

Trombose Venosa Profunda em Pediatria

MARIA JOÃO PALARÉ, PATRÍCIA MENDES, ANABELA FERRÃO, MANUELA CORREIA, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia
Unidade de Cuidados Intensivos
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital Santa Maria

Resumo

A trombose venosa profunda em pediatria é uma entidade rara, habitualmente de etiologia secundária e pode ser causa de morbidade e mortalidade importantes. Neste grupo etário, a prevenção e o tratamento do tromboembolismo diferem pela fisiopatologia e resposta aos antitrombóticos. Os autores revêem a epidemiologia, diagnóstico e conceitos terapêuticos novos desta entidade.

Palavras-chave: trombose venosa profunda, antitrombóticos, anticoagulação, heparina de baixo peso molecular.

Summary

Deep Venous Thrombosis in Children

Deep venous thrombosis is rare in the paediatric age group. Usually it is secondary, with important morbidity and mortality. In this age group, prevention and treatment differ both in pathophysiology and in response to antithrombotic agents. The authors review the epidemiology, diagnosis and new treatments concepts.

Key-Words: deep venous thrombosis, antithrombotic agents, anticoagulation, low molecular weight heparin.

Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) em Pediatria é uma entidade rara, habitualmente secundária a outra patologia ^(1,2). O diagnóstico depende muitas vezes de um índice de suspeição elevado. O exame complementar de diagnóstico clássico é a venografia, mas a ecografia - Doppler tem particular interesse neste grupo etário, por ser um método fiável e não invasivo. As terapêuticas possíveis nesta situação são, para além dos cuidados de suporte inespecíficos, a anticoagulação, a trombólise e a trombectomia ⁽³⁾. As complicações associadas na fase aguda são a embolia pulmonar, o quilotórax, o quilopericárdio e a síndrome da veia cava superior ⁽²⁾. Associa-se com uma taxa de mortalidade de 2.2% ⁽⁴⁾. As complicações tardias relacionam-se com a recorrência dos episódios trombóticos (8%) e a síndrome pós-flebítica (12,4%) ⁽⁵⁾.

Epidemiologia

O tromboembolismo venoso sintomático tem menor incidência na idade pediátrica do que no adulto ^(2,6). Na criança existem vários mecanismos fisiológicos protectores que explicam a incidência mais baixa, como a menor produção de trombina, maior capacidade de inibição da trombina pela α_2 - macroglobulina, existência de factores anticoagulantes, fundamentalmente no período neonatal precoce e maior efeito antitrombótico da parede vascular ⁽⁶⁾. No entanto, as complicações tromboembólicas actualmente são uma realidade, cuja incidência tem aumentado nos últimos anos, reflexo da melhoria dos cuidados terciários em pediatria, que se associam com métodos invasivos e aumento da sobrevida de doentes muito graves ⁽¹⁾.

Com base no *Report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry*, a incidência da TVP no grupo

Correspondência: Maria João Palaré
Unidade de Hematologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital Santa Maria

pediátrico é de 0,07/10000 crianças ^(1,4). Calcula-se que ocorram cerca de 5,3 episódios por 10000 internamentos ⁽⁴⁾. No recém-nascido, de acordo com o *Report of Prospective Canadian and International Registry*, é de 0,24 episódios por 10000 internamentos ⁽⁷⁾. Apesar de estes serem os dados referidos na literatura, a dimensão real do problema está provavelmente subestimada.

Os recém nascidos, crianças com idade inferior a 1 ano e adolescentes constituem a população de maior risco. Ocorre em ambos os sexos de igual forma ^(1,2,6).

Etiopatogenia

A TVP em pediatria é habitualmente uma complicação secundária a uma patologia grave ou a uma intervenção iatrogénica (quadro 1). Só 5% dos casos são idiopáticos, sendo no recém-nascido inferior a 1% (1,6).

Mais de 95% dos episódios tromboembólicos venosos nos recém nascidos estão associados com a presença de um cateter venoso central (CVC), prematuridade, infecção e/ou asfixia. Nos outros grupos etários ocorrem sobretudo no doente oncológico, politraumatizado grave, cirurgias major, sépsis, cardiopatia congénita, lúpus eritematoso sistémico e com patologia renal. Em cerca de 84% dos casos existem dois ou mais factores de risco associados, mas em todas as idades, o factor de risco isolado mais frequente, é a existência de um CVC ⁽¹⁾. Em pediatria, a existência de CVC é responsável por cerca de 90% dos casos no recém-nascido e 60% na criança ^(1,2,5,6).

O CVC é trombogénico, porque é um corpo estranho, lesa a parede do vaso, interrompe o fluxo sanguíneo e algumas das substâncias infundidas podem ser tóxicas para a parede do vaso. A TVP relacionada com o CVC depende também do material do mesmo, da relação entre o diâmetro do vaso e do CVC e da duração do CVC. Em relação ao material do cateter, os de polietileno são os mais trombogénicos (polietileno 70%, silicone 20% e poliuretano 17%) ^(1,8). A maioria dos episódios tromboembólicos associados com CVC ocorreram com os cateteres de longa duração, em crianças com patologia oncológica e em nutrição parentérica. De acordo com alguns autores ⁽⁹⁾ a incidência de TVP numa unidade de cuidados intensivos é de cerca de 18,3% e o período de maior risco são os primeiros 4 dias após a inserção deste. Nos doentes internados em cuidados intensivos os factores de risco com maior valor preditivo positivo para a ocorrência de TVP são a idade inferior a 1 ano, patologia oncológica e sépsis.

A doença protrombótica hereditária parece ser responsável por 10% a 25% de TVP na criança ^(1,6,10). Existe uma relação clínica significativa entre a TVP e a resistência à proteína C activada (factor V de Leiden), défice de proteína C, défice de proteína S, défice de antitrombina III e o gene mutante da protrombina. Na

população portuguesa normal, a mutação de Leiden (resistência à proteína C activada) tem uma prevalência elevada, cerca de 3,5% ⁽¹¹⁾, mas não se pode afirmar que se trata de um polimorfismo, que predisponha à trombose venosa. No entanto, num estudo realizado em Portugal, em doentes seleccionados com trombose venosa, esta mutação atingiu cerca de 20% dos casos ⁽¹¹⁾.

A coexistência de factores genéticos e factores de risco adquiridos aumentam o risco de trombose.

Diagnóstico

Muitas vezes as manifestações clínicas são pouco evidentes, dependendo o diagnóstico de um índice de suspeição elevado.

Os fenómenos tromboembólicos, quando não se associam a CVC, surgem predominantemente no território do sistema venoso inferior. O quadro clínico caracteriza-se por dor local, edema, aumento da temperatura, alterações da coloração e impotência funcional ⁽¹⁾. Dado que a maioria das TVP está associada com CVC as manifestações clínicas dependem do local de colocação do mesmo. No sistema venoso superior pode existir edema da face, tromboembolismo pulmonar (TEP), quilotórax, quilopericárdio e síndrome da veia cava superior ^(1,4).

A venografia é o exame complementar de diagnóstico clássico. No entanto, a ecografia-Doppler é mais utilizada ^(1,2,5,6,9), porque é um método não invasivo, fácil de realizar, sensível e específico para a TVP dos membros inferiores ⁽²⁾. Na suspeita de TVP do sistema venoso superior recomenda-se a venografia para avaliação do sistema venoso central e a ecografia-Doppler para os vasos do pescoço ⁽²⁾. O diagnóstico ecográfico de TVP realiza-se perante dois dos seguintes critérios: defeitos de repleção ecogénicos, ondas ecográficas anormais distais ao segmento ocluído e ausência da compressibilidade, da variabilidade respiratória, do pulso e do fluxo no vaso ⁽⁹⁾. O lineograma (material de contraste injectado directamente no CVC) tem baixa sensibilidade no sistema venoso superior e nos trombos da veia jugular, pelo que não tem valor diagnóstico ⁽²⁾.

Terapêutica

A terapêutica médica antitrombótica inclui os anticoagulantes e os fibrinolíticos. Tem como objectivo evitar a extensão e o aparecimento de novos trombos (anticoagulantes) e fazer a lise dos já formados. A sua utilização em Pediatria tem vindo a aumentar nos últimos anos, já que as complicações tromboembólicas são reconhecidas como causa importante de morbidade e mortalidade ^(2,3,6,12).

Os dois principais anticoagulantes usados na clínica

são os de acção directa, imediata e de curta duração (as heparinas - heparina clássica, não fraccionada, e heparina de baixo peso molecular) e os de acção indirecta e prolongada (entre nós a varfarina).

Os fibrinolíticos dividem-se em dois grupos: selectivos da fibrina [activador do plasminogénio tecidual (rt-PA)] e não selectivos da fibrina (uroquinase e estreptoquinase).

Os antitrombóticos clássicos mais utilizados têm sido a heparina não fraccionada, os anticoagulantes orais, a estreptoquinase e a uroquinase. Mais recentemente, as heparinas de baixo peso molecular e o activador do plasminogénio tecidual (rt-PA), pelas suas vantagens tendem gradualmente a substituir os anteriores ⁽¹³⁾.

As indicações para anticoagulação são o tratamento do tromboembolismo venoso e arterial, em fase aguda (quadro 2) e de manutenção. A utilização dos fibrinolíticos está reservada, numa fase precoce, para os casos de tromboembolismo arterial ou venoso extenso, com compromisso de órgão.

Anticoagulantes

A heparina não fraccionada (clássica) potencia a actividade anticoagulante da antitrombina III, inibindo a formação de trombina (fig 1). Inibe também a função plaquetária, o que pode explicar a ocorrência de complicações hemorrágicas graves com a sua utilização ⁽⁶⁾.

Na criança, e em particular no recém-nascido, a acção anticoagulante da heparina é alterada pela diminuição fisiológica de antitrombina III plasmática e pela diminuição de produção de trombina, o que limita a sua eficácia. Por outro lado, a eliminação mais rápida e a grande ligação às proteínas de fase aguda, condiciona a utilização de doses variáveis e elevadas. Esta farmacocinética muito variável determina dificuldade na estabilização do nível terapêutico e consequente necessidade de monitorização frequente (TTPa). Outra questão que merece ser referida prende-se com as diferentes sensibilidades dos reagentes utilizados na execução do TTPa. Só em 70% das determinações o TTPa reflecte de forma exacta a actividade da heparina ⁽¹⁴⁾.

As complicações da terapêutica com heparina clássica são para além do risco de hemorragia, a trombocitopenia imune e a osteoporose na terapêutica prolongada ^(2,6,13,15). Na criança as hemorragias graves, são raras o que reflecte ineficácia e nível terapêutica, baixo sendo este risco de 2% ⁽¹⁴⁾. O risco de TVP recorrente é de 7% ⁽¹⁴⁾.

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é produzida a partir da heparina não fraccionada, por métodos de desnaturação enzimática e química ⁽²⁾. Tem acção selectiva no factor Xa (fig. 1). A actividade está relacionada com o anti-factor Xa.

A HBPM tem menor afinidade para proteínas de fase aguda, maior biodisponibilidade com doses mais baixas,

semivida mais longa, o que se traduz numa maior previsibilidade farmacocinética. Isto faz com que tenha um efeito anticoagulante mais estável e consistente do que a heparina clássica ^(2,3,6,12,13). A semivida mais longa possibilita a administração com intervalos de 12h ou 24h, em administração subcutânea. De facto, a HBPM, já ensaiada em Pediatria, tem vantagens em relação á heparina clássica e que são uma eficácia igual ou superior, inclusive no tratamento de fase aguda dos fenómenos tromboembólicos, potencia a trombólise, a administração subcutânea, com intervalos de 12/12h ou 24/24h, monitorização mínima ou nula, menor incidência e gravidade de complicações e custos semelhantes. Por todas estas razões é também cada vez mais uma opção na terapêutica profilática (quadro 3). A HBPM que utilizamos habitualmente é a enoxaparina (quadro 3 e 4) ^(16,17,18). A fraxiparina não está estudada na população pediátrica e a reviparina ⁽¹⁹⁾ não está comercializada em Portugal.

A varfarina (anticoagulante oral) é um antagonista da vitamina K. Deve ser evitada no primeiro mês de vida pela imaturidade hepática e diminuição consequente dos factores dependentes da vitamina K ⁽¹²⁾. A sua utilização também é complicada em Pediatria ^(2,6,12). A estabilidade de dissolução é pouco conhecida, os níveis são alterados por numerosos medicamentos, dieta ou malabsorção intestinal. Isto determina a necessidade de monitorização frequente do INR e a dificuldade em se conseguir atingir, e manter, o valor de INR recomendado.

A complicação mais temível é a hemorragia. Em cada doente/ano medicado com varfarina calcula-se um risco de hemorragia 0,5% ⁽²⁰⁾. O risco de TVP recorrente é de 1,3% ⁽²⁰⁾. Existe risco de osteoporose na terapêutica prolongada ⁽²⁰⁾.

Fibrinolíticos

Os fibrinolíticos actuam convertendo o plasminogénio em plasmina e lisam os trombos de fibrina recentes (fig 1). A concentração plasmática de plasminogénio está diminuída no recém-nascido pelo que neste grupo etário o efeito dos trombolíticos é menor. A sua utilização está reservada para os casos de tromboembolismo que comprometam a viabilidade de um órgão (quadro 5). Em doses mais baixas utilizam-se na desobstrução de catéteres. Estão contra-indicados no acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e hemorragia activa. Têm sido utilizados a estreptoquinase, a uroquinase e o activador do plasminogénio tecidual (rt-PA). O rt-PA tem uma acção lítica localizada, pois só actua sobre os coágulos de fibrina formados, tendo uma acção selectiva sobre o trombo existente. A rapidez de acção, maior eficácia, administração fácil, menor duração do tratamento, menos reacções de hipersensibilidade e menor incidência de hemorragias tornam a utilização do rt-PA aliciante. O rt-PA

possui a desvantagem de ser muito caro, o que é atenuado pelo encurtamento do esquema de tratamento. A monitorização da terapêutica faz-se pelo doseamento do fibrinogénio ^(3,12,13). As complicações dos fibrinolíticos são as hemorragias, devendo-se suspender imediatamente a perfusão e administrar crioprecipitado intravenoso ⁽⁶⁾.

Conclusão

No recém-nascido e no lactente os ensaios clínicos com heparina clássica ou HBPM ainda não estão concluídos. No entanto, as vantagens da HBPM são evidentes em relação à heparina clássica e à varfarina no tratamento e na profilaxia da TVP em Pediatria. Actualmente, o RT-PA é considerado o fibrinolítico de eleição.

Protocolo terapêutico

A dose e a monitorização da terapêutica com **HBPM** no TVP obedecem às seguintes regras ^(2,6,12):

- estudo da coagulação (TTPa e TP) antes do início da terapêutica
- dosear o anti-factor Xa 4-6 horas após administração; o nível terapêutico é de 0,5-1,0 U/ml de anti-factor Xa
- ajuste da dose de acordo com o esquema (quadro 4)

A duração da terapêutica de fase aguda é no mínimo de 3 meses ou de 6 meses nas situações idiopáticas. A terapêutica profilática permanente está indicada na TVP recorrente, estados protrombóticos hereditários homocigóticos, associação de dois ou mais estados protrombóticos hereditários heterocigóticos e síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos. A anticoagulação profilática em situações de risco está indicada nos estados protrombóticos hereditários heterocigóticos isolados associados a CVC, imobilização, trauma e cirurgia.

A utilização de fibrinolíticos, nomeadamente uroquinase ou rt-PA, obriga a ^(6,12):

- Hemograma, TTPa, TP e fibrinogénio de 4-4 horas durante a perfusão e de 12-12 após suspensão
- Manter o fibrinogénio >100 mg/dl
- Iniciar heparina durante ou imediatamente após terminar o fibrinolítico, em via endovenosa diferente da usada para o fibrinolítico, na dose de 10-20 U/kg/h, para manter TTPa entre 55-75 s. A heparina deve ser administrada até cerca de 7 dias após suspensão do fibrinolítico, no caso do rt - PA.
- São preconizadas as doses referidas no quadro 5. Deve-se iniciar perfusão de rt-PA na dose 0,1 mg/Kg/h. Na ausência de melhoria, pode-se

aumentar a dose em 0,1 mg/Kg/h com intervalos de 6h até uma dose máxima de 0,6 mg/Kg/h.

- A duração da terapêutica fibrinolítica sistémica, de um modo geral, deve ser limitada a 6-12 horas, com subsequente reavaliação do trombo por ecografia-Doppler.

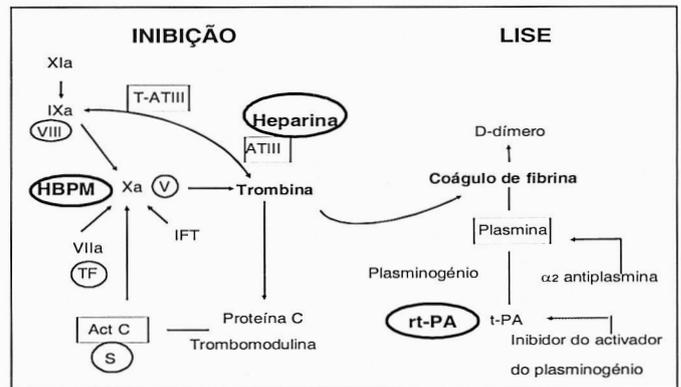


Figura 1. Mecanismo de acção dos antitrombóticos

Congénitos	Adquiridos
Factor V de Leiden	Catéter venoso centra
Défice de proteína C	Infecção
Défice de proteína S	Prematuridade
Défice de antitrombina III	Neoplasia
Variante do gene da protrombina 2021AO	Cardiopatia congénita
Disfibrinogenemias	Doença renal
Displasminogenemias	S. anticorpos antifosfolípidos
Hiperhomocistinemia	Hiperlipidemia
Displasminogenemia	Trauma/cirurgia/imobilização

Quadro 1. Estados de hipercoagulabilidade

- HBPM: enoxaparina 1,5 mg/kg/dose 12-12h sc < 2 meses de idade 1,0 mg/kg/dose 12-12h sc > 2 meses de idade
A enoxaparina - possui 110U/mg anti-factor Xa
Monitorizar: anti-factor Xa às 4-6 h e mensal
ou
- HBPM: enoxaparina 1,5 mg/kg/dose 12-12h sc < 2 meses de idade 1,0 mg/kg/dose 12-12h sc > 2 meses de idade durante 5 a 10 dias
+
- Varfarina: 0,2 mg/kg/dia oral, início às 24-48 h
Ajustar para INR 2,0 - 3,0
Suspender HBPM quando INR ≥ 2,0
Duração: 3 a 6 meses

Quadro 2. Terapêutica de fase aguda

– HBPM: enoxaparina 0,75 mg/kg/dose 12-12h sc < 2 meses de idade
0,5 mg/kg/dose 12-12h sc > 2 meses de idade

ou

– Varfarina: 0,2 mg/Kg/dia oral
Ajustar para INR 2,0 - 3,0

Quadro 3. Terapêutica profilática

Nível do factor Anti-Xa	Alterações da dose	Repetir nível de factor anti-Xa
< 0,35 U/ml	Aumentar 25%	4h após dose seguinte
0,35 - 0,49 U/ml	Aumentar 10%	4h após dose seguinte
0,5 - 1,0 U/ml	Manter dose	Dia seguinte, 1 semana depois e mensalmente enquanto tratamento (4 h após a toma)
1,1 - 1,5 U/ml	Diminuir 20%	Antes da dose seguinte
1,6 - 2,0 U/ml	Adiar toma seguinte 3h. Reiniciar com 70% da dose anterior	Antes da dose seguinte, 4 h após dose seguinte
> 2,0 U/ml	Suspender até anti-Xa 0,5-1,0 U/ml. Reiniciar com 60% da dose anterior	Antes da dose seguinte, se não < 0,5 U/ml, repetir q 12 h

Quadro 4. Ajuste da dose de enoxaparina

	Inicial	Manutenção
Uroquinase	4400 U/kg, ev	4,400 Kg/h, 6-12 h, ev
Rt-PA	0,1 mg/kg/h, ev	0,1-0,6 mg/Kg/h, 6h, ev

Quadro 5. Dose dos fibrinolíticos mais frequentemente utilizados

Bibliografia

- Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. London: B.C.Decker Inc, 2000.
- Massicotte MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Pediatric Hematol/Oncol* 2001;23 (3): 189-194
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, Kruspski W, Drose J, Manco-Johnson ML. Combined thrombotic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000; 136 (4): 446-452
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: A report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763-6
- Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis (CVL - related DVT) in children: Analysis of the Canadian Registry of Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998; 133:770-6
- Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119:344-370S
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96:939-43
- Pottecher T, Forrler M, Picardat P. Thrombogenicity of central venous catheters : prospective study of polyethylene, silicone and polyurethano catheters with phlebography or post mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984; 1:361-5
- Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix , David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospectiv study. *J Pediatr* 1998; 133 (2): 237-41
- De Stefano V, Leone G, Carolis M. Antithrombin III in fullterm and preterm newborns infants: three cases of neonatal diagnosis of AT III congenital defect. *Thromb Hemost* 1987;55:440
- Campos M. Factores de risco de trombose. Comunicação pessoal (Lição Ducla Soares). Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Hematologia, 1999; Lisboa 11-13 de Novembro
- Morais A, Correia M. Anticoagulação. In: Correia M, Levy Gomes A, Oom P, Gomes-Pedro J, eds. *Protocolos de Urgência em Pediatria*. 1ª ed. Lisboa: ACSM Editora, 2000:139-42
- Streif W, Mitchel LG, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Cur Opin Pediatr* 1999; 11:56-64
- Andrew M, Marzinotto V, Blanchette V. Heparin therapy in pediatric patients : A prospectiv cohort study. *Pediatr Res* 1994; 35:78-83
- Hirsh J, Dalen J, Warkentin T. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108: 258S-75S
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V. Low molecular weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128:313-8
- Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, Scott Ca, Gill JC. Low molecular weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 137-42
- Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentick K, Bridge S, Monagle P et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439-45
- Massicotte MP, Marzinotto V, Julian J. Dose finding and pharmacokinetics of prophylactic dose of low molecular weight heparin (reviparin™) in pediatrics patients. *Blood* 1999; 94(S2)Pt 1 of 2
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA et al. Analysis of warfarin therapy in pediatrics patients: A prospective cohort study. *Blood* 1999; 94:3007-14