

8. DOENÇAS DO SISTEMA HEMATOPOIÉTICO E MEDICINA TRANSFUSIONAL

8.3 SÍNDROMES PRÓ-TROMBÓTICAS

Trombofilias são coagulopatias que podem ser hereditárias ou adquiridas, nas quais há maior tendência para eventos trombóticos, habitualmente venosos (TEP ou TVP). As alterações trombofílicas hereditárias por si só, raramente causam trombose, sendo o eventotrombótico geralmente desencadeado pela coexistência de um factor de risco adicional (ex: cirurgia).

• Factores de risco

Trombose arterial	Trombose venosa
Tabagismo	Cirurgia ou trauma
Hipertensão	Neoplasias*
Aterosclerose	Gravidez / contracepção oral / reposição hormonal
Dislipidemia	Idade
Diabetes mellitus	Varizes
	Obesidade
	Doença inflamatória crónica
	Insuficiência cardíaca
	Síndrome nefrótica
	Hemoglobinúria paroxística nocturna

• Trombofilias hereditárias

- Resistência à proteína C activada / Factor V Leiden: principal trombofilia hereditária, presente em 5% população, sendo que a maioria não desenvolve TV. Aumenta o risco de TVP ou TEP em 5x nos heterozigóticos para a mutação e 50 vezes para os homozigóticos. O risco trombótico aumenta significativamente durante a gravidez e sob terapêutica com estrogéneos.

- **Mutação gene da protrombina**

- **Deficiência de proteínas C e S:** a deficiência de qualquer uma delas, em heterozigotia, aumenta o risco de trombose. A sua deficiência pode favorecer a ocorrência de necrose cutânea pelo que se recomenda precaução em presença de varfarina. A deficiência de qualquer uma delas em homozigotia causa púrpura fulminante neonatal, inevitavelmente fatal se não tratada.

- **Deficiência de antitrombina:** esta deficiência é menos comum afectando 1:500 indivíduos. O risco trombótico em heterozigóticos é maior que nas deficiências de proteínas C e S em cerca de 4 x. A homozigotia é incompatível com a vida.

- **Homocisteinémia:** pode dever-se a defeitos genéticos, défice de vitamina B12 ou de ácido fólico. Na sua forma grave (homocisteinúria congénita) está associada a aterosclerose, doença tromboembólica e atraso mental.

- **Trombofilias adquiridas**

- **Progestagénios de 3ª geração** (gestodeno, desogestrel) nas pilulas contraceptivas

- **Síndrome anticorpo antifosfolípido (SAAF):** na maioria dos casos é uma doença primária mas pode estar associada ao Lúpus eritematoso sistémico (LES). Os critérios de diagnóstico envolvem critérios clínicos que incluem presença de trombose e morbilidade na gravidez e critérios laboratoriais, entre eles presença de anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β_2 -glicoproteína I. A sua presença deve ser equacionada nos doentes com TEV, em doentes jovens com tromboses arteriais, ou naqueles sem evidência de doença aterosclerótica.

- **Investigação clínica.** Indicações para investigar:

- **Trombose arterial**

Doentes < 50 anos, sem doença arterial evidente: testar anticorpos anti-fosfolípidos

- **Trombose venosa**

Trombose venosa profunda familiar, sob contraceptivos orais ou durante a gravidez

- Trombose em idade < 40 anos sem factores de risco identificados
- Tromboses recorrentes
- Tromboses em locais não usuais (trombose veia mesentérica, veia porta...)
- Trombose neonatal
- Abortos recorrentes (χ^2)

• Diagnóstico

- Excluir outros factores protrombóticos subjacentes
 - Hemograma completo, velocidade de sedimentação eritrocitária, testes de função hepática, perfil autoimune, perfil lipídico durante jejum (se doença arterial)
 - Anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β_2 -glicoproteína I
- Pesquisa de trombofilias hereditárias (uma história familiar forte de TEV, aumenta a rentabilidade desses testes), que deve incluir:
- Antitrombina
 - Proteína C
 - Proteína S
 - Resistência proteína C activada / Factor V Leiden
 - Mutação do gene protrombina (G20210A)
 - Factor VIII

• Tratamento

- Tratar o evento trombótico agudo com heparina e posteriormente manter antagonista da vitamina K (INR alvo 2-3).
- A duração consensual é de 3 meses quando a causa for identificada e passível de ser removida (i.e., pós cirurgia ou imobilização prolongada), e 6 a 12 meses de um 1º evento idiopático, sendo que neste último grupo pode ser considerada hipocoagulação mais prolongada ou mesmo indefinida
- Se houver recorrência, sem outros factores de risco identificados, considerar hipocoagulação indefinida.
- Se a recorrência ocorrer sob antagonista da vitamina K, considerar INR alvo 3-4.

- No caso da deficiência de antitrombina, podem ser necessárias altas doses de heparina.
- Nas deficiências de proteína C e S, monitorizar de perto o tratamento pelo risco de necrose cutânea associada a varfarina.

• **Prevenção**

- A hipocoagulação crónica não está recomendada nos doentes assintomáticos, mas devem ser enfatizados os riscos inerentes ao uso de contraceptivos orais e terapêutica de reposição hormonal, e, se possível evitados. É essencial a monitorização de outros factores de risco para TEV.
- No caso da SAAF, pode ser necessária profilaxia na gravidez.

• **Considerações especiais na grávida**

- Indicações para hipocoagulação na gravidez
 - TEV agudo na gravidez
 - Hipocoagulação crónica por próteses valvulares mecânicas/ TEV recorrente
 - TEV prévia, particularmente na gravidez ou pós-parto
 - SAAF
 - Trombofilia hereditária na presença ou não de TEV prévia.

A varfarina atravessa a barreira placentária e é teratogénica no 1º trimestre. A exposição durante as semanas 6 a 12, pode causar embriopatas como hipoplasia nasal, displasia epifisária entre outras. Em qualquer estadió da gravidez está associada a anomalias no SNC e aumenta o risco de hemorragia fetal *in utero* e no parto.

- A heparina (HNF e HBPM) não atravessa a placenta e não tem efeitos teratogénicos nem hemorrágicos no feto. Acarreta complicações maternas que incluem hemorragia, trombocitopenia e osteoporose, habitualmente assintomática e reversível.
- HBPM pode ter menos complicações do que a HNF.

- **Tratamento do TEV durante a gravidez**

- Heparina 5-7 dias sob monitorização com HNF ev com APTT alvo 1.5-2.0 ou HBPM sc na dose de 1 mg/Kg 12/12 horas e posteriormente HNF sc 12/12 horas sob monitorização ou HBMP id (1,5mg/Kg/dia) ou bid (1 mg/Kg/q12h).
- As necessidades de heparina durante a gravidez variam pelo que vão sendo necessários ajustes de dose.
- Continuar heparina até ao parto; omitir administração durante o parto.
- Recomeçar heparina após parto ou iniciar varfarina.
- Continuar o tratamento pelo menos 6 semanas após o parto.