



PROTOCOLO DE USO DE HEPARINA NA GESTAÇÃO
Orientações do Manual Técnico de Gestação de Alto Risco
do Ministério da Saúde / 5ª Edição – 2012

TROMBOFILIA E GRAVIDEZ

A trombofilia é definida como tendência à trombose, que pode ocorrer em idade precoce, ser recorrente e/ou migratória. Classicamente, a trombofilia é dividida em adquirida, representada principalmente pela síndrome antifosfolípide (SAF), e hereditária.

São indicações para investigação de trombofilia:

- a) Morbidade obstétrica representada por:
 - a. Três abortamentos precoces inexplicados;
 - b. Óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfolologicamente normal;
 - c. Parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.
 - d. Pré-eclâmpsia,
 - e. Eclâmpsia,
 - f. Descolamento prematuro de placenta
 - g. Restrição de crescimento fetal grave

- b) História familiar

A gestação, muitas vezes, é a única oportunidade para a investigação destes fatores. A identificação dos mesmos e seu tratamento podem mudar drasticamente tanto o resultado da gestação quanto a sobrevivência e qualidade de vida da mulher em idades mais avançadas.

TROMBOFILIA ADQUIRIDA - SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF)

Diagnóstico Clínico

- **Trombose** – pode acometer diversos órgãos:
 - Membros: trombose venosa profunda, gangrena;
 - Pele: livedo reticular, vasculite superficial, úlceras crônicas, tromboflebite superficial;
 - Olhos: trombose de vasos da retina;
 - Pulmões: embolismo e tromboembolismo pulmonar;
 - Fígado: síndrome de Budd-Chiari, infarto;
 - Adrenais: hipoadrenalismo, doença de Addison;
 - Cérebro: trombose de seio sagital ou cavernoso, acidente vascular cerebral, acidente vascular transitório, embolia cerebral;
 - Coração: infarto agudo do miocárdio, endocardite pseudo-infecciosa, miocardiopatia;
 - Rins: trombose da artéria renal, microangiopatia trombótica;
 - Ossos: infarto, osteonecrose.

- **Doenças autoimunes e reumáticas** – frequente associação principalmente com lúpus.
- **Alterações hematológicas:** plaquetopenia, anemia hemolítica, risco de hemorragias.
- **Alterações cardiopulmonares:** doença valvular, hipertensão pulmonar.

No ciclo gestacional pode acarretar:

- Aborto de primeiro trimestre ou início do segundo trimestre;
- Óbito fetal;
- Pré-eclâmpsia, eclâmpsia;
- Restrição de crescimento fetal grave;
- Descolamento prematuro de placenta.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da SAF é dado pela detecção dos anticorpos antifosfolípides.

O **anticorpo anticardiolipina** é dosado por método imunoenzimático (Elisa), e o resultado é expresso em unidades GPL para o subtipo IgG e MPL para o subtipo IgM.

A presença do **anticorpo anti-beta2 glicoproteína I**, também dosado por Elisa, indica maior potencial de manifestações clínicas do anticorpo anticardiolipina.

O **anticoagulante lúpico** deve ser pesquisado por meio dos testes *Kaolin Clotting Time (KCT)* conjuntamente com *dilute Russell Viper Venom Time (dRVVT)*, sendo este último considerado mais específico para a detecção do anticorpo. No dRVVT, a relação gestante/controle superior a 1,20 (mantida após diluição a 50%) indica a presença do anticoagulante lúpico.

Diagnóstico da Síndrome Antifosfolípide - SAF

A SAF caracteriza-se pela presença de **um ou mais anticorpos antifosfolípides positivos*** em dois exames, com intervalo mínimo de doze semanas entre eles:

- anticorpo anticardiolipina;
- antibeta2 glicoproteína I.
- anticoagulante lúpico;

*valores de referência definidos pela técnica utilizada

associados a pelo menos um dos seguintes critérios clínicos:

- a) Um ou mais episódio de trombose venosa ou arterial (imagem ou evidência histológica)
- b) Morbidade obstétrica:
 - três abortamentos precoces inexplicados;
 - óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal;
 - parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

Decorre da presença de mutações em fatores envolvidos com a coagulação, que levam à tendência de trombose. As manifestações clínicas são similares às da trombofilia adquirida. Os principais fatores de trombofilia hereditária são: deficiência das proteínas C, S e antitrombina, fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina (fator II da coagulação) e mutação C677T no gene da enzima metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR).

Os critérios para o diagnóstico dos fatores de trombofilia hereditária são:

- Deficiência da proteína C: atividade **inferior a 72%**;
- Deficiência da proteína S: atividade **inferior a 55%**;
- Deficiência da antitrombina: atividade **inferior a 85%**;
- Fator V de Leiden,
- Mutação G20210A-FII: **heterozigota ou homozigota**;
- Mutação C677T-MTHFR: homozigota **com** elevação da homocisteína sérica.

ATENÇÃO:

- A *deficiência das proteínas C, S e antitrombina* **não** devem ser pesquisadas durante a gestação, devido à *redução fisiológica que ocorre na gravidez*.
- A *pesquisa das mutações fator V de Leiden, gene da Protrombina (G20210A-FII) e C677T-MTHFR* **pode** ser feita durante a gestação.

CONDUTA PARA TROMBOFILIA ADQUIRIDA (SAF) E TROMBOFILIA HEREDITÁRIA

A. ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA

As gestantes com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária devem receber profilaxia. A profilaxia deve ser iniciada, preferencialmente, na segunda fase do ciclo menstrual de possível concepção, e mantida caso a gestação aconteça. Se a gestação ocorrer na ausência da profilaxia, ela deve ser iniciada o mais precocemente possível. As portadoras de mutação C677T-MTHFR podem ser abordadas pela suplementação de ácido fólico e vitamina B6 antes da gravidez.

A **ASPIRINA**, utilizada de forma isolada, é reservada para as mulheres portadoras de anticorpo anticardiolipina fracamente positivo, desde que haja antecedente clínico ou obstétrico. A dose preconizada é:

80 a 100mg por dia via oral

O uso da aspirina deve ser suspenso, no mínimo, duas semanas antes do parto. Assim, recomenda-se a manutenção da mesma até 34 a 36 semanas de idade gestacional, a depender do prognóstico de parto. Os riscos do seu uso periparto são sangramento no local da punção anestésica, com compressão medular e hematomas pós-parto na mãe, além de discrasias e sangramentos no neonato.

A **HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HPBM)** deverá ser aplicada por via subcutânea e as doses são:

40mg por dia de enoxaparina, OU
5.000 UI por dia de dalteparina, OU
1.850 UI por dia de nadroparina.

Na impossibilidade de uso da heparina de baixo peso molecular, pode ser utilizada a **HEPARINA NÃO FRACIONADA (HNF)**, na dose de:

2.500 a 5.000 UI de 12 em 12 horas

Esta dose ser seguida de forma a não alterar o TTPA. Efeitos colaterais com o uso da heparina não fracionada podem ocorrer, e incluem plaquetopenia, redução do cálcio ósseo com risco de osteoporose e reação cutânea.

ATENÇÃO:

- 1) Mulheres que utilizam heparina não fracionada deverão realizar dosagem mensal de plaquetas, sendo que a primeira dosagem deve ser feita até cinco dias após o início do uso. No caso de plaquetopenia inferior a 100.000/ml, a medicação deve ser suspensa e deve ser feita discussão caso a caso com hematologista.
- 2) Se houver reação cutânea à heparina, caracterizada por grandes placas hiperemiadas e elevadas nos locais de aplicação, a droga deve ser suspensa até a resolução do quadro, podendo ser iniciada a seguir a heparina de baixo peso molecular.
- 3) Também pode ocorrer osteoporose. O exercício físico e a suplementação de cálcio devem ser estimulados.

A associação da aspirina e heparina em dose profilática deve ser prescrita para mulheres portadoras do anticorpo anticardiolipina moderada ou fortemente positivo, associado ou não ao antibeta2 glicoproteína I, e para mulheres portadoras do anticoagulante lúpico, da mutação C677T-MTHFR homozigota, das mutações G20210A-FII e fator V de Leiden, assim como para as portadoras da deficiência das proteínas C ou S. Também devem receber esse esquema de profilaxia as mulheres portadoras de fatores de trombofilia associados. A heparina deve ser suspensa 24 horas antes do parto. Se não houver tempo hábil entre a suspensão da heparina e o parto, e caso ocorra sangramento maior do que o esperado durante o procedimento, pode ser utilizado o sulfato de protamina (10mg/ml), na dose de 1mg para cada 1mg de enoxaparina recebida na última dose ou 1mg para cada 100 UI de heparina não fracionada recebida na última dose. As mulheres que receberam heparina na gestação deverão reiniciar o uso de 8 a 12 horas após o parto. A heparina deve ser mantida, na mesma dose, por seis semanas no puerpério.

B. ANTICOAGULAÇÃO PLENA

A anticoagulação plena é indicada para as gestantes com episódio tromboembólico atual ou até 30 dias antes da data da última menstruação na gestação atual. Além disso, mulheres que apresentaram episódio tromboembólico em qualquer fase da vida e apresentam deficiência da antitrombina, isolada ou associada a outros fatores de trombofilia, também são candidatas à anticoagulação plena com heparinóides. O uso de anticoagulantes orais é atualmente desaconselhado durante a gestação, pelo potencial teratogênico e maior risco de sangramento por intoxicação cumarínica. Podem, quando indicado, ser introduzidos no puerpério, pois são compatíveis com o aleitamento.

Nota: para conduta frente à doença tromboembólica na gestação consultar o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco 2012 do Ministério da Saúde.

A dose terapêutica de HBPM é de:

**1 mg/kg a cada 12 hs de ENOXAPARINA subcutâneo
OU
90 - 100UI/kg a cada 12 hs de DALTEPARINA subcutâneo**

A dose terapêutica de HNF é de:

Endovenosa:

5.000U em bôlus;

1.300U por hora, com dosagem de TTPa cada 6h nas primeiras 24h;

Manter o TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o valor pré-anticoagulação, controle diário.

Subcutânea:

5.000U em bôlus;

15.000 a 20.000 U SC por dia (em duas doses);

Manter o TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o valor pré-anticoagulação, controle diário.

CUIDADOS COM A AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL

A avaliação da vitalidade fetal em gestantes com trombofilia adquirida ou hereditária deve incluir o controle diário dos movimentos fetais a partir de 28 semanas de idade gestacional, cardiotocografia semanal a partir de 30 semanas e ultrassonografia mensal com dopplervelocimetria de cordão umbilical a partir de 28 semanas.

A frequência sugerida refere-se a exames com resultados normais e sem outras complicações associadas. No caso de resultados alterados, a avaliação cuidadosa caso a caso deve ser realizada, e a frequência dos exames será determinada a partir dos resultados dos mesmos e da avaliação clínica.

Referência bibliográfica:

Gestação de Alto Risco – Manual Técnico 5ª edição Série A. Normas e Manuais Técnicos
Brasília – DF 2012

Organização e revisão técnica:

Sylvio Saccomani

Ginecologista e obstetra

Mestre em tocoginecologia pela FCM/UNICAMP

Coordenador da Área Técnica de Saúde da Mulher – Departamento de Saúde/PMC

Marta Rossini

Hematologista

Doutora em hematologia pela Universidade de Colônia/Alemanha

Técnica do Núcleo de Especialidades do Departamento de Saúde/PMC

Cármino Antonio de Souza

Hematologista

Professor titular em hematologia e hemoterapia do Departamento de Clínicas Médicas da
FCM/UNICAMP

Secretário Municipal de Saúde de Campinas/SP

Março/2019