

BMJ Best Practice

Estado hipercoagulável

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	9
Classificação	9
Prevenção	11
Prevenção primária	11
Rastreamento	11
Diagnóstico	12
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	23
Exames diagnóstico	24
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	35
Acompanhamento	49
Recomendações	49
Complicações	49
Prognóstico	50
Diretrizes	51
Diretrizes de diagnóstico	51
Diretrizes de tratamento	51
Recursos online	54
Referências	55
Imagens	65
Aviso legal	66

Resumo

- ◇ Também conhecido como estado protrombótico ou trombofilia, é a propensão à trombose venosa decorrente de uma anormalidade no sistema de coagulação.
- ◇ Pode ser hereditário ou adquirido, ainda que, em alguns casos, a causa subjacente não tenha sido identificada.
- ◇ Vários fatores contribuem para o estado hipercoagulável. A trombofilia hereditária afeta até 10% da população; fatores de risco adquiridos, como obesidade e terapia hormonal, são frequentes na comunidade.
- ◇ A maioria dos pacientes com trombofilia hereditária permanecem assintomáticos.
- ◇ O tromboembolismo venoso é a manifestação mais comum do estado hipercoagulável. Pode ser evitado em alguns pacientes, com identificação daqueles em risco e trombopprofilaxia apropriada durante períodos de alto risco, como internação hospitalar e após cirurgia de grande porte.

Definição

Também conhecido como estado protrombótico ou trombofilia, é a propensão à trombose venosa decorrente de uma anormalidade no sistema de coagulação.[1] Foi descrito pela primeira vez por Rudolf Virchow em meados do século XIX como parte da tríade de fatores causadores do tromboembolismo venoso (ou seja, estase, lesão vascular e hipercoagulabilidade).[2] Pode ser hereditário ou adquirido, mas, em alguns casos, a causa subjacente não pode ser identificada.[3]

Epidemiologia

A incidência exata da trombofilia é desconhecida. No entanto, a epidemiologia da trombofilia hereditária é bem documentada. A trombofilia hereditária afeta até 10% da população. Até 50% das pessoas brancas com tromboembolismo venoso apresentarão trombofilia hereditária. Há relatos de que até 6% da população branca é afetada pelo fator V de Leiden (mutação genética no fator V) e 2% por mutações no gene da protrombina.[6] [7] Essas mutações são raras em outros grupos étnicos.[8] [9] [10] No entanto, os portadores dessas mutações permanecem, em sua maioria, assintomáticos. Deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S são menos comuns e afetam até 0.02% (antitrombina), 0.4% (proteína C) e 0.13% (proteína S) da população.[11] Essas deficiências comumente são encontradas em indivíduos do Sudeste Asiático e são raras em populações negras.[12] [13] [14] Um nível elevado de fator de coagulação VIII é a anomalia mais comum na população negra; é observada em até 35% das pessoas com tromboembolismo venoso.[15]

Etiologia

O estado hipercoagulável pode ser hereditário ou adquirido, mas, em alguns casos, a causa subjacente não pode ser identificada. Os pacientes podem apresentar vários fatores de risco hereditários e adquiridos coexistentes; é a interação complexa entre esses fatores que determina o risco geral de tromboembolismo venoso. As causas hereditárias incluem trombofilias associadas a níveis reduzidos de inibidores da cascata de coagulação (grupo 1) e trombofilias associadas a níveis ou função elevada dos fatores de coagulação (grupo 2).[4] As trombofilias hereditárias do grupo 1 incluem deficiências de antitrombina, proteínas C e S, plasminogênio e disfibriólise. Muitos pacientes com essas doenças sofrerão de trombose venosa até os 60 anos de idade.[4] As trombofilias hereditárias do grupo 2 incluem mutações genéticas da protrombina e do fator de coagulação V (fator V de Leiden) e doença falciforme. Essas doenças estão associadas a um risco menor de trombose que as doenças do grupo 1, e a maioria das pessoas afetadas não apresentarão trombose até os 60 anos de idade. Em pacientes com suspeita de trombofilia, as doenças do grupo 2 são 5 vezes mais frequentemente encontradas que doenças do grupo 1.[4]

Causas hereditárias de trombofilia dos grupos 1 e 2

- Deficiência de antitrombina (AT): a AT é um inibidor importante da coagulação sanguínea e é essencial para terapia eficaz com heparina. A AT inibe as proteases de coagulação, incluindo IIa, Xa, IXa e XIa. A deficiência de AT está associada a um alto risco de distúrbios trombóticos. A prevalência é de 1 em 5000 na população branca.[16] Mutações genéticas podem provocar uma deficiência quantitativa ou defeito qualitativo na AT. Estas são observadas em até 3% da população branca e em 6% dos indivíduos do Sudeste Asiático com tromboembolismo venoso.[11] [12] [17] A deficiência grave de AT pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso em até 50 vezes.[18] A homozigotidade para um defeito na AT resulta em morte intrauterina.

- Deficiência de proteína C: a proteína C faz parte do mecanismo regulatório anticoagulante. Ela é convertida em proteína C ativada (PCA) pela trombina na presença de trombomodulina. A PCA inativa os fatores de coagulação V e VIII ativados, uma reação que requer seu cofator, a proteína S.[4] A condição na qual o plasma do paciente não produz resposta anticoagulante apropriada à PCA é chamada de resistência à PCA. Ela pode ser causada pela mutação genética R506Q no fator de coagulação V (chamado de fator V de Leiden), que é resistente à clivagem pela PCA. A resistência adquirida à PCA pode ser observada na gestação, no uso de contracepção oral, na terapia de reposição hormonal e no FVIII elevado. Foi demonstrado que a deficiência de proteína C é um fator de risco para trombose. A prevalência da deficiência de proteína C é de 1 em 500 em pessoas brancas e é maior em indivíduos do Sudeste Asiático.[12] [19] Ela está presente em até 5% da população branca e em até 8% dos indivíduos do Sudeste Asiático com tromboembolismo venoso.[11] [17] [20] A deficiência homozigótica pode resultar em um fenótipo grave com púrpura fulminante neonatal.[21]
- Deficiência da proteína S: prevalência de 1 em 1000 em pessoas brancas; prevalência mais elevada em indivíduos do Sudeste Asiático.[11] [13] [20] A proteína S é um cofator dependente de vitamina K para a atividade anticoagulante da proteína C ativada. Ela tem 2 formas: proteína S livre (40%) e proteína S ligada à proteína de ligação C4b (60%). Somente a forma livre tem atividade de cofator. A deficiência de proteína S foi associada a um alto risco de evoluir para tromboembolismo venoso, principalmente, em jovens.
- Deficiência de plasminogênio: inúmeros estudos sugerem que a frequência de deficiência de plasminogênio é maior que a esperada em pacientes com trombose venosa.[4]
- Disfibrinogenemia: uma doença hereditária rara associada a sangramento, mas complicada pela trombose em 21% dos pacientes.[22]
- Fator V de Leiden: mutação genética no fator de coagulação V que confere hipercoagulabilidade. Prevalência de até 6% em pessoas brancas, mas rara em outros grupos étnicos.[6] [8] Encontrado em até 20% das pessoas brancas com tromboembolismo venoso.[23] Aproximadamente 90% dos pacientes com resistência à PCA apresentam fator V de Leiden.[4] O risco de tromboembolismo venoso é até sete vezes maior em heterozigotos e 80 vezes maior em homozigotos.[8] Mais de 75% dos portadores nunca evoluirão para tromboembolismo venoso.[24] No entanto, entre os portadores com história familiar de tromboembolismo venoso, aproximadamente 50% evoluirão para tromboembolismo venoso antes dos 65 anos.[24]
- Mutação no gene da protrombina (fator II) (G-20210-A): pessoas portadoras da mutação apresentam níveis maiores de protrombina que o normal, e acredita-se que o aumento do risco de trombose seja uma função disso. A prevalência é de até 2% em pessoas brancas, mas é rara em outros grupos étnicos.[7] [25] Está presente em até 6% dos pacientes que apresentam tromboembolismo venoso e em 18% daqueles com história familiar de tromboembolismo venoso.[7] O risco de tromboembolismo venoso é de duas a três vezes maior em heterozigotos. A heterozigosidade composta com o fator V de Leiden aumenta o risco de tromboembolismo venoso em 20 vezes.[26]
- Doença falciforme: seu papel na produção do estado hipercoagulável é controverso. A doença causa níveis elevados de marcadores da geração de trombina, ativação anormal do sistema fibrinolítico, expressão elevada do fator tecidual e ativação plaquetária.[27] Foi sugerido que a doença falciforme está associada a taxas elevadas de embolia pulmonar, mas as taxas de trombose venosa profunda (TVP) são equivalentes aos controles pareados por idade.[28]

Grupo 3: etiologia mista ou desconhecida

- Níveis elevados de fibrinogênio: associados a um aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso.[29] A homozigotidade do gene do fibrinogênio FGG-H2 está associada a uma fraca predisposição genética ao tromboembolismo venoso.[30]
- Níveis elevados do fator de coagulação VIII: níveis >150 U/litro aumentam o risco de tromboembolismo venoso em até cinco vezes.[31] A patogênese não está clara, mas pode ter um componente genético.[4] Encontrados em aproximadamente 25% dos pacientes com tromboembolismo venoso.[32] O risco de tromboembolismo venoso aumenta em 10% para cada incremento de 10 U/litro no nível do fator VIII.[31] [32] [33] Fator de risco importante na população de negros do Reino Unido (níveis >150 U/L aumentam o risco de tromboembolismo venoso em indivíduos negros em mais de 10 vezes).[15] Associados ao aumento do risco de tromboembolismo venoso recorrente.[33]
- Níveis elevados dos fatores de coagulação IX ou XI: associados a um aumento de duas a três vezes no risco de tromboembolismo venoso.[34] [35] Causa subjacente desconhecida. No entanto, o fator IX aumenta com a idade e o uso de pílula contraceptiva oral combinada.
- Hiper-homocisteinemia: pode ser congênita ou adquirida. Formas adquiridas encontradas em pacientes com deficiência alimentar de folato ou de vitaminas B6 ou B12. A forma congênita é decorrente de mutação, que resulta em ligação deficiente do folato e atividade reduzida da metilenoetetraidrofolato redutase (NADPH2). O mecanismo pelo qual a hiper-homocisteinemia predispõe à trombose não está claro. Possíveis mecanismos incluem ativação endotelial, proliferação de células musculares lisas, alterações na produção endotelial de óxido nítrico e alterações no metabolismo endotelial dos esteróides.[4] Sua função na hipercoagulabilidade é controversa; talvez não predisponha ao tromboembolismo venoso.[36] [37]

Causas adquiridas

- Fatores de risco modificáveis reconhecidos contribuindo para o estado hipercoagulável incluem obesidade e tabagismo. O aumento do risco de tromboembolismo venoso está associado a gestação, neoplasia, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças mieloproliferativas, síndrome nefrótica, doença de Behçet, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), coagulação intravascular disseminada e hemoglobinúria paroxística noturna. Tratamentos com pílula contraceptiva oral combinada ou com moduladores seletivos de receptores estrogênicos (MSREs), terapia de reposição hormonal (TRH) e quimioterapia contribuem para o estado hipercoagulável. Outras causas incluem cirurgia, envelhecimento e voos longos (>4 horas).
- Obesidade: a patogênese é multifatorial e inclui fatores de coagulação elevados e fibrinólise prejudicada. Fator tecidual, fatores VII e VIII, e inibidor do ativador de plasminogênio 1 são todos elevados na obesidade, e podem contribuir para o estado protrombótico.[38] [39] Adipocitocinas também podem estar envolvidas.[40] A obesidade está associada a aumento do risco tanto para o primeiro tromboembolismo venoso quanto para recorrência, com risco maior conferido pelo aumento do índice de massa corporal (IMC).[27] [41] [42]
- Tabagismo: um fator de risco fraco para tromboembolismo venoso, que desaparece com o abandono do hábito de fumar.[43] [44] A hipercoagulabilidade pode ser decorrente da ativação da coagulação e dos níveis elevados de fibrinogênio e fatores VII, IX e X em fumantes em comparação a não fumantes.[45]
- Gestação/pós-parto: aumenta em quatro vezes o risco de tromboembolismo venoso em comparação com mulheres não gestantes.[46] A gestação resulta em uma queda fisiológica da proteína S e aumento do fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand. Isso resulta em resistência à PCA. Todas as alterações persistem pelo menos 2 meses pós-parto.[47] Tromboembolismo venoso é uma das principais causas de mortalidade materna.[48]

- Malignidade: fator de risco predisponente em 16% a 18% dos pacientes com trombofilia.[49] [50] O estado protrombótico resulta da ativação do sistema de coagulação decorrente da expressão do fator tecidual, atividade fibrinolítica e liberação de citocinas pelas células malignas e da sua interação com células endoteliais e plaquetas.[51] A prevalência de malignidade oculta no diagnóstico de tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) é de 6.1%, e de 10% 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso.[52] Malignidade oculta é menos frequente em casos de tromboembolismo venoso provocado (1.6% e 2.4% no diagnóstico e 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso, respectivamente).[52] O diagnóstico subsequente de câncer geralmente é doença metastática avançada.[53] Malignidade oculta e tromboembolismo venoso estão associados a uma alta incidência de recorrência precoce, sangramento e morte.[50]
- Estado inflamatório agudo: o risco de tromboembolismo venoso é elevado em pacientes hospitalizados com infecção aguda, artrite, doença do tecido conjuntivo ou doença inflamatória intestinal.[54] [55] [56] Os índices são de aproximadamente 9% a 40% dos pacientes internados com afecção clínica aguda. Pacientes na comunidade com doença infecciosa apresentam risco até duas vezes maior de tromboembolismo venoso.[57] A doença inflamatória intestinal eleva o risco de tromboembolismo venoso em até três vezes.[58] O mecanismo subjacente ainda não foi esclarecido.
- Anticorpos antifosfolípidos (AFLs): associados a doença autoimune (por exemplo, LES ou malignidade).[59] A maioria dos pacientes com AFLs que desenvolvem tromboembolismo venoso apresentam fatores de risco adicional de trombose.[59] Foi observado que até 20% dos pacientes com tromboembolismo venoso apresentam níveis altos de anticorpos anticardiolipina antes do evento.[60] A síndrome antifosfolípídica é caracterizada pela presença de AFLs persistentes (testados pelo menos duas vezes, com intervalo de 12 semanas) e por evento trombótico objetivamente confirmado ou morbidade relacionada à gestação.[61] A síndrome antifosfolípídica confirmada está associada a alto risco de tromboembolismo venoso recorrente após a supressão da anticoagulação.
- Doenças mieloproliferativas: incluem policitemia vera, trombocitose essencial, mielofibrose primária ou idiopática e leucemia mielogênica crônica. Entre 12% e 39% dos casos apresentam trombose.[62] São observados altos índices de trombose venosa abdominal.[63] Mutações no gene JAK2 V617F é observada em >95% dos pacientes com policitemia vera, e em até 50% dos pacientes com trombocitemia essencial e mielofibrose.[64] A mutação JAK2V617F pode ser responsável pelo fenótipo protrombótico.[63]
- Síndrome nefrótica: alta incidência de estado hipercoagulável nos primeiros 6 meses após o diagnóstico.[65] Alta prevalência de trombose venosa renal.[66] A patogênese não está clara, mas provavelmente decorre de uma combinação de níveis alterados de proteínas de coagulação e fibrinolíticas, ativação plaquetária, hiperviscosidade, hiperlipidemia, hipoalbuminemia e terapia com corticosteroides ou diuréticos.[66]
- Doença de Behçet: uma doença multissistêmica rara caracterizada por ulceração oral e genital recorrente com envolvimento ocular. O tromboembolismo venoso é uma complicação comum, afetando de 6% a 39% dos pacientes.[67] [68] A patogênese é pouco compreendida. Foram observados marcadores elevados de geração de trombina e fibrinólise em todos os pacientes.[68]
- Infecção por HIV: a incidência de tromboembolismo venoso é maior em pacientes com infecção por HIV que em controles pareados por idade e gênero.[69] O mecanismo que leva ao estado protrombótico não é claro.
- Coagulação intravascular disseminada: complicação de uma doença subjacente, como sepse, malignidade, trauma ou doença hepática. Patogênese complexa que resulta em geração elevada de trombina decorrente da expressão elevada do fator tecidual, funcionamento prejudicado dos anticoagulantes naturais e fibrinólise acelerada.[70] Isso pode ser complicado por sangramento ou trombose.

- Hemoglobinúria paroxística noturna: o estado hipercoagulável ocorre em 50% dos pacientes com doença grave e causa morte em um terço deles.[71] A patogênese não é bem compreendida, mas acredita-se que esteja relacionada à hemólise e, possivelmente, à ativação direta das plaquetas pelo complemento.[72]
- Trombocitopenia induzida por heparina: causada pela formação de anticorpos contra o complexo formado entre a heparina e o fator plaquetário 4 (FP4). A ligação de anticorpos ao complexo heparina/FP4 resulta em ativação plaquetária, formação de micropartículas, consumo de plaquetas, trombocitopenia e um aumento subsequente da geração de trombina.[73] Deve-se suspeitar em pacientes que desenvolvem trombocitopenia ou nova trombose logo após o início da terapia com heparina.[74] O risco é menor em pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (<0.1%) e aumenta em até 5% em pacientes pós-operatórios tratados com heparina não fracionada.[74] [75]
- Terapia com pílula contraceptiva oral contendo estrogênio/TRH/MSRE: aumento do risco de tromboembolismo venoso.[76] [77] O risco absoluto de tromboembolismo venoso após uso de pílula contraceptiva oral em mulheres jovens sem história pessoal/familiar de trombose venosa permanece baixo. Pílulas contraceptivas orais e TRH podem levar a níveis reduzidos de proteína S, níveis aumentados de fatores de coagulação VII e VIII, fibrinólise aumentada e resistência à PCA.[78] [79] [80] [81] [82] Preparações de TRH transdérmicas podem estar associadas a um risco menor que as formulações por via oral.[76] A incidência de tromboembolismo venoso é maior nos 12 primeiros meses após o início da pílula contraceptiva oral ou TRH.[76] A terapia com MSRE (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno) aumenta os fatores VIII e IX e o fator de von Willebrand, e reduz os níveis de proteína C e antitrombina.[80] [81] O tamoxifeno e o raloxifeno estão associados a um risco de duas a três vezes maior de evoluir para TVP, especialmente em pacientes com condição trombofílica, como fator V de Leiden.
- Quimioterapia: a taxa global de tromboembolismo venoso para pacientes com quimioterapia para câncer é de 6%. Esquemas que incorporam talidomida ou lenalidomida, em associação com dexametasona em alta dose, estão associados a uma maior incidência de tromboembolismo venoso (8% a 75% em pacientes com mieloma recém-diagnosticado, em comparação a 3% quando talidomida ou lenalidomida são usadas como monoterapia).[83] A terapia com asparaginase resulta em um aumento de quase cinco vezes na taxa de tromboembolismo venoso em pacientes com leucemia linfoblástica aguda.[84]
- Cirurgia: o risco de tromboembolismo venoso varia com o tipo de cirurgia e outros fatores de risco subjacentes. Prevalência de 40% a 60% após cirurgia ortopédica de grande porte e de 15% a 40% após cirurgia geral.[54] Possivelmente devido ao estado protrombótico pós-operatório. O trauma cirúrgico pode resultar em exposição do fator tecidual e subsequente ativação da coagulação.[85]
- Voos longos (>4 horas): o risco de tromboembolismo venoso em uma coorte de pessoas saudáveis em um voo ≥ 4 horas é de 1 em 6000.[86] A ativação da coagulação e fibrinólise com marcadores aumentados da geração de trombina foram observados em um subgrupo de voluntários saudáveis após um voo de 8 horas. Esses achados sugerem que a hipercoagulabilidade adquirida em voo (e não em imobilização) contribui para o risco de tromboembolismo venoso.[86] O risco de tromboembolismo venoso aumenta com a presença de fatores de risco adicionais.[86] [87] [88]
- Envelhecimento: associado a níveis elevados de fatores VII, IX e X ativados e níveis elevados de fator VIII, fibrinogênio e dímero D (marcador da fibrinólise), que são associados ao aumento do risco de trombose.[89] A prevalência elevada de comorbidades associadas ao envelhecimento pode elevar ainda mais os níveis de fatores de coagulação.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do estado hipercoagulável não é totalmente compreendida. Está claro que o efeito cumulativo dos vários fatores de risco é importante em sua manifestação como tromboembolismo venoso, e tais fatores podem ser tanto genéticos quanto adquiridos. Um desequilíbrio nos sistemas anticoagulante e pró-coagulante naturais e fibrinólise prejudicada causam hipercoagulabilidade. Os mecanismos subjacentes dependerão dos fatores predisponentes. Vários fatores de risco podem agir sinergicamente, reduzindo o limiar para trombose. O fator desencadeante de um evento trombótico clínico distinto geralmente é o desenvolvimento de um dos estados hipercoaguláveis secundários adquiridos, sobrepostos em um estado hereditário de hipercoagulabilidade.

Classificação

Tipos de trombofilia hereditária[4]

Grupo 1: níveis reduzidos de inibidores da cascata de coagulação

- Deficiência de antitrombina III
- Deficiência de proteína C
- Deficiência de proteína S
- Deficiência de plasminogênio
- Disfibrinólise

Grupo 2: níveis ou função elevados dos fatores de coagulação

- Fator V de Leiden
- Mutação no gene da protrombina
- Doença falciforme

Grupo 3: etiologia mista ou desconhecida

- Níveis elevados de fatores VIII, IX e XI
- Hiper-homocisteinemia

Causas de trombofilia adquirida

- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Síndrome nefrótica
- Neoplasia maligna
- Doenças mieloproliferativas
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Coagulação intravascular disseminada
- Gestação/pós-parto
- Estado inflamatório agudo
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Doença de Behçet
- Anticorpos antifosfolípidos (por exemplo, anticoagulantes lúpicos, anticorpos anticardiolipina)
- Quimioterapia
- Cirurgia

- Trombocitopenia induzida por heparina
- Pílula contraceptiva oral, terapia com estrogênio
- Tabagismo
- Obesidade
- Voos longos (>4 horas)

Prevenção primária

Os estados hipercoaguláveis devem ser incorporados às ferramentas de avaliação de risco para tromboprofilaxia. [Department of Health (UK): risk assessment for venous thromboembolism (VTE)] A manutenção de um peso saudável e estilo de vida ativo pode reduzir o risco basal de tromboembolismo venoso. O abandono do hábito de fumar também pode reduzir o risco.[44] Em alguns casos, pode ser adequado considerar alternativas à pílula contraceptiva oral combinada, à terapia estrogênica ou a moduladores seletivos de receptor estrogênico, dependendo dos outros fatores de risco subjacentes.

Pessoas em uma viagem de longa distância (voo >4 horas) devem ser aconselhadas a se hidratarem adequadamente, evitarem roupas apertadas e a fazerem exercícios para a panturrilha durante o voo. Pessoas com alto risco de tromboembolismo venoso devem consultar o médico sobre o uso de meias de compressão graduada ou uma dose única profilática de heparina de baixo peso molecular no dia do voo.

Rastreamento

Não há diretrizes definitivas para o rastreamento. O rastreamento da população geral não é recomendado. No entanto, pode ser apropriado em grupos selecionados, como familiares com trombofilia familiar conhecida ou aqueles com alto risco de tromboembolismo venoso: ou seja, mulheres grávidas ou prestes a iniciarem pílula contraceptiva oral ou terapia com estrogênio; pacientes fazendo quimioterapia e pacientes que serão submetidos a cirurgia de alto risco.[111] No entanto, o rastreamento para trombofilia é controverso.

A identificação da trombofilia pode permitir a prevenção da trombose por modificação dos fatores de risco. E também pode facilitar a estratégia de tromboprofilaxia direcionada em situações de risco, como hospitalização. No entanto, os benefícios podem ser reduzidos pela possível ansiedade decorrente de um teste positivo e impacto teórico para obter seguro de saúde ou emprego.[111]

Se realizado, deve ser fornecido aconselhamento genético antes dos exames de rastreamento para permitir o termo de consentimento livre e esclarecido e a explicação dos riscos/benefícios do exame.[118]

Os grupos de risco não são submetidos a uma triagem de rotina. Enquanto o risco de tromboembolismo venoso nas mulheres usando pílula contraceptiva oral combinada é maior em nas com trombofilia que nas sem trombofilia, o risco absoluto de embolia pulmonar (EP) permanece baixo, 6 por 100,000 por ano.[119] Evitar o uso de pílula contraceptiva oral combinada como resultado da trombofilia detectada pode apresentar outros efeitos adversos, como gravidez não planejada. No entanto, evitar o uso de pílula contraceptiva oral combinada em pacientes com história familiar de tromboembolismo venoso <45 anos de idade pode ser preferível ao rastreamento.[118]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 30 anos se consulta para avaliação de trombofilia, pois sua irmã recentemente foi diagnosticada com trombose venosa profunda (TVP) associada à gravidez. Ela é fumante e recentemente começou a tomar uma pílula contraceptiva oral combinada.

Caso clínico #2

Um homem de 54 anos apresenta dor e inchaço na perna esquerda. Ele tem história de tabagismo de 30 maços-ano. No exame físico, a perna esquerda está extremamente edemaciada até a coxa. O dímero D (marcador da fibrinólise) está elevado. A radiografia torácica sugere uma massa hilar direita.

Outras apresentações

O estado hipercoagulável pode se apresentar como trombose venosa em locais incomuns, como trombose nos membros superiores, trombose dos seios venosos cerebrais ou trombose venosa intra-abdominal (mesentérica, hepática e renal). Outras apresentações raras incluem púrpura fulminante e necrose cutânea induzida por varfarina. Trombose arterial, como acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio, pode ser uma característica de alguns estados hipercoaguláveis, como síndrome antifosfolipídica, trombocitopenia induzida por heparina e malignidade. Outros estados hipercoaguláveis podem estar associados a desfechos adversos da gestação, incluindo aborto espontâneo, natimorto, pré-eclâmpsia grave, retardo do crescimento intrauterino e descolamento da placenta, ainda que as evidências sejam insuficientes para confirmar causalidade.^[5]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Muitas pessoas com trombofilia são assintomáticas; assim, a trombofilia hereditária pode ser diagnosticada após exames de rotina. Os sintomas mais comuns do estado hipercoagulável são trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), que, juntas, são denominadas tromboembolismo venoso. Se a trombofilia também aumenta ou não o risco de trombose arterial não está tão bem estabelecido.

Ainda que muitos fatores com probabilidade de aumentar o risco de trombose tenham sido identificados, investigações laboratoriais detalhadas não conseguiram detectar anormalidades em pelo menos 50% dos pacientes com história de trombose.^[3] Além disso, o exame para trombofilia é controverso porque o diagnóstico de trombofilia hereditária subjacente em paciente com tromboembolismo venoso não muda o manejo, principalmente, em um quadro agudo.^[102]

História e exame físico

A história familiar do tromboembolismo venoso deve ser avaliada junto com a história de trombose prévia (principalmente a idade na qual o tromboembolismo venoso ocorreu), a presença de fatores de risco adicionais para tromboembolismo venoso, o local do tromboembolismo venoso e a modalidade de diagnóstico usada para documentar o tromboembolismo venoso.^[103] A história médica pregressa deve

se concentrar nas condições subjacentes associadas ao tromboembolismo venoso e medicamentos que podem predispor ao tromboembolismo venoso.

Os tipos de trombofilia hereditária incluem:[4]

- Deficiência de antitrombina III
- Deficiência de proteína C
- Deficiência de proteína S
- Deficiência de plasminogênio
- Disfibrinogenemia
- Fator V de Leiden
- Mutação no gene da protrombina
- Níveis elevados de fatores VIII, IX e XI
- Fibrinogênio elevado
- Hiper-homocisteinemia
- Doença falciforme.

As causas de trombofilia adquirida incluem:[4]

- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Síndrome nefrótica
- Neoplasia maligna
- Doenças mieloproliferativas
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
- Gestação/pós-parto
- Estado inflamatório agudo
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Doença de Behçet
- Anticorpos antifosfolípidos (por exemplo, anticoagulantes lúpicos, anticorpos anticardiolipina)
- Neoplasia maligna
- Quimioterapia
- Cirurgia
- Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
- Pílula contraceptiva oral, terapia com estrogênio
- Tabagismo
- Obesidade
- Voos longos (>4 horas).

Avaliação de risco para trombose e sangramento

A avaliação de risco para trombose e sangramento é importante para orientar o tratamento adequado.

[Department of Health (UK): [risk assessment for venous thromboembolism \(VTE\)](#)]

Todos os pacientes cirúrgicos e pacientes com afecção não cirúrgica com redução significativa da mobilidade devem ser avaliados formalmente na internação hospitalar para o risco de trombose e sangramento.

O alto risco de trombose é definido como a presença de uma das características a seguir:

- Idade >60 anos

- Câncer ativo/tratamento de câncer
- Desidratação
- Trombofilias conhecidas
- Obesidade (índice de massa corporal [IMC] $>30 \text{ kg/m}^2$)
- Uma ou mais comorbidades significativas (por exemplo, cardiopatia, patologia metabólica, endócrina ou respiratória, doenças infecciosas agudas, doenças inflamatórias)
- História pessoal de tromboembolismo venoso ou parente de primeiro grau com história de tromboembolismo venoso
- Uso de terapia de reposição hormonal
- Uso de terapia de pílula contraceptiva oral contendo estrogênio
- Veias varicosas com flebite
- Gestação ou <6 semanas pós-parto
- Mobilidade significativamente reduzida >3 dias
- Artroplastia do quadril ou joelho
- Cirurgia de fratura do quadril
- Tempo total de anestesia e cirurgia >90 minutos
- Cirurgia envolvendo membros inferiores com tempo total de anestesia e cirurgia >60 minutos
- Internação para cuidados intensivos.

O baixo risco de trombose é definido como a ausência de características de alto risco. No entanto, a lista acima não é exaustiva, e os médicos devem considerar riscos adicionais dependendo de cada caso.

Os pacientes são definidos como tendo risco de sangramento excessivo se qualquer uma das características a seguir estiverem presentes:

- Hemofilia ou outra doença hemorrágica conhecida
- Contagem plaquetária $<75 \times 10^3/\text{microlitro}$
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico agudo no mês anterior
- Pressão arterial >200 sistólica ou 120 diastólica
- Doença hepática grave (tempo de protrombina elevado ou varizes conhecidas)
- Sangramento ativo
- Terapia anticoagulante ou antiagregante plaquetária existente
- Qualquer procedimento cirúrgico com risco de sangramento conhecido
- Qualquer procedimento neurocirúrgico
- Punção lombar, anestesia epidural ou anestesia espinal nas últimas 4 horas.

A avaliação de risco para o tromboembolismo venoso também é indicada durante a gestação na consulta pré-natal, durante a internação hospitalar e após o parto. O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Reino Unido) publicou uma ferramenta de avaliação de risco com esse objetivo.^[104]

Exames laboratoriais de rotina

Os exames a seguir são indicados para os pacientes com possível estado hipercoagulável.

- Hemograma completo: deve ser avaliado em todos os pacientes. Anemia inexplicada pode estar associada a malignidade oculta.^[50] A elevação persistente inexplicada do volume de concentrado celular ou contagem leucocitária ou plaquetária podem sugerir doença mieloproliferativa.^[105] Uma redução de 30% a 50% na contagem plaquetária em 5 a 10 dias após o início da heparina pode sugerir trombocitopenia induzida por heparina (TIH).^[102] A trombocitopenia é uma característica comum de coagulopatia intravascular disseminada (CIVD).^[70]

- Esfregaço de sangue: solicitado se houver suspeita de anemia hemolítica ou CIVD crônica, ou quando os índices do hemograma completo estiverem anormais. As características de anemia hemolítica microangiopática incluem fragmentação de eritrócitos em associação com trombocitopenia. Pancitopenia e macrócitos podem sugerir hemoglobinúria paroxística noturna.
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa): deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. TTPa reduzido na descontinuação da anticoagulação foi associado a um aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso recorrente.[106] A redução no TTPa reflete níveis elevados de fatores IX, VIII e XI. TTPa prolongado (usando uma tromboplastina sensível a anticoagulantes lúpicos) pode sugerir um anticoagulante lúpico subjacente. O TTPa prolongado na presença de outras características pode sustentar um diagnóstico de CIVD.[106]
- Fibrinogênio: deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. O nível reduzido na presença de outras características sustenta um diagnóstico de CIVD ou disfibrinogenemia.[22] [107] O nível elevado está associado a um aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso.[77]
- Tempo de protrombina (TP): deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. Na presença de outras características de suporte (ou seja, TTPa prolongado, plaquetopenia, baixo fibrinogênio, dímero D elevado) e doença subjacente associada ao seu desenvolvimento, o TP prolongado é indicativo de CIVD.[107]
- Dímero D (marcador de fibrinólise): deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. A elevação pode indicar ativação do sistema de coagulação. Os níveis elevados estão associados a um aumento de mais de duas vezes no risco do primeiro tromboembolismo venoso.[108] O dímero D normal no término de terapia de anticoagulação é associado a baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente, enquanto que o dímero D elevado é preditor de aumento do risco de tromboembolismo venoso recorrente.[109] Pode ser útil como parte de um escore de risco clínico em mulheres para identificar as que podem beneficiar de anticoagulação prolongada, mas requer validação por outros estudos clínicos.[90]
- Albumina, creatinina, triglicerídeos e colesterol séricos: devem ser avaliados em casos de suspeita de estado hipercoagulável para investigar a possibilidade de síndrome nefrótica. Função renal anormal, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia/trigliceridemia sugerem síndrome nefrótica.

Rastreamento da trombofilia

Pode ser considerado em pacientes com o primeiro tromboembolismo venoso em uma idade <50 anos, aqueles com tromboembolismo venoso não provocado (devido a viagens aéreas ou de surgimento espontâneo sem fator desencadeante ou fator de risco conhecido) ou recorrente, trombose ocorrendo em um local incomum, púrpura fulminante neonatal ou necrose da pele induzida por varfarina.[110] [111] O exame em pacientes com história familiar de tromboembolismo venoso, principalmente em um parente de primeiro grau com pouca idade, também deve ser considerado. Deve ser evitado em crianças sem uma forte indicação clínica.[3] O tromboembolismo venoso é raro em crianças, e a interpretação dos níveis de proteínas C e S e antitrombina pode ser difícil, já que os níveis normais são mais baixos que a faixa de referência para os adultos. Exames para trombofilia hereditária em mulheres com abortamento habitual são controversos, pois a causalidade e o manejo baseado em evidências ainda não foram estabelecidos.[5] Exames não são indicados após trombose relacionada a cateter venoso central, oclusão da veia retiniana ou em pacientes não selecionados com TVP de membro superior.[3] Exames em pacientes mais velhos sem histórico familiar de trombofilia hereditária provavelmente não serão conclusivos e devem ser evitados.[3]

O exame básico inclui as medições de:

- Nível de proteína C
- Nível de proteína S livre
- Resistência à proteína C ativada (RPCa)
- Nível de antitrombina
- Mutação no gene da protrombina (G-20210-A).

O exame para trombofilia hereditária deve ser geralmente protelado por 4 a 6 semanas após a interrupção da varfarina. As proteínas C e S podem diminuir com a trombose aguda e terapia com varfarina, que afeta todas as proteínas dependentes de vitamina K. O tratamento com heparina pode reduzir os níveis de antitrombina e interferir com os ensaios de anticoagulante lúpico (com base em coágulos).^[103] Doença hepática, pílula contraceptiva oral e terapia de reposição hormonal também podem reduzir os níveis de antitrombina e de proteínas C e S. A gestação resulta em uma queda fisiológica nos níveis de proteína S e em um aumento nos níveis de proteína C. Os exames devem ser evitados e todos os resultados devem ser interpretados com cautela nessas circunstâncias. Resultados anormais devem ser confirmados com a repetição do exame.

Outros exames para trombofilia

Apesar de não exigidos como parte do rastreamento para trombofilia, as seguintes características também podem ser avaliadas:

- Fator V de Leiden: a genotipagem só deve ser realizada em amostras que apresentam RPCa reduzida ou onde exista uma história familiar de fator V de Leiden.^[103]
- Anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina: avaliados somente se houver prolongamento inexplicado do TTPa, perda fetal precoce recorrente considerada decorrente de infarto placentário ou tendência trombótica inexplicada. Foi observado que até 20% dos pacientes com tromboembolismo venoso apresentam níveis altos de anticorpos anticardiolipina antes do evento.^[60] Dois exames positivos, confirmados com a repetição do exame depois de pelo menos 12 semanas, são necessários além dos critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome antifosfolípida.^[112]
- Homocisteína: ocasionalmente medida se houver suspeita de que o paciente esteja em risco de sofrer tromboembolismo venoso. Sua função na hipercoagulabilidade é controversa, mas a hiper-homocisteinemia talvez não predisponha ao tromboembolismo venoso.^{[36] [37]} Resultados anormais devem ser confirmados com a repetição do exame.^[103] Investigações adicionais de polimorfismos na metilenotetraidrofolato redutase não são recomendadas.
- Níveis do fator VIII: ocasionalmente medidos. É o marcador laboratorial mais importante de risco trombótico em pessoas negras.^[15] Níveis acima de 150 U/litro associados a um aumento do risco de até 10 vezes do primeiro tromboembolismo venoso e de seis vezes do tromboembolismo venoso recorrente.^{[31] [32] [33]} O exame deve ser evitado na presença de trombose aguda.^[103]
- Citometria de fluxo para hemoglobínúria paroxística noturna (HPN): considerada em pacientes com pancitopenia e/ou anemia hemolítica. Investigação de preferência para o diagnóstico de HPN e medição do tamanho do clone.^[72] A análise multicolorida permite a detecção de pequenos clones até um nível de 0.01%.^[113]
- Reação em cadeia da polimerase para mutação JAK2: observada em >95% dos pacientes com policitemia vera e em até 60% dos pacientes com trombocitose essencial.^[64] A trombose venosa esplâncnica pode ser característica de apresentação de doença mieloproliferativa oculta, e até 59% dos pacientes terão a mutação JAK2 na apresentação.^{[63] [114]}

- Exame de TIH: deve ser evitado na ausência de características clínicas para sugerir um diagnóstico. A probabilidade pré-teste deve ser avaliada usando o "escore 4T". Ele inclui o tempo até a queda na contagem plaquetária após o início da heparina, a alteração percentual na contagem plaquetária da linha basal até o nadir, presença/ausência de trombose e ausência de diagnóstico alternativo para trombocitopenia.[74] Os ensaios de ativação plaquetária apresentam uma sensibilidade de 85%, que pode ser melhorada com o uso de plaquetas lavadas em laboratórios experientes. Ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para imunoglobulina G (IgG) tem alta sensibilidade (80% a 100%), mas baixa especificidade. Os resultados devem ser interpretados de acordo com o ensaio usado e a probabilidade clínica pré-teste.[115]

Exames por imagem

Exames de imagem podem ser realizados para rastrear malignidade.

- Radiografia torácica: considerada em todos os pacientes com tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) para descartar malignidade oculta.[112]
- Tomografia computadorizada (TC) abdominal: aumenta significativamente a detecção de malignidade oculta.[52] É superior à ultrassonografia abdominal e marcadores tumorais na detecção de malignidade oculta. No entanto, o benefício na sobrevida com detecção precoce não foi demonstrado.[52]
- Ultrassonografia abdominal: usada se não houver TC disponível para detectar qualquer malignidade oculta.

Outros testes

Marcadores tumorais

- Incluem antígeno prostático específico, antígeno carcinoembrionário para câncer de cólon e retal, e CA 125 para câncer epitelial de ovário. Eles podem ser usados como parte de uma estratégia ampla de rastreamento para a detecção de malignidade oculta em pacientes com tromboembolismo venoso não provocado (idiopático). No entanto, os marcadores tumorais não são específicos e não são sensíveis aos tipos de câncer mais comumente associados ao tromboembolismo venoso.[112]

Urinálise

- A coleta de urina de 24 horas para proteínas ou amostra de urina para a relação proteína/creatinina deve ser realizada para descartar síndrome nefrótica.[65]

Fatores de risco

Fortes

história de tromboembolismo venoso não provocado

- Aproximadamente 25% dos primeiros tromboembolismos venosos não são provocados (idiopáticos) e indicam um estado hipercoagulável subjacente.[49]
- A estratificação do risco usando o dímero D (marcador de fibrinólise), geração de trombina e níveis do fator VIII pode ajudar na identificação de pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso adicional.[33] [90] [91] [92] [93] [94]

avanço da idade

- O risco de tromboembolismo venoso aumenta com a idade, de 1 em 100,000 crianças, para 1 em 1000 adultos >40 anos de idade,[95] [96] para 1 em 100 em adultos >80 anos.[97]
- O envelhecimento está associado a níveis elevados de fatores VII, IX e X ativados e níveis elevados de fator VIII, fibrinogênio e dímero D (marcador da fibrinólise), que estão associados ao aumento do risco de trombose.[89]
- A prevalência elevada de comorbidades associadas ao envelhecimento pode elevar ainda mais os níveis de fatores de coagulação.

gestação/pós-parto

- A gestação resulta em uma queda fisiológica da proteína S e aumento do fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand. Isso resulta em resistência à proteína C ativada. Todas as alterações persistem pelo menos 2 meses pós-parto.[47]
- Aumenta em quatro vezes o risco de tromboembolismo venoso em comparação com mulheres não gestantes.[46] [54] [98]
- Tromboembolismo venoso é uma das principais causas de mortalidade materna.[48]

neoplasia maligna

- Fator de risco predisponente em 16% a 18% dos pacientes com trombofilia.[49] [50]
- O estado protrombótico resulta da ativação do sistema de coagulação decorrente da expressão do fator tecidual, atividade fibrinolítica e liberação de citocinas pelas células malignas e da sua interação com as células endoteliais e plaquetas.[99]
- A prevalência de malignidade oculta no diagnóstico de tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) é de 6.1% e 10% 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso.[52]
- Malignidade oculta é menos frequente em casos de tromboembolismo venoso provocado (1.6% e 2.4% no diagnóstico e 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso, respectivamente).[52]
- O diagnóstico subsequente de câncer geralmente é doença metastática avançada.[53]
- Malignidade oculta e tromboembolismo venoso estão associados a uma alta incidência de recorrência precoce, sangramento e morte.[50]

estado inflamatório agudo

- O risco de tromboembolismo venoso é aumentado em pacientes hospitalizados com infecção aguda, artrite, doença do tecido conjuntivo ou doença inflamatória intestinal.[54] [55] [56]
- Pacientes na comunidade com doença infecciosa apresentam risco até duas vezes maior de tromboembolismo venoso.[57]
- A doença inflamatória intestinal eleva o risco de tromboembolismo venoso em até três vezes.[58] O mecanismo subjacente ainda não foi esclarecido.

anticorpos antifosfolípeos

- Associados a doenças autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico [LES] ou malignidade, como linfoma).[59]
- A maioria dos pacientes com anticorpo antifosfolípideo (AFL) que desenvolvem tromboembolismo venoso apresentam fatores de risco adicionais de trombose.[59]
- Foi observado que até 20% dos pacientes com tromboembolismo venoso apresentam níveis altos de anticorpos anticardiolipina antes do evento.[60]

- A síndrome antifosfolípídica é caracterizada pela presença de AFLs persistentes (testados pelo menos duas vezes, com intervalo de 12 semanas) e por evento trombótico objetivamente confirmado ou morbidade relacionada à gestação.[61]
- A síndrome antifosfolípídica confirmada está associada a alto risco de tromboembolismo venoso recorrente após a supressão da anticoagulação.

doenças mieloproliferativas

- Incluem policitemia vera, trombocitose essencial, mielofibrose primária ou idiopática e leucemia mielogênica crônica.
- Entre 12% e 39% dos casos apresentam trombose.[62]
- São observados altos índices de trombose venosa abdominal.[63]
- A mutação JAK2V617F pode ser responsável pelo fenótipo protrombótico.[63]

síndrome nefrótica

- Alta incidência de estado hipercoagulável nos 6 primeiros meses após o diagnóstico.[65]
- Alta prevalência de trombose venosa renal.[66]
- A patogênese não está clara, mas provavelmente decorre de uma combinação de níveis alterados de proteínas de coagulação e fibrinolíticas, ativação plaquetária, hiperviscosidade, hiperlipidemia, hipoalbuminemia e terapia com corticosteroides ou diuréticos.[66]

Doença de Behçet

- Uma doença multissistêmica rara caracterizada por ulceração oral e genital recorrente com envolvimento ocular.
- O tromboembolismo venoso é uma complicação comum, afetando de 6% a 39% dos pacientes.[67]
- A patogênese é pouco compreendida.
- Foram observados marcadores elevados de geração de trombina e fibrinólise em todos os pacientes.[68]

coagulação intravascular disseminada

- Complicação de uma doença subjacente, como sepse, malignidade, trauma ou doença hepática.
- A patogênese complexa resulta em geração elevada de trombina decorrente da expressão elevada do fator tecidual, funcionamento prejudicado dos anticoagulantes naturais e fibrinólise acelerada.[70]
- Pode se complicar com sangramento ou trombose.

hemoglobinúria paroxística noturna

- O estado hipercoagulável ocorre em 50% dos pacientes com doença grave e causa morte em um terço deles.[71]
- A patogênese não é bem compreendida, mas acredita-se que esteja relacionada à hemólise e, possivelmente, à ativação direta das plaquetas pelo complemento.[72]

trombocitopenia induzida por heparina

- Causada pela formação de anticorpos contra o complexo formado entre a heparina e o fator plaquetário 4 (FP4).
- A ligação de anticorpos ao complexo heparina/FP4 resulta na ativação plaquetária, formação de micropartículas, consumo de plaquetas, trombocitopenia e um aumento subsequente da geração de trombina.[73]

- Deve-se suspeitar em pacientes que desenvolvem trombocitopenia ou nova trombose logo após o início da terapia com heparina.[74]
- O risco de trombocitopenia induzida por heparina é menor em pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (<0.1%) e aumenta para até 5% em pacientes pós-operatórios tratados com heparina não fracionada.[74] [75]

terapia com pílula contraceptiva oral contendo estrogênio/terapia de reposição hormonal (TRH)/modulador seletivo dos receptores estrogênicos

- Aumenta o risco de tromboembolismo venoso.[76] [77]
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso com uso de pílula contraceptiva oral em mulheres jovens sem história pessoal/familiar de trombose venosa permanece baixo.
- Pílulas contraceptivas orais e TRH podem levar a níveis reduzidos de proteína S, níveis aumentados de fatores VII e VIII, fibrinólise aumentada e resistência à proteína C ativada.[78] [80] [81] [82]
- Preparações de TRH transdérmicas podem estar associadas a um risco menor que as formulações por via oral.[76]
- A incidência de tromboembolismo venoso é maior nos 12 primeiros meses após o início da pílula contraceptiva oral ou TRH.[76]
- A terapia com modulador seletivo dos receptores estrogênicos (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno) aumenta os fatores VIII e IX e o fator de von Willebrand, e reduz os níveis de proteína C e antitrombina.[80] [81]
- O tamoxifeno e o raloxifeno estão associados a um risco duas a três vezes maior de evoluir para tromboembolismo venoso, especialmente, em pacientes com trombofilia hereditária subjacente, como fator V de Leiden.

quimioterapia

- A taxa global de tromboembolismo venoso para pacientes com quimioterapia para câncer é de 6%.
- Os esquemas que incorporam talidomida ou lenalidomida, além de dexametasona em alta dose, estão associados a uma maior incidência de tromboembolismo venoso (8% a 75% em pacientes com mieloma recém-diagnosticado) em comparação a 3%, quando talidomida ou lenalidomida são usadas como monoterapia.[83]
- A terapia com asparaginase resulta em um aumento de quase cinco vezes na taxa de tromboembolismo venoso em pacientes com leucemia linfoblástica aguda.[84]

cirurgia

- O risco de tromboembolismo venoso varia com o tipo de cirurgia e outros fatores de risco subjacentes.
- A prevalência é de 40% a 60% após cirurgia ortopédica de grande porte e de 15% a 40% após cirurgia geral.[54]
- Possivelmente devido ao estado protrombótico pós-operatório. O trauma cirúrgico pode resultar em exposição ao fator tecidual e subsequente ativação da coagulação.[85]

deficiência de antitrombina

- A prevalência é de 1 em 5000 em pessoas brancas.[16]
- As mutações genéticas podem provocar uma deficiência quantitativa ou defeito qualitativo na antitrombina (AT). Elas são observadas em até 3% da população branca e em 6% dos indivíduos do Sudeste Asiático com tromboembolismo venoso.[11] [12] [17]
- A deficiência grave de AT pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso em até 50 vezes.[18]

- A homozigotidade para um defeito na AT resulta em morte intrauterina.

deficiência de proteína C

- Fator de risco para trombose.
- Prevalência de 1 em 500 em pessoas brancas; maior prevalência em indivíduos do Sudeste Asiático.[12] [19]
- Está presente em até 5% da população branca e em até 8% dos indivíduos do Sudeste Asiático com tromboembolismo venoso.[11] [17] [20]
- A deficiência homozigota pode resultar em fenótipo grave com púrpura fulminante neonatal.[21]

deficiência de proteína S

- Prevalência de 1 em 1000 em pessoas brancas; maior prevalência em indivíduos do Sudeste Asiático.[11] [13] [20]
- A proteína S é um cofator necessário para a inativação dos fatores Va e VIIIa pela proteína C ativada.[4]
- Os pacientes com uma deficiência bem definida de proteína C têm um risco cinco a seis vezes maior de evoluir para tromboembolismo venoso dos que não têm.

deficiência de plasminogênio

- Inúmeros estudos sugerem que a frequência de deficiência de plasminogênio é maior que a esperada em pacientes com trombose venosa.[4]

Fracos

obesidade

- A patogênese é multifatorial e inclui fatores de coagulação elevados e fibrinólise prejudicada.
- Fator tecidual, fatores VII e VIII, e inibidor do ativador de plasminogênio 1 são todos elevados na obesidade, e podem contribuir para o estado protrombótico.[38] [39] Adipocitocinas também podem estar envolvidas.[40]
- A obesidade está associada ao aumento do risco do primeiro tromboembolismo venoso e de recorrência, com maior risco conferido pelo aumento do índice de massa corporal (IMC).[27] [41] [42]

tabagismo

- A hipercoagulabilidade pode ser decorrente da ativação da coagulação e dos níveis elevados de fibrinogênio e fatores VII, IX e X em fumantes em comparação a não fumantes.[45]
- Associado a baixo risco de tromboembolismo venoso, que desaparece com o abandono do hábito de fumar.[43] [44]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A incidência de tromboembolismo venoso é maior em pacientes com infecção por HIV que em controles pareados por idade e gênero.[69]
- O mecanismo que causa o estado protrombótico não é claro.

voos longos (>4 horas)

- O risco de tromboembolismo venoso em uma coorte de pessoas saudáveis em um voo ≥ 4 horas é de 1 em 6000.[86]
- A ativação da coagulação e fibrinólise com marcadores aumentados da geração de trombina foram observados em um subgrupo de voluntários saudáveis após um voo de 8 horas. Esses achados

sugerem que a hipercoagulabilidade adquirida no voo (e não a imobilização) contribui para o risco de tromboembolismo venoso.[86] [100]

- O risco de tromboembolismo venoso aumenta com a presença de fatores de risco adicionais.[86] [87] [88]

fibrinogênio elevado

- O nível de fibrinogênio total elevado está associado ao risco dobrado de tromboembolismo venoso.[29]
- A homozigotidade do gene do fibrinogênio FGG-H2 está associada a fraca predisposição genética ao tromboembolismo venoso.[30]

disfibrinogenemia

- Há um risco de trombose com disfibrinogenemia, uma doença hereditária rara associada a sangramento, mas complicada pela trombose em 21% dos pacientes.[22]

fator V de Leiden

- Mutação genética no fator de coagulação V que confere hipercoagulabilidade.
- Prevalência de até 6% em pessoas brancas; raro em outros grupos étnicos.[6] [8]
- Encontrado em 20% de pessoas brancas com tromboembolismo venoso.[23] Aproximadamente 90% dos pacientes com resistência à proteína C ativada apresentam fator V de Leiden.[4]
- O risco de tromboembolismo venoso é até sete vezes maior em heterozigotos e 80 vezes maior em homozigotos.[8]
- Mais de 75% dos portadores nunca evoluirão para tromboembolismo venoso.[24] No entanto, entre os portadores com história familiar de tromboembolismo venoso, aproximadamente 50% evoluirão para tromboembolismo venoso antes dos 65 anos de idade.[24]

mutação no gene da protrombina (G-20210-A)

- As pessoas portadoras da mutação apresentam níveis maiores de protrombina que o normal.
- Prevalência de até 2% em pessoas brancas, mas rara em outros grupos étnicos.[7] [25]
- Presente em até 6% dos pacientes que apresentam tromboembolismo venoso e em 18% daqueles com história familiar de tromboembolismo venoso.[7]
- O risco de tromboembolismo venoso é de duas a três vezes maior em heterozigotos.
- A heterozigotidade composta com o fator V de Leiden aumenta o risco de tromboembolismo venoso em 20 vezes.[26]

níveis elevados de fator VIII (>150 U/L)

- Aumentam o risco de tromboembolismo venoso em até cinco vezes.[31]
- A patogênese não está clara; pode ser decorrente de mutação genética.[4]
- Encontrados em aproximadamente 25% dos pacientes com tromboembolismo venoso.[32]
- O risco de tromboembolismo venoso aumenta em 10% para cada incremento de 10 U/litro no nível do fator VIII.[31] [32] [33]
- Fator de risco importante na população de negros (níveis >150 U/L aumentam o risco de tromboembolismo venoso em mais de 10 vezes).[15]
- Associados ao aumento do risco de tromboembolismo venoso recorrente.[33]

níveis elevados dos fatores IX ou XI

- Associados ao aumento de duas a três vezes no risco de tromboembolismo venoso.[34] [35]

- Causa subjacente desconhecida. No entanto, o fator IX aumenta com a idade e o uso de pílula contraceptiva oral combinada.

hiper-homocisteinemia

- Sua função na hipercoagulabilidade é controversa; talvez não predisponha ao tromboembolismo venoso.[36] [37]
- Pode ser congênita ou adquirida. Formas adquiridas são encontradas em pacientes com deficiência alimentar de folato ou de vitaminas B6 ou B12. A forma congênita é decorrente de uma mutação que resulta na ligação deficiente do folato e na atividade reduzida da metilenetetraidrofolato redutase.
- Possíveis mecanismos fisiopatológicos incluem ativação endotelial, proliferação de células musculares lisas, alterações na produção endotelial de óxido nítrico e alterações no metabolismo endotelial dos esteróis.[4]

doença falciforme

- Seu papel na produção do estado hipercoagulável é controverso.
- A doença falciforme causa níveis elevados de marcadores da geração da trombina, ativação anormal do sistema fibrinolítico, expressão elevada do fator tecidual e ativação plaquetária.[27]
- Foi sugerido que a doença falciforme está associada a taxas elevadas de embolia pulmonar, mas as taxas de trombose venosa profunda (TVP) são equivalentes aos controles pareados por idade.[28]

níveis elevados do inibidor de fibrinólise ativável por trombina (TAFI)

- Associados ao aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso inicial e recorrente.[101]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco para o estado hipercoagulável incluem uma história de tromboembolismo venoso não provocado, idade avançada, gestação/pós-parto, malignidade, estado inflamatório agudo, anticorpos antifosfolípídeo, doenças mieloproliferativas, síndrome nefrótica, doença de Behçet, coagulação intravascular disseminada, hemoglobinúria paroxística noturna, trombocitopenia induzida por heparina, pílula contraceptiva oral contendo estrogênio/terapia de reposição hormonal (TRH)/terapia com modulador seletivo do receptor estrogênicos, quimioterapia, cirurgia, deficiência de antitrombina, deficiência de proteínas C ou S, deficiência de plasminogênio.

inchaço da panturrilha (comum)

- Sugere TVP.
[Fig-1]

dor ou sensibilidade ao longo do sistema venoso profundo (comum)

- Sugere TVP.

dor torácica (comum)

- Sugere EP.

taquipneia (comum)

- Sugere EP.

dispneia (comum)

- Sugere EP.

hipotensão (comum)

- Sugere EP.

taquicardia (comum)

- Sugere EP.

Outros fatores de diagnóstico

história familiar de tromboembolismo venoso (comum)

- A história de tromboembolismo venoso em parentes de primeiro grau com o primeiro evento com pouca idade (<50 anos) pode sugerir trombofilia hereditária subjacente.^[3]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser avaliado em todos os pacientes. • Anemia inexplicada pode estar associada a malignidade oculta.^[50] • A elevação persistente inexplicada do volume de concentrado celular ou contagem leucocitária ou plaquetária pode sugerir doença mieloproliferativa.^[105] • Uma redução de 30% a 50% na contagem plaquetária em 5 a 10 dias após o início da heparina pode sugerir trombocitopenia induzida por heparina.^[102] A trombocitopenia é uma característica comum de coagulopatia intravascular disseminada (CIVD).^[70] 	anemia; volume de concentrado celular elevado; leucócitos elevados; contagem plaquetária elevada ou reduzida
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • Solicitado se houver suspeita de anemia hemolítica ou CIVD crônica, ou quando os índices do hemograma completo estiverem anormais. • As características de anemia hemolítica microangiopática incluem fragmentação de eritrócitos em associação com trombocitopenia. • Pancitopenia e macrócitos podem sugerir hemoglobinúria paroxística noturna. 	presença de fragmentação de eritrócitos, esferócitos, trombocitopenia, pancitopenia ou macrócitos sugerindo patologia subjacente; presença de eritrócitos nucleados, células falciformes e corpos de Howell-Jolly em anemia falciforme

Exame	Resultado
tempo de tromboplastina parcial ativada <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. • Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado usando uma tromboplastina sensível a anticoagulantes lúpicos pode sugerir um anticoagulante lúpico subjacente. • TTPa reduzido na descontinuação de anticoagulação foi associado a um aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso recorrente.[106] • A redução no TTPa reflete níveis elevados de fatores IX, VIII e XI. • O TTPa prolongado na presença de outras características pode sustentar um diagnóstico de CVID.[106] • Deve ser medido para estabelecer uma linha basal antes de iniciar a anticoagulação. • Encher o tubo de citrato a mais ou a menos pode causar resultados errôneos. 	reduzido ou prolongado
fibrinogênio <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. • O nível reduzido na presença de outras características sustenta um diagnóstico de CVID ou disfibrinogenemia.[22] [107] • O nível elevado está associado ao aumento de duas vezes no risco de tromboembolismo venoso.[77] 	o fibrinogênio elevado está associado ao estado protrombótico; o fibrinogênio reduzido pode indicar CVID subjacente ou disfibrinogenemia
tempo de protrombina <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. • Na presença de outras características de suporte (ou seja, tempo de tromboplastina parcial ativada, plaquetopenia, baixo fibrinogênio, dímero D elevado) e da doença subjacente associada ao seu desenvolvimento, o TP prolongado é indicativo de CVID.[107] • Pode ser raramente prolongado pela presença de um anticoagulante lúpico. • Deve ser medido para estabelecer uma linha basal antes de iniciar a anticoagulação. • Encher o tubo de citrato a mais ou a menos pode causar resultados errôneos. 	prolongado
dímero D <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser avaliado em casos de suspeita de estado hipercoagulável. O dímero D é elevado em associação com tromboembolismo venoso agudo (e não estabelece um estado hipercoagulável subjacente). • Marcador de fibrinólise; a elevação pode indicar ativação do sistema de coagulação. • Os níveis elevados estão associados a um aumento de mais de duas vezes no risco do primeiro tromboembolismo venoso.[108] • O dímero D normal no término de terapia de anticoagulação está associado a baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente.[91] [92] O dímero D elevado no término de terapia de anticoagulação prediz um aumento do risco de tromboembolismo venoso recorrente.[91] [92] • Pode ser útil como parte de um escore de risco clínico em mulheres para identificar as que podem beneficiar de anticoagulação prolongada, mas requer validação por outros estudos clínicos.[90] 	normal ou elevado

Exame	Resultado
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> Devem ser avaliados em casos de suspeita de estado hipercoagulável para investigar a possibilidade de síndrome nefrótica. Níveis reduzidos sugerem síndrome nefrótica. 	baixa na síndrome nefrótica
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Devem ser avaliados em casos de suspeita de estado hipercoagulável para investigar a possibilidade de síndrome nefrótica. Níveis elevados sugerem síndrome nefrótica. 	elevados na síndrome nefrótica
colesterol sérico <ul style="list-style-type: none"> Devem ser avaliados em casos de suspeita de estado hipercoagulável para investigar a possibilidade de síndrome nefrótica. Níveis elevados sugerem síndrome nefrótica. 	elevados na síndrome nefrótica
triglicerídeos séricos <ul style="list-style-type: none"> Devem ser avaliados em casos de suspeita de estado hipercoagulável para investigar a possibilidade de síndrome nefrótica. Níveis elevados sugerem síndrome nefrótica. 	elevados na síndrome nefrótica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
exame de trombofilia <ul style="list-style-type: none"> Pode ser considerado em pacientes com o primeiro tromboembolismo venoso em uma idade <50 anos, tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) ou recorrente, trombose ocorrendo em um local incomum, púrpura fulminante neonatal ou necrose da pele induzida por varfarina.^{[110] [111]} O exame em pacientes com história familiar de tromboembolismo venoso, principalmente em um parente de primeiro grau com pouca idade, também deve ser considerado. O exame básico inclui proteína C, atividade da antitrombina, proteína S livre, resistência à proteína C ativada e reação em cadeia da polimerase para mutação no gene da protrombina (G-20210-A). A resistência à proteína C ativada pode ser usada como um ensaio de rastreamento para o fator V de Leiden e, se detectada, genotipagem deve ser realizada.^[103] A resistência adquirida à proteína C ativada pode ser detectada em associação à gestação, terapia com estrogênio e níveis elevados de fator VIII.^[116] Deve ser evitado em crianças sem uma forte indicação clínica.^[3] Convém adiar até 4 a 6 semanas após o término de anticoagulação. 	positivo na trombofilia hereditária
reação em cadeia da polimerase para o fator V de Leiden <ul style="list-style-type: none"> A genotipagem só deve ser realizada em amostras que apresentam resistência à proteína C ativada reduzida identificada pelo exame de trombofilia ou onde exista uma história familiar de fator V de Leiden.^[103] 	positiva

Exame	Resultado
anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina <ul style="list-style-type: none"> Avaliados se houver suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome antifosfolipídica ou para investigar o TTPa prolongado. O exame anticoagulante lúpico deve incluir 2 exames com um TTPa sensível e tempo do veneno da víbora de Russel diluído. A prolongação do tempo do veneno da víbora de Russel diluído deve ser avaliado adicionalmente na presença de fosfolipídios para confirmar a presença de anticoagulantes lúpicos. Outros ensaios não são mais recomendados.[117] Até 20% dos pacientes com tromboembolismo venoso apresentam níveis altos de anticorpos anticardiolipina antes do evento.[60] O anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anticorpos antibeta-2-glicoproteína-1 devem ser testados. Dois exames positivos, confirmados com a repetição do exame depois de pelo menos 12 semanas, são necessários além dos critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome antifosfolipídica.[112] 	positiva
nível de homocisteína <ul style="list-style-type: none"> Ocasionalmente medido se houver suspeita de que o paciente esteja em risco de sofrer tromboembolismo venoso. Sua função na hipercoagulabilidade é controversa; talvez não predisponha a tromboembolismo venoso.[36] [37] Resultados anormais devem ser confirmados com a repetição do exame.[103] 	elevado
nível do fator VIII <ul style="list-style-type: none"> Medido ocasionalmente. É o marcador laboratorial mais importante de risco trombótico em pessoas negras.[15] Níveis >150 U/litro associados a um aumento do risco de até 10 vezes do primeiro tromboembolismo venoso e de seis vezes do tromboembolismo venoso recorrente.[31] [32] [33] O exame deve ser evitado na presença de trombose aguda.[103] 	elevado
reação em cadeia da polimerase para mutação JAK2 <ul style="list-style-type: none"> Considerado se houver suspeita de trombocitose policitemica inexplicada ou de trombose venosa esplâncica. Observada em >95% dos pacientes com policitemia vera e em até 60% dos pacientes com trombocitose essencial.[64] A trombose venosa esplâncica pode ser característica de apresentação de doença mieloproliferativa oculta, e até 59% dos pacientes terão a mutação JAK2 na apresentação.[63] [114] 	presente
citometria de fluxo para hemoglobinúria paroxística noturna <ul style="list-style-type: none"> Considerada em pacientes com pancitopenia e/ou anemia hemolítica. Investigação preferida para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna e medição do tamanho do clone.[72] A análise multicolorida permite a detecção de pequenos clones até um nível de 0.01%.[113] 	positiva

Exame	Resultado
exame de trombocitopenia induzida por heparina <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser evitado na ausência de características clínicas para sugerir um diagnóstico. • A probabilidade pré-teste deve ser avaliada usando o "escore 4T", que inclui: tempo até a queda na contagem plaquetária após o início da heparina, a alteração percentual na contagem plaquetária da linha basal até o nadir, presença/ausência de trombose e ausência de diagnóstico alternativo para trombocitopenia.[74] • Os ensaios de ativação plaquetária apresentam uma sensibilidade de 85%, que pode ser melhorada com o uso de plaquetas lavadas em laboratórios experientes. • Ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para imunoglobulina G (IgG) tem alta sensibilidade (80% a 100%), mas baixa especificidade. • Os resultados devem ser interpretados de acordo com o ensaio usado e a probabilidade clínica pré-teste.[115] 	presença de anticorpos
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Considerada em todos os pacientes com tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) para descartar malignidade oculta.[112] 	presença de nódulos no pulmão, derrame pleural ou anormalidade mediastinal podem sugerir malignidade subjacente oculta
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Considerada em pacientes com suspeita de malignidade. • Aumenta significativamente a detecção de malignidade oculta.[52] • É superior à ultrassonografia abdominal e marcadores tumorais na detecção de malignidade oculta. No entanto, o benefício na sobrevida com detecção precoce não foi demonstrado.[52] 	malignidade oculta
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Usada se não houver TC disponível para detectar qualquer malignidade oculta. 	malignidade oculta
marcadores tumorais <ul style="list-style-type: none"> • Podem ser usados como parte de uma estratégia ampla de rastreamento na detecção de malignidade oculta em pacientes com tromboembolismo venoso não provocado (idiopático). No entanto, os marcadores tumorais não são específicos e não são sensíveis aos tipos de câncer mais comumente associados ao tromboembolismo venoso.[112] • Incluem antígeno prostático específico, antígeno carcinoembrionário para câncer de cólon e retal, e CA 125 para câncer epitelial de ovário. 	detecção de malignidade oculta
coleta de urina de 24 horas para proteína ou amostra de urina para proporção proteína/creatinina urinária <ul style="list-style-type: none"> • Considerada em todos os pacientes com suspeita de síndrome nefrótica. • Proteinúria >3.5 g/dL necessária para diagnóstico de síndrome nefrótica.[65] 	proteinúria na síndrome nefrótica

Abordagem passo a passo do tratamento

A maioria dos pacientes é assintomática (ou seja, sem tromboembolismo venoso) e, assim, não precisa de tratamento específico. A trombopprofilaxia deve ser considerada para todos os pacientes que possam estar em risco de tromboembolismo venoso na presença de fatores de risco adicionais (por exemplo, hospitalização, cirurgia, gravidez ou malignidade).

Pacientes com risco de tromboembolismo venoso

Pacientes sem risco de sangramento

- Os pacientes devem receber profilaxia farmacológica, conforme apropriado.
- Heparina é geralmente usada - tanto a heparina não fracionada (HNF) quanto a heparina de baixo peso molecular (HBPM). A HBPM tem propriedades farmacocinéticas superiores às da HNF.
- Fondaparinux, dabigatran, apixabana, rivaroxabana, aspirina ou varfarina (um antagonista da vitamina K) também são usados.
- A duração da terapia e o agente de preferência usado devem ser personalizados quanto aos fatores de risco e o risco subjacente de tromboembolismo venoso.

Pacientes com alto risco de sangramento

- Esses pacientes devem receber métodos mecânicos de profilaxia, incluindo meias de compressão graduada (MCG) e o uso de dispositivos de compressão pneumática intermitente (CPI).^[100]
- Um dispositivo de tamanho certo deve ser selecionado e aplicado da forma correta; se usado em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo a cada dia (por exemplo, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando). Os dispositivos não devem impedir a deambulação.
- Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

Os estados hipercoaguláveis devem ser incorporados às ferramentas de avaliação de risco para trombopprofilaxia. [\[Department of Health \(UK\): risk assessment for venous thromboembolism \(VTE\)\]](#)

Internação

A trombopprofilaxia deve ser considerada em todos os pacientes considerados com risco de tromboembolismo venoso quando internados com afecção clínica aguda (movimento prejudicado) e antes ou depois de cirurgia de grande porte.^{[100] [120]} Na maioria dos casos, a terapia deve continuar até a alta. Pode ser apropriado descontinuar os medicamentos que possam contribuir para o estado hipercoagulável subjacente (por exemplo, terapia com estrogênio, pílula contraceptiva oral, talidomida ou seus derivados).

Cirurgia

As recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido e/ou da American College of Chest Physicians (ACCP) incluem:^{[121] [120] [122]}

- Cirurgia geral com baixo risco de tromboembolismo venoso sem fatores adicionais de risco: mobilização precoce e frequente e ausência de trombopprofilaxia
- Cirurgia geral com risco moderado de tromboembolismo venoso: manter trombopprofilaxia farmacológica até a alta

- Cirurgia geral com alto risco de tromboembolismo venoso: trombopprofilaxia farmacológica e mecânica, mantida até a alta
- Cirurgia ginecológica ou urológica com baixo risco de tromboembolismo venoso (ou cirurgia laparoscópica) sem fatores de risco adicionais: mobilização precoce e frequente; ausência de trombopprofilaxia
- Cirurgia de grande porte ginecológica ou urológica com alto risco de tromboembolismo venoso: HBPM ou HNF e/ou profilaxia mecânica, iniciada pouco antes da cirurgia e usada continuamente enquanto o paciente não está deambulando
- Artroplastia total de quadril, artroplastia total do joelho: profilaxia mecânica desde a internação deve ser oferecida e trombopprofilaxia farmacológica de 1 a 12 horas no pós-operatório
- Cirurgia de fratura do quadril: profilaxia mecânica e HBPM ou HNF devem ser oferecidas na internação. Profilaxia farmacológica deve ser descontinuada 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 6 a 12 horas no pós-operatório
- Trauma maior ou lesão na medula espinhal: trombopprofilaxia mecânica e farmacológica durante a internação e reabilitação do paciente hospitalizado se os movimentos estiverem comprometidos.

Câncer ou malignidade

A trombopprofilaxia para pacientes ambulatoriais com câncer permanece controversa e não é recomendada.^[123] A American Society of Clinical Oncology sugere que pacientes com mieloma múltiplo recebendo talidomida ou seus derivados, com quimioterapia ou dexametasona, podem se beneficiar da HBPM ou aspirina em baixas doses concomitantes.^{[124] [125]} A HBPM profilática ou aspirina deve ser administrada durante a terapia com talidomida (ou derivados). O International Myeloma Working Group propõe trombopprofilaxia baseada na avaliação de fatores de risco para pacientes individuais e sugere monoterapia com aspirina para pacientes com baixo risco, reservando HBPM ou varfarina para pacientes com 2 ou mais fatores de risco.^[83] A trombopprofilaxia é recomendada para pacientes com câncer ativo durante períodos de hospitalização.^[124] A trombopprofilaxia deve ser administrada por 7 a 10 dias, após cirurgia de grande porte por câncer, com consideração de profilaxia estendida por até 4 semanas após cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte.^[124]

Gestação e após parto cesáreo

O manejo ideal de gestantes assintomáticas com trombofilia permanece um tema para debate. Ainda que haja um aumento sinérgico no risco de tromboembolismo venoso associado à trombofilia hereditária e gestação, o risco absoluto permanece baixo com fator V de Leiden heterozigoto, deficiência de proteína C ou mutação no gene da protrombina.

O risco de tromboembolismo venoso é maior em mulheres assintomáticas com deficiência de antitrombina tipo I e homozigotidade ou heterozigotidade composta para o fator V de Leiden ou mutação no gene da protrombina. A American College of Chest Physicians (ACCP), a Royal College of Obstetricians and Gynaecologists e a Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) recomendam que gestantes assintomáticas com deficiência de antitrombina recebam trombopprofilaxia farmacológica durante a gestação e por 4 a 6 semanas pós-parto.^{[54] [104] [126]} Eles recomendam uma avaliação de risco individual para mulheres assintomáticas com outra trombofilia hereditária, com vigilância clínica anteparto ou trombopprofilaxia química (com HBPM ou HNF) e trombopprofilaxia pós-parto.

Para mulheres com síndrome antifosfolípídica com história de abortamento habitual ou perda de gravidez tardia, mas sem tromboembolismo venoso ou trombose arterial prévios, heparina profilática ou HBPM em associação com aspirina são recomendadas durante a gestação.

Para mulheres consideradas de baixo risco para tromboembolismo venoso após parto cesáreo, a mobilização precoce e frequente é recomendada, sem trombopprofilaxia. Para mulheres consideradas de risco moderado para tromboembolismo venoso após cesariana devido à presença de pelo menos um fator de risco em associação com gravidez e parto cesáreo, o ACCP recomenda trombopprofilaxia farmacológica (HBPM ou HNF profiláticas) ou profilaxia mecânica (MCG ou CPI) enquanto hospitalizadas após o parto.[54] Em pacientes selecionadas com fatores de risco persistentes, deve ser considerada a trombopprofilaxia farmacológica durante 4 a 6 semanas após a alta.

Para mulheres com vários fatores de risco adicionais para tromboembolismo que realizarão parto cesáreo e são consideradas de alto risco para tromboembolismo venoso, o ACCP recomenda que uma profilaxia farmacológica seja combinada ao uso de MCG e/ou CPI.[54]

No Reino Unido, as orientações do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recomendam que:[104]

- Todas as mulheres sejam avaliadas quanto ao risco de tromboembolismo venoso no período pré-natal
- Mulheres com quatro ou mais fatores de risco de tromboembolismo venoso recebam trombopprofilaxia farmacológica durante a gravidez e nas 6 semanas pós-parto
- Mulheres com três fatores de risco recebam trombopprofilaxia farmacológica a partir da 28ª semana e nas 6 semanas pós-parto
- Mulheres internadas no período pré-natal mas sem sangramento/risco de trabalho de parto recebam trombopprofilaxia farmacológica durante a internação
- Mulheres sujeitas a um parto cesáreo de emergência, um parto cesáreo planejado e com um fator de risco de tromboembolismo venoso adicional ou um parto vaginal e dois fatores de risco de tromboembolismo venoso adicionais recebam trombopprofilaxia farmacológica por pelo menos 10 dias, com extensão para 6 semanas em pacientes com fatores de risco persistentes
- Mulheres com internação pós-parto prolongada e aquelas que são internadas novamente no período pós-parto também recebam trombopprofilaxia farmacológica.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
não gestantes com afecção clínica		
■	sem câncer: risco de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo	1a heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux

Agudo		(resumo)	
■	sem câncer: risco de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
■	com câncer: ambulatoriais recebendo talidomida ou seus derivados	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou aspirina
■	com câncer: hospitalizado sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)
■	com câncer: hospitalizado com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
não gestantes submetidas a cirurgia geral			
■	risco moderado de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux
■	risco moderado de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
■	alto risco de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux e trombopprofilaxia mecânica
■	alto risco de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
não gestantes submetidas a cirurgia ginecológica ou urológica de grande porte			
■	sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e/ou compressão pneumática intermitente
■	com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
não gestantes submetidas a cirurgia ortopédica			

Agudo		(resumo)	
■	artroplastia total do quadril ou joelho sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF), fondaparinux, dabigatрана, apixabana, rivaroxabana, aspirina ou varfarina
■	artroplastia total do quadril ou joelho com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
■	cirurgia de fratura de quadril sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux
■	cirurgia de fratura de quadril com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
■	lesão na medula espinhal sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
■	lesão na medula espinhal com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
não gestantes com trauma maior			
■	sem risco de sangramento excessivo	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
■	com risco de sangramento excessivo	1a	trombopprofilaxia mecânica
gestante			
■	com deficiência de antitrombina	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)
■	com trombofilia hereditária excluindo deficiência de antitrombina	1a	vigilância clínica ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)
■	com síndrome antifosfolipídica	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e aspirina
■	após parto cesáreo com um fator de risco adicional para tromboembolismo venoso	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) ou trombopprofilaxia mecânica
■	após parto cesáreo com vários fatores de risco para tromboembolismo venoso	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e trombopprofilaxia mecânica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

não gestantes com afecção clínica

- sem câncer: risco de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

» heparina

OU

» fondaparinux

» Pacientes hospitalizados com afecção clínica aguda ou em cuidados intensivos devem ser avaliados quanto ao risco de tromboembolismo venoso; se apresentarem um ou mais fatores de risco adicionais, eles deverão receber trombopprofilaxia até a alta.^{[100] [121]}

» Os pacientes que não apresentam risco de sangramento devem receber profilaxia farmacológica.

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

- sem câncer: risco de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo

1a

trombopprofilaxia mecânica

Opções primárias

» meias de compressão graduada -e/ou-

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes hospitalizados com afecção clínica aguda ou em cuidados intensivos devem ser avaliados quanto ao risco de tromboembolismo

Agudo

■ com câncer: ambulatoriais recebendo talidomida ou seus derivados

1a

venoso; se apresentarem um ou mais fatores de risco adicionais, eles deverão receber trombotoprofilaxia enquanto estiverem no hospital.[100] [121]

» Os pacientes com alto risco de sangramento devem receber métodos mecânicos de profilaxia. Estes incluem meias de compressão graduada e o uso de dispositivos de compressão pneumática intermitente.[100]

» Se usados em longo prazo, esses dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombotoprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou aspirina

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

» aspirina

» A trombotoprofilaxia para pacientes ambulatoriais com câncer permanece controversa e não é recomendada.[123]

» Pacientes com mieloma múltiplo recebendo talidomida ou seus derivados, como quimioterapia ou dexametasona, podem se beneficiar de HBPM ou aspirina em baixas doses concomitantes.[124] [125] Deve-se administrar HBPM profilática ou aspirina durante o tratamento com talidomida (ou derivados).

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ com câncer: hospitalizado sem risco de sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)

Opções primárias

» enoxaparina

OU

Agudo

■ com câncer:
hospitalizado com
risco de sangramento
excessivo

1a

» dalteparina

OU

» heparina

» A trombo profilaxia (HBPM ou HNF) deve ser administrada por 7 a 10 dias após cirurgia de câncer de grande porte, com consideração de trombo profilaxia estendida por até 28 dias de pós-operatório após cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte.[124]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

trombo profilaxia mecânica**Opções primárias**

» meias de compressão graduada

-e/ou-

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber trombo profilaxia mecânica durante períodos de hospitalização (até 28 dias após alta).[100]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombo profilaxia farmacológica deve ser considerada.

não gestantes submetidas a cirurgia geral

■ risco moderado de
tromboembolismo
venoso sem risco de
sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

Agudo

■ **risco moderado de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo**

1a

» heparina

OU

» fondaparinux

» Pacientes de baixo risco não precisam de trombopprofilaxia, uma vez que a mobilização rápida e frequente é suficiente.

» Pacientes submetidos a cirurgia geral com risco moderado de tromboembolismo venoso devem receber trombopprofilaxia.[120]

» Pacientes sem risco de sangramento devem receber profilaxia farmacológica.[120]

» A terapia deve continuar até a alta.

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**» meias de compressão graduada
-e/ou-

OU

» dispositivo de compressão pneumática
intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento recebem profilaxia mecânica.[120]

» Se usados em longo prazo, esses dispositivos devem ser removidos por um curto período todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou no banho.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

» A terapia deve ser considerada até a alta.

1a

■ **alto risco de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo**

heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux e trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**» enoxaparina
-ou-

Agudo

■ **alto risco de tromboembolismo venoso com risco de sangramento excessivo**

1a

» dalteparina
-ou-
» heparina
-ou-
» fondaparinux

--E--

» meias de compressão graduada
-e/ou-
» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso sem risco de sangramento excessivo submetidos a cirurgia geral devem receber trombopprofilaxia farmacológica (HBPM, HNF ou fondaparinux) e trombopprofilaxia mecânica.[120] [121]

» A terapia deve continuar até a alta.

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**

» meias de compressão graduada
-e/ou-
» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber trombopprofilaxia mecânica.[120] [121]

» A terapia deve continuar até a alta.

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

não gestantes submetidas a cirurgia ginecológica ou urológica de grande porte

■ **sem risco de sangramento excessivo**

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e/ou compressão pneumática intermitente

Opções primárias

Agudo

■ com risco de sangramento excessivo

1a

» enoxaparina

-ou-

» dalteparina

-ou-

» heparina

--E/OU--

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes submetidas a cirurgia ginecológica ou urológica devem receber HBPM ou HNF e/ou profilaxia mecânica, iniciada pouco antes da cirurgia e usada continuamente enquanto o paciente não está deambulando.[120] [121]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**

» meias de compressão graduada

-e/ou-

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber trombopprofilaxia mecânica, iniciada pouco antes da cirurgia e usada continuamente enquanto o paciente ainda não está deambulando.[120] [121]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

não gestantes submetidas a cirurgia ortopédica

■ artroplastia total do quadril ou joelho sem risco de sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF), fondaparinux, dabigatрана, apixabana, rivaroxabana, aspirina ou varfarina

Opções primárias

» enoxaparina

OU

Agudo

» dalteparina

OU

» fondaparinux

OU

» dabigatrana

OU

» apixabana

OU

» rivaroxabana

OU

» aspirina

OU

» varfarina

» Pacientes submetidos a artroplastia total do quadril ou joelho devem receber HBPM, HNF, fondaparinux, dabigatrana, apixabana, rivaroxabana, aspirina ou varfarina com um alvo de razão normalizada internacional (INR) de 2.5 e continuando por 10 a 35 dias após a cirurgia.[121] [122] Rivaroxabana e dabigatrana são novos anticoagulantes orais, autorizados e aprovados pelo NICE para uso após artroplastia do quadril e joelho no Reino Unido.

» A HBPM deve ser iniciada antes da cirurgia.

» Deve-se administrar fondaparinux 6 a 8 horas após a cirurgia ou no dia seguinte.

» A dabigatrana deve ser iniciada 1 a 4 horas no pós-operatório. Um esquema terapêutico de dose reduzida é recomendado para pacientes com comprometimento renal moderado, com mais de 75 anos e para aqueles que estão recebendo amiodarona. Não é recomendado em pacientes com valvas cardíacas protéticas mecânicas.

» Deve-se administrar apixabana a partir de 12 a 24 horas no pós-operatório, desde que a hemostasia seja estabelecida.

Agudo

■ artroplastia total do quadril ou joelho com risco de sangramento excessivo

1a

» Deve-se administrar rivaroxabana a partir de 6 a 10 horas no pós-operatório, desde que a hemostasia seja estabelecida.

» Deve-se administrar varfarina no pós-operatório.

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens. Não se recomenda o uso de aspirina em todos os países.

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**

» meias de compressão graduada -e/ou-

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber trombopprofilaxia mecânica, iniciada pouco antes da cirurgia e continuada por 10 a 35 dias após a cirurgia.[121] [122]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

■ cirurgia de fratura de quadril sem risco de sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux**Opções primárias**

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

» heparina

OU

» fondaparinux

» Pacientes submetidos à cirurgia de fratura de quadril devem receber HBPM, HNF

Agudo

■ **cirurgia de fratura de quadril com risco de sangramento excessivo**

1a

ou fondaparinux por até 35 dias após a cirurgia.[121] [122]

» Se for previsto algum atraso na cirurgia, HBPM ou HNF devem ser iniciadas no pré-operatório.

» O fondaparinux deve ser iniciado 6 a 8 horas após a cirurgia ou no dia seguinte.

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

tromboprolifaxia mecânica

Opções primárias

» meias de compressão graduada

-e/ou-

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber tromboprolifaxia mecânica, iniciada pouco antes da cirurgia e continuada por 10 a 35 dias após a cirurgia.[122]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, tromboprolifaxia farmacológica deve ser considerada.

■ **lesão na medula espinhal sem risco de sangramento excessivo**

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM)

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

» Pacientes internados com lesão na medula espinhal devem receber HBPM durante a internação e reabilitação do paciente hospitalizado, se os movimentos estiverem comprometidos.[120] [121]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Agudo

- lesão na medula espinhal com risco de sangramento excessivo

1a

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**

- » meias de compressão graduada -e/ou-
- » dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber trombopprofilaxia mecânica durante a internação e reabilitação do paciente hospitalizado, se os movimentos estiverem comprometidos.[120]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, trombopprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

não gestantes com trauma maior

- sem risco de sangramento excessivo

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM)**Opções primárias**

- » enoxaparina

OU

- » dalteparina

OU

- » varfarina

» Pacientes internados com trauma maior devem receber HBPM durante a internação e reabilitação do paciente hospitalizado, se os movimentos estiverem comprometidos.[120] [121]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

- com risco de sangramento excessivo

1a

trombopprofilaxia mecânica**Opções primárias**

- » meias de compressão graduada -e/ou-

Agudo

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Pacientes com alto risco de sangramento devem receber tromboprofilaxia mecânica durante a internação e reabilitação do paciente hospitalizado, se os movimentos estiverem comprometidos.[120]

» Se usados em longo prazo, os dispositivos devem ser removidos por um curto período de tempo todos os dias, enquanto o paciente estiver se movimentando ou se banhando.

» Se o risco de sangramento diminuir, tromboprofilaxia farmacológica deve ser considerada.

gestante

■ com deficiência de antitrombina

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

» heparina

» Uma avaliação de risco individual é recomendada para gestantes assintomáticas com trombofilia hereditária, com vigilância clínica anteparto ou tromboprofilaxia farmacológica (HBPM ou HNF) e tromboprofilaxia pós-parto por 4 a 6 semanas.[54]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ com trombofilia hereditária excluindo deficiência de antitrombina

1a

vigilância clínica ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)

Opções primárias

» enoxaparina

OU

Agudo

» dalteparina

OU

» heparina

» Uma avaliação de risco individual é recomendada para mulheres assintomáticas com outra trombofilia hereditária, com vigilância clínica anteparto ou trombopprofilaxia farmacológica (HBPM ou HNF) e trombopprofilaxia pós-parto por 4 a 6 semanas.[54]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ com síndrome antifosfolipídica

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e aspirina

Opções primárias

» enoxaparina

-ou-

» dalteparina

-ou-

» heparina

--E--

» aspirina

» Para mulheres com síndrome antifosfolipídica com história de abortamento habitual ou perda de gravidez tardia, mas sem tromboembolismo venoso ou trombose arterial prévios, recomenda-se HBPM profilática ou HNF em associação com aspirina durante a gestação.[54]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ após parto cesáreo com um fator de risco adicional para tromboembolismo venoso

1a

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) ou trombopprofilaxia mecânica

Opções primárias

» enoxaparina

OU

» dalteparina

OU

Agudo

■ após parto cesáreo com vários fatores de risco para tromboembolismo venoso

1a

» heparina

OU

» meias de compressão graduada

OU

» dispositivo de compressão pneumática intermitente

» Para mulheres consideradas de baixo risco para tromboembolismo venoso após parto cesáreo, a mobilização precoce e frequente é recomendada, sem tromboprevenção.

» Para mulheres consideradas com aumento do risco para tromboembolismo venoso devido à presença de um fator de risco em associação com gravidez e parto cesáreo, recomenda-se que se use a tromboprevenção farmacológica (HBPM ou HNF) ou a profilaxia mecânica durante a hospitalização após o parto.[54]

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) e tromboprevenção mecânica

Opções primárias

» enoxaparina

-ou-

» dalteparina

-ou-

» heparina

--E--

» meias de compressão graduada

-e/ou-

» dispositivos de compressão pneumática intermitente

» Para mulheres com vários fatores de risco adicionais para tromboembolismo que serão submetidas a parto cesáreo e são consideradas de alto risco para tromboembolismo venoso, recomenda-se profilaxia farmacológica combinada ao uso de meias de compressão graduada e/ou compressão pneumática intermitente durante a hospitalização após o parto.[54]

Agudo

» A dose varia de acordo com a indicação; consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Recomendações

Monitoramento

Depende da condição subjacente e se o paciente está em tratamento para tromboembolismo venoso. A trombofilia assintomática não requer monitoramento de rotina.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados sobre os fatores que podem contribuir para o estado hipercoagulável. A modificação do estilo de vida, como o abandono do hábito de fumar e perda de peso, em caso de sobrepeso, deve ser incentivada. Os pacientes devem ser informados sobre tromboprevenção em situações de alto risco, como após uma cirurgia de grande porte, hospitalização para afecção clínica aguda, imobilização, molde de gesso para fraturas e voos longos (>4 horas). Evitar pílulas contraceptivas orais combinadas, terapia de reposição hormonal (TRH) e moduladores seletivos dos receptores estrogênicos é aconselhável em pacientes com história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso.[3]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
trombose venosa profunda	longo prazo	média
<p>A incidência depende do estado hipercoagulável subjacente e características do paciente (por exemplo, idade e fatores de risco adicionais, como cirurgia/hospitalização).</p> <p>Em adultos com mais de 40 anos, a incidência de tromboembolismo venoso é de 1 em 1000 por ano, aumentando para até 1 em 100 por ano em adultos com mais de 80 anos de idade.[95] [97]</p> <p>Até 80% das tromboembolias venosas profundas (TVP) podem ser subclínicas.[129]</p> <p>A prevenção é por modificações gerais do estilo de vida e tromboprevenção durante os períodos de aumento do risco de tromboembolismo venoso.[54] [Fig-1]</p>		
embolia pulmonar	longo prazo	média
<p>A incidência depende do estado hipercoagulável subjacente e características do paciente (por exemplo, idade e fatores de risco adicionais, como cirurgia/hospitalização).</p> <p>Em adultos com mais de 40 anos, a incidência de tromboembolismo venoso é de 1 em 1000 por ano, aumentando para até 1 em 100 por ano em adultos com mais de 80 anos de idade.[95] [97]</p> <p>A prevenção é por modificações gerais do estilo de vida e tromboprevenção durante os períodos de aumento do risco de tromboembolismo venoso.[54]</p>		

Prognóstico

O prognóstico depende da causa subjacente do estado hipercoagulável e a presença de história de tromboembolismo venoso.

Estado hipercoagulável assintomático

A perspectiva nesses pacientes é determinada pelo tipo de trombofilia e problemas clínicos coexistentes. A trombopprofilaxia durante períodos de alto risco pode reduzir a probabilidade de tromboembolismo venoso e complicações subsequentes.

Estado hipercoagulável sintomático

Os pacientes que desenvolvem tromboembolismo venoso no quadro de fator de risco cirúrgico geralmente apresentam um prognóstico favorável, com baixa taxa de recorrência no final do tratamento. Os que apresentam tromboembolismo venoso não provocado (idiopático) apresentam risco maior de recorrência.

O câncer aumenta o risco de morte após o tromboembolismo venoso, e o tromboembolismo venoso é a principal causa de morte em pacientes ambulatoriais com câncer.[127] [128] Pacientes com malignidade oculta no diagnóstico de tromboembolismo venoso também apresentam desfechos desfavoráveis, com taxas elevadas de recorrência de tromboembolismo venoso, sangramento e morte em 3 meses de terapia.[50]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2010

Internacional

Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection

Publicado por: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Última publicação em:
2009

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

Publicado por: Journal of Thrombosis and Haemostasis

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Greentop guideline 37a

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2015

Europa

Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Guidelines on oral anticoagulation with warfarin: fourth edition

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2011

EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2010

Venous thromboembolism and cancer

Publicado por: Italian Association of Medical Oncology

Última publicação em:
2006

Internacional

Guidelines for the prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma

Publicado por: International Myeloma Foundation

Última publicação em:
2010

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2015

Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

América do Norte

Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Venous thromboembolism prophylaxis

Publicado por: Institute for Clinical Systems Improvement

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [Department of Health \(UK\): risk assessment for venous thromboembolism \(VTE\)](#) (*external link*)

Artigos principais

- Baglin T, Gray E, Greaves M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010;149:209-220. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med. 2003;138:128-134. [Resumo](#)
- American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012;141(suppl 2):e1S-e801S. [Texto completo](#)
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(suppl 2):e195S-226S. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. J Clin Pathol. 1990;43:703-709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Kitchens CS. Concept of hypercoagulability: a review of its development, clinical application, and recent development. Semin Thromb Hemost. 1985;11:293-315. [Resumo](#)
3. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010;149:209-220. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med. 2003;138:128-134. [Resumo](#)
5. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. Obstet Gynecol. 2008;112:320-324. [Resumo](#)
6. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med. 1995;332:912-917. [Resumo](#)
7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88:3698-3703. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet. 1995;346:1133-1134. [Resumo](#)

9. Dilley A, Austin H, Hooper WC, et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction and control subjects. *J Lab Clin Med.* 1998;132:452-455. [Resumo](#)
10. Dowling NF, Austin H, Dilley A, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:80-87. [Resumo](#)
11. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109:369-384. [Resumo](#)
12. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004;2:528-530. [Resumo](#)
13. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, et al. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita study. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1012-1013. [Resumo](#)
14. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Res.* 1997;87:377-385. [Resumo](#)
15. Patel RK, Ford E, Thumpston J, et al. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost.* 2003;90:835-838. [Resumo](#)
16. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994;87:106-112. [Resumo](#)
17. Miyata T, Kimura R, Kobura Y, et al. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol.* 2006;83:217-223. [Resumo](#)
18. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610-9. [Resumo](#)
19. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995;73:87-93. [Resumo](#)
20. Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T, et al. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:95-99. [Resumo](#)
21. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med.* 1984;310:559-562. [Resumo](#)
22. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008;14:1151-1158. [Resumo](#)
23. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995 Mar 15;85(6):1504-8. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

24. Lensen R, Rosendaal F, Vandenbroucke J, et al. Factor V Leiden: the venous thrombotic risk in thrombophilic families. *Br J Haematol*. 2000;110:939-945. [Resumo](#)
25. Rees DC, Chapman NH, Webster MT, et al. Born to clot: the European burden. *Br J Haematol*. 1999;105:564-566. [Resumo](#)
26. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al; Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism - pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb Haemost*. 2001;86:809-816. [Erratum in: *Thromb Haemost*. 2001;86:1598.] [Resumo](#)
27. Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: a new approach to an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;91-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med*. 2006;119:897.e7-e11. [Resumo](#)
29. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2677-2678. [Resumo](#)
30. Uitte de Willige S, de Visser MC, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels. *Blood*. 2005;106:4176-4183. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:152-155. [Resumo](#)
32. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2000;83:5-9. [Resumo](#)
33. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457-462. [Resumo](#)
34. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2000;95:3678-3682. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Meijers JCM, Tekelenberg WL, Bouma BM, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000;342:696-701. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3:292-299. [Resumo](#)
37. Bezemer ID, Doggen CJM, Vos HL, et al. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:497-501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Cigloni M, Targer G, Bergamo Andreis IA, et al. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:368-374. [Texto completo](#) [Resumo](#)

39. Luskukoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1039-1049. [Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:e151.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor for venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118:978-980. [Resumo](#)
42. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168:1678-1683. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008;83:97-102. [Resumo](#)
44. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1297-1303. [Resumo](#)
45. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, et al. Activation of the coagulation pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost.* 1998;79:549-553. [Resumo](#)
46. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or post-partum: a 30 year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143:697-706. [Resumo](#)
47. Blomback M, Konkole BA, Manco-Johnson MJ, et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):855-8. [Resumo](#)
48. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1302-1309. [Resumo](#)
49. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-1248. [Resumo](#)
50. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2008;6:251-255. [Resumo](#)
51. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, et al. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30:67-78. [Resumo](#)
52. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008;149:323-333. [Resumo](#)
53. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005;165:1782-1787. [Resumo](#)

54. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2_suppl):e691S-e736S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost. 2005;94:750-759. [Resumo](#)
56. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. J Thromb Haemost. 2004;2:2156-2161. [Resumo](#)
57. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost. 2001 Mar;85(3):430-4. [Resumo](#)
59. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:321-325. [Resumo](#)
60. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med. 1992;117:997-1002. [Resumo](#)
61. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):275-90. [Resumo](#)
63. Hexner EO. JAK2 V617F: implications for thrombosis in myeloproliferative diseases. Curr Opin Hematol. 2007;14:450-454. [Resumo](#)
64. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2452-66. [Resumo](#)
65. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation. 2008;117:224-230. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. Thromb Res. 2006;118:397-407. [Resumo](#)
67. Houman MH, Ben Gourbel I, Ben Salah IK, et al. Deep vein thrombosis in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2001;19(suppl 24):S48-S50. [Resumo](#)

68. Espinosa G, Font J, Tassies D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med.* 2002;112:37-43. [Resumo](#)
69. Fultz SL, McGinnis KA, Skanderson M, et al. Association of venous thromboembolism with human immunodeficiency virus and mortality in veterans. *Am J Med.* 2004;116:420-423. [Resumo](#)
70. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33. [Resumo](#)
71. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *New Engl J Med.* 1995;333:1253-1259. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2007;137:181-192. [Resumo](#)
73. Warkentin T, Hayward CP, Boshkov LK, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 1994;84:3691-3699. [Resumo](#)
74. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl 2):e495S-e530S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Jang, IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005;111:2671-2683. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1371-1380. [Resumo](#)
77. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev.* 1999;20:418-434. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1527-1535. [Resumo](#)
79. Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and the risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost.* 2005;94:17-25. [Resumo](#)
80. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, et al. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res.* 2005;116:1-13. [Resumo](#)

81. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, et al. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res.* 2007;120:371-379. [Resumo](#)
82. van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, et al. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost.* 2000;83:29-34. [Resumo](#)
83. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22:414-423. [Resumo](#)
84. De Stefano V, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1985-1992. [Resumo](#)
85. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemost.* 1999;82:902-906. [Resumo](#)
86. World Health Organization. WHO research into global hazards of travel (WRIGHT) project. Final report of phase 1. 2007. <http://www.who.int/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
87. Arya R, Barnes JA, Hossain U, et al. Long-haul flights and the risk of venous thrombosis: a significant risk only when additional risk factors present. *Br J Haematol.* 2002;116:653-654. [Resumo](#)
88. Cannegieter SC, Doggen SJM, van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3:e307. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, et al. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood.* 1995;85:3144-3149. [Resumo](#)
90. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417-426. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290:1071-1074. [Resumo](#)
92. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002;87:7-12. [Resumo](#)
93. Besser M, Baglin C, Luddington R, et al. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1720-1725. [Resumo](#)
94. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, et al. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1327-1333. [Resumo](#)

95. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-593. [Resumo](#)
96. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251-1257. [Resumo](#)
97. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991 May;151(5):933-8. [Resumo](#)
98. American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST.* 2012;141(suppl 2):e1S-e801S. [Texto completo](#)
99. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002;4:465-473. [Resumo](#)
100. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl 2):e195S-226S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Eichinger S, Schönauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood.* 2004;103:3773-3776. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008;143:321-335. [Resumo](#)
103. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;127-135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Greentop guideline 37a. April 2015. <http://www.rcog.org.uk/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
105. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007;110:1092-1097. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, et al. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol.* 2006;134:227-232. [Resumo](#)
107. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5:604-606. [Resumo](#)
108. Andreescu AC, Cushman M, Rosendaal FR. D-dimer as a risk factor for deep vein thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost.* 2002;87:47-51. [Resumo](#)

109. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;153:523-531. [Resumo](#)
110. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al. American College of Medical Genetics Consensus Statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med.* 2001;3:139-148. [Resumo](#)
111. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, et al. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1304-1318. [Resumo](#)
112. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:785-793. [Resumo](#)
113. Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72:291-298. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology.* 2006 Jun;130(7):2031-8. [Resumo](#)
115. Watson H, Davidson S, Keeling D; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol.* 2012;159:528-540. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Clark P, Walker ID. The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol.* 2001;115:767-773. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-1740. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Lochhead P, Miedzybrodzka Z. The essential role of genetic counseling in inherited thrombophilia. *Semin Hematol.* 2007;44:126-129. [Resumo](#)
119. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ.* 1996;313:1127-1130. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl 2):e227S-277S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital. Clinical guideline 92. June 2015. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
122. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(suppl 2):e278S-325S. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

123. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31:2189-2204. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015;33:654-656. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2007;97:1031-1036. [Resumo](#)
126. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res. 2009;124:e19-e25. [Resumo](#)
127. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5:632-634. [Resumo](#)
128. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125:1-7. [Resumo](#)
129. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of post-operative deep vein thrombosis. Lancet. 1969;294:230-233. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Trombose venosa profunda aguda

Do acervo do Dr. Roopen Arya; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Lara N. Roberts, MBBS, MD (Res), FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist

King's Thrombosis Centre, King's College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: LNR declares that she has no competing interests.

Roopen Arya, BMBCh (Oxon), MA, PhD, FRCP, FRCPath

Professor of Thrombosis and Haemostasis

King's Thrombosis Centre, King's College NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: RA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Beverly Hunt, FRCP, FRCPath, MD

Professor of Thrombosis & Haemostasis

King's College, Consultant, Departments of Haematology, Pathology & Rheumatology, Lead in Blood Sciences, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: BH declares that she has no competing interests.

Per Morten Sandset, MD, PhD

Senior Consultant and Head of Department

Oslo University Hospital Ullevål, Department of Hematology, Professor in Hematology, University of Oslo, Oslo, Norway

DIVULGAÇÕES: PMS is an author of one reference cited in this monograph.

Michael Bromberg, MD, PhD

Associate Professor

Director of Hematologic Malignancies, Medicine and Pharmacology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: MB declares that he has no competing interests.