

A Utilização do Activador Recombinante do Plasminogénio Tecidual na Trombose Venosa do Recém-Nascido

MICAELA SERELHA, MARIA TERESA NETO, FELISBERTA BARROCAS, GABRIELA PEREIRA,
JAIME MARÇAL, JOÃO M. VIDEIRA AMARAL

*Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
Hospital de Dona Estefânia – Lisboa*

Resumo

O activador recombinante do plasminogénio tecidual é, de todos os fibrinolíticos, o que tem maior especificidade para a fibrina e semi-vida mais curta; daí a sua grande eficácia na lise dos trombos e a quase inexistência de complicações hemorrágicas.

Os autores descrevem o caso de um recém-nascido com trombose extensa da veia cava inferior e veia renal direita em que a terapêutica com activador recombinante do plasminogénio tecidual, levou a uma diminuição progressiva do trombo e repermeabilização completa de ambos os vasos em 12 horas. Não houve efeitos adversos relevantes.

Palavras-Chave: Recém-nascido, trombose venosa, terapêutica fibrinolítica.

Summary

Treatment of Neonatal Venous Thrombosis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator

A greater specificity to fibrin and a short half-life is seen comparing recombinant tissue plasminogen activator with other fibrinolytic agents. This implies a better efficacy in the lysis of thrombus and a nearly absence of bleeding complications.

A case of a newborn with renal vein and extensive inferior vena cava thrombosis, successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator, is reported. Clots dissolution was obtained within 12 hours, without serious complications.

Key-Words: Neonate, venous thrombosis, thrombolytic therapy.

Introdução

A trombose arterial e venosa no período neonatal, que pode ser condicionada por patologia subjacente ou surgir como complicação de técnicas invasivas, é uma situação não muito frequente, mas potencialmente grave, e que pode pôr em risco a vida ou a função de algum órgão, dependendo do vaso atingido ^(1, 2).

A terapêutica clássica – antitrombótica e fibrinolítica – com heparina, estreptoquinase (SK) e uroquinase (UK), tem conduzido a resultados por vezes desanimadores, quer pelas complicações da terapêutica, quer pelo seu efeito pouco específico ^(3, 4).

O activador recombinante do plasminogénio tecidual (rt-PA) tem sido usado com êxito na trombose do recém-nascido (RN) com menos efeitos acessórios, desde que usado correctamente e com monitorização intensiva – clínica, laboratorial e imagiológica ⁽⁴⁻⁹⁾.

Os autores relatam um caso de trombose extensa da veia cava inferior (VCI) e veia renal direita (VRD) em que se verificou repermeabilização completa ao fim de 12 horas de utilização de rt-PA.

Caso Clínico

Trata-se de um RN de termo, cujo parto ocorreu por cesariana, com peso de nascimento 3300g, índice de Apgar 9/10. No segundo dia de vida, por quadro clínico de insuficiência cardíaca e choque, foi efectuado cateterismo da veia umbilical para reanimação; por suspeita de cardiopatia congénita, foi transferido para serviço de cardiologia pediátrica. Após cateterismo cardíaco por punção da veia femoral, foi diagnosticada coartação crítica da aorta com comunicação interventricular subaórtica, tendo sido efectuada aortoplastia com retalho da subclávia ao 4.º dia de vida.

Correspondência: Micaela Serelha
Rua Duarte Pacheco Pereira n.º 54
1400-140 Lisboa
Endereço electrónico: 3484@mail.telepac.pt
Aceite para publicação em 10/09/99.
Entregue para publicação em 10/09/99.

Três dias depois surgiu hematúria macroscópica e insuficiência renal aguda tendo sido iniciada diálise peritoneal. A ecografia efectuada nesta data revelou trombose da VCI com fluxo mantido. O cateter da femoral foi retirado e a criança foi transferida, ao 16.º dia de vida, para a unidade de cuidados intensivos neonatais do Hospital de Dona Estefânia.

Na admissão, submetido a ventilação mecânica e diálise peritoneal, apresentava palidez e sinais de má perfusão, pressão arterial média 46 mmHg, sopro sistólico grau II/VI, circulação venosa colateral visível no abdómen e hepatoesplenomegália de 4 cm e 3 cm, respectivamente. A ecografia abdominal com *Doppler* revelou trombo da VCI ocupando praticamente todo o lume, indo até à confluência das supra-hepáticas, tendo, no seu limite superior, um fragmento que se movimentava com o fluxo; havia zona de lume livre muito fina rodeando o trombo onde era visível sinal *Doppler*; a VRD estava parcialmente obstruída pelo trombo visualizando-se discreto fluxo. O estudo laboratorial revelava activação da coagulação e níveis elevados do antagonista da plasmina: complexo trombina antitrombina III – 8 µg/l (VR < 4 µg/l), tempo de tromboplastina parcial activada (APTT) – 26,3 s (VR: 29,5-38 s) e alfa 2-antiplasmina – 130% (VR: 70-130%).

Foi iniciada terapêutica com rt-PA na dose de 0,1 mg/kg/hora, associado a heparina – 20U/kg/hora, de acordo com o protocolo (Quadro), adaptado de Castle e Weiner⁽⁸⁾. Três horas após início da terapêutica verificou-se diminuição das dimensões e desaparecimento do fragmento terminal; às doze horas desaparecimento quase completo do trombo da VCI e repermeabilização completa da VRD; e, às dezasseis horas, lumen da VCI e VRD permeáveis com fluxo mantido. A ecografia de controlo às 39 horas, continuou a mostrar vasos permeáveis com fluxo normal. A administração de rt-PA foi interrompida após 12 horas de perfusão e a heparina mantida, na mesma dose, durante os 7 dias seguintes.

Seis horas após início da perfusão com rt-PA houve uma descida do fibrinogénio (88,9 mg/dl) que se corrigiu com transfusão de crioprecipitado. No final da perfusão verificou-se hemorragia escassa pelos locais de venopunção, que não necessitou de intervenção terapêutica.

Uma ecografia transfontanelar realizada a propósito de um episódio convulsivo aos onze dias de vida, tinha revelado um enfarte isquémico extenso na região frontal esquerda, cujo aspecto se mantinha antes do início da terapêutica com rt-PA. A ecografia de controlo, realizada antes da alta, mostrava diminuição da lesão e ausência de novas lesões, nomeadamente hemorrágicas.

A criança teve alta da unidade aos 38 dias de vida, com função renal normal. Aos 4 meses de idade, a função renal e ecografia renal não revelaram alterações, bem como a tomografia axial computadorizada crânio encefálica.

QUADRO Protocolo

1. Realizar previamente – hemograma com contagem plaquetária, tempo de protrombina (PT), APTT, fibrinogénio e ecografia transfontanelar.
2. Iniciar a perfusão de rt-PA na dose de 0,1 mg/kg/h. Pode ser usada uma via periférica; se o RN tiver cateter central a droga deve ser administrada por esta via, mas o cateter não pode ser heparinizado.
3. Concomitantemente, numa via diferente da usada para a administração do rt-PA – perfusão de heparina na dose de 10-20 unidades/kg/h, para manter APTT entre 55s e 75s.
4. Determinar PT, APTT e fibrinogénio de 4/4h durante a perfusão de rt-PA e de 12/12h a seguir à sua paragem.
5. Avaliar a clínica e realizar ecografia 4 horas após início da perfusão. Se não há melhoria manter a terapêutica ou aumentar a dose 0,1 mg/kg/h, com intervalos de seis em seis horas, até dose máxima de 0,5 mg/kg/h. A monitorização imagiológica é fundamental para determinar a suspensão da terapêutica. Não esquecer a ecografia transfontanelar diária.
6. Manter o nível de fibrinogénio superior a 100 mg/dl. Se estiver baixo, administrar crioprecipitado – 1 unidade / 5kg.
7. Manter a contagem plaquetária superior a 100.000 / mm³.
8. Manter a administração de heparina na dose de 20 unidades/kg/h, até cerca de 7 dias após paragem do rt-PA. Ajustar a dose de heparina de acordo com APTT.
9. Vigiar o aparecimento de complicações – hemorragia dos locais de punção ou feridas. Se for muito grave interromper a perfusão e administrar crioprecipitado.
10. Contraindicações absolutas – hemorragia activa, hemorragia potencial (exemplo: cirurgia geral nos 10 dias anteriores ou neurocirurgia nas 3 semanas precedentes).
11. Evitar punções arteriais ou venosas durante perfusão de rt-PA, bem como a introdução de sonda nasogástrica ou algália, se não existirem previamente.

Discussão

No período neonatal, o uso generalizado de cateteres, venosos centrais e dos vasos umbilicais, tem condicionado um aumento de complicações trombóticas e a necessidade crescente de terapêutica fibrinolítica específica, eficaz e segura^(5, 6).

A maioria dos casos de trombose venosa profunda ocorre como complicação de cateterismo venoso central, num grupo etário em que há, muito frequentemente, uma tendência trombogénica. Efectivamente, no RN, há menor actividade fibrinolítica e de alguns anticoagulantes naturais, o que vai facilitar a formação de trombos, nomeadamente na sequência de choque, policitémia, hiperosmolaridade, sépsis e desidratação, ou ainda em situações de asfixia, diabetes materna, atraso de crescimento intrauterino e cardiopatia congénita^(4, 5).

No caso descrito, a etiologia foi multifactorial, tendo em conta a ocorrência de cardiopatia congénita e choque e, a realização de cateterismo da veia umbilical e da veia femoral; a concomitância destes factores justifica a extensão e a gravidade do trombo.

A terapêutica clássica nos casos de trombose profunda, tem-se baseado na administração de fibrinolíticos, como SK ou UK, associados a heparina. Atendendo à baixa especificidade dos agentes fibrinolíticos, para obter uma melhor resposta terapêutica com o menor risco possível de efeitos catastróficos no sistema de hemostase do RN, é desejável que sejam administrados directamente no vaso atingido e o mais próximo possível do trombo. Contudo, por vezes, o cateter já foi retirado quando se diagnosticava o trombo ou este surgiu espontaneamente^(5, 7). Por outro lado, são necessárias doses elevadas para se conseguir taxas mínimas de activação do sistema fibrinolítico; por último, é necessário plasminogénio disponível em quantidade suficiente para que eles actuem. Ora acontece que no RN, o nível de plasminogénio é 50% a 70% mais baixo do que no adulto, condicionando uma pequena produção de plasmina (por isso está indicado fazer uma transfusão de plasma antes da administração de SK), enquanto o nível do principal inibidor da plasmina, a alfa 2-antiplasmina, apresenta níveis iguais ou ligeiramente superiores⁽⁴⁾.

A utilização do rt-PA apresenta vantagens nítidas: converte rapidamente o plasminogénio em plasmina; liga-se fracamente ao plasminogénio circulante e tem fixação preferencial à fibrina, pelo que actua especificamente sobre o trombo, possibilitando a administração por via sistémica sem risco de desencadear um processo lítico generalizado; semi-vida muito curta (5 a 6 minutos); e ausência de antigenicidade^(4, 6, 8, 10).

Apesar de o rt-PA preencher uma lacuna há muito sentida e de vários estudos demonstrarem uma grande eficácia e efeitos acessórios não preocupantes sob monitorização intensiva, o seu uso na trombose grave do RN ainda não está generalizado. No presente caso a terapêutica com rt-PA, embora iniciada tardiamente em relação ao presumível início da trombogénese – 12 ou mais dias – levou à dissolução rápida de um trombo venoso de grandes dimensões, com recanalização completa de ambos os vasos e efeitos acessórios desprezíveis face à gravidade da situação clínica.

Na literatura encontramos diferentes esquemas de administração e doses de rt-PA variadas⁽⁷⁻¹⁰⁾. Neste caso foi usada a dose mínima referida por Castle e Weiner⁽⁸⁾ em sete casos de trombose arterial. O senso comum indica que se deve iniciar a terapêutica com a dose mínima e aumentá-la se não for eficaz^(4-6, 8, 10). Assim serão prevenidos, provavelmente, os efeitos mais indesejáveis do medicamento. Como dissemos também, a duração da terapêutica não está determinada mas, a esse respeito é

importante referir, que o controlo ecográfico é fundamental. O desaparecimento progressivo do trombo indicará o momento em que deve ser interrompida a terapêutica. Sabendo que a fibrinólise e os seus produtos são habitualmente um poderoso estímulo para manter activado o processo de coagulação, é importante associar a heparina, em dose baixa, à terapêutica com rt-PA, e mantê-la após a sua suspensão^(5, 8, 9).

Obviamente, o tratamento só é possível se se fizer o diagnóstico. Tanke⁽¹¹⁾ considera que o risco de trombose intracardíaca e dos grandes vasos após cateterismo venoso central justifica o rastreio ecográfico prospectivo.

A efectivação desta terapêutica só foi possível, graças aos colegas Drs. Veiga Gomes e Nuno Henriques, do Serviço de Imagiologia, que se disponibilizaram para realizar ecografia abdominal seriada, durante todo um fim de semana.

Bibliografia

- Schmidt B, Andrew M. Neonatal Thrombosis: Report of a Prospective Canadian and International Registry. *Pediatrics*; 96: 939-43.
- Gomes C, Neves F, Correia AJ. Trombose da Veia Renal no Recém-Nascido. Caso Clínico. *Acta Pediatr Port.*, 1996; 26: 427-9.
- Berger C, Françoise M, Durand C, Sandre D, Gouyon JB. Utilisation de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) dans le traitement des thromboses aortiques du nouveau-né. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 1014-8.
- Kothari SS, Varma S, Wasir HS. Thrombolytic therapy in infants and children. *Am Heart J*, 1994; 127: 651-5.
- Bell SG. Recombinant tissue plasminogen activator. *Neonatal Netw*, 1996; 15: 13-8.
- Martinez-Tallo E, Campo F, Delgado M, Marfil S, Agulla E. Thrombus in right atrium in two infants successfully treated with tissue plasminogen activator. *Pediatr Emerg Care*, 1997; 13: 37-9.
- Dillon PW, Fox PS, Berg CJ, Cardella JF, Krummel TM. Recombinant tissue plasminogen activator for neonatal and pediatric vascular thrombolytic therapy. *J Pediatr Surg*, 1993; 28: 1264-8; Discussion 1268-9.
- Castle VP, Weiner GM. Hematologic Problems. In: SM Donn-*The Michigan Manual – A Guide to Neonatal Intensive Care*, 2.^a Ed. New York: Futura Publishing Company, 1997; 282-7.
- Farnoux C, Camard O, Pinquier D, Hurtaud-Roux MF, Sebag G, Schlegel N, Beaufile F. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombosis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998; 133: 137-40.
- Van Overmeire B, Van Reempts PJ, Van Acker KJ. Intracardiac thrombus formation with rapidly progressive heart failure in the neonate: treatment with tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child* 1992; 67: 443-5.
- Tanke RB, Van Megen R, Daniels O. Thrombus Detection on Central Venous Catheters in the Neonatal Intensive Care Unit. *Angiology*, 1994; 45: 477-80.