

## INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS TROMBOFILIAS

### Abordagem Bioquímica dos Anticoagulantes Naturais

#### 1. Introdução

As trombofilias correspondem a um grupo heterogêneo de condições que promovem hipercoagulabilidade, aumentando o risco de eventos tromboembólicos, principalmente tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Essas condições podem ser classificadas em hereditárias ou adquiridas, sendo frequentemente multifatoriais, com interação entre predisposição genética e fatores ambientais.

No contexto das trombofilias hereditárias, destacam-se as deficiências dos anticoagulantes naturais — antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS) — que exercem papel fundamental na regulação negativa da cascata de coagulação. A deficiência quantitativa ou funcional dessas proteínas compromete o controle da geração de trombina, favorecendo a formação de trombos. A prevalência dessas alterações na população geral é relativamente baixa; entretanto, sua importância clínica é significativa, especialmente em pacientes com trombose em idade jovem, recorrente ou em locais incomuns.

#### 2. Bases fisiopatológicas da anticoagulação natural

A hemostasia fisiológica é mantida por um equilíbrio dinâmico entre os sistemas pró-coagulantes e anticoagulantes, que atuam de forma integrada para garantir a formação controlada do coágulo e sua posterior limitação. Nesse contexto, os mecanismos anticoagulantes naturais desempenham papel essencial na regulação da cascata de coagulação, prevenindo a propagação excessiva da geração de trombina.

A **antitrombina** constitui o principal inibidor das serinoproteases da coagulação, exercendo sua ação sobre a trombina (fator IIa) e sobre os fatores ativados Xa, IXa e XIa, sendo um componente central na modulação da atividade coagulante. Paralelamente, a **proteína C**, após sua ativação pelo complexo trombina-trombomodulina na superfície endotelial, atua na inativação dos cofatores Va e VIIIa, reduzindo a amplificação da cascata de coagulação. A **proteína S**, por sua vez, atua como cofator da proteína C ativada, potencializando sua ação anticoagulante e contribuindo para a eficiência do sistema regulador. Alterações quantitativas ou funcionais em qualquer um desses componentes comprometem o controle fisiológico da coagulação, resultando em **persistência da geração de trombina**, fenômeno central na fisiopatologia do trombo. Esse desequilíbrio favorece a formação e a propagação de eventos trombóticos, especialmente se há fatores de risco adicionais.

#### 3. Indicações clínicas para investigação

A investigação laboratorial de trombofilias está indicada em cenários clínicos específicos, tais como:

- Tromboembolismo venoso idiopático, especialmente < 50 anos
- Episódios trombóticos recorrentes
- Trombose em sítios incomuns (ex.: veias esplâncnicas, cerebrais)
- História familiar significativa de trombose
- Complicações obstétricas (perdas gestacionais recorrentes, pré-eclâmpsia grave, restrição de crescimento fetal)
- Avaliação prévia à suspensão de anticoagulação prolongada

A investigação está relacionada à estratificação de risco e definição de conduta terapêutica, além da confirmação diagnóstica.

#### 4. Avaliação laboratorial das trombofilias hereditárias

**4.1 - Antitrombina (AT)** - A antitrombina é uma glicoproteína plasmática sintetizada predominantemente no fígado, sendo reconhecida como o principal inibidor fisiológico da coagulação. Atua por inibição de diversas serinoproteases, com destaque para a trombina (fator IIa) e o fator Xa, desempenhando papel central no controle da geração de trombina. A avaliação laboratorial é preferencialmente realizada por meio de **ensaios funcionais cromogênicos**, que permitem a mensuração da atividade biológica da proteína. As deficiências de antitrombina podem ser classificadas em:

- **Tipo I (quantitativa):** redução proporcional da atividade e do antígeno
- **Tipo II (qualitativa):** níveis antigênicos normais com atividade reduzida

Do ponto de vista clínico, trata-se de uma das trombofilias hereditárias de maior impacto, estando associada a **elevado risco relativo de tromboembolismo venoso**, frequentemente com apresentação precoce e recorrente. A interpretação dos resultados deve considerar importantes variáveis pré-analíticas. Níveis reduzidos podem ser observados de forma transitória na fase aguda da trombose, devido ao consumo da proteína. Da mesma forma, condições como coagulação intravascular disseminada (CIVD), hepatopatias e síndrome nefrótica podem cursar com diminuição dos níveis de antitrombina. O uso de heparina também pode interferir na dosagem, especialmente em métodos funcionais.

**4.2 - Proteína C (PC) – atividade funcional** - A proteína C é uma glicoproteína dependente de vitamina K, sintetizada no fígado, que exerce importante função anticoagulante após sua ativação pelo complexo trombina-trombomodulina. A proteína C ativada (APC) atua inativando os cofatores Va e VIIIa, reduzindo a geração de trombina.

A avaliação laboratorial é realizada, preferencialmente, por **ensaios funcionais**, que podem ser baseados em métodos coagulométricos ou cromogênicos. As deficiências de proteína C são classificadas em:

- **Tipo I:** redução concomitante da atividade e dos níveis antigênicos
- **Tipo II:** atividade reduzida com níveis antigênicos normais

A deficiência de proteína C está associada a **risco trombótico moderado**, sendo mais relevante quando combinada a outros fatores de risco adquiridos ou hereditários. Diversos fatores podem interferir na interpretação dos resultados. O uso de antagonistas da vitamina K, como a varfarina, promove redução dos níveis de proteína C, podendo simular deficiência. Além disso, estado inflamatório agudo, evento trombótico recente e disfunção hepática podem impactar os níveis da proteína C.

**4.3 - Proteína S (PS) – avaliação funcional e livre** - A proteína S é uma glicoproteína vitamina K dependente que atua como cofator essencial da proteína C ativada, potencializando sua ação anticoagulante. No plasma, encontra-se em duas formas: cerca de **40% na forma livre**, fração biologicamente ativa, e cerca de **60% ligada à proteína C4b-binding protein**, funcionalmente inativa. A investigação laboratorial pode incluir:

- **Dosagem de proteína S livre (método imunológico)**
- **Avaliação funcional da proteína S**

Devido à complexidade da proteína S e à sua interação com outras proteínas plasmáticas, a avaliação isolada pode ser insuficiente. Dessa forma, a interpretação adequada frequentemente requer a análise combinada dos testes, em conjunto com o contexto clínico. A proteína S apresenta maior suscetibilidade a variações fisiológicas e patológicas. Níveis reduzidos são observados durante a gestação, uso de estrogênios (incluindo contraceptivos orais), em estados inflamatórios e em doenças hepáticas. Além disso, trata-se de um marcador com **elevada variabilidade biológica**, o que reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados e, em alguns casos, confirmação em nova coleta.

## 5. Outros exames complementares

Uma investigação laboratorial abrangente das trombofilias deve contemplar, além da avaliação dos anticoagulantes naturais, a pesquisa de alterações genéticas e marcadores associados a estados protrombóticos adquiridos.

Nesse contexto, destacam-se as mutações genéticas mais prevalentes, como a **mutação do fator V Leiden**, que resulta em resistência à ação da proteína C ativada, e a **mutação G20210A do gene da protrombina**, associada ao aumento dos níveis plasmáticos de protrombina e, conseqüentemente, à maior geração de trombina. Ambas representam importantes fatores de risco para tromboembolismo venoso, especialmente em indivíduos jovens ou com história familiar positiva.

A investigação também deve incluir a avaliação de trombofilias adquiridas, com ênfase na pesquisa dos **anticorpos antifosfolípidos**, incluindo, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β<sub>2</sub>, marcadores para o diagnóstico da síndrome antifosfolípide (SAF), condição autoimune associada a eventos trombóticos arteriais, venosos e a complicações obstétricas.

A dosagem de **homocisteína plasmática** pode ser considerada, uma vez que níveis elevados estão associados à disfunção endotelial e aumento do risco trombótico, embora seu papel como fator de risco independente ainda seja discutido.

## 6. Momento ideal da coleta e limitações

A interpretação adequada dos testes laboratoriais para investigação de trombofilias depende do contexto clínico e, sobretudo, do momento em que a coleta é realizada. De modo geral, recomenda-se que a investigação seja realizada **fora da fase aguda do evento trombótico**, uma vez que esse período está frequentemente associado ao consumo de proteínas anticoagulantes e a alterações transitórias nos níveis plasmáticos. Sempre que possível, a coleta deve ser programada após a suspensão da anticoagulação, **considerando o tipo de fármaco utilizado e sua interferência nos ensaios laboratoriais**. Diversos fatores podem interferir nos resultados laboratoriais. O uso de anticoagulantes, incluindo heparinas, antagonistas da vitamina K (varfarina) e anticoagulantes orais diretos (DOACs), pode impactar a atividade ou a dosagem das proteínas avaliadas. Adicionalmente, a repetição dos exames pode ser necessária para **confirmação diagnóstica**, especialmente diante de resultados alterados, para diferenciar deficiências de alterações transitórias, secundárias a condições associadas, fisiológicas ou patológicas, como gestação, estados inflamatórios sistêmicos e doenças hepáticas.

## 7. Aplicabilidade clínica dos exames

A investigação laboratorial das trombofilias, quando guiada por critérios clínicos bem definidos, é fundamental para o manejo de pacientes com eventos tromboembólicos, permitindo uma abordagem individualizada que auxilia na estratificação de risco e na definição de estratégias terapêuticas e preventivas, como duração da anticoagulação e medidas em situações de maior vulnerabilidade. Além disso, desempenha papel relevante em pacientes em idade reprodutiva e pode justificar o rastreamento familiar em casos de predisposição hereditária, sendo essencial que os resultados sejam interpretados em conjunto com o contexto clínico para evitar condutas inadequadas.

Edição 06. Junho/2026. Assessoria Científica – Lab Rede

**Referências:** Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010177>.