



Trombofilias são condições hereditárias ou adquiridas que podem elevar o risco de trombose venosa ou arterial. As trombofilias agem sinergicamente com a gestação, aumentando o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Além disso, a trombose da microcirculação placentária é um evento que também pode estar relacionado à trombofilia, contribuindo para complicações na gestação mediadas pela placenta, que incluem pré-eclâmpsia (PE), restrição de crescimento fetal (RCF), descolamento prematuro de placenta (DPP), aborto e óbito fetal.

I. ASSISTENCIAL

1. TIPOS DE TROMBOFILIA

Trombofilias Hereditárias	Baixo Risco de TEV	Alto Risco de TEV
	• Fator V de Leiden heterozigoto	• Fator V de Leiden homozigoto
	• Mutação da protrombina G20210A heterozigoto	• Mutação da protrombina G20210A homozigoto
	• Deficiência de proteína C	• Deficiência de antitrombina III
	• Deficiência de proteína S	• Fator V de Leiden heterozigoto com mutação da protrombina heterozigoto
Trombofilias Adquiridas	• Síndrome antifosfolípide (SAF)	

2. INDICAÇÕES PARA PESQUISA DE TROMBOFILIA

Trombofilias Hereditárias	Trombofilias Adquiridas
TEV não provocado	TEV não provocado
TEV em pacientes < 50 anos, incluído provocado	TEV provocado em paciente jovem
TEV em pacientes com fator de risco fraco (terapia hormonal, por ex.)	Trombose arterial em pacientes com < 50 anos
TEV de repetição	TEV em sítios não usuais (veias esplâncnicas, por ex.)
Necrose de pele associada ao uso de antagonistas da vitamina K	Perda fetal tardia
Púrpura fulminans em crianças ou neonatos	Trombose ou morbidade na gravidez e doença autoimune
História familiar positiva para TEV recorrente	Aborto de Repetição
Antecedente de familiar assintomático com trombofilia de alto risco	Teste do TTPA alargado em indivíduos assintomáticos

FEBRASGO, 2020

A pesquisa de trombofilias hereditárias ou adquiridas deve ser feita apenas quando o resultado modifica o tratamento. É útil no manejo da profilaxia secundária (determinação da anticoagulação após um evento tromboembólico) e na prevenção primária de parentes afetados por trombose. Mulheres com história de perda fetal precoce recorrente ou não recorrente, descolamento prematuro, restrição do crescimento fetal ou pré-eclâmpsia **não** devem ser investigadas para **trombofilias hereditárias**, devido a falta de evidências de que a administração de anticoagulantes melhore os resultados gestacionais.

3. PAINEL LABORATORIAL PARA TROMBOFILIAS

Trombofilias Hereditárias		Trombofilias Adquiridas	
Mutação do gene Fator V de Leiden	Análise Genética	Anticoagulante lúpico	Dosagem plasmática
Mutação da Protrombina G20210A	Análise Genética	Anticardiolipina IgG e IgM	Dosagem plasmática
Determinação da proteína S	Dosagem plasmática	Anti β2 glicoproteína I IgG e IgM	Dosagem plasmática
Determinação da proteína C	Dosagem plasmática		
Dosagem de antitrombina III	Dosagem plasmática		

Não recomendamos a realização dos seguintes testes como parte da triagem de trombofilia: teste de nível de homocisteína, teste de polimorfismo (C677T, A1298C) de metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), teste de polimorfismo do inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) ou nível de fator VIII. (Uptodate)

4. MOMENTO DA INVESTIGAÇÃO

Quando testar?	Trombofilias Hereditárias
	A análise molecular para variantes genéticas pode ser realizada a qualquer momento.
	Testes não moleculares é preferível realizar quando o paciente está sem anticoagulação, após 3 meses do parto e após interromper a amamentação para excluir efeitos relacionados à gravidez
	Trombofilias Adquiridas
	Anticardiolipina e Anti-B2-glicoproteína I não sofrem interferência da fase aguda da trombose, uso de anticoagulantes ou gestação Se possível, a melhor prática é interromper a terapia de anticoagulação antes de testar o anticoagulante lúpico.

5. ABORDAGEM NO PRÉ-NATAL E TRATAMENTO (FEBRASGO + para)

Abordagem da anticoagulação para gestantes com trombofilia hereditária

HZ FVL / PM *	Outras Trombofilias	AP	AF	G	P
●		●		+	+
●			●	+	+
●				+	+
	●	●		+	+
	●		●	-	+
	●			-	-
		● α		+	+

(HZ) = homozigose; (FVL) = Fator V de Leiden; (PM) = protrombina mutante; (AP) = antecedente pessoal de TVP ou TEV; (AF) = antecedente familiar 1º grau de TVP ou TEP; (G) = profilaxia na gestação com heparina de baixo peso molecular (HBPM); (P) = Profilaxia no puerpério até final 6ª semana pós-parto com HBPM.

* * . Deficiência de antitrombina III e Fator V de Leiden heterozigoto com mutação da protrombina heterozigoto também são trombofilias de alto risco por isso receberiam profilaxia antitrombótica durante a gestação e no puerpério. (ACOG, 2018)

Φ . Considerar dose profilática ou intermediária de HBPM dependendo dos fatores de risco associados

α. Mulheres com TEV prévio associado a gravidez/contracepção devem realizar profilaxia antitrombótica durante a gestação e o puerpério (considerar dose profilática ou intermediária de HBPM). Pacientes com TEV provocado único (precipitado por um evento específico, como cirurgia, trauma ou imobilidade, de risco transitório resolvido) **não** relacionado a estrogênio ou gravidez, devem receber profilaxia antitrombótica somente no puerpério caso apresentem fatores de risco adicionais (parente de primeiro grau com história de episódio trombótico ou outros fatores de risco trombóticos importantes como, obesidade, imobilidade prolongada, parto cesáreo).

Manejo de mulheres grávidas com SAF

Dentre as trombofilias adquiridas, a síndrome antifosfolípide (SAF) é a mais preocupante e está relacionada a desfechos obstétricos adversos na grande maioria das vezes, quando não tratada. A SAF é diagnosticada se o paciente apresentar, pelo menos, um critério clínico e um laboratorial. Os critérios são:

Critérios clínicos

1. Trombose vascular

Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de microvasos em qualquer tecido ou órgão, documentados por critérios validados e objetivos (exame de imagem ou histopatológico). A trombose deve estar presente sem inflamação da parede do vaso.

2. Morbidade gestacional

(a) Um ou mais óbitos inexplicáveis de fetos morfologicamente normais com ≥ 10 semanas de gestação. A normalidade da morfologia fetal deve ser confirmada por ultrassonografia ou por exame direto do feto. Ou

(b) Um ou mais partos prematuros de neonato morfologicamente normal < 34 semanas de gestação, decorrentes de eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. Ou

(c) ≥ 3 abortos consecutivos sem causa conhecida, < 10 semanas de gestação, excluindo-se anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas dos progenitores.

Critérios laboratoriais

1. LAC detectado no plasma em duas ou mais ocasiões

2. Anticorpos aCL IgM e/ou IgG detectados em duas ou mais ocasiões em títulos médios a altos (acima de 40 UI MPL ou GPL ou acima do percentil 99)

3. Anti- $\beta 2$ GPI IgM e/ou IgG em duas ou mais ocasiões acima do percentil 99

*LAC= anticoagulante lúpico; aCL = anti cardiolipina; anti $\beta 2$ GPI = anti $\beta 2$ glicoproteína I; tais dosagens laboratoriais devem ser confirmadas com pelo menos **12 semanas de intervalos** e ser realizadas segundo as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia usando ensaio imunoenzimático padronizado.

Abordagem de anticoagulação para gestantes com trombofilia adquirida (SAF)

Manifestações Clínicas	Tratamento
Presença persistente de AFL sem resultados adversos na gravidez ou trombose	Acompanhamento rigoroso do feto e da mãe durante a gravidez com ou sem tratamento com AAS.
Positividade persistente para anticorpos antifosfolípeos e história de perda recorrente de gravidez no primeiro trimestre.	AAS com HBPM profilático
História anterior de complicações mediadas pela placenta	AAS com HBPM profilático
Pacientes com SAF trombótica (venoso ou arterial)	AAS e dose intermediária ou dose completa de HBPM
Anticoagulação no período pós-parto e SAF	Tromboprofilaxia com HBPM por seis semanas após o parto em caso de trombose prévia; duas semanas após o parto, se não houver trombose anterior ou fatores de risco adicionais.

(AFL): anticorpos antifosfolípeos; AAS: ácido acetilsalicílico ; HBPM: heparina de baixo peso molecular

* AAS: uso de ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, que deve ser iniciado a partir do beta-hCG positivo.

* Pacientes que não fazem uso de anticoagulação oral e têm indicação do uso de heparina profilática devem iniciá-la assim que ultrassonografia transvaginal com cinco a seis semanas de idade gestacional confirmar gestação tópica e viável, com presença de atividade cardíaca do embrião.

Opções de tratamento adequadas para casos refratários não estão estabelecidas, embora estratégias usando hidroxycloquina, prednisona, imunoglobulina e plasmaférese tenham sido descritas em estudos de série de casos e o uso de hidroxycloquina pareça ser a terapia mais promissora para SAF obstétrica refratária.

6. SEGUIMENTO GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Geral

Gestações planejadas, iniciando ácido fólico 5 mg/dia pré-concepcional

Mulheres já em uso de anticoagulantes via oral (varfarina), inibidores orais diretos da trombina (dabigatrana) e os inibidores anti-Xa (rivaroxabana, apixabana - trocar para heparina (se possível antes de 6 semanas de IG)

As heparinas podem causar trombocitopenia imune, por isso a necessidade de realização de hemograma quinzenal no primeiro mês e mensal em seguida, para todas as pacientes que recebem essa medicação. Elas elevam o risco de osteopenia e osteoporose nas gestantes, por isso, preconiza-se aumento no aporte nutricional de cálcio em 1,5 g/dia, com suplementação de carbonato de cálcio 500 mg/dia.

Uso de meias elásticas durante gestação, parto e puerpério

Consultas

Mensais ou quinzenais até 20 sem, quinzenais ou semanais depois disso

Exames de imagem

Ultrassonografias – datação, morfológica 12 sem, depois mensais

Doppler – iniciada ao redor de 15 semanas e repetida, quinzenalmente, até 26 semanas de idade gestacional. Se os valores da dopplervelocimetria obstétrica estiverem normais, o exame será repetido mensalmente, de 26 a 34 semanas

Parto

Programado até 40 sem (antes se necessário por associação com outras morbidades) / Via de parto: obstétrica / Não há contraindicação à maturação artificial do colo com prostaglandinas nem à indução do trabalho de parto.

AAS: suspender 1 semana antes do parto

Heparina de baixo peso molecular (HBPM) suspender 12h (dose profilática) ou 24h antes do parto (dose plena)

Heparina não fracionada (HNF): suspender 12 h (dose profilática)

Para hemorragias graves considerar antídoto: protamina endovenosa (1 mg de protamina neutraliza 100 unidades de HNF ou 1 mg de HBPM) - Dose máxima: 50 mg de Protamina.

Puerpério

Reintrodução de HBPM/ AAS: 8-12h pós parto (vaginal ou cesárea) + [estratificação de Risco Trombótico para Pacientes Obstétricos conforme protocolo institucional](#).

Contracepção: progestágenos isolados, métodos de barreira, DIU (cobre ou levonorgestrel)

7. DOSES DE HEPARINA

	Profilática	Intermediária	Terapêutica	Controle laboratorial
Enoxaparina (SC)	40mg/dia	1 mg/kg/dia (ou 80 mg/dia)	2 mg/kg/dia	Se dose terapêutica Anti Xa: dosagem trimestral
Dalteparina (SC)	5.000UI/dia	5.000 UI 12/12h	200UI/Kg/dia	Alvo: 0,6-1,0 UI/ml Dosar 4h após a dose
HNF (SC)	5000 UI 8/8h	10.000 UI 12/12h	10.000 UI 8/8h	Se dose terapêutica Coagulograma Alvo: TTPA 1,5-2,5 VR

Ajuste de dose profilática de acordo com o peso

Peso (Kg)	Enoxaparina (mg/dia)	Dalteparina (UI/dia)
< 50	20	2500
50-89	40	5000
90-130	60	7500
131-170	80	10000
>170	0,6 mg/kg/dia	75 UI/kg/dia

II. Referências Bibliográficas

- [1] Nascimento CM, Machado AM, Guerra JC, Zlotnik E, Campêlo DH, Kauffman P, et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *einstein* (São Paulo). 2019;17(3):eAE4510. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AE4510
- [2] Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Trombofilias e gravidez. São Paulo: FEBRASGO, 2020. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 67/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso).
- [3] Barbour, L. A. (2001). ACOG practice bulletin Thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 75, 203-212.
- [4] ANTIFOSFOLÍPIDE, D. D. S. (2021). Síndrome antifosfolípide obstétrica. *Femina*, 49(6), 359-66.
- [5] Lockwood, C. J., & Bauer, K. A. (2023). Inherited thrombophilias in pregnancy. *UpToDate [Internet]*.

Código Documento: CPTW349.1	Elaborador: Carolina Fornaciari Romulo Negrini Andrea Novaes Adolfo Liao Cintia Ribeiro Fernanda Faig Cristina Amadatsu Bruna Achar	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Andréa Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 20/06/2023	Data de Aprovação: 28/06/2023
---------------------------------------	--	--------------------------------------	---	--	---