

## 1. Título

Trombose neonatal

## 2. Palavras-chave

Trombose; recém-nascido; anticoagulação, trombolítico

## 3. Introdução

A doença trombótica no recém-nascido (RN) é pouco frequente, mas pode ter morbidade significativa.

### INCIDÊNCIA

A trombose neonatal ocorre igualmente no RN de termo e prétermo e em ambos os sexos.

A incidência do tromboembolismo no RN varia entre 2,4 [excluindo acidente vascular cerebral (AVC)] casos em cada 1.000 internamentos em UCIN a 5,1 eventos por 100.000 nados-vivos (dependente da capacidade de diagnóstico de cada centro). Estima-se que ocorra 1 caso de AVC perinatal em cada 2.200 nascimentos.

Durante o período neonatal, cerca de 50% dos casos de trombose são arteriais e 50% venosas. Até 90% dos casos no RN internado estão associadas a cateteres.

O RN tem um risco acrescido de desenvolvimento de trombose cerca de 40 vezes superior àquele de outras idades pediátricas. Este risco aumentado deve-se não só às características únicas do sistema de coagulação e fibrinólise (Anexo 1– valores de referência no RN de termo e pré-termo) neste grupo etário mas também à presença de fatores de risco para trombose como os cateteres.

### Coagulação e fibrinólise no RN (Tabela 1)

**Tabela 1** – Comparação dos níveis de proteínas pró e anticoagulantes entre RN e adultos

Níveis no RN comparados com os adultos	Proteínas prócoagulantes	Proteínas anticoagulantes
<b>Aumentados</b>	Fator VIII e atividade do fator de <i>von Willebrand</i>	
<b>Diminuídos</b>	Fatores II, VII, IX, X, XI e XII, pré-caliceína e cininogénio de alto peso molecular	Proteína S, C, antitrombina e cofator II da heparina

Existem ainda alterações qualitativas do fibrinogénio (menor semi-vida e maior conteúdo de ácido siálico).

Algumas das diferenças descritas na Tabela 1 são ainda mais marcadas nos RN prematuros.

O tempo para que os fatores de coagulação reduzidos alcancem valores semelhantes ao adulto é variável (de dias e meses), sendo que a maioria alcança 80% destes valores aos 6 meses de idade.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

## ETIOLOGIA

### Fatores de risco para trombose

A presença de cateteres é o fator de risco mais importante para tromboembolismo quer arterial quer venoso. Contribuem para patogénese da trombose associada a cateter: a lesão endotelial do vaso, a interrupção do fluxo sanguíneo, a perfusão de substâncias hiperosmolares, o tipo de cateter (número de lúmens), o local de inserção da ponta e a duração da sua permanência. Outros fatores de risco responsáveis pela patogénese da trombose neonatal estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2 - Fatores de risco para trombose neonatal**

Maternos	Parto	Neonatais
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infertilidade</li> <li>- Oligohidrâmnios</li> <li>- Trombofilia</li> <li>- Pré-eclâmpsia</li> <li>- Diabetes</li> <li>- Restrição do crescimento fetal</li> <li>- Corioamnionite</li> <li>- Rotura prolongada de membranas</li> <li>- Doenças autoimunes (ex: Lúpus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cesariana emergente</li> <li>- Parto instrumentado</li> <li>- Alterações da frequência cardíaca fetal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cateteres centrais</li> <li>- Doença cardíaca congénita</li> <li>- Sépsis</li> <li>- Asfixia perinatal</li> <li>- Síndrome de dificuldade respiratória</li> <li>- Desidratação</li> <li>- Policitemia</li> <li>- Síndrome nefrótica/nefritica congénita</li> <li>- Enterocolite necrotizante</li> <li>- Hipertensão pulmonar</li> <li>- Trombofilia</li> <li>- Cirurgias</li> <li>- Circulação por membrana extracorporal</li> <li>- Medicação (corticóides e heparina)</li> </ul>

Algumas trombofilias já foram descritas como estando associadas a tromboembolismo neste grupo etário (deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, plasminogénio; mutação do fator V de Leiden, protrombina G20210A, metiltetrahidrofolato redutase C677T; hiperhomocisteinemia e elevação da lipoproteína A). Estados homozigóticos ou heterozigóticos de défice grave de proteína C, proteína S ou antitrombina III podem associar –se a quadros clínicos severos como *Purpura Fulminans*. Contudo, a incidência destas trombofilias no RN com trombose não é conhecida e a contribuição do estado pró-trombótico para a patogénese da trombose neonatal também é incerta.

O *Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis* recomenda que seja feito o painel genético de trombofilia a todos os doentes pediátricos com diagnóstico de trombose (Anexo 2).

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

#### 4. Desenvolvimento

##### TIPOS: CLÍNICA E DIAGNÓSTICO (Tabela 3 e Anexo 3)

**Tabela 3 – Tipo, local, clínica e exames complementares recomendados na trombose neonatal**

Sistema	Tipo/local	Clínica	Diagnóstico
<b>Venoso</b>	latrogénico	Disfunção do cateter, trombocitopenia persistente, infeção persistente, edema, alteração da coloração do membro, compromisso de órgão/membro	RMN de difusão/ Venografia
	Veia renal	Hemátúria, proteinúria, massa abdominal palpável, hipertensão arterial, trombocitopenia, lesão renal	Ecografia <i>Doppler</i> Ecocardiografia
	Veia porta	Alteração da função hepática, hipertensão portal	
	Intracardíaco (Aurícula direita)	Sopro, insuficiência cardíaca direita, tamponamento cardíaco	Ecocardiografia
	Seio venoso cerebral	Convulsões, hipotonia, letargia, dificuldade respiratória, apneia, dificuldade alimentar, febre	Angioressonância magnética
<b>Arterial</b>	latrogénico	Disfunção do cateter, trombocitopenia persistente, infeção persistente, alteração da coloração do membro, isquemia/compromisso de órgão/membro	Angioressonância magnética/ RMN de difusão
	Espontâneo	Sintomas dependentes do local	
	Enfarte isquémico perinatal	Convulsões, letargia, hipotonia, apneia, dificuldade alimentar	Ecografia <i>Doppler</i>

#### ORIENTAÇÃO DIAGNÓSTICA

##### Achados laboratoriais

A trombocitopenia é um achado frequente na trombose neonatal por consumo plaquetário. Perante trombocitopenia sem explicação alternativa para a mesma (nomeadamente infeção) devemos ponderar a possibilidade de existência de trombose neonatal.

O estudo das trombofilias nos casos de trombose associada a cateter é mínima. Contudo, os casos graves, recorrentes ou não associados a cateteres deverão ser investigados. Tendo em conta a dificuldade de interpretação dos valores dos estudos de coagulação e fibrinólise no período neonatal e no contexto de trombose aguda, pode ser preferível adiar o estudo, exceto na trombose grave ou recorrente. A interpretação dos valores de coagulação e de fibrinólise devem ser comparados com os parâmetros de referência para a idade gestacional e pós-natal (Anexo 1). Resultados alterados devem ser repetidos

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

desde 4 a 6 semanas até 3 a 6 meses depois. Caso tenha sido administrada terapêutica anticoagulante, as análises devem ser obtidas 14 a 30 dias após suspensão da mesma.

No caso de confirmação de testes alterados no RN, o estudo de trombofilia congénita ou adquirida poderá estar indicado nos pais e eventualmente irmãos.

O estudo das trombofilias deve incluir em primeira linha: doseamentos de antitrombina, proteína S e C, estudo de mutação do fator V de Leiden e protrombina G20210A (Anexo 2). Nos casos graves, recorrentes ou espontâneos devem ser considerados estudos adicionais, incluindo elevação da lipoproteína A, deficiência da metiltetrahidrofolato redutase ou plasminogénio, desfibrinogénemia e hiperhomocisteinémia.

No entanto, a coexistência de diagnóstico de trombofilia, é importante caso tenha significado no prognóstico, altere a escolha e duração da terapêutica anticoagulante, tenha efeito preditivo na recorrência ou dê informação à família sobre a potencial recorrência em gravidezes futuras.

### **Exames de imagem**

O diagnóstico de trombose vascular é confirmado por métodos de imagem, sendo a ecografia com *doppler* o exame mais usado. A redução da compressibilidade vascular com a sonda do ecografo é um sinal fidedigno de trombose. A interpretação da ecografia com *doppler* pode ser dificultada pela baixa pressão de pulso dos RN prematuros e/ou doentes e, também, pela presença de um cateter intravascular pois a redução da compressibilidade vascular é difícil de avaliar nessa situação.

Na TVC, a ecografia transfontanelar pode fornecer pistas para o diagnóstico, visualizando-se uma oclusão completa do seio venoso. A TC e a RM cranianas, podem comprovar uma trombose venosa ou arterial, ou evidenciar sinais indiretos que aumentem esta suspeita. Em qualquer dos casos quando estão sem alterações, não permitem excluir em absoluto o diagnóstico. O *gold standard* para o diagnóstico e monitorização terapêutica é a angioressonância. O electroencefalograma deve ser solicitado sempre que se associem crises convulsivas para decidir a necessidade de iniciar/manter antiepiléticos.

### **TERAPÊUTICA E SEGUIMENTO**

A abordagem da trombose neonatal é extrapolada dos estudos em adultos, uma vez que há pouca informação sobre a eficácia e segurança dos agentes terapêuticos no grupo neonatal. A abordagem inclui atitude conservadora (observação/vigilância), terapêutica anticoagulante, terapêutica trombolítica e cirurgia vascular. A terapêutica antitrombótica deve ser realizada em centro terciário com apoio de neonatologia, hematologia, laboratório, medicina transfusional e cirurgia pediátrica (evidência 2C). O objetivo primário do tratamento é a prevenção da extensão do trombo e as suas complicações. As contraindicações absolutas e relativas para a terapêutica trombolítica e anticoagulante estão descritas na Tabela 4.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

**Tabela 4 – Contraindicações absolutas e relativas para início de terapêutica anticoagulante/trombolítica em RN**

Absolutas	Relativas
1. Cirurgia ou isquemia (incluindo asfixia perinatal) do sistema nervoso central nos 10 dias anteriores 2. Procedimento invasivo nos 3 dias anteriores 3. Convulsões nas últimas 48 horas 4. Hemorragia ativa	1. Plaquetas $<50 \times 10^4/\mu\text{L}$ ( $100 \times 10^4/\mu\text{L}$ para RN doente) 2. Fibrinogénio $<100\text{mg/dL}$ 3. INR $> 2$ 4. Défice de factor da coagulação grave 5. Hipertensão arterial

Nas **tromboses assintomáticas** preconiza-se:

- Tratamento de suporte com correção de fatores coexistentes reversíveis (nomeadamente policitemia, desidratação, hipoxia, sépsis)
- Monitorização do tamanho do trombo
- Remoção de cateter central (no caso de trombose associada a cateter)

Ponderar terapêutica anticoagulante se ocorrer extensão do trombo apesar de terapêutica de suporte ou se a situação clínica do doente impossibilitar remoção do cateter.

Nas **tromboses sintomáticas** sugere-se:

- Tratamento com anticoagulantes e/ou raramente com trombolíticos
- Tratamento ótimo da trombose venosa associada a cateter no RN não esta plenamente estabelecida. A suspeição ou confirmação de um trombo associado a cateter obriga a remoção deste preferencialmente 3 a 5 dias após início de anticoagulação (evidência 2C). Caso o cateter não seja removido após terminar anticoagulação terapêutica, sugere-se administração de dose profilática de heparina de baixo peso molecular até remoção do cateter (evidência 2C).

O tratamento é efetuado em geral, durante 6 a 12 semanas (evidência 2C). Monitoriza-se o tamanho do trombo por ecografia (evidência 2C), sendo a terapêutica continuada até ao doente estar assintomático e o trombo resolvido. Se persistência do trombo, a terapêutica deve ser mantida pelo menos durante 3 meses, até suspensão.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

### Fármacos anticoagulantes

Os anticoagulantes usados no recém-nascido são a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a heparina não fracionada (HNF). A varfarina não deve ser usada pelo risco importante de hemorragia (farmacocinética do grupo neonatal lábil) nem os novos anticoagulantes orais (inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina) pela ausência de dados sobre o seu uso em doentes pediátricos.

Antes de iniciar terapêutica determinar: plaquetas, tempo de protombina, o tempo de tromboplastina parcial ativado e fibrinogénio. Efectuar ecografia cerebral prévia ao início do tratamento, em particular nos RN prematuros. Durante a terapêutica, a contagem plaquetar deve ser superior a 50.000/uL e o fibrinogénio acima de 100mg/dL.

### Heparina de baixo peso molecular

Fármaco de 1ª linha no tratamento da trombose neonatal: resposta farmacocinética mais previsível, necessidade de menor monitorização laboratorial e ajuste de dose, administração subcutânea e menor risco de trombocitopenia imune e de osteoporose.

**Tabela 5 – Indicação clínica, dose e monitorização recomendadas para a HBPM nos RN**

Situação clínica	Dose recomendada	Monitorização
<b>Trombo sintomático ou assintomático sem compromisso do membro/órgão</b>	<p><u>Termo:</u> 1,7mg/kg/dose 12/12h SC</p> <p><u>Pré-termo:</u> 2mg/kg/dose 12/12 h SC</p> <p><u>Duração:</u> 6 semanas – 3 meses (evidência 2C)</p>	<p><u>Objetivo:</u> nível de anti-fator Xa (medido 4 a 6 horas após administração) de 0,5 a 1 unidade/mL. Avaliar 4h após segunda dose e depois semanal (evidência 2C).</p> <p>Se risco hemorrágico elevado, usar dose de 1 mg/Kg/dose 12/12h SC</p>

Perante hemorragia, descontinuar HBPM e administrar sulfato de protamina para reverter o efeito da heparina. A dose de sulfato de protamina depende da dose de HBPM efetuada e do tempo decorrido desde a última administração deste fármaco. Se a HBPM foi feita há menos de 4 horas, a dose máxima de protamina é 1 mg por 100 unidades de HBPM em bólus endovenoso lento (10 minutos). Se foi administrada HBPM há mais de 4 horas, pode ser usada uma dose menor de protamina.

### Heparina não fracionada

Fármaco de segunda linha reservado para prevenção da expansão do coágulo ou de embolia. Pode ser útil sobretudo na abordagem inicial da trombose se o doente estiver clinicamente instável, tendo em conta a sua menor semi-vida e ainda se existir dúvida sobre eventual necessidade de procedimento invasivo. A resposta farmacocinética é imprevisível e necessita de monitorização frequente.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

**Tabela 6 - Indicação clínica, dose e monitorização recomendadas para a HNF nos RN**

Situação clínica	Dose recomendada	Monitorização
<b>Trombo sintomático ou assintomático sem compromisso do membro/órgão</b>	-IG <28 semanas Dose inicial: 25U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 15U/kg/h	<u>Objetivo:</u> nível de anti-fator Xa de 0,35 a 0,7 unidades/mL (evidência 2C) (aPTT 60 a 85 seg). Dosear o anti-fator Xa 4 horas após e 4 horas após cada mudança na dose de manutenção  Efetuar plaquetas e fibrinogénio diariamente por 2-3 dias quando atingido o nível terapêutico e depois pelo menos 2x/semana
	-IG 28-37 semanas Dose inicial: 50U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 15U/kg/h	
	-IG >37 semanas Dose inicial: 100U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 28U/kg/h	

O tratamento por mais de duas semanas (evidência 2C) requerer mudar para HBPM. A extensão do trombo sob HNF pode implicar aumentar a dose ou mudar para HBPM. Perante hemorragia ativa e/ou atividade do anti-fator Xa superior a 0,8U/mL deve ser considerado tratamento com sulfato protamina. Uma unidade de protamina neutraliza 100 unidades de HNF. A trombocitopenia induzida pela HNF ocorre raramente no RN.

### Trombolíticos

São fármacos ativadores do plasminogénio administrados por via endovenosa que promovem a destruição do coágulo convertendo o plasminogénio em plasmina. A trombocitopenia (<100.000/uL), o fibrinogénio baixo (<1g/dL) e a deficiência grave de fatores de coagulação devem ser corrigidos antes do início do tratamento. Após lise do coágulo, existe indicação para suspender rTPA e iniciar dose terapêutica com HNF ou HBPM.

A terapêutica trombolítica está indicada na trombose de um vaso de grande calibre (membro/órgão) ou trombose com risco vida incluindo trombose auricular direita. A dose precisa de rTPA no RN não está estabelecida.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

**Tabela 7 - Indicação clínica, dose e monitorização recomendadas para o rTPA nos RN**

Situação clínica	Dose recomendada	Monitorização
<b>Trombo com compromisso do membro/órgão</b>	0,1 a 0,6mg/kg/h durante 6 horas através de cateter central ou periférico para as trombozes arteriais e algumas trombozes venosas extensas	Suplementar com plasminogénio antes de iniciar terapêutica para assegurar uma trombólise adequada (evidência 2C)
	ou 0,01-0,06mg/kg/h durante 48 horas para as trombozes venosas menos extensas	Uma vez que o rTPA não afeta imediatamente a propagação do coágulo, HNF é usada concomitantemente em dose inferior (10U/kg/h).  Elevação do TP, aPTT, PDF e D-dímeros e redução do fibrinogénio evidenciam resposta à terapêutica

Em caso de hemorragia suspender a perfusão rTPA, administrar crioprecipitado (5-10mL/kg) ou fibrinogénio e plaquetas, se necessário.

**Tratamento com base na localização do trombo**

**Trombose associada a cateter/iatrogénica** (Fluxograma 1)

**Trombose da veia renal** (Tabela 8)

**Tabela 8 – Terapêutica da trombose venosa renal no RN (evidência 2C)**

	TVR unilateral	TVR bilateral
<b>Ausência compromisso renal ou extensão para a VCI</b>	Terapêutica de suporte e monitorização da extensão da TVR  ou Anticoagulação durante 6 semanas a 3 meses	Terapêutica de suporte e monitorização da extensão da TVR  ou Anticoagulação pelo menos 3 meses
<b>Extensão para a VCI</b>	Anticoagulação	Anticoagulação
<b>Insuficiência renal</b>	Terapêutica de suporte	Terapêutica trombolítica inicial com rtPA, seguido de anticoagulação

Caso haja compromisso da função renal, é preferível utilizar HNF que HBPM pois a última acumula-se nas situações de insuficiência renal. Mudar posteriormente para HBPN após 5 dias de tratamento e recuperação da função renal. Caso se opte por utilizar HBPM em doentes com insuficiência renal reduzir a

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /



dose de acordo com o grau de insuficiência renal (por exemplo, administrar 25% da dose se se estima que a função renal é de 25%) com posteriores ajustes conforme doseamento do anti-fator Xa. Para assegurar que não há acumulação da dose deve ser doseado o anti-Xa em pico e em vale.

Adicionalmente, no caso de TVR bilateral com compromisso da função renal pode ser ponderado uso concomitante de terapêutica fibrinolítica, seguido de terapêutica anticoagulante.

### **Trombose da veia porta**

Não há evidência que demonstre maior taxa de resolução ou menor incidência de hipertensão portal com a terapêutica anticoagulante. Contudo, tendo em conta a potencial morbidade associada à hipertensão portal, pode ser prudente considerar terapêutica anticoagulante na ausência de coagulopatias. Os doentes com trombose da veia porta devem ser seguidos pelo menos até aos 5 anos para monitorizar eventual desenvolvimento de hipertensão portal numa tentativa de evitar a apresentação com hemorragia gastrointestinal na infância.

### **Trombose de aurícula direita**

Iniciar terapêutica anticoagulante com HBPM ou HNF e, se possível, remover o cateter central. Trombos com características de baixo risco [pequenos (<2cm), não pedunculados nem móveis] podem ser tratados de forma conservadora. Fazer monitorização rigorosa do trombo e se aumento do seu tamanho iniciar terapêutica. Se existir insuficiência cardíaca, a terapêutica trombolítica com rTPA deve ser iniciada.

### **Trombose venosa cerebral**

O tratamento passa por três conjuntos de medidas: 1) controlo das situações precipitantes, nomeadamente infeções, desidratação, anemia, etc.; 2) controlo de complicações, nomeadamente crises convulsivas (antiepiléticos), tratamento de hipertensão intracraniana (ponderar necessidade de apoio por neurocirurgia); 3) nas situações de TVC extensa ou quando há fatores pro-trombóticos conhecidos deve iniciar-se anticoagulação (evidência 2C) durante 6 semanas. Após este período e se imagiologicamente se confirmar uma recanalização incompleta mantém-se a terapêutica por mais 6 semanas. Nos casos em que não se inicia anticoagulação deve ser reavaliada a evolução do trombo após uma semana e se houver progressão do mesmo ou agravamento clínico deve também ser iniciada anticoagulação.

A associação a hemorragias intracranianas, leva muitas vezes a protelar/evitar a anticoagulação, porém não existe evidência que nestes casos os riscos se sobreponham aos benefícios.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / /
		Validade até: / /

### **Trombose arterial iatrogénica ou espontânea**

Iniciar tratamento para a trombose arterial que origina obstrução ao fluxo de sangue de uma extremidade ou órgão vital. Caso presente, o cateter arterial associado deve ser removido (evidência 2B).

Se a viabilidade do órgão ou membro não está comprometida, pode iniciar-se o tratamento anticoagulante com HBPM (evidência 2C) ou HNF. Se for uma trombose que compromete a viabilidade do membro, consultar cirurgia vascular (evidência 1C) para uma abordagem multidisciplinar. Terapêutica trombolítica com rTPA deve ser administrada se o doente corre risco de vida ou se a viabilidade do membro ou órgão está comprometida (evidência 1C). Iniciar terapêutica com HNF (sem o bólus inicial) durante a perfusão de rTPA e monitorizar o trombo clinicamente e por ecografia. Pode ser necessária trombectomia cirúrgica caso a trombólise esteja contraindicada.

A duração da anticoagulação depende da evolução clínica. Se o trombo desaparecer, tratar durante 10 a 14 doses; se persistir continuar o tratamento com HBPM durante 3 meses.

### **Trombose arterial cerebral**

De acordo *American College of Chest Physicians* recomenda –se HNF ou HBPM apenas no enfarte isquémico cerebral cardioembólico ou enfarte isquémico cerebral recorrente (evidência 2C).

## **PREVENÇÃO**

Cateter central venoso – HNF – 0,5 ml/kg/h (evidência 1A) ou trombólise local intermitente (evidência 2C). Perante obstrução sugere-se trombólise (evidência 2C). Posicionado na VCI ou VCS junto a aurícula direita.

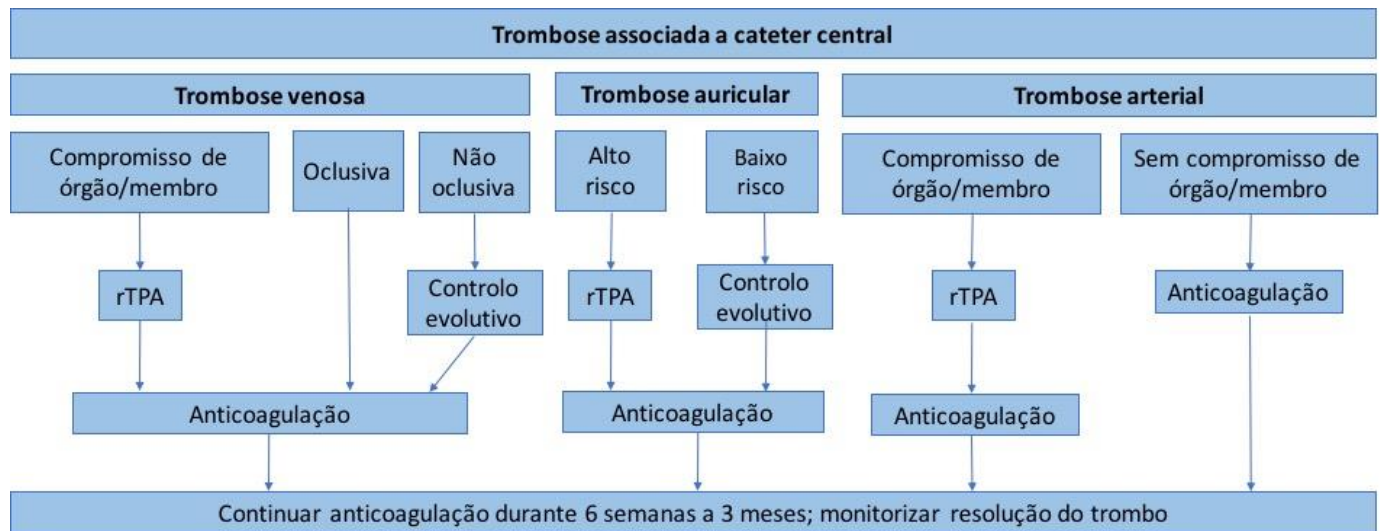
Cateter central arterial – HNF – 0,5 ml/kg/h.

Cateter umbilical arterial – HNF (0,25 -1U/ml/h) (dose total de heparina diária – 25 – 200U/Kg) (evidência 2A)

A HNF prolonga a patência do vaso, mas não reduz o risco de trombose. A duração da permanência do cateter (< 14 dias), menor número de lúmens, posição elevada da ponta (evidência 2B), e fluidos menos hiperosmolares contribuem para menor risco de trombose associada a cateter

## FLUXOGRAMA

### Fluxograma 1 – Trombose associada a cateter



## 5. Intervenientes

Maria João Palaré, Joana Gil, Tiago Santos, Sara Morais, Teresa Sevivas, Sandra Valente

Coordenação: Maria João Palaré e Sandra Valente

Contacto: mjrpalare@gmail.com

## 6. Organização:

Grupo de Consensos da Sociedade Portuguesa de Neonatologia

## 7. Classificação de níveis de evidência:

Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JN, Nowak-Göttl, U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2)(Suppl):e737-e801S. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2308>

## 8. Abreviaturas

aPTT – tempo de tromboplastina parcial activado, AVC – acidente vascular cerebral, AC – anticorpo, CVC – cateter venoso central, ECMO – *extracorporeal membrane oxygenation*, HNF - heparina não fracionada, HBPM- heparina de baixo peso molecular, IG – idade gestacional, INR – razão internacional normalizada, MTHFR – metileno-hidratofolato redutase, PDF – produtos da degradação da fibrina, RN – recém-nascido RMN – ressonância magnética, TC – tomografia computadorizada, TP – tempo de protrombina, rTPA – activador do plaminogénio tecidual, TVC – trombose venosa cerebral, TVR – trombose da veia renal, VCI – veia cava inferior, VCS – veia cava superior

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em / / ____ Validade até: / / ____
--	--	--

## 9. Referências

1. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JN, Nowak-Göttl, U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2)(Suppl):e737-e801S. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2308>
2. Saxonhouse MA. Management of Neonatal Thrombosis. Clin Perinatol [Internet]. Elsevier Inc; 2012;39(1):191–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.018>
3. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. Br J Haematol. 2015;169(January):324–32. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.13301>
4. Ommen CH Van, Sol JJ. CH van Ommen, Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. Semin Thromb Hemost. 2016;42(7):752–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592299>
5. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr. 2016;114(2):159–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159>
6. Haley KM. Neonatal Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 2017;5(June):1–6. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00136>
7. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino E. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1096–109. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.12598>
8. Monagle P. Diagnosis and Management of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neonates and Children. Semin Thromb Hemost. 2012;38(7):683–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326784>
9. Bohnhoff JC, Disilvio SA, Aneja RK, Shenk JR, Domnina YA, Brozanski BS, et al. Treatment and follow-up of venous thrombosis in neonatal intensive care unit: A retrospective study. J Perinatol [Internet]. 2017;37(3):306–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/jp2016218>
10. Pergantou H, Avgeri M, Komitopoulou A, Xafaki P, Kapsimali Z, Mazarakis M, et al. Venous thromboembolism at uncommon sites in neonates and children. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(8):624–9. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24517966>
11. Bidadi B, Nageswara Rao AA, Kaur D, Khan SP, Rodriguez V. Neonatal renal vein thrombosis: Role of anticoagulation and thrombolysis - An institutional review. Pediatr Hematol Oncol. 2016;33(1):59–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2015.1132801>
12. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis : Diagnosis and management. Semin Fetal Neonatal Med; 2011;16(6):329–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.005>
13. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, Ommen CHH Van, Govaert P, Straaten HLMI Van, Wezel-meijler G Van, et al. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis From Symptom to Outcome. Stroke. 2010;1382–9. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.583542>
14. Chan AKC, Bhatt MD. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of thrombosis in the newborn. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on March 29, 2018.)
15. Chan AKC, Bhatt MD. Management of thrombosis in the newborn. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA:

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em ____/____/____ Validade até: ____/____/____
--	--	--

UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on May 21, 2018.)

16. Ichord R. Stroke in the newborn: classification, manifestations and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on March 29, 2018.)

17. Ichord R. Stroke in the newborn: management and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on March 29, 2018.)

## 10. Anexos:

**Anexo 1** - Tabela de valores de referência de fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos no RN de termo e pré-termo às 24 horas de vida e tempo necessário para alcançar valores normais

		Termo	Pré-termo	Tempo para alcançar valor normal
Pró-coagulantes	Fibrinogénio <sup>#</sup>	283	243	Nascimento
	Fator II*	0,48	0,45	2-12 meses
	Fator V	0,72	0,88	Nascimento
	Fator VII*	0,66	0,67	2-12 meses
	Fator VIII	1	1,11	Nascimento
	Fator IX* <sup>#</sup>	0,53	0,35	3-9 meses
	Fator X*	0,4	0,41	2-12 meses
	Fator XI* <sup>#</sup>	0,38	0,3	1-2 meses
	Fator XII* <sup>#</sup>	0,53	0,38	9-14 dias
	Fator XIII*	0,79	0,7	4-5 dias
	Pré-caliceína*	0,37	0,33	>6 meses
	Cininogénio de alto peso molecular*	0,54	0,49	2-3 meses
	Fator de <i>von Willebrand</i> *	1,53	1,36	5-6 meses
	Anticoagulantes	Antitrombina* <sup>#</sup>	0,63	0,38
Alfa 2 macroglobulina* <sup>#</sup>		1,39	1,1	Adulto
Proteína C* <sup>#</sup>		0,35	0,28	2-9 meses
Proteína S* <sup>#</sup>		0,36	0,26	3 meses
Fibrinolíticos	Plasminogénio*	1,95	1,7	6-12 meses
	Alfa 2 antiplasmina*	0,85	0,78	3-4 dias
	Inibidor do ativador do plasminogénio* <sup>#</sup>	6,4	5,4	3-4 dias
	Ativador do plasminogénio tecidual*	9,6	8,48	3-4 dias

Fibrinogénio é expresso em mg/dL, todos os restantes em U/mL

\*Valores diferentes para adultos; <sup>#</sup>valores diferentes entre recém-nascido de termo e pré-termo

Adaptado de Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr. 2016;114(2):159-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159>

Edição n.º 1 / ano  
ou  
Revisão n.º n /ano


Categoria: 1 - Ap ou Sistema  
2 – clínico, técnico, ou terapêutico

Aprovado em

/ /

Validade até:

/ /

	<b>Consenso Clínico</b>  <b>“Trombose neonatal”</b>	Código ----- Pág. 14 / 16
---	---	---------------------------------

## Anexo 2 – Avaliação laboratorial na suspeita de trombofilias

Avaliação inicial	Tipo de tubos
Anticoagulante lúpico, Anticorpo anticardiolipina e anti-B2-glicoproteína	Citrato
Fibrinogénio	
Proteína C (actividade)	
Proteína S (actividade) Antitrombina (actividade)	
Factor V Leiden Gene da protrombina MTHFR	EDTA
Homocisteína Lipoproteína a	Cittrato
Avaliação adicional	
F VIII (actividade) F IX (actividade) Plaminogénio (actividade) Cofactor II heparina	Cittrato

## Anexo 3 – Particularidades clínicas dos diferentes tipos de trombose venosa e arterial

### Trombose venosa

#### Trombose venosa associada a cateter/iatrogénica

A clínica depende do tamanho e da localização do trombo. Os trombos estão localizados predominantemente no sistema hepático (35%), na aurícula direita, (28%), na veia cava inferior ou veia subclávia (25%). O quadro clínico pode ser desde assintomático a compromisso de órgão grave.

#### Trombose venosa profunda

A trombose da veia cava superior pode ser assintomática ou acompanhada de edema do pescoço, face, região superior do tórax e/ou braço, circulação colateral e, eventualmente, insuficiência hepática aguda. Pode associar-se a quilotórax.

A trombose da veia cava inferior normalmente apresenta-se com edema da região inferior do tronco e dos membros inferiores.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Categoria: 1 - Ap ou Sistema 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em _ / _ / ____ Validade até: _ / _ / ____
--	--	--

A trombose dos membros pode associar-se a alteração da cor da pele, edema, dor, elevação da temperatura e cianose.

A gravidade do edema associado à trombose venosa profunda depende do tamanho do trombo.

### **Trombose da veia renal** (TVR)

É o tipo mais comum de trombose neonatal não relacionada com a presença de cateter venoso central. Corresponde a 10% dos casos de trombose venosa neste grupo etário. Geralmente, ocorre nos primeiros três dias de vida (67% dos casos), podendo, também, ocorrer *in utero*. Ocorre sobretudo no sexo masculino e cerca de 75% dos casos são unilaterais, a maioria envolvendo o rim esquerdo.

A tríade clássica de sintomas – massa palpável, hematúria e trombocitopenia – só está presente em 13% dos doentes.

No caso de extensão da trombose para a veia cava inferior (que ocorre em cerca de 50% dos casos), pode ainda associar-se a edema, cianose e diminuição da temperatura dos membros inferiores.

Em 70% dos casos, o rim afetado sofre atrofia renal irreversível. Cerca de 20% das crianças têm hipertensão e 3% doença renal crónica.

### **Trombose da veia porta**

O cateterismo venoso umbilical associa-se a aumento do risco de trombose da veia porta. Outros fatores de risco incluem sépsis, onfalite e exsanguíneo-transfusão. A maioria dos casos são assintomáticos durante o período neonatal, ocorrendo resolução espontânea em dias a meses em cerca de 30 a 70% dos casos. Pode associar-se a complicações a longo prazo como necrose/atrofia hepática e/ou hipertensão portal.

### **Trombose da aurícula direita**

Corresponde a 6% das tromboses neonatais. Na maioria dos casos associada a presença de cateter venoso central intracardíaco (aurícula direita). A trombose auricular direita pode ser grave pelo risco de embolização do trombo ou obstrução da artéria pulmonar direita. A trombose na veia cava superior pode estar associada a doença cardíaca congénita complexa.

### **Trombose venosa cerebral** (TVC)

As tromboses venosas cerebrais no RN dividem-se em dois grandes grupos: a trombose dos seios venosos, que se pode ou não complicar de enfarte ou hemorragia secundárias e o enfarte venoso periventricular, que corresponde a um enfarte agudo ou crónico focal na substância branca periventricular, que não se restringe a um território arterial e que frequentemente se associa a hemorragia da matriz

germinativa. No RN a trombose dos seios venosos cerebrais manifesta-se através das complicações secundárias resultantes da lesão parenquimatosa. A história clínica típica surge após parto instrumentado e/ou complicado com asfixia perinatal ou sépsis precoce.

As crises convulsivas estão presentes na apresentação do quadro em metade dos pacientes e surgem na sua evolução em 80% dos casos. A associação de sinais neurológicos focais (incluindo hemiparésia e paralisia dos nervos cranianos) só ocorre em 1/3 dos casos.

### **Trombose arterial**

#### **Trombose arterial (iatrogénica ou espontânea)**

A trombose arterial iatrogénica resulta de complicação de cateterismo arterial umbilical, femoral ou periférico (radial, tibial), estando os sintomas dependentes da localização e tamanho do trombo. A posição elevada do cateter umbilical arterial associa-se a menos complicações trombóticas e uma perfusão com dose baixa de heparina prolonga a patência do vaso sem reduzir o risco de trombose

As trombozes associadas a cateter arterial umbilical são geralmente assintomáticas. Aquelas associadas a cateteres arteriais periféricos podem associar-se a diminuição ou ausência de pulsos periféricos, aumento do tempo de reperfusão capilar e extremidade fria e pálida. A trombose grave de uma extremidade pode causar insuficiência arterial a longo prazo e a longo prazo a alteração do crescimento do membro afetado.

A trombose arterial espontânea é muito rara, e pode envolver a aorta e outros vasos de maior calibre.

#### **Trombose arterial do sistema nervoso central (enfarte isquémico perinatal)**

Resulta da oclusão vascular do território arterial cerebral e é causa importante de morbilidade, nomeadamente atraso no desenvolvimento psicomotor. Acontece desde o período perinatal (2 dias antes do nascimento) até aos 28 dias de vida. As causas podem ser classificadas em 3 grupos: 1) embólica (cardíaca, transcárdica ou arco aórtico), 2) patologia das artérias cerebrais, 3) trombose por perturbação da hemostase com origem materna, placentar e feto/neonatal.

O enfarte isquémico perinatal afeta mais o hemisfério esquerdo na área da artéria cerebral média. Raramente é multifocal e quando isso acontece tem uma origem embólica.