

## **TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E ADQUIRIDAS: ATUALIZAÇÕES DIAGNÓSTICAS, ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

DOI: 10.5281/zenodo.18323836

*Fernanda Cristina Galerani Gualtieri Parpinelli*

*Laryssa de Almeida Sonohata*

*Lana Livia Ferreira Alves de Oliveira*

### **RESUMO**

As trombofilias constituem um grupo heterogêneo de condições hereditárias e adquiridas associadas a um estado de hipercoagulabilidade, resultando em risco aumentado para trombose venosa e, menos frequentemente, arterial. O tromboembolismo venoso (TEV), que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP), representa importante causa de morbimortalidade global. O reconhecimento precoce das trombofilias, aliado à adequada estratificação do risco trombótico e hemorrágico, é fundamental para orientar a investigação diagnóstica, a profilaxia e o tratamento anticoagulante, evitando tanto eventos recorrentes quanto intervenções desnecessárias. Esta revisão integrativa sintetiza os avanços recentes na compreensão genética, molecular e imunológica das trombofilias, discute os critérios diagnósticos contemporâneos — com

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

ênfase na Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) — e analisa criticamente as estratégias terapêuticas atuais, incluindo o papel dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), à luz das principais diretrizes internacionais, especialmente da American Society of Hematology (ASH). Por fim, são abordadas as perspectivas emergentes da medicina de precisão, com destaque para a integração entre modelos clínicos, dados genéticos e inteligência artificial.

**Palavras-chave:** Trombofilia; Tromboembolismo venoso; Anticoagulação; Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; Medicina de precisão.

## ABSTRACT

Thrombophilias comprise a heterogeneous group of hereditary and acquired conditions associated with a hypercoagulable state, resulting in an increased risk of venous and, less frequently, arterial thrombosis. Venous thromboembolism (VTE), which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), represents a major cause of global morbidity and mortality. Early recognition of thrombophilias, together with appropriate stratification of thrombotic and hemorrhagic risk, is essential to guide diagnostic investigation, prophylaxis, and anticoagulant therapy, thereby preventing both recurrent thrombotic events and unnecessary interventions. This integrative review synthesizes recent advances in the genetic, molecular, and immunological understanding of thrombophilias, discusses contemporary diagnostic criteria—with particular emphasis on Antiphospholipid Syndrome (APS)—and critically analyzes current therapeutic strategies, including the role of direct oral anticoagulants (DOACs), in light of major international guidelines, especially those from

the American Society of Hematology (ASH). Finally, emerging perspectives in precision medicine are addressed, highlighting the integration of clinical models, genetic data, and artificial intelligence.

**Keywords:** Thrombophilia; Venous thromboembolism; Anticoagulation; Antiphospholipid syndrome; Precision medicine.

## 1. INTRODUÇÃO

As trombofilias compreendem um espectro heterogêneo de distúrbios da hemostasia, de natureza hereditária ou adquirida, caracterizados por uma predisposição patológica ao tromboembolismo. Clinicamente, estas condições manifestam-se predominantemente através do tromboembolismo venoso (TEV) — entidade que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) —, representando uma das principais causas de morbimortalidade e custos hospitalares evitáveis em todo o mundo.

Embora variantes genéticas, como o Fator V de Leiden e a mutação G20210A no gene da protrombina, possuam prevalência significativa na população geral (aproximadamente 5% a 8%), a sua penetrância fenotípica é variável. O risco trombótico é frequentemente potencializado pela interação entre fatores de risco genéticos e gatilhos adquiridos, como cirurgias, imobilização, neoplasias ou estados inflamatórios sistêmicos. Paralelamente, a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) destaca-se como a principal trombofilia adquirida de relevância clínica, associando-se não apenas a eventos macrovasculares, mas também a complicações obstétricas e microvasculares graves.

Nas últimas décadas, a abordagem das trombofilias transitou de um modelo focado apenas na detecção de defeitos moleculares para uma estratégia de estratificação de risco multidimensional. O desafio contemporâneo reside na aplicação de um rastreio racional; o uso indiscriminado de painéis laboratoriais em populações de baixo risco tem demonstrado baixo valor preditivo e potencial para intervenções anticoagulantes desnecessárias. Em contrapartida, avanços recentes na imunotrombose e na inteligência artificial prometem refinar a identificação de pacientes que beneficiariam de profilaxia prolongada.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura atual, sintetizando as atualizações diagnósticas mais relevantes — com especial enfoque nos novos critérios classificatórios da SAF —, discutindo a estratificação de risco baseada em evidências e analisando o papel crescente dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) no manejo terapêutico destas patologias.

## 2. METODOLOGIA

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, delineada para sintetizar o estado atual do conhecimento sobre as trombofilias e fornecer uma análise crítica das diretrizes vigentes. O processo de busca foi estruturado em seis etapas distintas: identificação do tema e questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, busca em bases de dados, categorização dos estudos, análise dos resultados e síntese do conhecimento.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

A coleta de dados foi realizada entre janeiro de 2019 e março de 2025, utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, UpToDate e SciELO. Para a recuperação dos artigos, empregou-se uma combinação de descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres, incluindo: “*thrombophilia*”, “*venous thromboembolism*”, “*factor V Leiden*”, “*prothrombin gene mutation*”, “*antiphospholipid syndrome*” e “*direct oral anticoagulants*”.

Os critérios de elegibilidade abrangeram diretrizes clínicas internacionais (guidelines), revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de coortes robustas, com ênfase em documentos publicados pela *American Society of Hematology* (ASH), *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), *National Institutes of Health* (NIH) e *CHEST Guidelines*. Foram excluídos relatos de casos isolados, séries de casos pequenas, resumos de congressos e revisões narrativas sem metodologia explícita, a fim de garantir a qualidade das evidências discutidas.

A seleção dos estudos foi conduzida por meio da triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos pré-selecionados para confirmar sua relevância clínica e atualidade. Os dados extraídos foram organizados de forma a confrontar as práticas tradicionais com as inovações em medicina de precisão e novos protocolos terapêuticos, resultando na síntese narrativa e crítica apresentada neste artigo.

### 3. DESENVOLVIMENTO

## 3.1. Contextualização Epidemiológica do Agravado

- As condições de saúde que acometem populações assistidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) representam importante desafio para a saúde pública, especialmente em municípios de médio e grande porte, como Campo Grande, capital do estado de Mato Grosso do Sul. A compreensão do comportamento epidemiológico dos agravos de interesse em saúde possibilita identificar sua magnitude, distribuição e impacto sobre os serviços assistenciais, subsidiando ações de vigilância, planejamento e formulação de políticas públicas.
- Nesse contexto, os estudos epidemiológicos baseados em dados secundários constituem ferramentas estratégicas, uma vez que permitem análises populacionais amplas, com menor custo operacional e elevada relevância institucional, contribuindo para o fortalecimento da gestão em saúde.

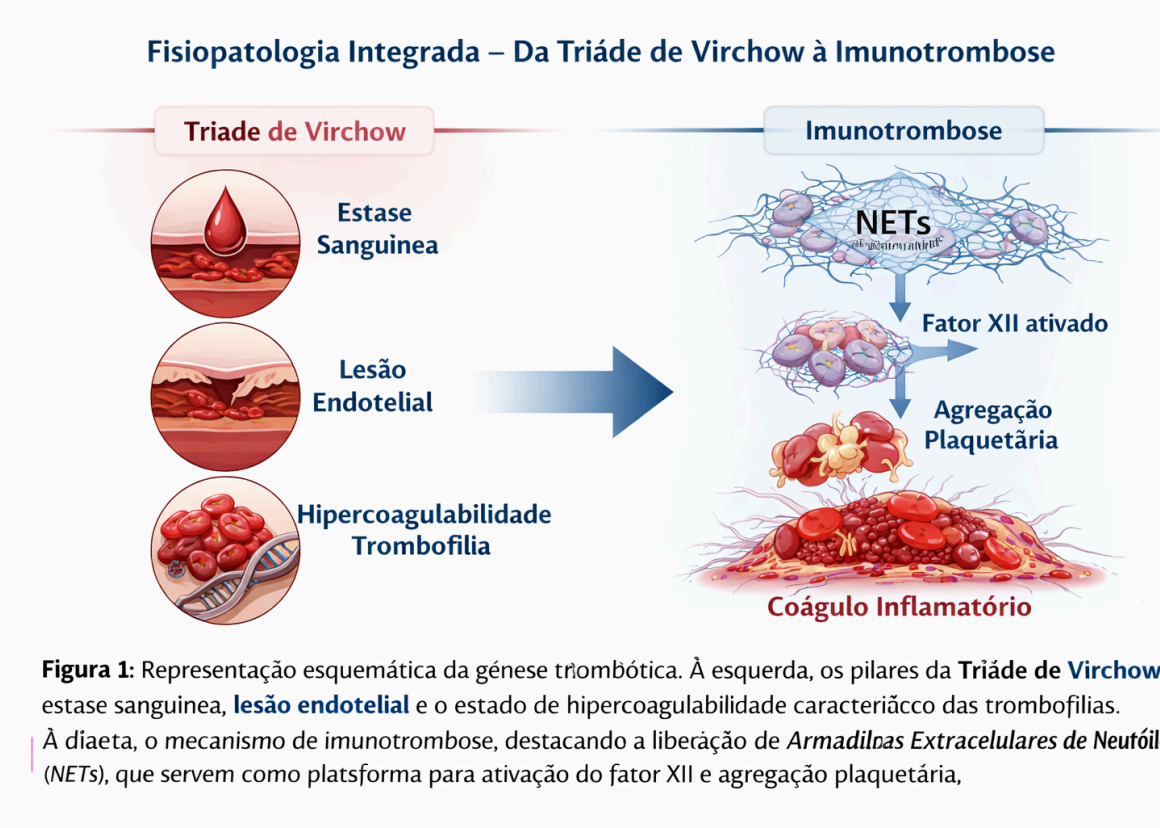
**Tabela 1** — Classificação Etiológica e Mecanismos Fisiopatológicos

Categoria	Condições e Exemplos	Mecanismo Fisiopatológico Predominante
Hereditárias	Fator V de Leiden; Mutação da Protrombina (G20210A); Deficiências	Perda de controle: Falha nos sistemas naturais de contrarregulação ("freios" da coagulação) ou superprodução

	de Proteína C, Proteína S ou Antitrombina III	genética de precursores de trombina
Ad qui rida s	Síndrome Antifosfolípide (SAF); Neoplasias; Terapia Hormonal; Gestação/Puerpério; Imobilização ou Seps	Multifatorial: Lesão endotelial, estase sanguínea, autoimunidade pró-trombótica e liberação de citocinas inflamatórias

## 3.2. Caracterização do Cenário do Estudo

- O município de Campo Grande–MS possui uma rede de atenção à saúde estruturada no âmbito do SUS, composta por unidades de atenção primária, serviços especializados e unidades hospitalares responsáveis pelo atendimento da população local. Essa organização favorece a produção contínua de registros assistenciais e epidemiológicos, que servem como base para o monitoramento dos agravos e para a avaliação das ações desenvolvidas no território.



**Figura 1:** Fisiopatologia Integrada – Da Triáde de Virchow à Imunotrombose

- O período compreendido entre 2020 e 2024, adotado neste estudo, possibilita a análise de dados recentes e representativos da realidade epidemiológica do município, permitindo uma avaliação consistente do agravo investigado no contexto local.

**Tabela 2 — Critérios para Investigação e Interferentes Críticos**

Cat ego ria	Exames Principais	Momento Ideal e Interferentes	Importância Clínica



# REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

de Teste			
Fun cio nais	Proteína C, Proteína S e Antitrombina III.	Evitar a fase aguda. A inflamação consome estes fatores, gerando resultados falso-positivos. A Varfarina reduz as Proteínas C e S; a Heparina reduz a Antitrombina.	Avaliam a eficácia biológica dos sistemas naturais de controle ("freios") da coagulação.
Gen éticos	Fator V de Leiden e Mutações da Protrombina (G20210A).	Podem ser realizados em qualquer momento. Não sofrem interferência de fármacos anticoagulantes ou de reagentes de fase aguda (PCR).	Confirmam a predisposição hereditária permanente e auxiliam no rastreio de familiares de primeiro grau.
Imu nol ógi cos	Anticoagulante Lúpico (AL), Anticardiolipina e Anti-	Exige confirmação. Necessário duas dosagens positivas com intervalo de 12 semanas. DOACs podem causar	Detectam a presença de autoimunidade pró-trombótica adquirida,

	\beta 2- glicoproteína I.	falso-positivo no teste de Anticoagulante Lúpico.	característica da SAF.
--	------------------------------	--	---------------------------

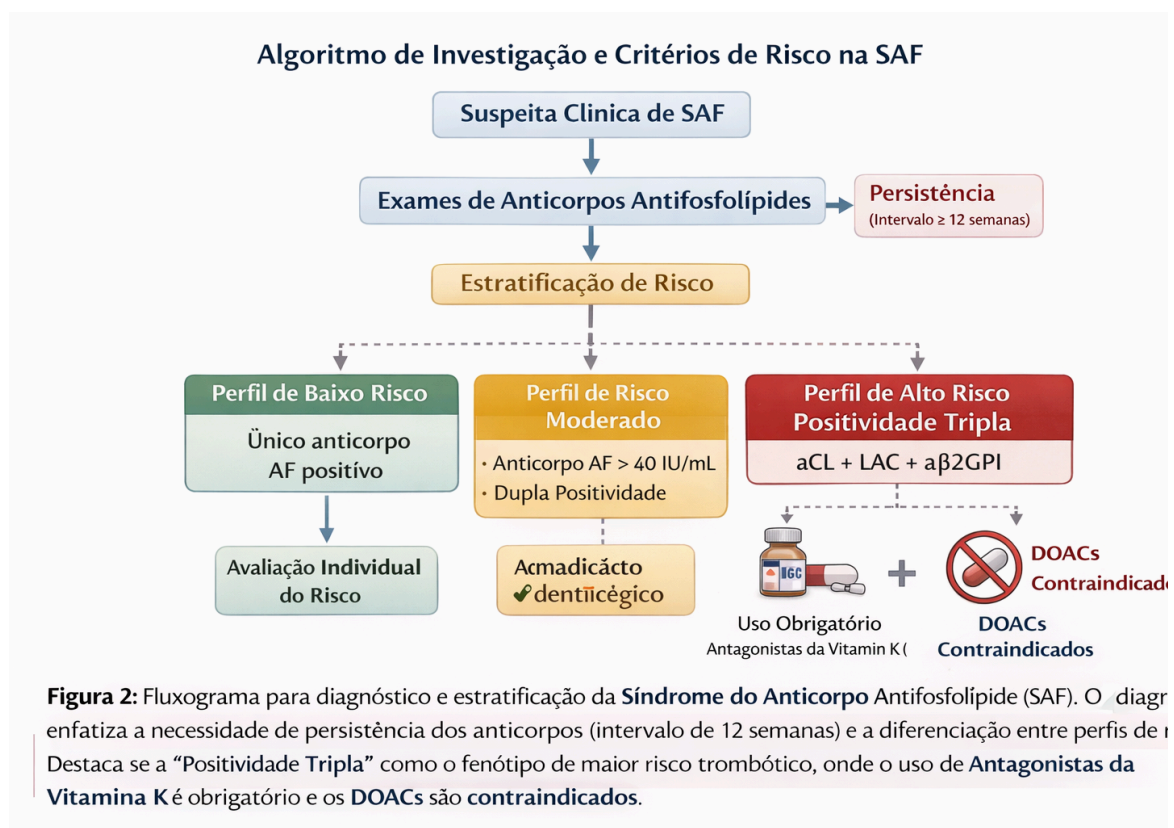
### 3.3. Perfil Epidemiológico dos Casos

- A análise dos dados referentes ao período estudado permite a descrição do perfil epidemiológico dos casos atendidos na rede SUS de Campo Grande–MS, considerando variáveis demográficas e assistenciais relevantes. A caracterização dos casos segundo idade, sexo, ano de ocorrência e local de atendimento contribui para a compreensão do padrão de distribuição do agravo no município.
- A identificação desse perfil possibilita reconhecer grupos populacionais mais vulneráveis e áreas que demandam maior atenção dos serviços de saúde, além de permitir a comparação dos achados locais com dados descritos na literatura científica.

### 3.4. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) e Novos Critérios

- A SAF é a trombofilia adquirida de maior relevância clínica, definida pela ocorrência de eventos trombóticos ou morbidade gestacional em pacientes com anticorpos antifosfolípides persistentes. Atualmente, a estratificação de risco baseia-se no perfil de positividade dos anticorpos, sendo a positividade tripla (presença simultânea de anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- $\beta$ 2-glicoproteína I) o marcador de maior risco para recorrência.

- Conforme as diretrizes mais recentes, o diagnóstico deve ser rigoroso para evitar o sobretratamento, exigindo a confirmação da positividade em duas ocasiões com intervalo de pelo menos 12 semanas. Na prática terapêutica, a identificação desses pacientes é crucial: em casos de SAF de alto risco, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são contraindicados devido ao risco superior de eventos recorrentes quando comparados aos antagonistas da vitamina K (Varfarina).



**Figura 2:** Algoritmo de Investigação e Critérios de Risco na SAF

## 3.5 Abordagem Terapêutica Estratificada

- O manejo das trombofilias migrou de uma abordagem uniforme para uma estratégia individualizada, ponderando o risco de recorrência trombótica versus o risco hemorrágico da terapia prolongada. A duração do tratamento é determinada primariamente pelo fator desencadeante do evento inicial (provocado vs. não provocado) e pelo tipo de trombofilia identificada.

**Tabela 3** — Estratégias Terapêuticas segundo Perfil Clínico

Perfil Clínico / Diagnóstico	Escolha Farmacológica Preferencial	Tempo de Tratamento e Observações
TEV Provocado (Cirurgia, trauma ou imobilização prolongada)	Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) ou Varfarina	3 a 6 meses: A terapia deve ser interrompida após a resolução do fator causal.
TEV Não Provocado (Causa idiopática ou trombofilias de baixo risco)	DOACs (Apixabana ou Rivaroxabana) devido à conveniência e perfil de segurança.	Indefinida / Prolongada: Exige reavaliação periódica do balanço entre risco de recorrência e risco hemorrágico.

SAF de Alto Risco(Presença de positividade tripla)	Antagonistas da Vitamina K (Varfarina); alvo de INR 2,0–3,0.	Indefinida: Os DOACs são formalmente contraindicados devido ao risco de falha terapêutica.
Trombose Associada ao Câncer	DOACs ou Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM).	Manter enquanto a neoplasia estiver ativa ou durante o tratamento quimioterápico.
SAF Obstétrica (Gestantes com diagnóstico confirmado)	Associação de HBPM (dose profilática ou terapêutica) e Aspirina (AAS).	Durante toda a gestação até o término do puerpério (6 a 12 semanas pós-parto)

### 3.6. Medicina de Precisão e Inteligência Artificial

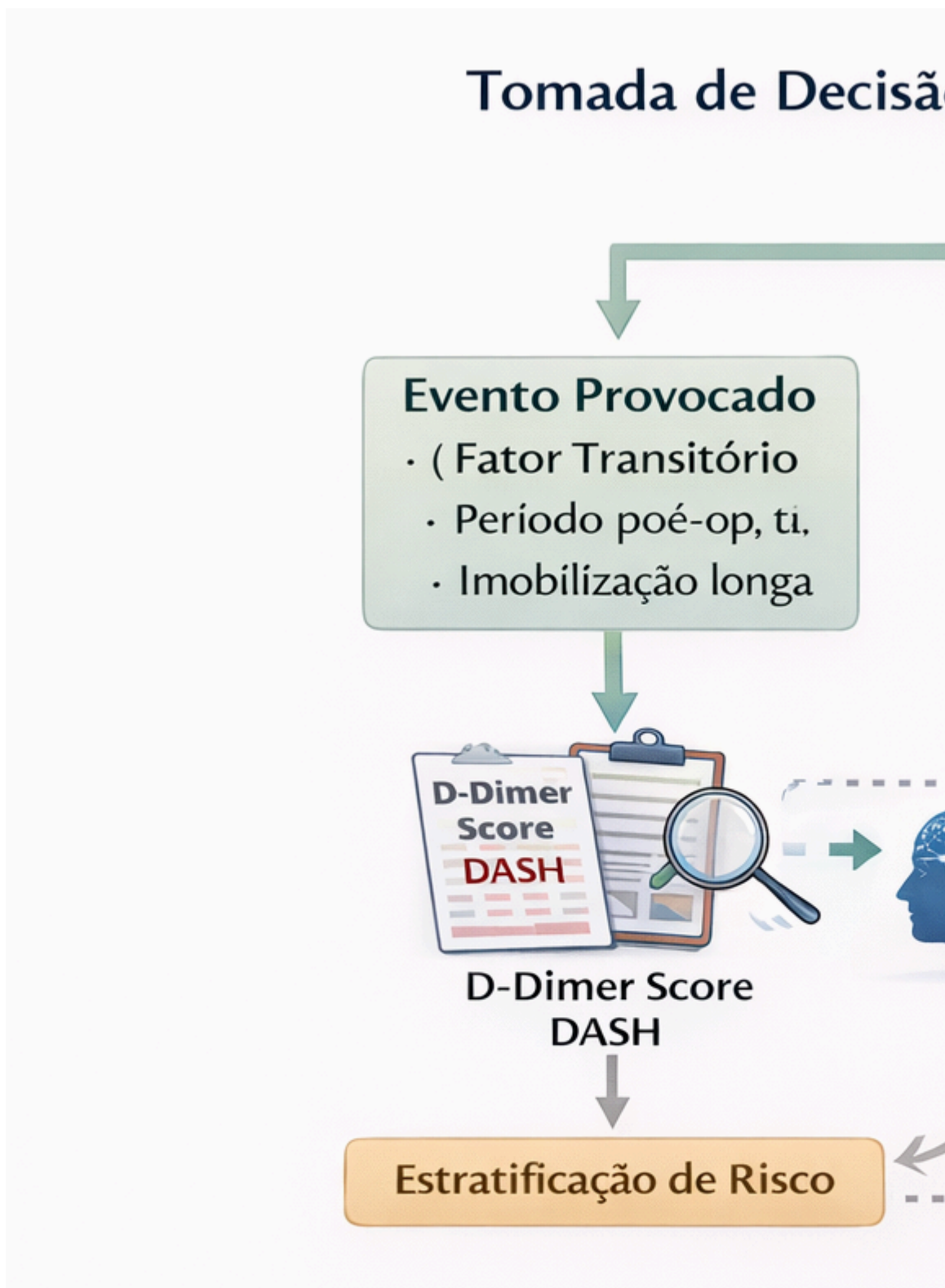
- A integração da medicina de precisão tem permitido uma compreensão mais refinada do risco trombótico individual. Embora testes genéticos isolados (como a mutação MTHFR) não sejam recomendados para uso clínico rotineiro, o uso de algoritmos de inteligência artificial combinados a escores clínicos tradicionais permite personalizar a intensidade da anticoagulação. Além disso, o manejo de familiares assintomáticos deve ser pautado pela cautela, realizando-se o teste

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

apenas se o resultado modificar condutas imediatas, como a prescrição de anticoncepcionais ou profilaxia em situações de alto risco.



**Figura 3:** Algoritmo decisório para a duração (provocado por fator transitório vs. não provocado) ilustra a transição para a **medicina de precisão** na identificação de pacientes que se beneficiam de terapia prolongada.

**Figura 3:** Tomada de Decisão na Terapia Anticoagulante Prolongada

## 4. DISCUSSÃO

- O manejo contemporâneo das trombofilias reflete uma mudança de paradigma: o foco clínico migrou da detecção isolada de defeitos moleculares para uma avaliação de risco global e dinâmica. A literatura atual reforça que o diagnóstico laboratorial, embora relevante, deve ser secundário à apresentação clínica e ao perfil de risco individual do paciente.
- Racionalização do Rastreio e Impacto Clínico
- A investigação indiscriminada em populações de baixo risco é desencorajada pelas diretrizes da *American Society of Hematology* (ASH), uma vez que resultados falso-positivos ou a identificação de trombofilias de baixa penetrância geram ansiedade desnecessária e custos elevados ao sistema de saúde. A decisão de testar deve ser pautada estritamente na possibilidade de alteração da conduta



terapêutica, como a transição para uma anticoagulação de duração indefinida ou o aconselhamento genético para familiares em idade fértil.

- O Dilema dos DOACs na SAF
- Um dos pontos mais críticos discutidos atualmente é a segurança dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) na Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. Embora os DOACs tenham revolucionado o tratamento do TEV pela conveniência e menor risco de sangramento intracraniano, ensaios clínicos demonstraram uma taxa inaceitável de eventos recorrentes — especialmente arteriais — em pacientes com SAF de alto risco (positividade tripla). Nestes casos, a Varfarina permanece o padrão-ouro, reforçando a necessidade de um diagnóstico imunológico preciso antes da escolha da terapia de longo prazo.
- Imunotrombose e Fronteiras da Medicina de Precisão
- O conceito emergente de imunotrombose amplia a compreensão da fisiopatologia para além da cascata de coagulação clássica. A descoberta de que as Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) desempenham um papel crucial na estabilização de trombos em ambientes inflamatórios abre caminho para futuras terapias adjuvantes que visem a modulação imune, e não apenas a inibição da trombina.
- Além disso, a integração da inteligência artificial e de dados ômicos permite, hoje, uma estratificação de risco muito mais refinada do que os escores tradicionais isolados. A medicina de precisão busca identificar não apenas quem tem a mutação, mas quem, dentro desse grupo, possui

o maior risco fenotípico de recorrência, permitindo uma assistência personalizada e segura

## 5. CONCLUSÃO

As trombofilias constituem um campo em constante evolução, onde a fronteira entre a hematologia molecular e a prática clínica torna-se cada vez mais integrada. O avanço no entendimento da fisiopatologia, especialmente através do conceito de imunotrombose e do papel das NETs, revela que o fenômeno trombótico é uma resposta biológica complexa que transcende a simples ativação da cascata de coagulação.

A síntese das evidências atuais permite concluir que o manejo ideal dessas condições exige uma abordagem estratificada e racional. O reconhecimento precoce das trombofilias de alto risco — com destaque para a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide de positividade tripla — é mandatório para evitar falhas terapêuticas graves, uma vez que o uso inadequado de DOACs nesses cenários pode comprometer o prognóstico do paciente. Por outro lado, a desmedicalização de portadores de trombofilias leves e a racionalização do rastreamento em populações de baixo risco são fundamentais para minimizar o impacto psicológico e financeiro do sobretratamento.

O futuro do manejo das trombofilias aponta para a consolidação da medicina de precisão. A integração de modelos clínicos tradicionais com dados ômicos e algoritmos de inteligência artificial promete oferecer uma estratificação de risco dinâmica, permitindo que a duração e a intensidade da anticoagulação sejam personalizadas para a realidade biológica de cada indivíduo. Em suma,

a assistência segura e baseada em evidências deve equilibrar a excelência técnica laboratorial com uma visão humanizada e focada na segurança do paciente a longo prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agnelli G, et al. Apixaban versus standard therapy for venous thromboembolism. **N Engl J Med.** 2020;382(16):1511–1520.

Barbhaiya M, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome. **Ann Rheum Dis.**2023;82(6):811–820.

British Society for Haematology. Guideline: Thrombophilia testing (update). **Br J Haematol.** 2022.

Conway EM, et al. Immunothrombosis: inflammation-driven coagulation and new therapeutic targets. **Nat Rev Hematol.**2023;20(4):247–264.

Middeldorp S; American Society of Hematology. American Society of Hematology 2023 guidelines for thrombophilia testing. **Blood Adv.** 2023;7(12):2143–2172.

Pengo V, et al. How to diagnose and manage antiphospholipid syndrome. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**2023;2023(1):606–627.

Stevens SM, Woller SC, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism: CHEST guideline update. **Chest.**2021;160(6):e545–e608.

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Thibord F, et al. Cross-ancestry investigation of venous thromboembolism genetics. **Circulation**. 2022;146(22):1680–1692.

Weitz JI, et al. Precision medicine in thrombosis and hemostasis. **Blood Adv**. 2024;8(3):1059–1072.

Wendelboe AM, et al. Global health burden of venous thromboembolism. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2024;44(5):1007–1011.