

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 morbimortalidade significativa.

INCIDÊNCIA

A incidência de trombose no RN [excluindo acidente vascular cerebral (AVC)] varia entre 3 a 5 casos por 100.000 nados-vivos. Em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, as taxas de trombose variam entre 0,7 a 1,5% das admissões (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 neste grupo etário (Anexo 1– valores de referência no RN de termo e pré-termo) mas também à presença de fatores de risco para trombose, como 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	Proteínas fibrinolíticas
Aumentados	Atividade do fator de <i>von Willebrand</i>		Ativador do plasminogénio tecidual e inibidor do ativador do plasminogénio 1
Diminuídos	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	Plasminogénio e alfa-1 antiplasmina

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, nomeadamente valores mais baixos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, antitrombina e proteína C. O tempo para que os fatores de coagulação reduzidos alcancem valores semelhantes ao adulto é variável 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 parcial do fluxo sanguíneo que se torna simultaneamente mais turbulento, a perfusão de substâncias hiperosmolares, o tipo de cateter (número de lúmens), o local de inserção da ponta (localização femoral tem maior risco) 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
– Primípara – Infertilidade – Oligohidrâmnios – Trombofilia – Doenças autoimunes (ex: Lúpus, Síndrome de anticorpos antifosfolípidicos) – Pré-eclâmpsia – Diabetes mellitus – Dislipidemia – Restrição do crescimento fetal – Corioamnionite – Rotura prolongada de membranas – Rotura prematura de membranas – Trombose placentar – Descolamento de placenta	– Cesariana emergente – Parto instrumentado – Distócia de ombros – Alterações da frequência cardíaca fetal	– Cateteres centrais – Doença cardíaca congénita – Sépsis – Asfixia perinatal – Síndrome de dificuldade respiratória – Desidratação – Policitemia – Síndrome nefrótica/nefritica congénita – Doença metabólica – Enterocolite necrotizante – Hipertensão pulmonar – Trombofilia – Cirurgias – Circulação por membrana extracorporeal – Medicação (corticóides, nutrição parentérica)

Algumas trombofilias já foram descritas como estando associadas a trombose venosa e arterial neste grupo etário [deficiência de antitrombina III (AT), proteína C (PC), proteína S (PS), mutação do fator V de Leiden (MVL), variante protrombina G20210A (PTG20210A)]. Estados homozigóticos ou duplas heterozigotias de défice grave de proteína C ou proteína S podem associar-se a quadros clínicos severos como *Purpura Fulminans*. Contudo, a incidência destas trombofilias no RN com trombose não é conhecida e a evidência para uma associação entre ambas é fraca e inconsistente (suportada por estudos observacionais, não controlados e retrospectivos).

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
Venoso	Iatrogénico	Disfunção do cateter, trombocitopenia persistente, infeção persistente, edema, alteração da coloração do membro, compromisso de órgão/membro	RMN de difusão/ Venografia Ecografia <i>Doppler</i> Ecocardiografia
	Veia renal	Hematúria, proteinúria, massa abdominal palpável, hipertensão arterial, trombocitopenia, lesão renal	
	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
Arterial	Iatrogénico	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 (Anexos 1 e 2)

A trombocitopenia é um achado frequente na trombose neonatal por consumo plaquetário.

A decisão de efetuar um estudo de trombofilia depende da probabilidade destes estudos influenciarem as decisões terapêuticas (utilidade clínica). O potencial benefício clínico do teste de trombofilia deve ser avaliado criteriosamente, sendo este a justificação primária para a realização deste. Pode também ser necessário nos casos graves para dar informação à família sobre a potencial recorrência em gravidezes futuras.

Na prática, o estudo de trombofilia raramente influencia o tratamento do episódio agudo de um RN com um evento trombótico. A decisão de instituir anticoagulação é efetuada com base em critérios clínicos, ponderando riscos e benefícios, que não são dependentes da trombofilia congénita.

Indicações para estudo de trombofilia congénitas:

- *Purpura Fulminans* (despiste de homozigotias ou duplas heterozigotias para deficiências de PC e PS);
- Tromboses espontâneas dos grandes vasos

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: / /

- Casos selecionados de acidente vascular cerebral (AVC) arterial (história familiar de doença trombótica ou com trombozes graves ou em vários locais)

- Trombose venosa cerebral

Sem indicação para estudo de trombofilias congénitas:

- Trombozes venosas ou arteriais secundárias a cateteres;

- Trombose da veia renal.

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 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 AT, PS e PC, estudo MVL, protrombina G20210A e anticorpos anti-fosfolipídicos (Anexo 2).

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 ecógrafo 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.

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 $<100\text{mg/dL}$ ($<1\text{g/L}$) 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 com exame de imagem
- Remoção de cateter central, se possível (no caso de trombose associada a cateter)
- Ponderar terapêutica anticoagulante se o doente iniciar sintomas, se ocorrer extensão do trombo apesar de terapêutica de suporte, conforme a localização do trombo ou se a situação clínica do doente impossibilitar a remoção do cateter.

Nas **tromboses sintomáticas** sugere-se, para além das medidas acima referidas:

- Tratamento com anticoagulantes e/ou raramente com trombolíticos
- Tratamento ótimo da trombose venosa associada a cateter no RN não está plenamente estabelecida. A suspeição ou confirmação de um trombo associado a cateter obriga a remoção deste preferencialmente imediatamente (se não funcionante ou não necessário) ou 3 a 5 dias após início de anticoagulação para reduzir o risco de fenómenos embólicos aquando da remoção (evidência 2C).

O tratamento é efetuado em geral, durante 6 a 12 semanas (evidência 2C), pelo risco de recorrência. Monitoriza-se o tamanho do trombo por ecografia (evidência 2C).

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

O anticoagulante usado preferencialmente no recém-nascido é a heparina de baixo peso molecular (HBPM), em particular a enoxaparina. A heparina não fracionada (HNF) pode ser preferível na terapêutica inicial em situações pontuais, como a insuficiência renal grave ou em doentes com risco hemorrágico que precisem que o efeito anticoagulante seja mais rapidamente reversível (como doentes que necessitem de cirurgia ou outros procedimentos invasivos ou doentes que realizem terapia trombolítica concomitante). A varfarina não deve ser usada pelo risco importante de hemorragia (farmacocinética do grupo neonatal lábil). Relativamente aos novos anticoagulantes orais (inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina), estão a decorrer ensaios clínicos no grupo neonatal.

Antes de iniciar terapêutica determinar: plaquetas, tempo de protrombina e INR (*International Normalized Ratio*), o tempo de tromboplastina parcial ativado, fibrinogénio e função renal (ureia e creatinina). Efectuar ecografia cerebral prévia ao início do tratamento, em particular nos RN prematuros. Antes de iniciar a terapêutica e durante a terapêutica, a contagem plaquetar deve ser superior a 50.000/uL e o fibrinogénio superior a 100mg/dL (>1g/L).

A duração da terapêutica anticoagulante na trombose neonatal iatrogénica/associada a fator de risco transitório é 3 meses. Nas trombozes idiopáticas e nas trombofilias, o tratamento pode ser mantido durante 6-12 meses.

Heparina de baixo peso molecular - enoxaparina

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 enoxaparina nos RN

Situação clínica	Dose recomendada	Monitorização
Trombo sintomático ou assintomático sem compromisso do membro/órgão	Termo: 1,5-1,7mg/kg/dose 12/12h SC Pré-termo: 2mg/kg/dose 12/12h SC Duração: 6 semanas – 3 meses (evidência 2C)	Objetivo: 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). Se risco hemorrágico elevado, usar dose de 1 mg/Kg/dose 12/12h SC

Perante hemorragia (principal efeito adverso), 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 8 horas, 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 máxima de sulfato de protamina é 1 mg por 1mg de enoxaparina em bólus endovenoso lento (10 minutos). Se foi administrada HBPM há mais de 8 horas, a dose de sulfato de protamina é 0,5mg por 1mg de enoxaparina.

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 apresentar insuficiência renal grave ou se 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.

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

Situação clínica	Dose recomendada	Monitorização
Trombo sintomático ou assintomático sem compromisso do membro/órgão	<u>-IG <28 semanas</u> Dose inicial: 25U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 15U/kg/h <u>-IG 28-37 semanas</u> Dose inicial: 50U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 15U/kg/h <u>-IG >37 semanas</u> Dose inicial: 75-100U/kg em 10 minutos Dose de manutenção: 28U/kg/h	<u>Objetivo:</u> nível de anti-fator Xa de 0,35 a 0,7 unidades/mL (evidência 2C). Controlo posterior com determinação de aPTT (1,5-2x o limite superior do normal). Transfundir plaquetas e fibrinogénio diariamente por 2-3 dias quando atingido o nível terapêutico e depois pelo menos 2x/semana

O tratamento por mais de duas semanas (evidência 2C) requiere 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 de protamina. Um miligrama 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 terapêutica trombolítica está indicada na trombose de um vaso de grande calibre (membro/órgão) ou trombose com risco vida. Após lise do coágulo, existe indicação para suspender rTPA e iniciar dose terapêutica com HNF ou HBPM. A dose precisa de rTPA no RN não está estabelecida. A trombocitopenia (<100.000/uL), o fibrinogénio baixo (<100mg/dL ou 1g/L) e a deficiência grave de fatores de coagulação devem ser corrigidos antes do início do tratamento.

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
Trombo com compromisso do membro/órgão ou risco de vida	0,1 a 0,6mg/kg/h durante 6 horas através de cateter central ou periférico	Suplementar com plasma fresco congelado (que contem plasminogénio) antes de iniciar terapêutica para assegurar uma trombólise adequada (evidência 2C) 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 fibrinogénio e plaquetas.

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
Ausência compromisso renal ou extensão para a VCI	Anticoagulação durante 6 semanas a 3 meses ou Ponderar apenas terapêutica de suporte e monitorização da extensão da TVR (discutir com hematologia)	Anticoagulação pelo menos 3 meses
Extensão para a VCI	Anticoagulação	Anticoagulação
Insuficiência renal	Terapêutica de suporte	Terapêutica trombolítica inicial com rtPA, seguido de anticoagulação

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

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 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 morbilidade associada à hipertensão portal, pode ser prudente considerar terapêutica anticoagulante na ausência de coagulopatia. Se o trombo for oclusivo, estiver associado a hipertensão portal ou se se estender para a veia porta principal ou veia cava inferior, deve ser iniciada anticoagulação e mantida por 3 meses (considerar menor duração se doente assintomático e resolução do trombo por ecografia). Nos restantes casos, como RN com trombo não oclusivo, sem hipertensão portal, poderá estar indicada terapêutica conservadora com monitorização seriada.

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. Manter tratamento por 3 meses, apesar de poder ser considerada duração inferior se o trombo resolver e o doente estiver assintomático. Terapêutica conservadora pode ser uma alternativa se o recém-nascido estiver assintomático e o trombo apresentar características de baixo risco [pequenos (<2cm), não pedunculados nem móveis]. Nesse caso, deve ser efetuada uma monitorização rigorosa do trombo, e, em caso de aumento do seu tamanho, iniciar terapêutica anticoagulante.

Na maioria dos casos, a anticoagulação isolada é adequada; no entanto, haverá casos individuais em que o estado hemodinâmico, o tamanho e a mobilidade do trombo podem ditar uma terapêutica mais agressiva - trombectomia ou trombólise - conforme aceitabilidade e viabilidade das intervenções.

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 (total de 3 meses). 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.

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). 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.

Trombose arterial cerebral

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

PREVENÇÃO

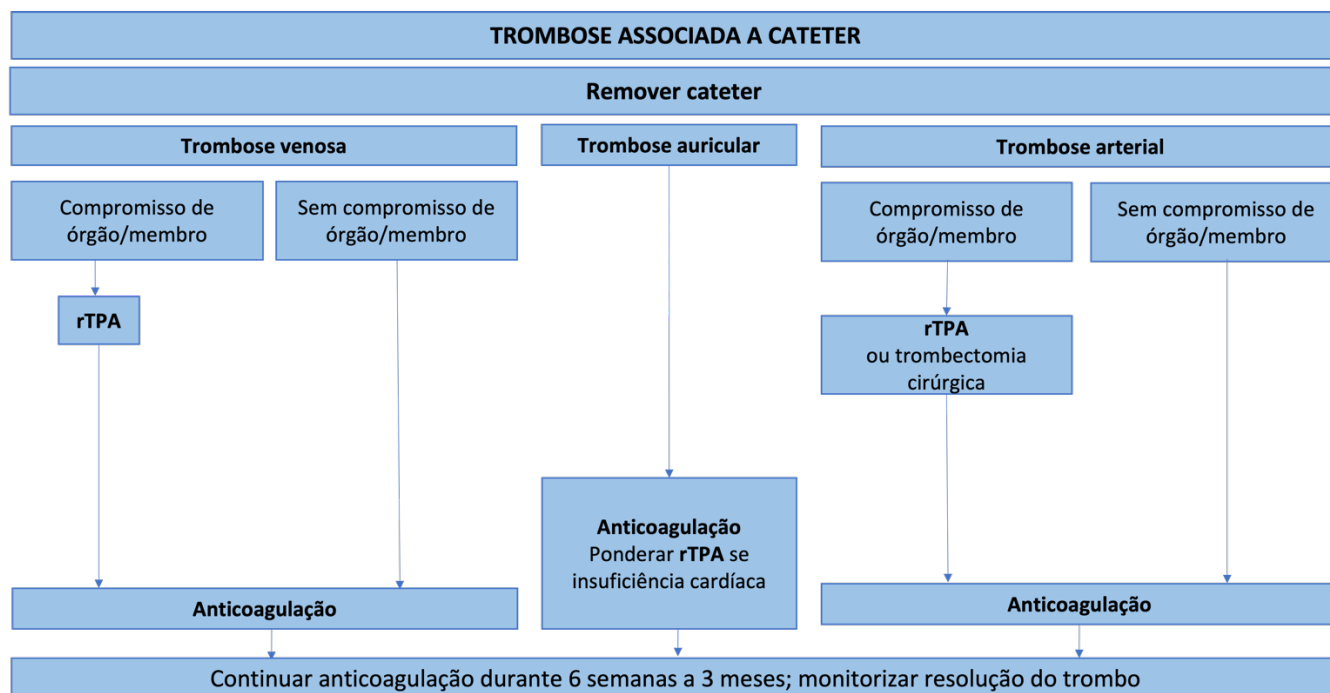
Cateter central venoso – HNF – 0,5 ml/kg/h (evidência 1A) ou trombólise local intermitente (evidência 2C). Posicionamento na VCI ou VCS junto a aurícula direita.

Cateter arterial periférico – HNF (0,5U/mL a 1mL/h) (evidência 1A)

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

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

Coordenação: Maria João Palaré

Contactos: joanagil1@gmail.com, 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>

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: / /
--	--	--

8. Abreviaturas

aPTT – tempo de tromboplastina parcial activado, AT – antitrombina III, 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, MVL – mutação do fator V de Leiden, PC – proteína C, PDF – produtos da degradação da fibrina, PS – proteína S, PTG20210A – variante protrombina G20210A, 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

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. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv (2018) 2 (22): 3292–3316. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>
3. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Vorobev A, Makatsariya N, Egorova E, et al. Neonatal thrombosis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (2020):. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743668>
4. 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>
5. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. Thrombosis Research 181S1 (2019) S33–S36. Available from: 10.1016/S0049-3848(19)30364-0.
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. Haley KM. Neonatal Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 2017;5(June):1–6. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00136>
10. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2018) 2018 (1): 399–404. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>
11. 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>

12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. Chan AKC, Bhatt MD. Neonatal thrombosis: clinical features and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on October 26, 2022.)
19. Chan AKC, Bhatt MD. Neonatal thrombosis: Management and outcome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed October 26, 2022.)
20. Ichord R. Stroke in the newborn: classification, manifestations and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed October 26, 2022.)
21. Ichord R. Stroke in the newborn: management and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed October 26, 2022.)
22. Debillon T, Ego A, Chabrier S. Clinical practice guidelines for neonatal arterial ischaemic stroke. Dev Med Child Neurol. 2017;59(9):980-981. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13451>
23. Saliba E, Debillon T, Auvin S, Baud O, Biran V, Chabernaude JL, et al. Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines. Arch Pediatr. 2017 Feb;24(2):180-188. doi: 10.1016/j.arcped.2016.11.005
24. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010 Apr;149(2):209-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x.
25. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, Kirton A. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. Blood. 2017;129:2793-2800. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-750893>

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 [#]	283	243	Nascimento
	Fator II*	0,48	0,45	2-12 meses
	Fator V	0,72	0,88	Nascimento
	Fato VII*	0,66	0,67	2-12 meses
	Fator VIII	1	1,11	Nascimento
	Fator IX ^{**}	0,53	0,35	3-9 meses
	Fator X*	0,4	0,41	2-12 meses
	Fator XI ^{**}	0,38	0,3	1-2 meses
	Fator XII ^{**}	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 ^{**}	0,63	0,38	3 meses
	Alfa 2 macroglobulina ^{**}	1,39	1,1	Adulto
	Proteína C ^{**}	0,35	0,28	2-9 meses
	Proteína S ^{**}	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 ^{**}	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; #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>

Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. Thromb Haemost. 2016;116(1):9-16. doi: 10.1160/TH15-12-0964

Anexo 2 – Avaliação laboratorial na suspeita de trombofilias

Avaliação 1ª linha		Tipo de tubos
RN	Proteína C (atividade da proteína C)	Citrato
	Proteína S (níveis de proteína S livre e total)	
	Antitrombina (atividade da proteína S)	
	Factor V Leiden (pesquisa de mutação) Gene da protrombina (pesquisa de variante PT20210A)	EDTA
Mãe	Anticorpos anti-fosfolípidicos (anti-cardiolipina, anti-beta2 glicoproteína I, anticoagulante lúpico)	Citrato
Avaliação adicional*		
RN	Fibrinogénio	Cittrato
	Homocisteína	
	Plasminogénio (Atividade do plasminogénio)	
	Lipoproteína a	
	Nível do fator VIII	
	MTHFR	EDTA

* Considerar nos casos graves, recorrentes ou espontâneos

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.

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)

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: / /

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 70% 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 trombozes neonatais. Na maioria dos casos associada a presença de cateter venoso central intracardiaco (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 trombozes 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

A trombose associada a cateter arterial umbilical é geralmente assintomática. Aquela associada a cateteres arteriais periféricos pode 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 alteração do crescimento do membro afectado posteriormente.

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.