saber sobre trombose? Available from: <https://www.pronep.com.br/blog/o-que-preciso-saber-sobre-trombose/>
 15. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016;41(1):3–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
 16. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western France. *Thromb Haemost* [Internet]. 2000;83(5):657–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1613887>
 17. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost* [Internet]. 2015;114(5):890–900. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-04-0306>
 18. Bezemer ID, Van Der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009;169(6):610–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.589>
 19. Ribeiro JA. O Endotélio, suas Funções e Disfunções [Internet]. 2010 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://termodiagnose.com.br/index.php/blog/item/27-o-endotelio-e-suas-funcoes>
 20. Duca A, Jagoda A. Transient Ischemic Attacks: Advances in Diagnosis and

- Management in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2016;34(4):811–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.007>
21. Goktay AY, Senturk C. Endovascular treatment of thrombosis and embolism. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017;906:195–213. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/5584_2016_116
 22. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation* [Internet]. 2017;135(8):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250>
 23. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Hear Netw* [Internet]. 2017;94–100. Available from: <https://ehnheart.org/wp-content/uploads/2023/07/CVD-Statistics.pdf>
 24. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2017;23(1):15–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>
 25. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2019;12(3):147–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2019.1583555>
 26. Fonseca AG, Amaro M. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. *Med Interna (Bucur)* [Internet]. 2008;15(4):284–90. Available from: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1498/1036>
 27. Crowther MA, Kelton JG. Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Qualitative Overview and Proposed Classification System. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003;138. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00014>
 28. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A20210 gene variant. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998;129(2):89–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00003>
 29. 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* [Internet]. 2022;11(4). Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.121.023018>
30. Perez-Pujol S, Aras O, Escolar G. Factor V Leiden and Inflammation. *Thrombosis [Internet]*. 2012;2012:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/594986>
 31. Coppens M, Kaandorp SP, Middeldorp S. Inherited Thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]*. 2006;33(3):357–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2006.05.011>
 32. Moussaoui S, Saussoy P, Ambroise J, Defour JP, Zouitene R, Sifi K, et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population. *Clin Appl Thromb [Internet]*. 2017;23(2):105–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029615600789>
 33. Kujovich JL. Factor v Leiden thrombophilia. *Genet Med [Internet]*. 2011;13(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2>
 34. Middeldorp S, Van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol [Internet]*. 2008;143(3):321–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07339.x>
 35. Águila S, Martínez-Martínez I, Collado M, Llamas P, Antón AI, Martínez-Redondo C, et al. Compound heterozygosity involving Antithrombin Cambridge II (p.Ala416Ser) in antithrombin deficiency. *Thromb Haemost [Internet]*. 2013;109(3):556–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-09-0707>
 36. Deshpande R, Kulkarni B, Ghosh K, Shetty S. A common missense variant in exon 5 of antithrombin gene (SERPINC1) in Indian patients with thrombosis. *Thromb Res [Internet]*. 2016;143:1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.04.012>
 37. Zeng W, Tang L, Jian XR, Li YQ, Guo T, Wang QY, et al. Genetic analysis should be included in clinical practice when screening for antithrombin deficiency. *Thromb Haemost [Internet]*. 2015;113(2):262–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-05-0446>
 38. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ [Internet]*. 2014;349(July):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4387>
 39. Jakubowski H. Homocysteine modification in protein structure/function and human

- disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2019;99(1):555–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00003.2018>
40. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation* [Internet]. 2015;132(1):e6–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>
41. Silva, A.S.; Brazão, M.L.; Granito, S.; Escorcio, S.; Jardim, M; Silva, S. Andrade, J.L.; Vieira, R.; Teixeira, C.; Freitas, D.; Araújo JN. Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. *Med Interna (Bucur)* [Internet]. 2010;17:49–64. Available from: https://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17_n1_2010_49_64.pdf
42. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* [Internet]. 2011;9(2):120–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.2450/2010.0066-10>
43. Anderson JAM, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med* [Internet]. 2010;31(4):659–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.07.004>
44. Van Der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* [Internet]. 1998;62(5):1044–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/301825>
45. Funke A, Danowski A, de Andrade DCO, Rêgo J, Levy RA. The importance of recognizing antiphospholipid syndrome in vascular medicine. *J Vasc Bras* [Internet]. 2017;16(2):140–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.011416>
46. Lima J borges A. Rastreio de Trombofilias. SPHM [Internet]. 2012;27. Available from: [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31640/1/Tese Mariana Luís.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31640/1/Tese%20Mariana%20Luís.pdf)
47. Girolami A, Cosi E, Ferrari S, Girolami B. Prothrombin: Another Clotting Factor After FV That Is Involved Both in Bleeding and Thrombosis. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2018;24(6):845–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029618770741>
48. Amaral, C., Reis, J., Guimarães, L., Sá, A. C., Moreto A, Araújo, F., Guimarães, M., Felicíssimo, P., Teixeira J, Fonseca, C., Miranda L. Recomendações Perioperatórias para Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Doente Adulto. Consenso Nacional Multidisciplinar 2014. *Rev Da Soc Port Anestesiol* [Internet]. 2014;23:62–75. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/4831/3632>

49. Yu Y, Tu J, Lei B, Shu H, Zou X, Li R, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2020;26:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620953217>
50. Sousa-uva M, Dias CM. Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa: dados da amostra ECOS 2013. *Bol Epidemiológico INE* [Internet]. 2014;9(2):12–4. Available from: <http://repositorio.insa.pt//handle/10400.18/2341>
51. De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal. The PAP study. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2007;26 (1):21–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17427834/>
52. Santos MPG dos. PREVALENCE OF THROMBOGENIC RISK FACTORS IN THE PORTUGUESE POPULATION AND IDENTIFICATION OF HIGH-RISK INDIVIDUALS IN PORTUGAL. 2020; Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/7741>

8. Anexos

ANEXO A – Tabela com os resultados da análise descritiva dos parâmetros analíticos associados à trombofilia.

	AT (%)	PC (%)	PS (%)	RPCA (segundos)	Homocisteína (μ mol/L)	aCL IgG (U/mL)	aCL IgM (U/mL)	Anti-β2-GPI IgG (U/mL)	Anti-β2-GPI IgM (U/mL)
Média	100,4	107,4	87,9	167,2	9,7	2,7	3,8	2,4	1,3
Desvio-padrão	9,2	20,1	21,6	34,4	5,6	9,8	5,3	13,1	2,5
Mínimo	76,0	55,0	50,0	77,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo	122,0	163,0	160,0	285,2	43,9	63,0	36,0	114,0	13,0

Legenda: aCL (Anticorpos anti-Cardiolipinas); Anti- β 2-GPI (Anticorpos anti- β 2-Glicoproteína 1); AT (Antitrombina); PC (Proteína C); PS (Proteína S); RPCA (Resistência à Proteína C Ativada).