

## Eficácia dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com trombofilias

*Effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with thrombophilias*

Sara Linda Gondim de Oliveira, Perla Vicari e Cezar Emiliano Fernandes Gonçalves  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

### RESUMO

**Objetivo:** avaliar a incidência de novos eventos trombóticos e hemorrágicos em pacientes portadores de trombofilia que usaram anticoagulantes orais diretos ou antagonistas da vitamina K como terapêutica anticoagulante. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo e longitudinal. Os dados foram obtidos a partir dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de trombofilia atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – São Paulo, desde janeiro de 1997 até maio de 2024. **Resultados:** Foram estudados 77 pacientes trombofílicos, com idade mediana de 61 anos, em sua maioria mulheres (63,6%). Terapia anticoagulante com anticoagulantes orais diretos foi usado em 40 pacientes (51,9%) e com antagonistas da vitamina K em 37 pacientes (48,1%). A média de acompanhamento foi de 12,9 anos e 3,6 anos, respectivamente. Ocorreram 14 (17,7%) novos eventos trombóticos, sendo 11 (78,5%) em uso do antagonista e 3 (21,4%) em vigência do anticoagulante. A taxa de incidência de eventos trombóticos foi de 0,85 eventos-ano e 0,83 eventos-ano, respectivamente (HR= 0,965; IC95%=0,244-3,81), sem diferença estatística entre os grupos (p:0,95). Também não houve diferença na incidência de eventos hemorrágicos (p=0,06). **Conclusão:** Os dados sugerem que os anticoagulantes orais diretos são uma opção terapêutica eficaz para tratamento de trombose nos pacientes trombofílicos. Não houve diferença estatística entre os anticoagulantes e os antagonistas na incidência de novos eventos trombóticos ou sangramentos. Estudos clínicos randomizados específicos para população trombofílica são necessários para que se possa ter melhor evidência científica.

**Descritores:** Trombofilia; Tromboembolismo Venoso; Anticoagulantes Orais Diretos.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the incidence of new thrombotic and hemorrhagic events in patients with thrombophilia who used direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists as anticoagulant therapy. **Methods:** Observational, retrospective, and longitudinal study. Data were obtained from the medical records of patients diagnosed with thrombophilia treated at the Hematology Service of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – São Paulo, from January 1997 to May 2024. **Results:** A total of 77 thrombophilic patients were studied, with a median age of 61 years, mostly women (63.6%). Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants was used in 40 patients (51.9%) and with vitamin K antagonists in 37 patients (48.1%). The mean follow-up was 12.9 years and 3.6 years, respectively. There were 14 (17.7%) new thrombotic events, 11 (78.5%) occurring in those using vitamin K antagonists and 3 (21.4%) in those using direct oral anticoagulants. The incidence rate of thrombotic events was 0.85 events-year and 0.83 events-year, respectively (HR = 0.965; 95% CI = 0.244–3.81), with no statistical difference between the groups (p = 0.95). There was also no difference in the incidence of hemorrhagic events (p = 0.06). **Conclusion:** Our data suggest that direct oral anticoagulants are an effective therapeutic option for the treatment of thrombosis in patients with thrombophilia. There was no statistical difference between anticoagulants and vitamin K antagonists regarding the incidence of new thrombotic events or bleeding. Specific randomized clinical trials in thrombophilic populations are needed to provide stronger scientific evidence.

**Keywords:** Thrombophilia; Venous Thromboembolism; Direct Oral Anticoagulants.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Sara Linda Gondim de Oliveira  
E-MAIL: gondim.saraa@gmail.com  
DATA DE SUBMISSÃO: 12/09/2025  
DATA DE ACEITE: 13/04/2026

#### TRABALHO REALIZADO:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO SP.

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar – Vila Clementino  
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), que consiste na embolia pulmonar (EP) e na trombose venosa profunda (TVP), está entre as cinco doenças vasculares mais comuns na maioria dos países<sup>1</sup>. O tratamento do TEV, provocado por algum fator de risco externo, é feito por antagonistas de vitamina K (AVK) ou os anticoagulantes orais diretos (DOACs). Entretanto, poucos dados estão disponíveis para apoiar o uso de DOACs no tratamento de TEV em pacientes com trombofilia.

A trombofilia é um grupo de distúrbios de coagulação hereditários ou adquiridos que está associado ao risco aumentado de eventos trombóticos. Pode surgir de um excesso ou hiperfunção de um componente pró-coagulante ou da deficiência de um componente anticoagulante.<sup>2</sup>

Fatores genéticos estabelecidos associados à trombofilia incluem mutação do fator V de Leiden (FVL), mutação do gene da protrombina (G20210A), deficiência de proteína C ou S e deficiência de antitrombina III (AT), enquanto defeitos genéticos raros, como hiperhomocisteinemia e disfibrinogenemia, também são causas estabelecidas de trombofilia. A síndrome antifosfolípide pertence à trombofilia adquirida.<sup>3</sup>

Comparados aos AVK, os DOACs oferecem vantagens, incluindo doses fixas, resposta previsível, menos interações medicamentosas e alimentares, além de não necessitar de monitorização rotineira da razão normalizada internacional (INR).<sup>4</sup>

Estudos clínicos avaliando o uso de DOACs na trombofilia hereditária incluem em sua maioria relatos de casos, estudos retrospectivos e algumas análises post-hoc de ensaios clínicos.

Realizou-se este estudo com o intuito de avaliar a segurança e eficácia dos DOACs na prevenção da recorrência de eventos trombóticos nos pacientes portadores de trombofilia do nosso serviço.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e longitudinal com avaliação de incidência. Os dados foram obtidos a partir de registros médicos realizados em prontuários de pacientes com diagnóstico de trombofilia atendidos no serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – São Paulo (HSPE) desde janeiro de 1997 até maio de 2024. Foram coletadas as seguintes variáveis: sexo, data do diagnóstico, idade do primeiro evento trombótico, sítio das trombozes, uso de anticoagulante oral direto ou antagonistas da vitamina K, presença de novo evento trombótico em vigência da anticoagulação, presença de sangramentos significativos em vigência da anticoagulação e investigação de marcadores de trombofilia hereditária como: dosagem de antitrombina, proteína C, proteína S, homocisteína, mutação do fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina.

O objetivo do estudo foi avaliar e comparar a evolução clínica dos pacientes portadores de trombofilia que usaram DOACs ou AVK como terapêutica anticoagulante. Avaliou-se a prevalência das causas de trombofilia na população estudada, a incidência de novos eventos trombóticos e eventos hemorrágicos em vigência de terapia anticoagulante com DOACs ou AVK.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de trombofilia, em tratamento com DOACs ou AVK e excluídos pacientes menores de 18 anos ou que se recusaram a participar do estudo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HSPE, sob número de parecer 6.759.767.

## ESTATÍSTICA

Foi elaborado um banco de dados em dupla entrada no programa Excel versão 10.0. Os dados foram analisados no Programa SPSS. Foi verificada a distribuição de frequência (percentuais) das

variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas (mediana e seus quartis conforme a normalidade dos dados). Para verificação da associação para as variáveis categóricas foi realizado o Teste Exato de Fisher e Teste do Qui-Quadrado. Foi realizado o ajuste dos eventos pelo tempo de acompanhamento por meio da taxa de incidência e pelo modelo de regressão proporcional de COX. Para as variáveis contínuas foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. O nível de significância adotado foi de  $p < 5\%$ .

## RESULTADOS

Foram estudados 77 pacientes portadores de trombofilia hereditária. A idade mediana foi de 61 anos (23-89 anos). Dos pacientes 49 (63,6%) eram do sexo feminino e 28 (36,4%) pacientes masculinos. Na amostra analisada, 39 (52%) dos pacientes tiveram o primeiro evento trombótico entre 18-45 anos de idade, 26 (34,6%) entre 46-59 anos e 10 (13,3%) com 60 anos ou mais. A idade mediana do primeiro evento foi de 45 anos (17-74 anos). Não havia registro em prontuário da idade do primeiro evento trombótico em 2 pacientes. A maioria da amostra (42,3%) teve 2 eventos trombóticos durante o acompanhamento, sendo o maior deles com 18 eventos documentados. O principal evento trombótico foi a trombose venosa profunda (TVP) com 50% da amostra. A associação de TVP e TEP ocorreu em 19,2% dos pacientes. Os eventos foram confirmados por Doppler em 75,3% dos casos.

Em relação à etiologia: 15 (19,4%) pacientes mostraram mutação do Fator V de Leiden (sendo 1 em homozigose e 14 em heterozigose), 5 (6,4%) com mutação no gene da protrombina (todos em heterozigose), 1 (1,2%) com deficiência da antitrombina, 18 (23,3%) com hiperhomocisteinemia e 41 (53,2%) pacientes sem etiologia definida, mas considerados como alto risco trombótico por apresentarem mais de 2 eventos de TEV sem fatores desencadeantes. Na amostra houve associação entre etiologias em 3 pacientes: 2 com mutação do Fator V de Leiden

em heterozigose e hiperhomocisteinemia, 1 com mutação do Fator V de Leiden em heterozigose e mutação no gene da protrombina em heterozigose.

Em relação à terapia anticoagulante, 40 (51,9%) pacientes estavam em uso de DOACs e 37 (48,1%) em uso de AVK. Vinte e nove pacientes iniciaram DOACs como primeira linha e 11 trocaram o AVK pelo DOAC: 4 por má aderência ao AVK, 1 por não conseguir atingir o alvo terapêutico, 3 por escolha do paciente e 3 por sangramento. Em 2 pacientes foi realizada a troca do DOAC para o AVK devido a recorrência de evento trombótico. O principal DOAC utilizado foi a rivaroxabana em 37 pacientes (92,5%), os outros foram a apixabana em 2 (5%) e a Edoxabana em 1 (2,5%). A média de seguimento dos pacientes com DOACs foi de 3,6 anos e a média de seguimento no AVK foi de 12,9 anos.

Durante o tratamento com DOACs observou-se a ocorrência de 2 (22%) eventos hemorrágicos e 3 (21,4%) eventos trombóticos. Os eventos hemorrágicos foram hematúria, epistaxe e sangramento uterino anormal. Os 3 eventos trombóticos foram trombose venosa profunda em membro inferior, sendo um deles após 24h de suspensão da medicação devido à programação cirúrgica. Os eventos ocorreram em 2 pacientes com trombofilia idiopática e em um paciente com hiperhomocisteinemia.

Durante o tratamento com AVK foram observados 7 (77%) eventos hemorrágicos, sendo dois deles graves, 1 com sangramento em SNC e 1 com síndrome compartimental secundária à hematoma. Ocorreram 11 (78,5%) eventos trombóticos, dos quais 6 casos com INR fora do alvo terapêutico e 1 caso após suspensão do AVK devido a sangramento em SNC. Os casos ocorreram em 5 pacientes com trombofilia idiopática, 4 com hiperhomocisteinemia, 1 com deficiência da antitrombina III e 2 com a mutação do fator V de Leiden. A mediana do valor do INR descrito na última consulta ambulatorial foi de 2,6 (1,2-4,8), com valor fora da faixa terapêutica em 11 pacientes (29%).

Por fim, no total da amostra, ocorreram 14 (17,7%) novos eventos trombóticos em vigência da

anticoagulação, sendo 11 (78,5%) em uso do AVK e 3 (21,4%) em vigência de DOACs (p:0,01). Porém, ao se corrigir o número de eventos pelo tempo de acompanhamento dos grupos encontrou-se uma taxa de incidência de eventos nos pacientes em uso de AVK de 0,85 eventos-ano e em uso de DOACs de 0,83 eventos-ano com uma *hazard ratio* (HR) de 0,965 (IC95% 0,244-3,81), sem diferença estatística entre os grupos (p:0,95).

Em relação aos eventos hemorrágicos, não houve diferença significativa entre os grupos, tanto na ocorrência de qualquer sangramento (p:0,06), quanto no subgrupo de sangramentos graves (p:0,46).

## DISCUSSÃO

Atualmente com o advento dos anticoagulantes orais diretos, o tratamento de tromboembolismo venoso mudou significativamente. Entretanto, os estudos randomizados que consolidaram os DOAC para o tratamento de TEV possuíam uma amostra pequena de pacientes com trombofilias hereditárias. No estudo Einstein que comparou a rivaroxabana com a varfarina, apenas 5,8% possuíam diagnóstico confirmado de trombofilia<sup>5</sup>. Adicionalmente, os estudos RE-COVER e RE-COVER II, que avaliaram o uso da dabigatrana, possuíam 6,3% e 7,1% de pacientes com trombofilia conhecida, respectivamente<sup>6-7</sup>. A aprovação da apixabana, que foi realizada pelo estudo Amplify, contou com apenas 2,4% de amostra trombofílica<sup>8</sup>. Dessa forma, o uso dos DOACs no tratamento de pacientes trombofílicos continua obscuro. Não há até o momento ensaios clínicos randomizados específicos para essa população.

Este estudo avaliou 77 pacientes em uso de anticoagulação perene devido a trombofilias, 40 (51,9%) em uso de DOACs e 37 (48,1%) em uso de varfarina. A eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos foi demonstrada, tendo em vista que houve apenas 3 (21,4%) eventos trombóticos em vigência da anticoagulação e nenhum evento hemorrágico grave, em 3,6 anos de acompanhamento. Resultado semelhante foi

observado em um estudo realizado na Itália que avaliou 45 pacientes com trombofilias hereditárias de alto risco que estavam em uso de DOACs. Durante 29 meses de acompanhamento, nenhum evento hemorrágico ou tromboembólico foi evidenciado.<sup>4</sup> Adicionalmente, um estudo polonês avaliou 56 pacientes com trombofilia hereditária de alto risco em uso de DOACs. Durante 44,6 meses de acompanhamento, TEV recorrente foi observada em apenas 5 (8,9%) pacientes (2,4 por 100 pacientes-ano). Sangramento grave e sangramento clinicamente relevante não grave ocorreram em 2 (3,5%) e 4 (7%) indivíduos, respectivamente (0,96 por 100 pacientes-ano e 1,92 por 100 pacientes-ano, respectivamente).<sup>9</sup>

Nos pacientes deste estudo em uso de AVK, ocorreram 11 (78,5%) eventos trombóticos em 12,9 anos de acompanhamento com uma taxa de incidência de 0,85 eventos/ano, sendo 6 casos com INR fora do alvo terapêutico e 1 caso após suspensão do AVK devido a sangramento em SNC. Os DOACs se mostraram igualmente eficazes na prevenção de novos eventos trombóticos, com uma taxa de incidência de 0,83 eventos/ano, sem diferença estatística entre as terapêuticas utilizadas (HR= 0,965; IC95% 0,244-3,81; p:0,95). Outros estudos tiveram resultados semelhantes com o uso de DOACs nessa população. Uma coorte, realizada na Itália, com 652 pacientes com trombofilias hereditárias, em uso de DOACs ou varfarina, demonstrou eficácia do primeiro na prevenção de recorrência de TEV, com incidência cumulativa de apenas 1,09% versus 1,83%, respectivamente<sup>10</sup>. Dados equivalentes foram encontrados em outra coorte realizada nos Estados Unidos, com 806 pacientes com trombofilia hereditária ou adquirida que estavam em uso de rivaroxabana ou varfarina<sup>11</sup>. Em 12 meses de acompanhamento, a rivaroxabana foi associada a uma redução não significativa em TEV recorrente (HR: 0,70, IC 95%: 0,33-1,49) e sangramento grave (HR:0,55; IC 95%:0,16-1,86) versus varfarina<sup>11</sup>. Em uma revisão sistemática com 10 estudos randomizados de fase 2 e 3 que avaliaram a terapia anticoagulante em pacientes com TEV, uma análise de subgrupo dos portadores de trombofilia hereditária foi

realizada. As taxas de recorrência de TEV (RR: 0.70; IC 95%: 0.34–1.44; I2 = 0%) e sangramentos (RR: 0.92; IC 95%: 0.62–1.36; I2 = 23%) foram semelhantes entre pacientes com trombofilia tratados com DOACs em comparação com AVK. Os resultados foram comparáveis aos achados em pacientes sem trombofilia conhecida, tanto para recorrência de TEV (RR: 1.02; IC95%: 0.80–1.30; I2 = 46%), quanto para sangramentos (RR: 0.72; IC95%: 0.57–0.90; I2 = 84%).<sup>12</sup>

Semelhante aos estudos anteriores, este trabalho não encontrou diferença estatística na incidência de eventos hemorrágicos entre as terapêuticas anticoagulantes (p:0,06). Porém, nos pacientes em uso de AVK, ocorreram 2 eventos graves, sendo 1 com sangramento em SNC e 1 com síndrome compartimental secundária a hematoma, motivo pelo qual foi realizada a troca da terapia para DOAC em um dos casos. Nos pacientes em uso de DOACs, não houve eventos hemorrágicos graves (p:0,46).

Diferentemente desses estudos supracitados, utilizou-se uma amostra contendo tanto pacientes com positividade na investigação de trombofilia, quanto pacientes com histórico de eventos trombóticos recorrentes de etiologia idiopática. Essa avaliação é importante, tendo em vista que o TEV idiopático aumenta significativamente o risco de recorrência em pacientes com ou sem trombofilia hereditária documentada<sup>13</sup>. Essa etiologia foi a prevalente nesta amostra, correspondendo a cerca de 53,2% dos casos, assim como descrito na literatura. Ressalte-se que alguns desses pacientes não realizaram todas as pesquisas, seja por falta de acesso à realização dos exames ou por ausência de benefício clínico e econômico tendo em vista que os pacientes já apresentavam indicação formal para anticoagulação perene no início do seguimento em nosso serviço.

Este estudo foi realizado em um hospital com perfil de pacientes predominantemente idosos, refletindo a mediana de idade da amostra em 61 anos. Entretanto, a maioria (52%) teve o primeiro evento com menos de 45 anos de idade, reforçando os dados da literatura sobre a incidência precoce

dos eventos trombóticos em pacientes com trombofilias hereditárias.

A hiperhomocisteinemia foi a segunda etiologia prevalente na nossa amostra com 18 (23%) pacientes. Variáveis genéticas e ambientais interagem para determinar os níveis plasmáticos de homocisteína. Causas adquiridas incluem deficiências nutricionais de vitamina B6, vitamina B12 ou folato, idade avançada, insuficiência renal crônica e uso de antifólicos. Defeitos genéticos, envolvendo as enzimas metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β-sintase (CBS), que participam do metabolismo intracelular da homocisteína, também podem resultar em deficiência enzimática e hiperhomocisteinemia, porém até o momento nenhuma alteração genética foi inequivocamente identificada como fator de risco para trombofilia, não sendo dessa forma realizado de rotina na investigação<sup>14</sup>. Acredita-se que a alta prevalência dessa etiologia nesta amostra tenha correlação com o fato do estudo ter sido realizado em um serviço com alta prevalência de idosos. Em uma análise multivariada de uma coorte com 240 pacientes com TEV realizada na Bélgica, dois fatores foram significativamente associados com hiperhomocisteinemia: idade avançada (p < 0,0001) e ocorrência idiopática (p < 0,02). Uma explicação plausível é a deficiência dietética de folato e cianocobalamina na população idosa.<sup>15</sup>

Dos 18 pacientes com hiperhomocisteinemia sérica, a mutação genética foi identificada em 6 pacientes, sendo estes investigados em serviços externos, porém a pesquisa não foi realizada em toda a amostra. Importante salientar que na população do estudo, 1 paciente foi positivo para mutação A1298C em homozigose, 1 para a mutação C677T em homozigose e outro em heterozigose, porém os três pacientes apresentavam valores séricos normais da homocisteína, corroborando com os estudos que não conseguiram demonstrar correlação clínica.<sup>16-17</sup>

A mutação do Fator V de Leiden foi a terceira causa mais comum, com 15 (19,4%) pacientes. O FVL é considerado a mutação prevalente na

população geral, com cerca de 3-7% em heterozigose e 0,03% em homozigose<sup>18</sup>. Na amostra avaliada, 12 pacientes não tinham este dado anotado em prontuário, o que poderia influenciar a análise de prevalência. O presente achado pode ser atribuído à dificuldade de acesso ao exame pelos usuários da instituição. O risco de TEV aumenta em 5 vezes em portadores heterozigotos e 10 vezes em portadores homozigotos<sup>19</sup>. Neste estudo, apenas 1 paciente apresentava a mutação em homozigose, com histórico de 5 eventos trombóticos, sendo o primeiro aos 30 anos de idade. Esse paciente apresentava má adesão à varfarina, e apresentou recorrência de evento trombótico durante o acompanhamento. Atualmente, o paciente está em uso de rivaroxabana há 2 anos sem intercorrências e com boa adesão.

A mutação do gene G20210A da protrombina foi encontrada em apenas 5 (6,4%) pacientes, todos na forma heterozigota. Na literatura, o sítio mais comum de TEV é em membros inferiores e TEP, com risco aumentado em 2-5 vezes<sup>20</sup>. Diferente do esperado, na amostra apresentada, 4 pacientes tiveram trombose em sítio atípico como veia porta e veia mesentérica superior, tendo um deles associação com o FVL em heterozigose. Apenas 1 paciente teve TEV em membro inferior, esse com histórico de 4 eventos prévios antes do início do seguimento em nosso serviço. Metanálise realizada com 6 estudos de caso-controle, demonstrou associação da mutação do gene da protrombina em heterozigose com o aumento do risco em 4 vezes de trombose de veia porta idiopática (OR 4,19; IC95%:2,12-8,30)<sup>21</sup>. No estudo atual, a rivaroxabana foi utilizada em 4 pacientes com a mutação do gene da protrombina, sem novos eventos trombóticos documentados.

A deficiência da antitrombina (AT) é considerada uma trombofilia de alto risco por se tratar de um anticoagulante natural que inibe a trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, incluindo os fatores IXa, Xa e XIa. Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo fator VIIa-fator tecidual e impede sua reassociação.

Sua prevalência na população geral é baixa com apenas 0,02%, porém está associada a um risco 10 vezes maior para o primeiro evento trombótico e 2,6 vezes maior para a recorrência dos eventos, sendo considerada a trombofilia hereditária mais trombogênica<sup>22</sup>. No presente estudo, há apenas 1 (1,2%) paciente com deficiência da antitrombina. Esse é do sexo masculino, com histórico de 3 eventos trombóticos; o primeiro aos 34 anos de idade com TVP e TEP associado, em uso de varfarina desde então. Esse paciente apresentou sangramento em SNC durante o uso do anticoagulante, com novo evento trombótico em membro inferior após a suspensão da anticoagulação na internação.

Não houve representação de pacientes com deficiência da proteína C (PC) e proteína S (PS) da coagulação, assim como houve pouca representatividade da deficiência da antitrombina. Devido a isso, não foi possível avaliar o uso de DOAC na deficiência desses anticoagulantes naturais. Ressalte-se que devido ao uso perene de AVK, dificuldade em acesso ao exame e a falta de dados em prontuário, não foi possível avaliar a dosagem da PC em 26 pacientes e da AT em 11 pacientes. A dosagem da PS foi falso positivo em 11 pacientes devido uso de AVK e em 30 pacientes não havia descrição em prontuário sobre essa avaliação.

Acredita-se que a rivaroxabana foi o anticoagulante mais utilizado (92,5%) por ter sido o primeiro do mercado.

Como limitação do estudo, ressalta-se que por ser um estudo retrospectivo e observacional, apenas hipóteses e associações podem ser formuladas. Há necessidade de estudos clínicos randomizados. Além disso, apenas a rivaroxabana teve representatividade nessa amostra, com poucos pacientes usando outros DOACs. Nem todos realizaram todas as pesquisas mutacionais, o que pode ter causado interferência na prevalência das etiologias avaliadas. Adicionalmente, a amostra teve pouca representatividade de pacientes com trombofilias de alto risco.

## CONCLUSÃO

Os dados sugerem que os DOACs são uma opção terapêutica para tratamento de TEV nos pacientes trombofílicos, em termos de eficácia, segurança e qualidade de vida. Não houve diferença estatística entre os DOACs e o AVK na incidência de novos eventos trombóticos ou sangramentos clinicamente significativos. A facilidade na posologia e a ausência da necessidade de monitorização contínua do INR, trazem maior tolerância e adesão ao tratamento com os DOACs. Por fim, estudos clínicos randomizados específicos para população portadora de trombofilia são necessários para que se possa ter melhor evidência científica.

## REFERÊNCIAS

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–7.
2. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Thrombophilia and their detection. *Hematol Coagul*. 2015;2015:263–75.
3. Polifka JE, Habermann J. Anticoagulants, thrombocyte aggregation inhibitors, fibrinolytics and volume replacement agents. *Drugs During Pregnancy Lact*. 2015;2015:225–49.
4. Serrao A, Lucani B, Mansour D, Ferretti A, Baldacci E, Santoro C, et al. Direct oral anticoagulants in patients affected by major congenital thrombophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019044.
5. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Ruller HR. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52.
7. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
9. Zuk J, Papuga-Szela E, Zareba L, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a single-center cohort study. *Int J Hematol*. 2021;113(2):190–8.
10. Campello E, Spiezia L, Simion C, Tormene D, Camporese G, Dalla Valle F, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018917.
11. Coleman CI, Turpie AG, Bunz TJ, Baker WL, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of outpatient rivaroxaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients with known primary hypercoagulable state. *Thromb Res*. 2018;163:132–7.
12. Elsebaie MA, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(4):645–56.
13. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med*. 2008;121(6):458–63.
14. Franco RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2001;34(3/4):248–57.
15. Hainaut P, Jaumotte C, Verhelst D, Wallemacq P, Gala J-L, Lavenne E, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb Res*. 2002;106(2):121–5.
16. Franco RF, Morelli V, Lourenço D, Maffei FH, Tavella MH, Piccinato CE, et al. A second mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thrombotic disease. *Br J Haematol*. 1999;105(2):556–9.

17. Franco R, Maffei F, Lourenço D, Piccinato C, Morelli V, Thomazini I, et al. The frequency of 844ins68 mutation in the cystathionine beta-synthase gene is not increased in patients with venous thrombosis. *Haematologica*. 1998;83(11):1006–8.
18. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):1–9.
19. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1821.
20. Kujovich JL. Prothrombin Thrombophilia [Internet]. 2006 Jul 25 [Updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, (Editors). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006. p.1993-2024.
21. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008;99(4):675–82.
22. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003;138(2):128-34.