

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**Camila Almeida e Fonseca
Carla Costa da Silva**

**Trombose venosa profunda em paciente com exacerbação de Doença de Crohn: relato
de caso**

**SÃO JOÃO DEL REI -MG
JUNHO-2021**

**CAMILA ALMEIDA E FONSCECA
CARLA COSTA DA SILVA**

Trombose venosa profunda em paciente com exarcebaDoença de Crohn: relato de caso

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

**ORIENTADOR: PROF. ESP. RAFAEL ALVES CARVALHO
CO-ORIENTADOR: SUELEN MARTINS PEROBELLI**

**SÃO JOÃO DEL REI -MG
AGOSTO-2021**

**CAMILA ALMEIDA E FONSCECA
CARLA COSTA DA SILVA**

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DE VEIAS ILÍACAS EM PACIENTE COM
DOENÇA DE CROHN: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 16 de Agosto.de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Rafael Alves Carvalho – Cirurgião Geral e Vascular – Orientador

Prof. Suelen Martins Perobelli - Doutora

Dr. Marcelo Ribeiro da Fonseca – Cirurgião Vascular - UFJF

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Marcelo Ribeiro da Fonseca – Cirurgião Vascular, excelente profissional, que se disponibilizou a nos ajudar, contribuindo com o caso clínico e o acesso ao prontuário da sua paciente.

Ao Prof. Rafael Alves Carvalho – Cirurgião Vascular, que foi nosso orientador, sempre disposto a colaborar com o projeto, disponível, atencioso e interessado. Só temos a agradecer.

À Prof. Suelen Martins Perobelli – Doutora, que com toda paciência e maestria, nos auxiliou com a escrita do projeto, durante esse período. Somos muito gratas pela forma como facilitou a escrita deste trabalho e soube entender nossas angústias em relação a data de entrega do mesmo.

Aos nossos pais, que nos deram a oportunidade de estarmos aqui, mesmo mediante às dificuldades. Eles que sempre com todo amor, atenção e suporte, nos apoiam a seguir nosso sonho e a concluir essa etapa.

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é caracterizada por inflamação do trato intestinal de padrão transmural, caráter crônico e de etiologia parcialmente conhecida, podendo acometer qualquer segmento do sistema digestório. Apresenta uma discreta predileção pelo sexo feminino. Sabe-se que a exacerbação da atividade inflamatória é influenciada por fatores genéticos e ambientais, sendo necessária terapêutica multidisciplinar para controle da doença. A trombose venosa profunda (TVP) é definida pela formação de trombos em veias profundas, principalmente de membros inferiores, e pode estar associada a fatores genéticos de hipergoagulação e a lesão tecidual, gerada por inflamação exarcebada. Suas complicações mais importantes são a embolia pulmonar e a síndrome pós trombótica, com importante morbimortalidade. Sabe-se que a DC cursa com diversas manifestações extra-intestinais, sendo a TVP uma delas, com incidência três vezes maior que na população em geral. A justificativa para tal associação ainda não é definida, mas diversas teorias são estudadas; dentre elas estão predisposição genética, relacionada a mutação do fator V de Leiden e a mutação da protrombina G20210A, a hiperhomocisteinemia e as reações inflamatórias agudas, que levam a exposição do Fator Tecidual. A TVP possui variável apresentação clínica, podendo ser oligo ou assintomática, e por isso há uma grande importância em haver baixo limiar de suspeição clínica, principalmente ao diagnóstico de DC. O presente caso se trata de uma paciente assintomática para TVP, porém com a DC em atividade, o que leva a maior propensão a eventos trombóticos. Baseando-se em uma revisão literária que reafirma essa associação, ressalta-se a importância do conhecimento das manifestações extra-intestinais da doença, de modo a proporcionar eficaz diagnóstico e terapêutica e evitar complicações tromboembólicas graves.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; doença de Crohn; trombose venosa profunda; hipergoagulação; trombofilia.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is characterized by inflammation of the intestinal tract of a transmural pattern, chronic character and partially known etiology, which can affect any segment of the digestive system. Has a slight predilection for females. It is known that the exacerbation of inflammatory activity is influenced by genetic and environmental factors, requiring multidisciplinary therapy to control the disease. Deep vein thrombosis (DVT) is defined by the formation of thrombi in deep veins, especially in the lower limbs, and may be associated with genetic factors of hypercoagulation and tissue damage, generated by exacerbated inflammation. Its most important complications are pulmonary embolism and postthrombotic syndrome, with significant morbidity and mortality. It is known that CD has several extra-intestinal manifestations, DVT being one of them, with treatment three times greater than in the general population. The justification for such an association is not yet defined, but several theories are studied; they are among the genetic predisposition, related to the factor V Leiden mutation and the prothrombin G20210A mutation, to hyperhomocysteinemia and acute inflammatory reactions, which lead to Tissue Factor exposure. DVT has a variable presentation, and it can be oligo- or asymptomatic, and that is why it is very important to have a low threshold of clinical suspicion, especially in the diagnosis of CD. The present case is a patient asymptomatic for DVT, but with an active CD, which leads to a greater propensity for thrombotic events. Based on a literature review that reaffirms this association, the importance of knowing the extra-intestinal manifestations of the disease is emphasized, in order to provide an effective diagnosis and therapy and to avoid severe thromboembolic complications.

Keywords: inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; deep vein thrombosis; hypercoagulation; thrombophilia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tomografia computadorizada de abdome corte coronal.....	14
Figura 2 - Modelo Clássico da Cascata da Coagulação Sanguínea.....	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC – Doença de Crohn

MEI – Manifestação extra-intestinal

TVP – Trombose Venosa Profunda

TEP – Tromboembolismo Pulmonar

TEV – Tromboembolismo Venoso

FVL – Fator V de Leiden

FT – Fator Tecidual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA	12
3. RELATO DE CASO	13
4. DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÕES E PROPOSTAS	18
6. REFERÊNCIAS	19



TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DE VEIAS ILÍACAS EM PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN: RELATO DE CASO

Camila Almeida e Fonseca

Carla Costa da Silva

Prof. Orientador Rafael Alves Carvalho

Co-autor: Dra. Suelen Martins Perobelli

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é caracterizada por inflamação do trato intestinal de padrão transmural, caráter crônico e de etiologia parcialmente conhecida, podendo acometer qualquer segmento do sistema digestório. Apresenta uma discreta predileção pelo sexo feminino. Sabe-se que a exacerbação da atividade inflamatória é influenciada por fatores genéticos e ambientais, sendo necessária terapêutica multidisciplinar para controle da doença. A trombose venosa profunda (TVP) é definida pela formação de trombos em veias profundas, principalmente de membros inferiores, e pode estar associada a fatores genéticos de hipergoagulação e a lesão tecidual, gerada por inflamação exarcebada. Suas complicações mais importantes são a embolia pulmonar e a síndrome pós trombótica, com importante morbimortalidade. Sabe-se que a DC cursa com diversas manifestações extra-intestinais, sendo a TVP uma delas, com incidência três vezes maior que na população em geral. A justificativa para tal associação ainda não é definida, mas diversas teorias são estudadas; dentre elas estão predisposição genética, relacionada a mutação do fator V de Leiden e a mutação da protrombina G20210A, a hiperhomocisteinemia e as reações inflamatórias agudas, que levam a exposição do Fator Tecidual. A TVP possui variável apresentação clínica, podendo ser oligo ou assintomática, e por isso há uma grande importância em haver baixo limiar de suspeição clínica, principalmente ao diagnóstico de DC. O presente caso se trata de uma paciente assintomática para TVP, porém com a DC em atividade, o que leva a maior propensão a eventos trombóticos. Baseando-se em uma revisão literária que reafirma essa associação, ressalta-se a importância do conhecimento das manifestações extra-intestinais da doença, de modo a proporcionar eficaz diagnóstico e terapêutica e evitar complicações tromboembólicas graves.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; doença de Crohn; trombose venosa profunda; hipercogulação; trombofilia.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença de caráter crônico, imunomediada, que afeta principalmente indivíduos entre 15 e 40 anos, de etnia branca e com discreta prevalência no sexo feminino. O processo inflamatório característico pode atingir todo o sistema digestório, desde a boca até o ânus, sendo a parte terminal do intestino delgado (íleo) e do intestino grosso (cólon) as partes mais afetadas^{1,2}.

A inflamação é do tipo transmural e padrão salteado, ou seja, pode envolver toda a espessura da parede intestinal. Apesar de não ser completamente esclarecida, acredita-se que a etiologia da DC envolve quatro aspectos que interagem entre si e com fatores ambientais. São eles: fatores genéticos; luminais, relacionados com microbiota intestinal, seus antígenos, produtos metabólicos e antígenos alimentares; relacionados com barreira intestinal, incluindo aspectos relacionados à imunidade inata e à permeabilidade intestinal; imunomoduladores, tendo por base a imunidade adaptativa ou adquirida. É considerado que a ocorrência da doença se dá pelo conjunto desses fatores e sua interação com o ambiente^{2,3}.

Os sintomas podem variar, pois dependem da localização da doença, do seu comportamento e se há ou não presença de manifestações extra-intestinais. Usualmente, manifesta-se com dor abdominal do tipo cólica, de intensidade forte, diarreia crônica e fadiga. Pode cursar também com perda de peso, sangramento intestinal, retardo de crescimento, febre baixa e constipação intestinal. A depender do grau de exarcebação do processo inflamatório, algumas complicações podem ocorrer, como fistulização, abscessos e estenoses com obstrução ou semiobstrução intestinal^{1,2,4}.

Estudos apontam que são comuns as manifestações extra-intestinais (MEI) da DC ocorrendo com uma frequência de 21 a 47%, e estão presentes em cerca de 10% dos pacientes ao diagnóstico e em até 30% poucos anos após o diagnóstico⁴. A incidência dessas manifestações vai aumentando durante o curso da doença, e muitas vezes precedem o diagnóstico da doença intestinal em si^{4,5,6}.

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é uma condição caracterizada pela formação de trombos em veias profundas, mais comumente nos membros inferiores⁷. Podem haver complicações de importante morbimortalidade, com destaque para a síndrome pós-trombótica e a embolia pulmonar^{7,8}. O bom prognóstico está diretamente relacionado ao diagnóstico e tratamento adequado, o qual objetiva delimitar a extensão do evento trombótico e prevenir novos episódios de tromboembolismo imediato^{6,7}. Segundo a teoria postulada pelo alemão Rudolf Virchow, leva-se em conta uma tríade que pode ser responsável pelos quadros

trombóticos, composta por: estase sanguínea, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade^{8,9,10}.

De acordo com estudos e evidências de casos clínicos relatados, a TVP é uma das MEI mais preocupantes da DC, acometendo cerca de 130-134/ 100.000 pacientes com a doença por ano ^{2,4}. A incidência de tromboembolismo em pacientes portadores de DC varia de 2 a 10%, sendo três vezes maior que a população em geral ^{2,4}.

A DC é reconhecidamente um estado de hipercoagulabilidade, acometendo tanto a microcirculação inflamada do trato gastrointestinal, como a circulação sistêmica, por mecanismos ainda não totalmente elucidados ⁴. Quanto maior a extensão da inflamação, maior a incidência de trombose, sendo mais frequente em pacientes com acometimento colônico, quando comparado com pacientes com acometimento com intestino delgado especificamente ⁴.

Dessa forma, este estudo tem como finalidade relatar um caso clínico de TVP em paciente com DC. O objetivo específico deste trabalho é estudar a associação entre essas entidades clínicas e os fatores de hipercoagulabilidade relacionados, uma vez que tal conhecimento pode sinalizar futuras pesquisas para profilaxia, diagnóstico e tratamento específico.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de relato de caso de uma paciente com diagnóstico de DC, com evento trombótico venoso profundo concomitante, realizado através da análise do prontuário da paciente e referencial bibliográfico. Foi feita uma busca de artigos, capítulos de livros, publicações em revistas que discorrem sobre as duas entidades e sua associação. As buscas foram feitas pela plataforma Update, SciELO, Sociedade Brasileira de Gastroenterologia, Diretriz de Doença da Crohn, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Teses da USP, Artigos publicados pela UFJF, Revista Brasileira de coloproctologia, dentre outras.

Foram avaliados 52 artigos, sendo utilizados 22. Os critérios de inclusão foram estabelecidos a partir de artigos que explicam o processo fisiopatológico da DC e da TVP, publicações que buscam explicar como essas doenças podem estar relacionadas e sua incidência e estudos que explicam. Foram incluídos na pesquisa estudos e publicações realizadas de 2007 até 2021, em português e inglês. Como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos que abordam o manejo específico da DC e estudos que abrangiam as patologias em geral que levam a TVP.

Os descritores de pesquisa foram: Doença de Crohn, trombose venosa profunda, manifestação extraintestinal, processo inflamatório e fatores de risco, coagulação.

3. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 28 anos, procurou atendimento em consultório médico vascular, após ser encaminhada pelo serviço de gastroenterologia. Conhece a doença de base, relatando ter sido diagnosticada com DC há aproximadamente 10 anos, quando iniciou tratamento e acompanhamento.

Iniciou um quadro de dor abdominal difusa, sugestivo de exacerbação inflamatória. Foram solicitados pelo gastroenterologista exames de imagem, entre eles uma enterotomografia computadorizada, que permitiu o diagnóstico incidental de TVP de veias ilíacas comum e interna à direita. Também mostrava DC em atividade. Contudo, a paciente não apresentava sinais e sintomas vasculares relacionados ao quadro trombótico agudo.

Estava em uso de Azatioprina 50mg 3 vezes ao dia e anticoncepcional oral Gestodeno 75mcg + Etinilestradiol 20mcg. Não possuía em seu histórico outros fatores de risco para eventos trombóticos.

Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, anictérica, acianótica, afebril, avaliação cardíaca e respiratória sem alterações, abdome plano, sem lesões de pele, circulação colateral, cicatrizes, retrações ou abaulamentos. Ruídos hidroaéreos presentes nos quatro quadrantes e ausência de timpanismo difuso e macicez em flancos. Fígado e baço não palpáveis. Discreta dor à palpação profunda em mesogástrio. Portadora de varizes de membros inferiores de pequeno calibre.

Enterotomografia computadorizada demonstrou sinais de comprometimento ileal difuso, notando-se áreas de significativo afinamento luminal, intercaladas por segmentos com pequenas dilatações, caracterizando DII em atividade. Foram vistas falhas de enchimento nas veias ilíacas comum e interna à direita, permitindo o diagnóstico de TVP.

Foi instaurada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular 40mg subcutânea de 12/12 horas por 5 dias, sendo substituída por Dabigatрана 150mg VO de 12/12 horas por 1 ano. Para fins profiláticos, iniciou-se o uso de meia de compressão elástica. Após o uso do anticoagulante por 1 ano, o mesmo será suspenso para realizar pesquisa para trombofilia.

Paciente possuía níveis hematimétricos e coagulograma dentro da normalidade.

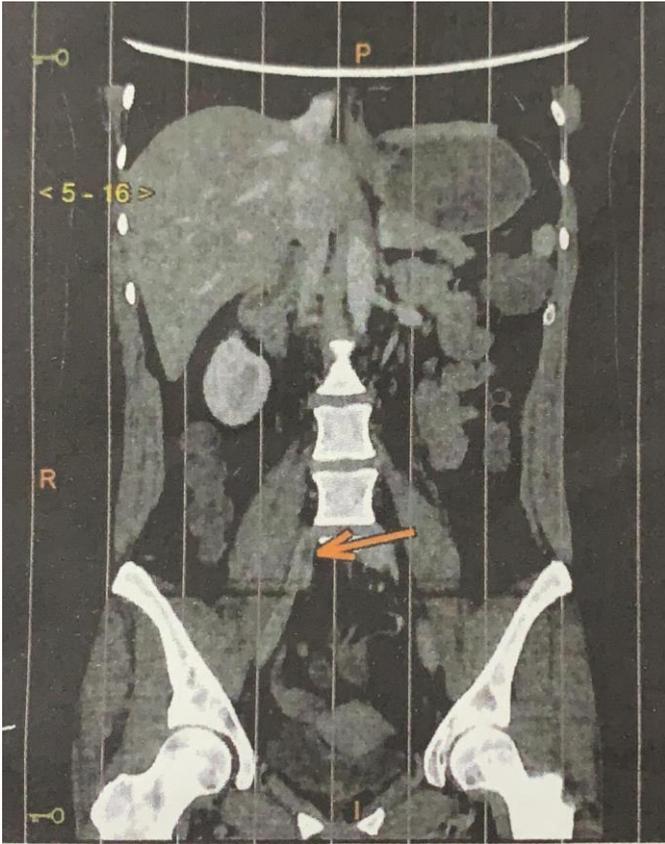


Figura 1- Tomografia computadorizada de abdome, corte coronal, após infusão endovenosa de contraste iodado hidrossolúvel não iônico, com sinais de TVP das veias íliaca comum e íliaca interna à direita.

4. DISCUSSÃO

As complicações vasculares trombóticas podem estar relacionadas tanto à vulnerabilidade do tecido decorrente da inflamação, quanto a fatores genéticos relacionados à hipercoagulabilidade¹¹. A TVP é a principal patologia quando se fala em eventos trombóticos, quando comparada com a trombose arterial. Possui um amplo espectro de possíveis manifestações; no caso da paciente em questão, assintomática. Tratou-se então de um achado incidental de uma enterotomografia. É sabido que, sem tratamento adequado, há maior risco de evolução para tromboembolismo pulmonar, insuficiência venosa crônica, ulcerações e consequente diminuição da expectativa de vida, se não tratada^{8,9,10}.

O risco de trombose está associado à atividade da DC, com o grau e a extensão do dano tecidual e a necessidade de internações prolongadas. De acordo com diversos estudos, pacientes com DC internados com fatores de risco para TVP, tais como: episódio prévio, tabagismo, obesidade, histórico familiar, desordem cardiovascular, idade avançada e uso de corticoterapia podem fazer uso de profilaxia com heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular)^{3,4,8}. A profilaxia ambulatorial deve ser administrada em pacientes de acordo com a atividade da doença e os graus de fatores de risco associados³. É importante ressaltar que a paciente fazia uso de contraceptivo oral, que sabidamente aumenta risco de eventos trombóticos^{12,14}.

Os fatores que contribuem para o processo tromboembólico são diversos e ainda estudados, não havendo apenas um que explique isoladamente o aumento de casos de TVP em pessoas com DC⁴. As principais teorias são as de que fatores genéticos possam contribuir para maior possibilidade de eventos trombóticos, como mutação do fator V de Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina e em razão da inflamação exacerbada e consequente lesão tecidual ocorra maior ativação da cascata de coagulação, por exposição do fator tecidual.^{14,15,16,20}. Além disso, a hiper-homocisteinemia também tem sido citada, decorrente de eventual deficiência de vitamina B12 em pacientes com DC em atividade, sendo relacionada a eventos tromboembólicos arteriais^{17,18}.

A mutação do fator V de Leiden (FVL) é resultado de uma mutação no gene F5, codificador da proteína do fator V, tornando-o insensível às ações da proteína C ativada, que é um anticoagulante natural. Dessa forma, portadores da mutação do fator V, ou seja, portadores da variante FVL, carregam um risco elevado de tromboembolismo venoso¹⁵.

A mutação G20210A da protrombina envolve o ganho de função, o aumento da eficiência da protrombina, gerando um elevado nível da protrombina e consequente aumento

da concentração de trombina, já que uma é precursora da outra. A protrombina, também chamada de Fator II, precede a Trombina, também chamada de Fator IIa; a partir desse ponto, se forma a rede de fibrina, que é o produto final da cascata de coagulação^{7,11,16}. Dessa forma, com o aumento da eficiência da protrombina, aumenta-se o risco de se formar coágulos

O aumento de homocisteína na DC decorre conseqüentemente de uma eventual deficiência de vitamina B12, quando a doença está em atividade. Isso ocorre pois o maior ponto de absorção da vitamina é justamente no íleo, segmento intestinal frequentemente acometido pela inflamação^{17,18}. Na degradação da homocisteína, é importante a presença de cofatores como ácido fólico e vitamina B12. A deficiência destas substâncias acarreta em acúmulo de homocisteína, pois sua degradação é dificultada^{17,18}. Níveis consideráveis de homocisteína no sangue podem ter propriedades aterogênicas e pró-trombóticas, devido principalmente a marcas histopatológicas de lesão endotelial, incluindo espessamento da camada íntima, ruptura da lâmina elástica, acúmulo de plaquetas, hipertrofia do músculo liso e conseqüente oclusão de vasos¹⁷. A paciente do caso apresentado, no entanto, possuía níveis normais de vitamina B12.

Vale destacar que a paciente estava em uso de anticoncepcional oral, sabidamente um fator de risco para TVP. Estudos indicam que o estrogênio, usado em anticoncepcionais orais combinado, induzem a síntese de fatores de coagulação e fibrinólise, através da indução da síntese de proteínas hepáticas, causada pelo estrogênio, gerando fatores pro-coagulantes^{12,14}.

Por fim, é de extrema relevância a atividade inflamatória como desencadeante da exposição de fator tecidual, parte da via extrínseca da cascata de coagulação. É conhecido também como tromboplastina e está presente nos tecidos e nas plaquetas. De forma resumida, a função do fator tecidual é transformar protrombina em trombina na presença de cálcio, a partir do fator X, que é remodelado em fator Xa. A trombina transforma o fibrinogênio em fibrina, formando uma rede de fibrina (produto final da coagulação)²¹. Dessa forma, quanto mais exacerbada for a inflamação, maior será a exposição do fator tecidual e maior será a ativação da cascata de coagulação^{14,21}. Uma vez que a paciente encontrava-se em franca exacerbação inflamatória, esse mecanismo provavelmente está relacionado ao caso clínico.

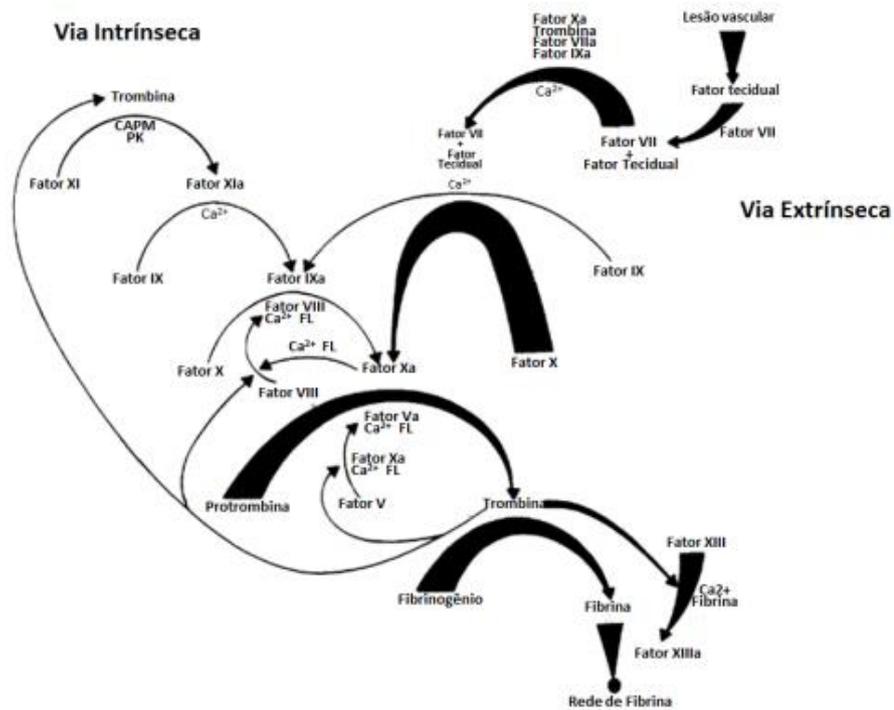


Figura 2- Modelo Clássico da Cascata da Coagulação Sanguínea. MACHADO, Márcio Vieira. Caracterização cristalográfica e funcional de novo sítio alostérico em trombina humana: interação com 1,8-anilinoftaleno sulfonato. Rio de Janeiro/RJ, 7 mai. 2014. Disponível em: <[https:// http://objdig.ufrj.br/59/teses/813836.pdf](https://http://objdig.ufrj.br/59/teses/813836.pdf)>. Acesso em: 15 de junho de 2021. ²²

5. CONCLUSÕES E PROPOSTAS

Levando em consideração os fatos apresentados acima, é possível relacionar a predisposição de eventos tromboembólicos aos indivíduos acometidos pela DC. O processo inflamatório do endotélio gastrointestinal imunomediado pela doença está diretamente ligado às alterações que ocorrem durante o processo de coagulação. O presente caso ilustra a hipótese da contribuição inflamatória da doença para o aumento do risco de TVP através da exposição do fator tecidual. A isso, somam-se possíveis alterações genéticas e disabsortivas. Foi visto que eventos trombóticos podem ser inclusive assintomáticos, gerando eventuais atrasos no diagnóstico e tratamento. Assim sendo, o limiar de suspeição clínica para TVP em pacientes portadores de DC deve ser baixo, levando em consideração os fatores de risco, genéticos e ambientais individuais de cada paciente.

6. REFERÊNCIAS

1. Scielo Brasil Revista Brasileira de Coloproctologia [homepage da internet]. Júlio Augusto Do Prado Torres, Raquel Matos De Santana, Felipe Augusto Do Prado Torres, Alex Rodrigues Moura, Juvenal Da Rocha Torres Neto, Intestinal inflammatory diseases in the Hospital Universitario of Universidade Federal de Sergipe: extraintestinal manifestations. Apr/Jun 2011. [Acesso em: 4 de abril de 2021]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbc/a/qyYsFtG69c7GWGcHtTvfb4K/?format=pdf&lang=pt>>.
2. UpToDate [homepage da internet]. Mark A Peppercorn, MD, Sunanda V Kane, MD, MSPH, Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. Nov 30, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20e%20trombose&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4>.
3. UpToDate [homepage da internet]. Jana Al Hashash, MD, MSc, FACG, Miguel Regueiro, MD, AGAF, FACG, FACP, Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. Mar 03, 2021. [Acesso em: 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20venosas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2855132514>.
4. Tese [homepage da internet]. Erodilho Sande Mota, Manifestações extra intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. 2017, São Paulo. [Acesso em: 14 de maio de 2021]. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5154/tde-10032008-153646/publico/ErodilhoSandeMota.pdf>>.
5. UpToDate [homepage da internet]. Miguel Regueiro, MD, AGAF, FACG, FACP, Jana Al Hashash, MD, MSc, FACG, Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults. Oct 12, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20venosas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>.
6. UpToDate [homepage da internet]. Phillip R Fleshner, MD, FACS, Operative management of Crohn disease of the small bowel, colon, and rectum. Aug 10, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-colon-and-rectum?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20venosas&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5>.
7. UpToDate [homepage da internet]. Kenneth A Bauer, MD, Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC, Overview of the causes of venous thrombosis. May 05, 2021. [Acesso

em: 19 de junho 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20venosas&source=search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12>.

8. UpToDate [homepage da internet]. Kenneth A Bauer, MD, Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC, Evaluating adult patients with established venous thromboembolism for acquired and inherited risk factors. May 27, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors?search=EXAMES%20PARA%20TROMBOFILIA%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.

9. UpToDate [homepage da internet]. Russell D Hull, MBBS, MSc, Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC, Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. Apr 05, 2020. [Acesso em: 14 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=anticoagula%C3%A7%C3%A3o%20p%C3%B3s%20trombose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.

10. UpToDate [homepage da internet]. Barbara M Mathes, MD, FACP, FAAD, Clinical manifestations of lower extremity chronic venous disease. Sep 17, 2019. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lower-extremity-chronic-venous-disease?search=trombose%20venosa%20profunda&source=search_result&selectedTitle=11~150&usage_type=default&display_rank=11>.

11. Scielo Brasil [homepage da internet]. José Maria P. de Godoy, Risk factors and thromboembolic events. Ago 17, 2009. [Acesso em: 4 de abril de 2021]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/km9nhTfxtFMc878Bmmt8fnn/?lang=pt>>.

12. SOUSA, Ismael Carlos Araújo de; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais. Rev. Cient. Sena Aires. 2018; 7(1): 54-65. [Acesso em: 10 de Agosto de 2021]. Disponível em: <<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/304/214>>.

13. Tese [homepage da internet]. SILVA E LIMA, Jade. Risco de trombose associado á terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura. UFPB, 30 jun. 2017. [Acesso em: 10 de Agosto de 2021]. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3542/1/JSL17072017.pdf>>.

14. Scielo Brasil [homepage da internet]. Ivan Benaduce Casella, Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Sep 21, 2020. [Acesso em: 14 de maio de 2021]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jvb/a/XFB64SVVX9BjSTCGh35WMpd/?lang=pt>>.

15. UpToDate [homepage da internet]. Kenneth A Bauer, MD, Factor V Leiden and activated protein C resistance. Feb 23, 2021. [Acesso em: 4 de abril de 2021]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/factor-v-leiden-and-activated-protein-c>>.

[resistance?search=EXAMES%20PARA%20TROMBOFILIA%20&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6>.](#)

16. Tese [homepage da internet]. SANKARANKUTTY, Ajith Kumar, et. al. Hemostasia e distúrbios da coagulação. [Acesso em: 25 de julho de 2021]. Disponível em: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf>.

17. UpToDate [homepage da internet]. Robert S Rosenson, MDC Christopher Smith, MD, Kenneth A Bauer, MD, Overview of homocysteine. Oct 26, 2020. [Acesso em: 14 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine?search=hiperhomocisteinemia%20&source=search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=default&display_rank=1#H7>.

18. UpToDate [homepage da internet]. Robert T Means, Jr, MD, MACP, Kathleen M Fairfield, MD, DrPH, Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Mar 23, 2021. [Acesso em: 10 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency?search=vitamina%20B12%20e%20coagula%C3%A7ao%20%20&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6>.

19. UpToDate [homepage da internet]. James N George, MD, Adam Cuker, MD, MS, Pathophysiology of acquired TTP and other primary thrombotic microangiopathies (TMAs). Sep 25, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-acquired-ttp-and-other-primary-thrombotic-microangiopathies-tmas?search=vitamina%20B12%20e%20coagula%C3%A7ao%20%20&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7>.

20. UpToDate [homepage da internet]. Kenneth A Bauer, MD, Screening for inherited thrombophilia in asymptomatic adults. Aug 19, 2019. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-asymptomatic-adults?search=EXAMES%20PARA%20TROMBOFILIA%20&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>.

21. UpToDate [homepage da internet]. Mark A Peppercorn, MD, Sunanda V Kane, MD, MSPH, Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. Nov 30, 2020. [Acesso em: 30 de março de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=doen%C3%A7a%20de%20crohn%20e%20trombose&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4>.

22. MACHADO, Márcio Vieira. Caracterização cristalográfica e funcional de novo sítio alostérico em trombina humana: interação com 1,8-anilinaftaleno sulfonato. Rio de Janeiro/RJ, 7 mai. 2014. [Acesso em: 15 de junho de 2021] Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/813836.pdf>>