

CAPÍTULO 24

FATORES DE RISCO DOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E SUA INFLUÊNCIA NA MORBIMORTALIDADE

Cassio de Lima Pereira

RESUMO

Os eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), representam um desafio significativo para a prática clínica devido à sua alta morbimortalidade. A identificação dos fatores de risco é fundamental para a prevenção e manejo adequado dessas condições. Os fatores de risco para eventos tromboembólicos podem ser classificados em adquiridos e hereditários. Entre os fatores adquiridos, destacam-se a imobilização prolongada, hospitalização, cirurgias de grande porte (especialmente ortopédicas e oncológicas), gestação e puerpério, uso de anticoncepcionais hormonais e terapia de reposição hormonal. Além disso, doenças neoplásicas, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica e infecções graves aumentam a propensão à trombose. O uso de cateteres venosos centrais e a presença de síndromes inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal, também contribuem para o risco trombotico. Os fatores hereditários envolvem mutações genéticas que predispoem à trombofilia, como a mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina (G20210A), deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S. Essas condições aumentam a tendência à hipercoagulabilidade, elevando o risco de eventos tromboembólicos, especialmente quando associadas a fatores adquiridos. A obesidade e o tabagismo também são fatores de risco bem estabelecidos, pois contribuem para disfunção endotelial e estado pró-coagulante. Pacientes com histórico prévio de eventos tromboembólicos apresentam risco aumentado de recorrência, reforçando a importância da profilaxia em situações de risco elevado. A avaliação dos fatores de risco deve ser feita de maneira sistemática, utilizando escores clínicos, que auxiliam na estratificação e definição das estratégias preventivas. A identificação precoce e o manejo adequado dos fatores predisponentes são essenciais para reduzir a incidência e as complicações dos eventos tromboembólicos, garantindo melhores desfechos clínicos e reduzindo a mortalidade associada.

Palavras-chave: Tromboembolismo. Fatores de risco. Trombose venosa profunda. Embolia pulmonar. Hipercoagulabilidade

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um desafio global significativo para a saúde, sendo a principal causa de mortes evitáveis em países desenvolvidos. Compreende a trombose venosa profunda (TVP), onde coágulos sanguíneos se formam em veias profundas, geralmente nas pernas ou na pele, e a embolia pulmonar (EP), um resultado grave quando esses coágulos se soltam, viajando pelo coração e bloqueando as artérias pulmonares¹.

Estatísticas alarmantes mostram que a TEV afeta cerca de 900.000 pacientes anualmente, contribuindo para 100.000 a 300.000 mortes somente nos Estados Unidos. Pode ser clinicamente silenciosa, dificultando seu diagnóstico para muitos indivíduos hospitalizados. Ensaios controlados por placebo revelaram taxas subclínicas de TEV de 5% a 28% entre pacientes gravemente enfermos, com reduções potenciais de metade a dois terços por meio de profilaxia adequada².

Uma parcela significativa dos casos fatais de embolia pulmonar acontece em pacientes gravemente doentes tratados clinicamente. As diretrizes atuais, baseadas em ensaios extensivos, recomendam uma profilaxia mais ampla para TEV. No entanto, apesar das fortes evidências, a profilaxia para TEV continua subutilizada, tornando-se a principal causa de mortes hospitalares inesperadas².

Apesar dos esforços de conscientização, mais de 40% dos pacientes hospitalizados em risco não recebem profilaxia farmacológica para TEV. Isso destaca as limitações das abordagens atuais, que dependem principalmente da educação contínua. Um programa de prevenção de TEV mais eficaz poderia salvar quase meio milhão de vidas anualmente nos Estados Unidos e na União Europeia combinadas³.

2. COMPREENDENDO A TEV

A tríade de Rudolph Virchow descreve três fatores principais que levam à trombose venosa: estase venosa, hipercoagulabilidade do sangue e lesão da parede vascular. A estase venosa pode ser um produto da imobilidade. Várias anormalidades hematológicas de fatores de coagulação ou anticoagulantes naturais aumentam a hipercoagulabilidade do sangue e o risco trombótico. A lesão da parede vascular promove a circulação de enzimas de coagulação e cofatores¹.

A trombose patológica em veias ou artérias ocorre devido à coagulação, seja na ausência de lesão vascular ou em locais de lesão. A maioria dos trombos venosos profundos se forma no endotélio intacto, especialmente dentro de bolsas valvares, onde ocorrem níveis mais baixos de oxigênio no sangue e estase sanguínea. Na circulação pulmonar, os trombos podem surgir in situ ou como êmbolos quando os trombos venosos se tornam instáveis, se desprendem, embolizam para os pulmões e obstruem a circulação pulmonar⁴.

Os fatores de risco para TEV podem ser provocados ou não provocados, e podem ser transitórios ou persistentes. Entender sua natureza é crucial para determinar a terapia anticoagulante apropriada. A trombose ligada a fatores de risco transitórios apresenta menor risco de recorrência após a interrupção da terapia. Em contraste, a trombose provocada por fatores de risco progressivos e persistentes apresenta maior risco de recorrência após a descontinuação da anticoagulação¹.

Exemplos de fatores de risco persistentes provocados incluem câncer ativo, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), obesidade e varizes. Os fatores de risco provocados transitórios envolvem situações como repouso prolongado na cama, terapia com estrogênio, cirurgia, gravidez ou certos ferimentos associados à imobilidade. Alguns outros fatores de risco incluem fatores de risco hereditários, como deficiências em anticoagulantes naturais como proteína C, proteína S e antitrombina, que aumentam significativamente o risco de TEV¹.

3. O IMPACTO DA TEV NA SAÚDE

A TEV tem impactos adversos nos resultados de saúde dos pacientes. Para começar, os pacientes com TEV têm sobrevida reduzida em comparação com populações de idade, sexo e distribuição étnica semelhantes. Para quase um quarto dos pacientes com embolia pulmonar, a apresentação clínica inicial é morte súbita. Em outras palavras, a TEV é responsável por um número significativo de mortes prematuras entre as pessoas acometidas. A sobrevida é pior quando a EP ocorre após TVP do que quando a TVP ocorre sozinha⁵.

O estudo de Spencer et al⁶ revelou que TVP e/ou EP também estão associadas à recorrência e episódios de sangramento maiores. Também mostrou uma associação entre TVP inicial isolada e EP subsequente. Entre os pacientes que tiveram TVP isolada, 5,6% tiveram EP subsequente, 19% tiveram TEV recorrente, 12,8% tiveram um episódio de sangramento maior e 36,0% morreram durante o período de acompanhamento.

Um estudo qualitativo explorou os impactos psicossociais de longo prazo que os pacientes de TEV sofrem. Estes incluíam sentimentos negativos como tristeza e perda de independência, além de pânico pós-trombótico, que significa ansiedade devido ao medo de recorrência. Esses sentimentos são geralmente desencadeados por sensações associadas ao seu episódio inicial de TEV, como falta de ar. Isso então representou o desafio de diferenciar uma recorrência de um ataque de pânico. No geral, os sintomas podem ser debilitantes para os pacientes⁷.

4. FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS E MODIFICÁVEIS

4.1 TEV anterior

Indivíduos com histórico de TEV apresentam risco aumentado de trombose recorrente. Uma coorte prospectiva de 355 pacientes relatou uma

incidência de TEV recorrente de 17,5% após dois anos de acompanhamento, 24,6% após quatro anos e 30,3% após oito anos⁸. Da mesma forma, em um grande estudo observacional de 1231 pacientes com TEV, 19% dos pacientes relataram pelo menos um evento de TEV clinicamente reconhecido anterior. No entanto, o risco de recorrência é altamente dependente de fatores específicos do paciente⁹.

Pacientes com histórico de TEV no contexto de um fator de risco transitório e reversível (imobilização ou cirurgia) têm uma taxa menor de recorrência em comparação com aqueles sem fatores de risco conhecidos (não provocados) ou com fatores de risco permanentes (malignidade). No estudo mencionado, a presença de câncer foi associada a um risco aumentado de TEV recorrente, enquanto cirurgia e trauma ou fratura recente foram associados a um risco reduzido de TEV recorrente⁸.

Da mesma forma, um estudo de coorte prospectivo de 570 pacientes acompanhados por mais de 2 anos observou recorrência zero de TEV naqueles cujo primeiro TEV ocorreu dentro de seis semanas da cirurgia, em comparação com 19,4% de recorrência naqueles cujo primeiro TEV não teve fatores de risco clínicos identificáveis. Como tal, embora um TEV anterior seja um fator de risco para um TEV futuro, o risco final é altamente dependente de fatores específicos do paciente¹⁰.

4.2 História familiar de TEV

Semelhante a um histórico pessoal, um histórico familiar também foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento de TEV. Um grande estudo de coorte nacional observou que ter um irmão com histórico de TEV incorreu em um risco relativo (RR) de 3,08 para desenvolver um evento de TEV, em comparação com a população em geral¹¹.

Parece que o risco aumenta com base no número de membros da família com TEV anterior. Em um estudo de caso-controle de 505 pacientes, uma família positiva aumentou o risco de TEV mais de 2 vezes, com o risco aumentando até 4 quando mais de um parente tem histórico de TEV. Este estudo também observou que aqueles com trombofilia hereditária e histórico familiar de TEV tiveram um risco maior de TEV em comparação com aqueles com trombofilia hereditária e sem histórico familiar. Especificamente, naqueles com uma mutação do fator V de Leiden, uma história familiar positiva de TEV incorreu em um risco 2,9 vezes maior em comparação com uma história familiar negativa¹².

4.3 Imobilidade

Períodos prolongados de imobilidade, como repouso pós-operatório, paralisia, hospitalização ou viagens de longa distância, são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. A imobilidade leva à estase venosa, particularmente nas pernas, o que promove trombose. Um estudo de autópsia anterior observou que 15% dos pacientes em repouso no leito, por menos de uma semana antes da morte, apresentaram trombose venosa, com a

incidência aumentando para 80% para aqueles acamados por um período mais longo¹³. Da mesma forma, em um grande registro internacional, observou-se que pacientes idosos cronicamente imóveis tinham um risco aumentado de TEV recorrente. Como a imobilidade pode ser causada por vários fatores diferentes, o risco de TEV depende da causa e da duração da imobilidade¹⁴.

O risco de TEV após um acidente vascular cerebral (AVC) agudo resultando em paralisia é bastante alto. As taxas atuais de TEV sintomático em pacientes com AVC agudo variam de 1 a 10%, enquanto o TEV assintomático é ainda maior, com um relato de 11%, em 10 dias após o AVC e 15% em 30 dias após o AVC¹⁵. Da mesma forma, as taxas de TVP, dentro de 3 meses de lesão medular paralítica, também são altas, com a incidência relatada de TVP sendo maior que 30% naqueles que são rastreados para TVP¹⁶.

O risco de desenvolvimento de TEV após lesão medular parece ser maior durante as primeiras duas semanas após a lesão, com EP fatal sendo rara além de 3 meses após a lesão. A imobilidade crônica no cenário de AVC ou lesão medular não parece conferir o mesmo grau de risco que a imobilidade aguda. Essa diferença provavelmente se deve às alterações fisiológicas que ocorrem com a imobilidade crônica, incluindo atrofia dos músculos das pernas e alterações na anatomia venosa^{15,16}.

A imobilidade transitória durante a hospitalização e na alta para casa ou unidade de reabilitação também representa um importante fator de risco para TEV. Além da estase venosa devido à imobilidade, a doença aguda pode aumentar o risco de TEV devido ao aumento das alterações no estado hipercoagulável e danos às células endoteliais no contexto de aumento da inflamação. Doenças comuns associadas à TEV em pacientes hospitalizados incluem infecção, AVC, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes¹⁶. Quando comparados a pacientes na comunidade, aqueles hospitalizados por qualquer motivo parecem ter uma incidência 100 vezes maior de TEV. Da mesma forma, fatores associados à institucionalização, definidos como hospitalização atual ou recente nos últimos três meses ou ser residente em casa de repouso, respondem independentemente por mais de 50% de todos os casos de TEV na comunidade¹⁷.

Viagens prolongadas, incluindo de carro e de avião, também parecem conferir um risco aumentado de TEV. Uma meta-análise de 14 estudos observou que o RR combinado para TEV em viajantes foi tão alto quanto 2,8. Além disso, houve uma relação dose-resposta identificada com um risco 18% maior de TEV para cada aumento de 2 h na duração da viagem por qualquer modo e um risco 26% maior para cada 2 h de viagem aérea¹⁹. A permanência prolongada sentada, como em frente ao computador por um período prolongado, também parece conferir um risco aumentado. Em uma série de pacientes internados por TVP/EP, 34% relataram imobilidade sentada por um período prolongado de tempo (8–12 h) no trabalho²⁰.

4.4 Procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos têm sido associados a um risco aumentado de TEV, pois a cirurgia pode resultar em danos aos vasos sanguíneos, ativação da cascata de coagulação e estase venosa, devido à imobilidade, tanto durante a cirurgia quanto no período pós-operatório. No entanto, nem todas as cirurgias apresentam o mesmo risco de TEV, sendo o risco trombótico o mais alto entre as cirurgias ortopédicas, vasculares de grande porte, neurocirúrgicas e de câncer. A artroplastia de quadril e joelho é considerada uma das cirurgias de maior risco para o desenvolvimento de TEV. Relatórios iniciais demonstraram que a incidência de TEV é tão alta quanto 30% em pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas que não estavam recebendo tromboprofilaxia²¹. No entanto, durante estudos mais recentes, onde a anticoagulação foi usada para profilaxia de TEV, a incidência é muito menor, tipicamente menor que 5%²².

O American College of Chest Physicians (ACCP) estima o risco perioperatório basal de 35 dias em 4,3% após uma grande cirurgia ortopédica, com o risco mais alto nos primeiros 7 a 14 dias²³. Na cirurgia não ortopédica, a cirurgia abdominal aberta e a cirurgia pélvica aberta, particularmente aquelas associadas ao câncer, também são consideradas de alto risco²⁴. As intervenções neurocirúrgicas também mostraram taxas aumentadas de TEV, com uma meta-análise relatando que aproximadamente um em cada quatro pacientes desenvolveu TEV após neurocirurgia²⁴. Outras cirurgias que relataram um risco elevado de TEV no cenário pós-operatório incluem revascularização do miocárdio, cirurgia urológica de grande porte, cirurgia torácica e cirurgia bariátrica²⁵.

Em contraste, a cirurgia laparoscópica não parece conferir o mesmo grau de risco em comparação com a cirurgia aberta. Um estudo retrospectivo de 750.159 pacientes demonstrou uma incidência de TEV de 0,32% em 30 dias de cirurgia laparoscópica abdominal, com a maior incidência entre pacientes submetidos à cirurgia colorretal em 1,12%²⁷. Da mesma forma, outro estudo retrospectivo de mais de 138.595 pacientes demonstrou que a incidência de TEV entre pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica foi menor em comparação com aqueles submetidos à cirurgia aberta²⁸.

4.5 Trauma

Traumas resultando em fratura e lesão grave elevam o risco de TEV, frequentemente devido à estase sanguínea no cenário de imobilização e via ativação endotelial no cenário de lesão, resultando na ativação da cascata de coagulação. Assim como a cirurgia, nem todo trauma confere o mesmo grau de risco de trombose. Traumas graves estão associados a um risco significativamente aumentado de TEV. Um estudo de 716 pacientes com trauma grave, que foram submetidos à avaliação de triagem para TVP relatou uma incidência de TVP de 58%, com 18% ocorrendo nas veias proximais. Importante ressaltar que esses pacientes não receberam anticoagulação profilática²⁹.

Embora o uso de anticoagulação profilática reduza o risco de TEV em pacientes com trauma grave, as taxas relatadas nessa população de pacientes permanecem altas, com uma incidência de 44% com o uso de heparina em baixa dosagem e de 31% com o uso de heparina de baixo peso molecular. Trauma resultando em fratura, particularmente aqueles envolvendo o membro inferior, é um forte fator de risco de TEV. A incidência difere com base na localização da fratura, com os locais de maior risco incluindo o quadril (16,6%), platô tibial (16,3%) e diáfise tibial (13,3%)³⁰.

Traumas menores não parecem conferir o mesmo grau de risco. Em uma coorte de 294 pacientes sem câncer com TEV internados no hospital, a razão de incidência ajustada (IRR) para TEV para feridas abertas foi de 0,46, para entorses 1,15 e para luxações 1,54. A IRR ajustada na mesma coorte foi elevada para fraturas e imobilidade³¹. Uma revisão sistemática de 15 estudos demonstrou uma incidência de TEV de 4,8% em pacientes submetidos à imobilização temporária dos membros inferiores devido a trauma isolado³².

4.6 Câncer

O câncer é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de TEV. Sabe-se que o câncer cria um estado hipercoagulável por meio da expressão de proteínas hemostáticas em células tumorais, da liberação de citocinas inflamatórias e da ativação do sistema de coagulação. Além disso, dependendo da localização e do tamanho do tumor, o efeito de massa local pode levar à compressão das veias com a estase do fluxo venoso. Entre os pacientes com TVP sintomática, aproximadamente 20% terão um câncer ativo conhecido³³.

O risco de trombose associada ao câncer (TAC) varia devido a vários fatores, incluindo local e estágio do câncer, tratamento da malignidade e outros fatores específicos do paciente. O risco de TEV varia amplamente de acordo com o tipo de câncer. Em um grande estudo de registro, os cânceres associados à maior incidência cumulativa de TEV em 6 meses foram câncer de pâncreas (4,4%), câncer de ovário (3,1%), linfoma de Hodgkin (2,9%) e linfoma não Hodgkin (2,7%).

Em contraste, o melanoma (0,36%) e o câncer de mama (0,64%) estavam entre as malignidades com menor risco³⁴. Outros fatores de risco significativos para o desenvolvimento de TEV incluíram história prévia de TEV, metástase à distância e o uso de quimioterapia. Esses achados foram confirmados em outros lugares com doença metastática e o uso de tratamento de alto risco, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo associados a um risco aumentado de TEV³⁵.

O risco de TEV é mais alto nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de câncer. Esse risco aumentado provavelmente está relacionado aos tratamentos do câncer, já que vários tratamentos, incluindo quimioterapia, inibidores de proteína quinase, terapia antiangiogênica e imunoterapia, bem como o uso de cateteres venosos centrais, foram associados a um risco

aumentado de trombose³⁴. Além do aumento da morbidade associada à TEV, a TAC é relatada como a segunda principal causa de morte após a progressão da doença entre pacientes com câncer³⁶.

Dada a associação de câncer como um fator de risco para TEV, surge a questão sobre o rastreio da doença em um paciente com TEV sem outros fatores de risco identificados, com o objetivo de detectar mais cedo a doença e, assim, diminuir a mortalidade relacionada ao câncer e melhorar a qualidade de vida. A maioria dos tumores associados a eventos tromboembólicos foram previamente diagnosticados no momento do diagnóstico de TEV³⁷. Naqueles sem um histórico conhecido de câncer, a taxa de detecção de câncer oculto para TEV não provocado foi de cerca de 5%, dentro de 12 meses do diagnóstico de TEV. Apesar disto, não houve dados que demonstrassem melhores resultados específicos para o paciente³⁸.

4.7 Gravidez e pós-parto

A gravidez e o período pós-parto estão associados a um risco aumentado de TEV, por meio de vários mecanismos diferentes. A estase venosa ocorre frequentemente na gravidez, devido à compressão da veia pélvica pelo útero grávido e a alterações associadas à gravidez na capacitância venosa. Além disso, a gravidez pode gerar em uma alteração em vários fatores de coagulação, resultando em um estado hipercoagulável, além de lesão vascular no momento do parto³⁹.

A incidência geral de TEV na gravidez é relativamente baixa, com relatos de diagnóstico durante 1 em 1.000 a 2.000 gestações. A incidência de TVP é relatada como três vezes maior do que a de EP e a maioria dos eventos de TEV ocorre no período pós-parto⁴⁰. Em comparação com pacientes não gestantes, as pacientes grávidas têm um risco 5 vezes maior de TEV durante a gestação, com o risco aumentando substancialmente para 60 vezes, durante os primeiros três meses após o parto⁴¹. Outros fatores de risco relatados associados à TVP relacionada à gravidez incluem o aumento da idade (idade >40 anos) e o uso de tecnologia de reprodução assistida⁴².

4.8. Contracepção baseada em hormônios e terapia de reposição hormonal

Os contraceptivos contendo estrogênio e a terapia de reposição hormonal (TRH) têm sido associados a um risco aumentado de trombose arterial e venosa. O mecanismo não é totalmente compreendido, mas parece estar relacionado ao efeito que o estrogênio tem na indução de alterações protrombóticas e fibrinolíticas em fatores hemostáticos, bem como no impacto na regulação da função endotelial⁴³. Dado seu uso generalizado, os contraceptivos orais (ACOs) são uma das causas mais importantes de trombose em mulheres jovens. É relatado que eles aumentam o risco relativo de TEV em aproximadamente três vezes⁴².

O risco de desenvolvimento de TEV com o uso de ACOs parece ser mais alto nos primeiros 6 a 12 meses após o início de seu uso. No momento

da cessação, o risco de TEV retorna ao nível anterior ao início dentro de um a três meses. No geral, o risco de TEV é consideravelmente menor com o uso de ACOs, em comparação ao risco observado na gravidez e no período pós-parto. Fatores adicionais que aumentam o risco de TEV durante o uso de ACOs incluem tabagismo, obesidade, síndrome dos ovários policísticos, idade avançada, compressão venosa e imobilização⁴⁴.

A TRH também está associada a um risco aumentado. No entanto, esse risco parece ser menor do que o dos ACOs, potencialmente devido às doses mais baixas de estrogênio usadas na TRH em comparação aos ACOs. Estudos sugerem que a TRH causa um aumento aproximado de duas vezes no risco de TEV. Semelhante aos ACOs, o risco de desenvolvimento de TEV parece ser mais alto no primeiro ano de tratamento com TRH. Outros fatores de risco associados à TEV no contexto do uso de TRH incluem idade avançada, sobrepeso/obesidade e mutação do fator V de Leiden⁴⁵.

4.9 Obesidade

A obesidade é um fator de risco reconhecido para TEV, provavelmente devido à sua associação com inflamação e à produção aumentada de fatores de coagulação. Existem vários estudos demonstrando que a obesidade está associada a um risco aumentado de TVP e EP e, inversamente, que pacientes abaixo do peso apresentam risco reduzido. Em um estudo com 19.293 pacientes, avaliando fatores de risco cardiovascular e tromboembolismo venoso, um índice de massa corporal (IMC) maior que 40 teve uma HR ajustada por sexo de 2,7⁴⁶. Da mesma forma, um estudo de banco de dados demonstrou um RR de 2,5 para TVP e 2,21 para EP ao comparar pacientes obesos com pacientes não obesos⁴⁷. Por outro lado, os resultados do estudo EDITH demonstraram que pacientes abaixo do peso tiveram uma redução estatisticamente significativa no risco de TEV em comparação com o peso normal⁴⁸.

4.10 Tabagismo

O tabagismo está associado a danos endoteliais e inflamação e, portanto, a um risco aumentado de TEV, especialmente em combinação com outros fatores de risco. Trata-se de um fator de risco bem estabelecido para aterosclerose, mas tem uma ligação menos estabelecida com TEV. Existem vários estudos que não demonstraram nenhuma relação significativa entre tabagismo e TEV⁴⁶. No entanto, outros demonstraram uma ligação entre tabagismo e TEV, com vários demonstrando uma ligação dependente da dose entre tabagismo e não tabagismo, com aqueles que têm um ano-maço mais alto e atualmente fumam sendo os de maior risco⁴⁹.

4.11 Idade

O avanço da idade demonstrou em vários estudos estar associado à TEV, com mecanismos propostos incluindo alterações no sistema venoso e mecanismos de anticoagulação inerentes menos eficazes. Um estudo

demonstrou um aumento exponencial no risco de TEV com a idade, com a taxa de incidência anual de TVP aumentando de 17 por 100.000 pessoas/ano para pacientes entre 40 e 49 anos para 232 por 100.000 pessoas/ano para aqueles entre 70 e 79 anos. Também foi observado que o risco de TEV aproximadamente dobra a cada década, começando aos 40 anos. Com isso, TEVs em crianças e adultos jovens são raros. Quando ocorrem, geralmente estão associados a um forte fator de risco predisponente, como trauma/fratura ou cirurgia⁵⁰.

4.12 Sexo masculino

O sexo masculino foi demonstrado em vários estudos como um fator de risco para recorrência de TEV. No entanto, não há diferenças de sexo relatadas no risco do primeiro evento de TEV. Em uma meta-análise de 2554 pacientes com um primeiro TEV, a incidência de recorrência foi maior em homens do que em mulheres, tanto em um ano quanto em três anos⁵¹. Da mesma forma, outra meta-análise de mais de 2185 pessoas demonstrou um risco 2,8 vezes maior de recorrência de TEV em homens em comparação com mulheres⁵². O mecanismo por trás dessa diferença não é claro, mas foi relatado como sendo devido a diferenças em outros fatores de risco de TEV entre os sexos. Um estudo anterior observou uma mutação do fator V Leiden como um fator de risco para recorrência de TEV em pacientes do sexo masculino, enquanto a idade no primeiro evento e a obesidade foram observadas como fatores de risco para pacientes do sexo feminino⁵³.

4.13 SARS-CoV-2 (COVID-19)

Desde o início da pandemia de COVID-19, houve vários relatos demonstrando um risco aumentado de TEV. Mecanicamente, acredita-se que o SARS-CoV-2 aumenta o risco de TEV por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias que ativam a agregação plaquetária, o fator tecidual e a cascata de coagulação, bem como por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina (ECA)-2 nas células endoteliais, resultando em disfunção endotelial, assim como a liberação do vasoconstritor angiotensina-II⁵⁴.

Com isso, vários estudos relataram taxas aumentadas de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19. Uma meta-análise demonstrou que a prevalência geral de EP/TVP em pacientes hospitalizados com COVID-19, que foram submetidos a uma avaliação de triagem para TEV, foi de aproximadamente 30%⁵⁵. Além disso, uma meta-análise de 12 estudos demonstrou uma prevalência de TEV de 31% entre pacientes de UTI, apesar do uso de anticoagulação profilática ou terapêutica⁵⁶.

Em contraste, a incidência de TEV em pacientes não hospitalizados com COVID-19 não parece aumentar. Em uma grande coorte de 398.000 pacientes, a incidência geral de TEV em pacientes não hospitalizados com COVID-19 foi relatada como sendo de 0,1%. Da mesma forma, em uma coorte retrospectiva, comparando pacientes COVID-19 positivos com

controles COVID-19 negativos, a prevalência de eventos de TEV em 30 dias não foi diferente entre os dois grupos⁵⁷. Aparentemente, o risco de TEV também difere pela cepa do vírus SARS-CoV-2. Embora ainda haja muito a entender sobre o papel da COVID-19 no risco de TEV, considera-se que tanto a gravidade da doença COVID-19 quanto a cepa do vírus COVID-19 impactam o risco⁵⁸.

4.14. Trombose venosa superficial

A trombose venosa superficial (TVS) resulta na trombose de uma veia superficial. Embora muitas vezes considerada não tão grave quanto a TVP, estudos demonstraram que pacientes com TVS têm um risco aumentado de desenvolver TVP. Como o sistema venoso superficial se conecta com os sistemas profundos, a localização da TVS confere algum risco, pois a trombose perto da junção safeno-femoral ou safeno-poplitea está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de TVP e EP. Com isso, uma meta-análise de 21 estudos observou que 18,1% dos pacientes têm TVP concomitante no momento do diagnóstico de TVP. Em 11 estudos, 6,9% dos pacientes apresentaram EP concomitante⁵⁹. Longitudinalmente, uma história de TVS também parece acarretar um risco de desenvolver TVP, com um estudo demonstrando que cerca de um terço dos pacientes desenvolveu TVP em quatro anos de acompanhamento após TVP⁶⁰. O risco aumentado de desenvolver TVP ou EP em pacientes com histórico de TVS provavelmente se deve aos fatores de risco compartilhados entre trombose superficial e profunda^{59,60}.

4.15 Cateteres de veia central

Cateteres intravenosos podem levar ao desenvolvimento de TEV, devido a trauma endotelial e inflamação associados à inserção e manutenção do cateter. A maioria das TVS e TVP que ocorrem nas extremidades superiores surge no contexto de cateteres intravenosos⁶¹. Devido à natureza dos cateteres intravenosos, qualquer cateter tem o potencial de causar trombose venosa. Em relatórios, há uma ampla variação na incidência de trombose venosa associada ao acesso central, variando de 0 a 28%⁶². O risco de TEV parece ser maior com o uso de cateteres centrais de inserção periférica, em comparação com uma porta central. Fatores de risco adicionais incluem câncer, histórico de TVP, posicionamento inadequado da ponta do cateter e local de inserção de punção venosa subclávia⁶⁴.

4.16 Fatores de risco anatômicos

Existem vários fatores de risco anatômicos para o desenvolvimento de TVP. A compressão venosa, devido a variações anatômicas, pode ocorrer tanto nas extremidades superiores quanto inferiores, aumentando o risco de TEV. Na extremidade inferior, a síndrome de May-Thurner é uma variante anatômica comum, resultando na compressão hemodinamicamente

significativa da veia ilíaca comum esquerda entre a artéria ilíaca comum direita sobrejacente e o corpo vertebral subjacente⁶⁵.

Na extremidade superior, a síndrome do desfiladeiro torácico venoso, também conhecida como síndrome de Paget-Schroetter, resulta na compressão da veia subclávia entre a primeira costela e um escaleno hipertrofiado ou tendão subclávio ou entre os próprios tendões. A compressão geralmente ocorre no contexto de movimentos repetitivos acima da cabeça, como no levantamento de peso e em certos esportes. Ambas as variantes anatômicas podem levar à estase venosa e lesão endotelial por compressão repetitiva, resultando em um risco aumentado de trombose⁶⁶.

As veias varicosas também parecem conferir risco aumentado para TEV. Em uma coorte de pacientes em Taiwan, pacientes com veias varicosas apresentaram risco aumentado tanto de TVP quanto de EP⁶⁷. Um estudo de caso-controle baseado na população demonstrou que o risco de TEV associado a veias varicosas parece diminuir com a idade⁶⁸.

4.17 Outras condições médicas

Há relatos de um risco aumentado de TEV em pacientes com doenças renais, hepáticas, cardiovasculares e hematológicas. Entre pacientes com disfunção renal, doença renal crônica, o uso de hemodiálise, síndrome nefrótica e transplante renal foram associados a um risco aumentado de TEV⁶⁹. Quanto à doença cardiovascular, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca foram relatados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de TEV⁷⁰.

Diabetes também foi relatado como causador de um risco aumentado de TEV, com uma grande meta-análise, relatando um HR de 1,35⁷¹. Os dados sobre doença hepática são mistos, com risco aumentado e diminuído de TEV relatados⁷². Neoplasias mieloproliferativas, incluindo policitemia vera e trombocitemia essencial, estão associadas à trombose arterial e venosa⁷³. Além disso, a hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) está associada a um risco aumentado de trombose venosa intra-abdominal e cerebral⁷⁴.

4.18. Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

A síndrome antifosfolípídica (SAF) é uma trombofilia adquirida caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípídeos, incluindo anticoagulante lúpico (LAC), anticorpos beta-2 glicoproteína 1 (B2GPI) e anticorpos anticardiolipina, que são direcionados contra proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípídios aniônicos⁷⁵. Esses anticorpos resultam em inúmeras manifestações clínicas, incluindo trombose venosa, arterial e de microcirculação, perda fetal recorrente e trombocitopenia. O mecanismo por trás da hipercoagulabilidade dessa síndrome é multifacetado e inclui inibições do sistema anticoagulante natural, ativação de efeitos pró-coagulantes e pró-inflamatórios e ativação de células endoteliais, células imunes e cascata do complemento⁷⁶.

A SAF pode ser primária ou associada ao lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças reumáticas. A TEV na SAF geralmente ocorre como TVP nas extremidades inferiores. Porém, TEV em locais incomuns, incluindo veias hepáticas, veias mesentéricas e veias cerebrais também são comuns. Entre os anticorpos, o LAC está associado a esse maior risco de TEV, com risco crescente com cada anticorpo positivo subsequente⁷⁷. O risco de primeiro TEV entre pacientes assintomáticos com APS triplo positivo (positivo para LAC, anticardiolipina e anti-B2GPI) é de 5,3% ao ano e o risco de trombose recorrente sem terapia anticoagulante é de 44% ao longo de um período de acompanhamento de 10 anos⁷⁸.

Fazer um diagnóstico de APS nem sempre é simples. É relatado que entre 2 e 5% das pessoas na população em geral têm anticorpos antifosfolípidos sem sequelas clínicas⁷⁸. Além disso, os níveis de anticorpos antifosfolípidos podem ser transitoriamente elevados por várias razões, incluindo distúrbios autoimunes, infecção aguda ou doença crônica. Os critérios de Sapporo são úteis para fazer o diagnóstico de APS. Eles exigem um critério clínico e um resultado de teste laboratorial que seja positivo em duas ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo⁷⁹.

5. TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

5.1 Mutação do fator V Leiden

O fator V desempenha um papel na conversão de protrombina em trombina, uma etapa essencial na formação de coágulos sanguíneos. A mutação do fator V Leiden (FVL) resulta em uma mutação pontual no gene F5 que codifica a proteína do fator V na cascata de coagulação⁸⁰.

A mutação torna o fator V resistente à inativação pela proteína C ativada (aPC), uma proteína que normalmente ajuda a regular a coagulação do sangue e a prevenir a formação excessiva de coágulos, resultando em um risco aumentado de TEV. A heterozigotidade para FVL é a trombofilia hereditária mais comum em indivíduos brancos. Uma série de mais de 4000 indivíduos nos Estados Unidos relatou frequências para heterozigotidade de FVL em americanos brancos em 5,3%, hispânicos americanos em 2,2%, nativos americanos em 1,2%, afro-americanos em 1,2% e asiáticos americanos em 0,45%⁸⁰.

A transmissão é autossômica dominante e o risco de TEV difere com base em pacientes que são heterozigotos versus homozigotos para a variante. Indivíduos com mutações heterozigotas de FVL inferem um risco três a quatro vezes maior de TEV. Em comparação, aqueles com mutações homozigotas de FVL têm um risco substancialmente maior⁸¹.

Com relação ao risco de TEV recorrente, uma revisão sistemática demonstrou que a presença de uma mutação heterozigota de FVL confere apenas um aumento modesto na recorrência. A maioria dos provedores não altera o plano de anticoagulação de longo prazo para um paciente com FVL heterozigoto. Em contraste, aqueles com uma mutação homozigótica de FVL

são normalmente colocados em anticoagulação por tempo indeterminado, devido a preocupações com o risco de TEV recorrente⁸².

5.2 Mutação do gene da protrombina G20210A

A mutação do gene da protrombina G20210A (PGM) é uma mutação de ganho de função que leva a níveis mais altos de protrombina e, portanto, à formação elevada de trombina, resultando em um risco aumentado de TEV. A mutação pontual G20210A no gene da protrombina é uma substituição de guanina por adenina na posição 20.210 na região 3 não traduzida. A PGM é a segunda trombofilia hereditária mais comum depois do fator V Leiden, com uma estimativa de prevalência geral de 2%. Existem diferenças geográficas na prevalência, sendo maior em indivíduos de ascendência europeia e muito rara em indivíduos de ascendência asiática e africana⁸³.

Semelhante à FVL, a transmissão de PGM é autossômica dominante. Indivíduos heterozigotos para PGM têm um risco três a quatro vezes maior de TEV, em comparação com aqueles sem a variante⁸⁴. Os dados sobre o risco de TEV em pacientes homozigotos para PGM são mais limitados. Um pequeno estudo de 36 pacientes com PGM homozigoto relatou que 33% dos pacientes desenvolveram TEV⁸⁵. Apesar do risco aumentado associado à TEV, uma revisão sistemática de 18 artigos observou que a heterozigosidade de PGM não conferiu um risco aumentado significativo de TEV recorrente. A presença de PGM geralmente não afeta a tomada de decisão com relação à duração do tratamento da anticoagulação. Entretanto, semelhante às mutações homozigóticas do FVL, pacientes com PGM homozigótica são recomendados para anticoagulação por tempo indeterminado, para reduzir o risco de TEV recorrente⁸⁶.

5.3 Deficiência de proteína C

A proteína C (PC) é uma proteína anticoagulante sintetizada no fígado. Após a ativação (aPC), o papel principal da aPC é inativar os fatores de coagulação Va e VIIIa, que são necessários para a geração de trombina e ativação do fator X. A deficiência de PC resulta na redução da inativação dos fatores Va e VIIIa, aumentando assim o risco de TEV. A incidência de deficiência de PC na população em geral é estimada em 1 em 200 a 300 indivíduos⁸⁷.

Em contraste, a deficiência de PC entre indivíduos com TEV é maior, tipicamente entre 3 e 4%. Estima-se que a deficiência de PC confere um risco aproximadamente sete vezes maior de TEV⁸⁸. Quanto à recorrência de TEV, um estudo de 130 pacientes com deficiências hereditárias de PC, PS ou antitrombina relatou que a incidência anual de TEV recorrente foi de 6,0% para deficiência de PC. O tratamento da TEV aguda em pacientes com deficiência hereditária de PC não difere do tratamento em pacientes sem trombofilia hereditária⁸⁹.

5.4 Deficiência de proteína S

A proteína S (PS) é um cofator para aPC, que inativa os fatores pró-coagulantes Va e VIIIa, reduzindo a geração de trombina. A deficiência de PS prejudica o controle normal desse mecanismo, resultando em um risco aumentado de TEV. A prevalência da deficiência de PS é difícil de interpretar, devido à variabilidade nos níveis de PS. Em uma coorte de 2.331 adultos com histórico pessoal de TEV sem um forte histórico familiar, a frequência de deficiência de PS, definida como <33 unidades/dL, foi de 0,9%⁹⁰.

Estima-se que a deficiência de PS confere um risco de TEV duas a 11 vezes maior. Em relação à recorrência de TEV, um estudo de 130 pacientes com deficiências hereditárias de PC, PS ou antitrombina relatou que a incidência anual de TEV recorrente foi de 8,4% para deficiência de PS. Semelhante à deficiência de PC, o tratamento da TEV aguda em pacientes com deficiência hereditária de PS não difere de pacientes sem trombofilia hereditária⁹¹.

5.5 Deficiência de antitrombina

A deficiência de antitrombina III (AT), definida como um nível de atividade de AT menor que 80%, está associada a um risco significativamente aumentado de TEV. A antitrombina é um anticoagulante natural que inibe a trombina, o fator Xa e outras serina proteases na cascata de coagulação. A deficiência de AT pode ser herdada ou adquirida, com causas adquiridas, incluindo produção prejudicada, perdas nefróticas ou consumo acelerado. A deficiência hereditária de AT é incomum, com uma prevalência estimada de cerca de 0,2 por 1000⁹². Comparada a outras trombofilias, a deficiência hereditária de AT confere um risco muito maior de TEV, com uma meta-análise demonstrando uma razão de chances de TEV de 16,3⁹³. Dado esse risco aumentado, a maioria dos especialistas recomenda um curso indefinido de anticoagulação para reduzir o risco de trombose recorrente^{92,93}.

5.6 Hiper-homocisteinemia

A hiper-homocisteinemia pode ocorrer por anormalidade genética e adquirida. O defeito genético mais comum que resulta em hiper-homocisteinemia é uma mutação da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). As causas adquiridas incluem deficiências de vitamina B6, B12 ou ácido fólico. Embora estudos tenham relatado um risco aumentado de TEV de duas a três vezes, um grande estudo de coorte não demonstrou risco aumentado de TEV em pacientes com concentrações elevadas de homocisteína⁹⁴.

Da mesma forma, outro estudo de coorte de 478 pacientes relatou um RR ajustado de 1,6 em pacientes com níveis elevados de homocisteína em comparação com aqueles com níveis normais. Além disso, o uso de vitaminas B para reduzir os níveis de homocisteína não demonstrou reduzir a recorrência de TVP ou EP. Consequentemente, a medição dos níveis de

homocisteína e o teste para mutações de MTHFR não são recomendados em pacientes com TEV⁹⁵.

6. AVALIAÇÃO DE TROMBOFILIA

A realização de uma avaliação de trombofilia para um paciente com TEV continua sendo uma questão controversa. Embora esses testes estejam disponíveis e sejam fáceis de solicitar, pode ser desafiador determinar quem deve passar por uma avaliação de trombofilia e como interpretar os resultados. Pacientes com trombofilia hereditária podem ser identificados sem testes devido a vários fatores de risco, incluindo TEV em idade jovem (menos de 40–50 anos), um forte histórico familiar de TEV, TEV em conjunto com fatores provocadores fracos em idade jovem, eventos recorrentes de TEV e TEV em locais incomuns, como veias cerebrais e esplâncnicas⁹⁶.

Conforme mencionado, existem inúmeras trombofilias adquiridas e hereditárias que aumentam o risco de TEV. Apesar do risco aumentado associado, muitos estudos demonstraram que a utilidade clínica e os benefícios da avaliação dessas trombofilias são limitados, especificamente no que se refere aos resultados de TEV, incluindo morte. Com isso, os resultados dos testes de trombofilia raramente impactam a estratégia de tratamento para TEV⁹⁶.

Além disso, o significado de um resultado de teste positivo ou negativo é frequentemente mal interpretado pelos clínicos. Um teste positivo leva ao tratamento excessivo com anticoagulação indefinida, apesar de estudos demonstrarem um baixo risco de TEV recorrente em pacientes com trombofilia hereditária. Por outro lado, aqueles com resultados negativos podem estar perdendo uma trombofilia ainda a ser determinada, que não está presente em painéis de testes padrão e, por isso, um teste negativo nem sempre equivale a baixo risco. Com isso, é aceito que a avaliação de rotina de trombofilia em todos os pacientes com diagnóstico de TEV não é garantida. No entanto, há pacientes específicos para os quais uma avaliação de trombofilia pode ser benéfica, conforme descritos abaixo⁹⁶.

6.1 TEV não provocado

Para pacientes com TEV não provocada, o risco de recorrência é conhecido por ser alto, especialmente em comparação com pacientes com TEV provocada. A taxa estimada de recorrência é de cerca de 10% no primeiro ano após a terapia anticoagulante ser descontinuada e aumenta para mais de 50% em 10 anos⁹⁷. Estudos que avaliaram o risco de recorrência de TEV, com base no estado de trombofilia em pacientes com TEV, não demonstraram diferença significativa entre aqueles com e sem trombofilia. Um estudo prospectivo de 474 pacientes sem câncer com um primeiro TEV não relatou risco aumentado de trombose recorrente naqueles com trombofilia⁹⁸.

Outro estudo prospectivo de 570 pacientes com um primeiro TEV observou que as taxas de recorrência não estavam relacionadas à presença

ou ausência de uma trombofilia hereditária¹⁰. É improvável que o estado de trombofilia dos pacientes altere o tratamento de longo prazo naqueles com TEV não provocado, pois as diretrizes recomendam anticoagulação indefinida, independentemente do estado de trombofilia. Diretrizes, por sua vez, recomendam não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV não provocado^{99,100}.

6.2 TEV provocada

Pacientes com TEV devido a um fator de risco provocador forte e modificável, como cirurgia de grande porte, trauma, hospitalização ou imobilidade, têm baixo risco de recorrência, independentemente do estado de trombofilia. O risco de recorrência de TEV após uma TEV provocada cirurgicamente é muito baixo, com estudos demonstrando uma recorrência inferior a 1% em um período de dois anos. Dado o baixo risco de recorrência, é improvável que a presença ou ausência de uma trombofilia hereditária altere o tratamento da anticoagulação nesses pacientes com recomendações para tratamento por 3 a 6 meses¹⁰. As diretrizes recomendam não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV provocado no cenário de cirurgia^{99,100}.

Além da cirurgia, há vários outros fatores de risco modificáveis que provocam o desenvolvimento de TEV, incluindo trauma, imobilidade, gravidez, uso de ACOs e hospitalização por doença médica aguda. Embora esses fatores não sejam considerados tão associados ao risco de TEV quanto a cirurgia, eles têm uma associação clara com seu desenvolvimento. Com isso, pacientes com TEV provocada por fatores de risco não cirúrgicos ainda têm baixas taxas de TEV recorrente, independentemente do estado de trombofilia¹⁰¹.

Semelhante às recomendações para eventos de TEV provocados no cenário de cirurgia, a maioria das diretrizes recomenda não realizar uma avaliação de trombofilia em pacientes com um primeiro evento de TEV provocado no cenário de um fator de risco importante não cirúrgico⁹⁹. No entanto, isso não é acordado em todas as recomendações sociais; por exemplo, as diretrizes da American Society of Hematology (ASH) de 2023 agora recomendam uma avaliação de trombofilia para isso com TEV provocada por um fator de risco transitório importante não cirúrgico, gravidez ou pós-parto, e o uso de ACO com recomendações para tratamentos de anticoagulação indefinidos em pacientes com trombofilia¹⁰⁰.

Importante mencionar que esta é uma mudança significativa em relação às recomendações da ASH de 2013, que eram contra este teste. Deve-se notar que estas são recomendações condicionais baseadas em um baixo nível de evidência. A consideração do teste de trombofilia nessas populações de pacientes deve ser feita em uma base individual, com os pacientes sendo educados sobre o risco/benefício do teste de trombofilia e levando em consideração os valores e preferências do paciente¹⁰⁰.

6.3 TEV em locais incomuns

Tromboses venosas cerebrais e esplâncnicas (portal, hepática, esplênica ou mesentérica) são raras em comparação com TEV de extremidades inferiores. Tromboses nesses locais foram associadas a trombofilias hereditárias, incluindo FVL, PGM e deficiências em PC, PS e AT¹⁰². O papel da triagem para trombofilia nessa população de pacientes é menos direto, devido aos dados limitados e as preocupações com o aumento da morbidade associada à trombose nesses locais. Naqueles que estão planejando interromper a anticoagulação após o tratamento primário de curto prazo (ou seja, 3–6 meses), a avaliação da trombofilia pode ser útil para entender o risco de recorrência de TEV. Em contraste, para aqueles que, de outra forma, permaneceriam em anticoagulação indefinidamente, as diretrizes não recomendam a obtenção de testes de trombofilia¹⁰⁰.

6.4 Outras considerações clínicas

Em pacientes com TEV recorrente, o teste de trombofilia não é necessário, pois raramente altera o tratamento de longo prazo, dado que esses pacientes têm uma indicação para anticoagulação indefinida. Porém, muitos pacientes se preocupam com a possibilidade de ter uma trombofilia herdada e, portanto, com o risco potencial de seus descendentes herdarem sua trombofilia. Nessa situação, uma avaliação de trombofilia pode ser considerada após educar o paciente sobre os riscos/benefícios e implicações do teste¹⁰².

Em pacientes jovens (idade <40) com TEV não provocada ou TEV provocada por fatores de risco fracos, a realização de uma avaliação de trombofilia pode ser considerada para entender melhor o risco de longo prazo de recorrência de TEV. A maioria desses pacientes tem indicação para um curso de anticoagulação indefinido. Mas, muitos pacientes jovens não estão interessados em ficar em anticoagulação por um período prolongado¹⁰².

Com isso, uma avaliação de trombofilia pode adicionar mais esclarecimentos ao risco final de recorrência de TEV, e um resultado positivo pode ser usado para reiterar um compromisso com a anticoagulação. No entanto, deve-se notar que um painel negativo não confere necessariamente um risco menor de recorrência de TEV e, como tal, o gerenciamento de anticoagulação de longo prazo depende, em última análise, do risco percebido de recorrência de TEV com base no impacto cumulativo de outros fatores de risco¹⁰².

6.5 Tempo de teste

Para aqueles que estão passando por avaliação de trombofilia, os testes típicos incluem avaliação para Fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina e avaliação para síndrome do anticorpo antifosfolípideo. Para aqueles que estão passando por avaliação de trombofilia, o momento do teste e a presença de anticoagulação são considerações importantes¹⁰³.

A trombose aguda pode impactar os níveis de proteína S e antitrombina, resultando em níveis baixos que são difíceis de interpretar. É recomendado que o teste ocorra fora da janela de TEV aguda (normalmente após 3 meses de terapia de anticoagulação). Além disso, muitos dos anticoagulantes usados são conhecidos por impactar a interpretação dos resultados e, portanto, é recomendado que o teste de trombofilia ocorra em um momento em que o paciente seja capaz de interromper sua anticoagulação. Especificamente, recomenda-se manter os anticoagulantes orais diretos (DOACs) por 48 h e os antagonistas da vitamina K por duas semanas antes de realizar o teste de trombofilia^{100,103}.

REFERÊNCIAS

1. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23:376-82.
2. Stashenko GJ, Tapson VF. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:356-63.
3. Ho KM, Litton E. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized elderly patients: time to consider a 'MUST' strategy. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8:114-20.
4. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res*. 2021;11:2017-36.
5. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:464-74.
6. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:425-30.
7. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open*. 2019;9:e024805.
8. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
9. Anderson FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: A community-wide survey. *J Vasc Surg*. 1992;16(6):707-714.

10. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-526.
11. Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: A nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):320-324.
12. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):610-615.
13. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg*. 1957;45(193):209-236.
14. Weinberg I, Elgendy IY, Dicks AB, Marchena PJ, Malý R, Francisco I, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcomes of venous thromboembolism in long-term immobile patients based on age. *J Gen Intern Med*. 2023;38(8):1877-1886.
15. Dennis M, Mordi N, Graham C, Sandercock P, CLOTS trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: Observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2193-2200.
16. Green D, Lee MY, Ito VY, Cohn T, Press J, Filbrandt PR, et al. Fixed- vs. adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA*. 1988;260(9):1255-1258.
17. Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemksy EA, Evans NS, Khorana AA, et al. Call to action to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(14):e914-e931.
19. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: Travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009;151(3):180-190.
20. Aldington S, Pritchard A, Perrin K, James K, Wijesinghe M, Beasley R. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. *Intern Med J*. 2008;38(2):133-135.
21. Lee AYY, Gent M, Julian JA, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure

in thromboprophylaxis clinical trials: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1752-1759.

22. Bjørnå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(3):386-391.

23. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, 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(2 Suppl):e278S-e325S.

24. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-455.

25. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000;160(15):2327-2332.

26. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araújo DMA, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(12):1645-1655.

27. Alizadeh RF, Sujatha-Bhaskar S, Li S, Stamos MJ, Nguyen NT. Venous thromboembolism in common laparoscopic abdominal surgical operations. *Am J Surg.* 2017;214(6):1127-1132.

28. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Varela E, Konyalian V, Stamos MJ, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg.* 2007;246(6):1021-1027.

29. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1601-1606.

30. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996;335(11):701-707.

31. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099.
32. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):329-344.
33. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130(12):1499-1506.
34. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*. 2021;137(15):1959-1969.
35. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
36. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):632-634.
37. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1846-1850.
38. D'Astous J, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2020;9(8):2389.
39. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2025-2033.
40. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
41. Raia-Barjat, T.; Edebiri, O.; Chauleur, C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022, 9, 863612.
42. Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:234.

43. Godtsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs.* 2000;60:721–869.
44. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, Hirmerova J. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females with Oral Contraceptives Use. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:797–802.
45. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573–1580.
46. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162:1182–1189.
47. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118:978–980.
48. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:728–729.
49. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, Wu SH. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10:e1001515.
50. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. 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;151:933–938.
51. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: Patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
52. Roach REJ, Lijfering WM, Tait RC, Baglin T, Kyrle PA, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: A detailed analysis in four European cohorts. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1815–1822.

53. Olié V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012;130:16–20.
54. Gianni P, Goldin M, Ngu S, Zafeiropoulos S, Geropoulos G, Giannis D. Complement-mediated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19: A review. *World J Exp Med.* 2022;12:53–67.
55. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021;26:415–425.
56. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:814–821.
57. Thoppil JJ, Courtney DM, McDonald S, Kabrhel C, Nordenholz KE, Camargo CA, Kline JA. SARS-CoV-2 Positivity in Ambulatory Symptomatic Patients Is Not Associated with Increased Venous or Arterial Thrombotic Events in the Subsequent 30 Days. *J Emerg Med.* 2022;62:716–724.
58. Roubinian NH, Vinson DR, Knudson-Fitzpatrick T, Mark DG, Skarbinski J, Lee C, Liu VX, Pai AP. Risk of posthospital venous thromboembolism in patients with COVID-19 varies by SARS-CoV-2 period and vaccination status. *Blood Adv.* 2023;7:141–144.
59. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:964–972.
60. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;82:1215–1217.
61. Flinterman LE, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1262–1266.
63. Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—A review. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2409–2419.

64. Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, Bertoletti L, Labruyère C, Presles E, Merah A, Laporte S, Stefani L, Piano FD, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: A prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood*. 2018;132:707–716.
65. Peters M, Syed RK, Katz M, Moscona J, Press C, Nijjar V, Bisharat M, Baldwin D. May-Thurner syndrome: A not so uncommon cause of a common condition. *Proc*. 2012;25:231–233.
66. Alla VM, Natarajan N, Kaushik M, Warriar R, Nair CK. Paget-Schroetter Syndrome: Review of Pathogenesis and Treatment of Effort Thrombosis. *West J Emerg Med*. 2010;11:358–362.
67. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, Chang CJ, Chen PC. Association of Varicose Veins with Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *JAMA*. 2018;319:807–817.
68. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809–815.
69. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:135–140.
70. Fanola CL, Norby FL, Shah AM, Chang PP, Lutsey PL, Rosamond WD, Cushman M, Folsom AR. Incident Heart Failure and Long-Term Risk for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:148–158.
71. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135:90-5.
72. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010;137:1145-9.
73. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost*. 1997;78:617-21.
74. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-8.
75. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-21.

76. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Sblattero D, Meroni P, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106:2340-6.
77. Bucci T, Ames PRJ, Triggiani M, Parente R, Ciampa A, Pignatelli P, Pastori D, Multicenter ATHERO-APS Study group. Cardiac and vascular features of arterial and venous primary antiphospholipid syndrome. The multicenter ATHERO-APS study. *Thromb Res*. 2022;209:69-74.
78. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8:237-42.
79. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, Groot PGD, Koike T, Meroni PL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
80. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997;277:1305-7.
81. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, Rossi E, Folsom AR, Almawi WY, Scarabin PY, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: A meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:621-47.
82. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:729-36.
83. Poort S, Rosendaal F, Reitsma P, Bertina R. 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;88:3698-703.
84. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Férec C, Mottier D. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost*. 1998;80:49-51.

85. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7:122-5.
86. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, Crim MT, Bass EB. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: A systematic review. *JAMA*. 2009;301:2472-85.
87. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med*. 1987;317:991-6.
88. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1988;59:18-22.
89. Brouwer J-LP, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost*. 2009;101:93-9.
90. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MCH, Doggen CJM, Lijfering WM, Reitsma PH, Rosendaal FR. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: Results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013;122:3210-9.
91. Lipe B, Ornstein DL. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation*. 2011;124:e365-8.
92. Wells PS, Blajchman MA, Henderson P, Wells MJ, Demers C, Bourque R, McAvoy A. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: A cross-sectional study. *Am J Hematol*. 1994;45:321-4.
93. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;135:923-32.
94. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol*. 2018;187:1392-400.
95. den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GMJ. Homocysteine lowering by B vitamins and the

secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109:139-44.

96. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177-87.

97. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.

98. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293:2352-61.

99. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:154-64.

100. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: Thrombophilia testing. *Blood Adv*. 2023;7:7101-38.

101. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121:1706-12.

102. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, Nguyen KP, DeLoughery TG. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.

103. Goodwin AJ, Adcock DM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2297-8.