

TROMBOFILIA E TROMBOSE NEONATAL

*Graça Gonçalves**

Resumo

A trombofilia é uma desordem da hemostase causada pela presença de defeitos hereditários ou adquiridos, sendo definida como uma predisposição para a trombose.

No recém-nascido devido à imaturidade fisiológica do seu sistema hemostático e à possibilidade de mais frequente ocorrência de situações trombogénicas existe uma predisposição para a doença tromboembólica mais elevada do que em qualquer outra fase da infância.

O conhecimento sobre as trombofilias no período neonatal é muito escasso, não estando ainda bem definido o seu papel na história natural do tromboembolismo do recém-nascido. São, no entanto, cada vez mais reconhecidas como factor de risco para os fenómenos tromboembólicos neste período da vida.

Permanece por determinar de forma segura, a que recém-nascidos deve ser feita a pesquisa de possíveis defeitos trombogénicos, o que pesquisar e qual a melhor estratégia terapêutica para estas situações.

Palavras-chave: trombose, trombofilia, recém-nascido.

Abstract:

Thrombophilia is a disorder of haemostasis caused by hereditary or acquired defects. It is defined as a predisposition for thrombosis.

In neonates, thromboses are more frequent than in any other period of childhood or infancy, because of the physiological immaturity of their haemostatic system and higher frequency of thrombosis related situations.

Our knowledge of thrombophilia during the neonatal period is rather vague, and its role in the neonate's thromboembolism is not completely defined. They are increasingly recognized as risk factors for the thromboembolic phenomenon in this life stage.

We still need to determine which newborn should be screened for thrombogenic defects, what we should be searching for, and what the best therapeutical strategies for these situations are.

Key Words: thrombosis, thrombophilia, neonate.

*Especialista em Pediatria/Neonatologia.
E-mail: gmgoncal@hospitalcufdescobertas.pt

Introdução

O tromboembolismo (TE) é incomum no período neonatal (NN), mas representa 50% do TE da população pediátrica.¹ É cada vez mais reconhecido e diagnosticado, constituindo uma causa significativa de morbidade e mortalidade.

A incidência estimada é de 2,4:1000 admissões em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN)^{1,2} ou 1 caso para 20 000 nascimentos.¹

A trombofilia é um termo que denomina um conjunto de anomalias específicas que condicionam um estado de hipercoagulabilidade e um aumento do risco de doença tromboembólica.

Factores de risco e patogénese

Geralmente a trombose resulta de uma combinação de factores de risco e condições predisponentes.

Para a formação do trombo contribuem 3 factores maiores (tríade de Virchow):

1. Lesões da parede do vaso sanguíneo
2. Distúrbios do fluxo sanguíneo
3. Modificações na coagulação sanguínea

1. Lesões da parede do vaso sanguíneo

- Cateteres intravasculares – Apesar de nas crianças as paredes da aorta e veia cava inferior (VCI) terem propriedades antitrombóticas, elas podem ser lesadas pelos cateteres intravasculares e/ou pelas substâncias

infundidas através deles. Os cateteres tornaram-se o factor de risco trombótico isolado mais importante no período neonatal.¹

Julgava-se que a trombose relacionada com o cateter existisse em cerca de 14% das crianças assintomáticas. Estes dados baseavam-se no estudo ecográfico que não constitui um bom método de avaliação do TE e subestima a sua incidência. Em estudos mais recentes feitos em autópsias foram detectadas 3 a 59% de casos de tromboes silenciosas e em 6 estudos prospectivos angiográficos 10 a 95% dos doentes tinham evidência de TE. Foram também demonstrados angiograficamente trombos em cateteres venosos umbilicais correctamente posicionados em 30% de crianças assintomáticas.¹

- A acidose, a hipoxia e a sépsis podem induzir alterações trombogénicas no endotélio vascular.

2. Distúrbios do fluxo sanguíneo

Ao aumento da viscosidade (por policitemia ou desidratação) atribuiu-se um importante papel na formação do trombo. É o caso dos filhos de mãe diabética (FMD) com tendência trombótica aumentada provavelmente relacionada com a hiperviscosidade da policitemia.³

O choque outro exemplo de perturbação grave do fluxo predispõe também para a trombose.

A presença do cateter no vaso diminuindo o fluxo sanguíneo é, no entanto, o factor mais comum no recém-nascido (RN). Pensa-se que causem 90% das tromboes venosas do RN, mas a verdadeira incidência é desconhecida.⁴

3. Modificações na coagulação sanguínea

O desenvolvimento de trombose nos vasos depende do balanço entre os factores procoagulantes e anticoagulantes e entre os activadores e inibidores da fibrinólise.

Os estudos embrionários do desenvolvimento da hemostase demonstraram que os componentes individuais do sistema de coagulação podem ser detectados desde o início da gravidez, amadurecem tardiamente no desenvolvimento fetal e aumentam progressivamente no primeiro ano de vida da criança, igualando muitos deles os valores dos adultos aos 6 meses de idade. O prétermo apresenta um padrão de maturação acelerada que lhe permite atingir rapidamente valores semelhantes ao RN termo.

Das várias diferenças qualitativas e quantitativas da coagulação NN refira-se que o RN termo tem, aproximadamente, 50% dos valores do adulto tanto nos factores procoagu-

lantes (II, VII, IX, X, XI, XII, precalcireína e cininogénio de alto peso molecular) como anticoagulantes (proteínas C, S e Antitrombina III) e demonstra também uma reduzida capacidade fibrinolítica.^{2,5}

Assim o plasma NN apresenta uma reduzida capacidade de gerar trombina, de regular a formação dos coágulos e de lisar os coágulos já formados.

Apesar destas alterações a hemostase está equilibrada e funcionalmente intacta no RN saudável, pelo que hemorragias ou formação de coágulos são eventos muito raros. Mas ao sistema hemostático neonatal falta a capacidade de reserva adequada para lidar com stresses massivos de diminuição do fluxo, acidose, sépsis, habituais em cuidados intensivos e sobretudo em prematuros, explicando a frequência aumentada dos fenómenos TE no período NN (Quadro I).

Devido a estas variações testes laboratoriais como aPTT e TP têm nos RN valores ligeiramente mais elevados que os valores dos adultos,

Quadro I Condições clínicas associadas com Tromboembolismo Neonatal^{6,7}
<ul style="list-style-type: none"> – Cateteres umbilicais arteriais e venosos – Cateteres venosos centrais – Doenças cardíacas (defeitos congénitos complexos, defeitos de septo interventricular, defeitos de septo interauricular, persistência de canal arterial, estenose mitral, coarctação da aorta, rabdomioma) – Policitémia – Restrição de crescimento intrauterino (RCIU) – Doenças renais (síndrome nefrótica congénita) – Asfixia periparto – Filho mãe diabética – Desidratação – Sépsis – Enterocolite necrosante – Síndrome dificuldade respiratória (SDR) grave – Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) – Trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) – Doenças metabólicas (hiperhomocisteinémia, acidémia isovalérica, acidémia metilmalónica e propiónica, défice de sulfitoxidase) – Malformações vasculares

e no pretermo, mesmo estável, são ainda mais elevados.⁵

Trombofilias

O conhecimento actual sobre trombofilias no RN é escasso. A maior parte da literatura sobre este tema consiste em pequenas séries ou relatos de casos isolados claramente abertos a enviesamentos.

Os estudos multicêntricos envolvendo séries mais alargadas encontram-se sobretudo ligados ao TE cerebral, talvez como consequência da gravidade da patologia e das maiores capacidades dos exames de imagem na avaliação do cérebro NN.^{8,9,10,11} O infarto cerebral neste grupo etário é diagnosticado com maior frequência e a incidência é de 1:4000 RN de termo.⁸

Descrevem-se como causa de trombose no período NN as seguintes alterações:

A. Trombofilias hereditárias maiores

- Deficiência de Proteína C e S (PC e PS)⁴

A PC actua inactivando o factor Va e o factor VIIIa, necessita da PS como cofactor e é activada pela trombina quando esta se liga à trombomodulina endotelial. A sua síntese dá-se no fígado e depende da vitamina K.¹²

Descrevem-se 2 tipos de defeitos destas proteínas e da Antitrombina:

- Tipo I (baixa actividade com níveis séricos baixos).
- Tipo II (baixa actividade com níveis séricos normais – déficit funcional).

A deficiência severa de PC existe em 1: 500 000 a 1: 750 000 nados vivos.¹³

A homozigotia para as deficiências de PC e PS causa graves acidentes trombóticos:

- Trombose cerebral e oftálmica *in útero*.¹⁴
- Púrpura fulminante – trombose disseminada dos pequenos vasos com necrose cutânea e subcutânea, que surge nas primeiras horas ou dias de vida.¹⁵ As lesões progridem de forma radial, tornam-se negras e com bolhas e posteriormente necróticas e gangrenosas.^{1,14}
- Coagulação intravascular disseminada (CID).
- Tromboses dos grandes vasos.

O diagnóstico é confirmado pelo doseamento das proteínas que apresentam níveis não mensuráveis e pela heterozigotia dos pais.

Quando o diagnóstico desta deficiência é conhecido em ambos os progenitores há que equacionar a avaliação do feto.

Heterozigotia para as deficiências de PC e PS:

- Apesar de existir um aumento da prevalência de heterozigotia para a PC e PS nos RN com TE, a maior parte dos estudos confirma que esta heterozigotia geralmente não se manifesta como TE NN.
- A maior parte destas crianças tem factores de risco clínico concomitantes que segundo alguns autores poderão “desmascarar” o defeito congénito.¹⁴
- O diagnóstico é problemático porque os níveis fisiológicos são baixos e existe associado ao TE um componente de consumo que acen-

tua esta diminuição. Também é desconhecida a concentração crítica para manter a hemostase NN.

- Um estudo recente (2000) encontrou alguma evidência de que existe um aumento de defeitos trombofílicos em familiares de crianças que nascem com malformações terminais dos membros. Os resultados demonstraram um aumento da frequência de PS e anticorpo anticardiolipina IgG materno com significado estatístico.¹⁶

- *Deficiência congênita de Antitrombina III*

A Antitrombina III é responsável pela inativação da trombina e de outras serinoproteases.¹²

A deficiência congênita de Antitrombina III está associada com uma significativa morbidade e mortalidade no período neonatal, e a sua incidência está possivelmente subestimada.¹⁷

Estão descritos múltiplos casos na literatura de trombozes venosas e arteriais relacionadas com a deficiência de Antitrombina III.^{16,17,18,19,20,21}

A deficiência homozigótica com produção muito reduzida de proteína funcional é extremamente rara, mas muito grave, incluindo trombozes em localizações pouco usuais. A forma mais frequente é a heterozigótica que quando acompanhada de doenças severas (p.ex. SDR, asfixia, sépsis, uso de ECMO, doenças cardíacas graves) que diminuam os níveis de antitrombina por aumento de consumo e/ou redução da produção propicia o aparecimento de manifestações TE.^{4,13}

Os antecedentes de deficiência materna (ou familiar) desta proteína

são importantes, devendo nestes casos ser feita a avaliação do RN mesmo na ausência de sintomatologia.¹⁷

B. Factores de risco trombótico

- *Mutação do Factor V G1691A*

Mutação no gene do factor V com substituição da adenina pela guanina no nucleótido 1691 – G1691A.

A proteína resultante denomina-se factor V de Leiden e é resistente à inativação pela PCa por perda de um dos locais de acção proteolítica desta enzima.¹²

É apontada como a mutação mais frequente (sozinha ou acompanhada de outras alterações protrombóticas), mas não existe uniformidade nos estudos efectuados que englobam um número alargado de casos, havendo algumas séries onde ele não foi identificado.^{10,16}

A deficiência homozigótica é também causa de púrpura fulminante e a mutação heterozigótica para o factor V foi sugerida como factor de risco importante para a porencefalia antenatal (assim como as anomalias da PC, PS e lipoproteína [a]).²²

- *Mutação G20210A do gene da Protrombina (PT)*

Esta mutação consiste na substituição da guanina pela adenina na posição 20210 do gene da PT.

Tem como consequência o aumento dos seus níveis no sangue.¹²

Não existem muitos casos descritos que relacionem esta mutação com os eventos TE neonatais, ainda que seja frequentemente pesquisada. Há

um caso descrito de um RN com trombose venosa cerebral homozigótica para esta mutação que era simultaneamente heterozigoto para a mutação C677T da metileno-tetrahydrofoloreductase (MTHFR).⁷

• *Hiperhomocisteinemia (HHC)*

A homocisteína (HC) é um aminoácido que resulta do metabolismo da metionina por uma reacção de remetilização ou de trans-sulfuração. A presença de alterações genéticas nas enzimas que catalisam estas duas reacções origina um aumento dos níveis de HC no sangue. A forma mais comum de HHC é a mutação homozigótica C677T do gene da metileno-tetrahydrofoloreductase (MTHFR) que se traduz por um aumento ligeiro a moderado dos níveis de HC.¹²

A associação entre níveis elevados de homocisteína e a ocorrência de trombozes em RN parece estar bem demonstrada.²³

Também a exposição a níveis elevados de HC, mesmo transitoriamente *in útero* aparentemente, ocasionará anomalias nos seios venosos cerebrais podendo provocar trombozes.^{2,24}

A heterozigotia materna para a MTHFR foi demonstrada em crianças com trombose neonatal, ainda que não se pudesse provar ser o factor causal.¹⁶

• *Anticorpos antifosfolípidos (AAF)*

O síndrome antifosfolípido é uma condição autoimune caracterizada pela produção de níveis moderados a elevados de AAF (anticoagulante lúpico – AL ou anticorpo anticardiolipina – AAC).¹²

Os AAF nomeadamente AAC estão associados com Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) em RN. A maior parte das descrições só refere a presença desses anticorpos na mãe e medidos muitos meses depois do nascimento da criança.^{16,25} No entanto, em artigos mais recentes em casos de AVC NN foram pesquisados e encontrados títulos aumentados de AAC IgG na mãe e no RN ou só no RN^{9,25} e de AL em RN de mãe com síndrome antifosfolípido.²⁶ Em alguns casos não foram detectados outros factores de risco protrombótico.

Os mecanismos implicados podem ser:

- Os AAF podem provocar trombose nos vasos feto-placentares que embolizam para o cérebro do feto via *foramen ovale*.
- Os AAF podem passar para o feto e causar trombose nos vasos cerebrais fetais ou neonatais.²⁵

No estudo português do Hospital Maria Pia (2001), que envolveu 14 crianças com AVC isquémico NN, curiosamente não foram encontrados factores de risco protrombótico congénito, apenas a existência de AAF numa elevada percentagem (58%) nas mães dessas crianças.²⁷

• *Lipoproteína (a) [Lp (a)]*

A Lp (a) é uma lipoproteína do plasma rica em colesterol que inibe a ligação do plasminogénio à superfície das células reduzindo a geração de plasmina e subsequente lise do coágulo.²⁸

Os seus valores elevados têm um papel importante, na etiologia do TE

arterial e venoso nos RN.^{9,29,30} São considerados valores de risco quando superiores a 30 mg/dl.^{9,28}

Foi encontrada uma associação entre níveis elevados de Lp (a) na infância e TE nos familiares dessas crianças pelo que alguns autores sugerem uma avaliação laboratorial NN dos valores de Lp (a) para detectar famílias em risco de acidentes vasculares e prevenir o TE precoce.²⁹

• Níveis de factor VIIIc elevados

Os níveis de actividade coagulante do factor VIII no plasma elevados (>150 UI/dl) são apontados, mas não de forma consensual, como factor independente de risco trombótico no período neonatal.^{16,28}

Podemos dizer em resumo que:

- As trombofilias são cada vez mais reconhecidas como factor de risco para fenómenos TE no período NN.
- A combinação de dois ou mais factores de risco ou a homozigotia para cada um deles aumenta a possibilidade de manifestações graves e precoces.
- A distribuição dos factores de risco trombótico parece ser diferente para cada país de acordo com as diferenças étnicas da população.³¹

Permanecem, no entanto por responder as seguintes interrogações:

- Um estado protrombótico congénito poderá contribuir para o desenvolvimento de trombose na presença de um cateter?
- Uma deficiência heterozigótica de um dos inibidores da coagulação será suficiente para aumentar o risco de trombose?

- Que influência têm na história natural do TE os outros defeitos trombofílicos?

Manifestações clínicas

O tromboembolismo pode ser venoso ou arterial.

A apresentação clínica é muito variável, dependendo da localização do vaso afectado (Quadro II).

Os sintomas podem ser específicos (membro pálido, frio e sem pulsos por exemplo) ou inespecíficos (SDR, hipoxémia, convulsões) ou o diagnóstico pode ser feito à *posteriori* pelas sequelas da trombose.

Dentro das tromboembolias não relacionadas com o cateter, a trombose da veia renal (TVR) é a mais comum.^{1,32}

A trombocitopenia acompanha frequentemente a trombose nos RN. Desta forma uma trombocitopenia não explicada por outras causas obriga à investigação de fenómenos TE.¹

Diagnóstico de Tromboembolismo

Quando se suspeita de uma doença trombótica no RN ela deve ser confirmada objectivamente.

O “gold standard” das técnicas de diagnóstico para a confirmação de trombose é a angiografia de contraste com uso de meios iónicos. Tem como inconvenientes o facto de ser invasiva, expor a radiações ionizantes e não poder ser efectuada à cabeceira do doente.^{1,33}

A ultrassonografia ou o estudo Doppler não têm nenhum destes inconvenientes mas é incerto o grau de precisão no diagnóstico da doença trombótica NN, principalmente no

Quadro II

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA TE NO RN

Local da obstrução	Sintomas e sinais clínicos
Venosos	
Veia cava inferior	Pode estar associada com TVR, edema e cianose dos membros inferiores
Veia cava superior	Edema dos tecidos moles da cabeça, pescoço e tórax. Quilotórax
Cerebral	Convulsões, apneia recorrente, febre, hipotonia persistente e dificuldades alimentares
Renal	Aumento dos rins e hematúria
Supra-renal	Associada com necrose hemorrágica das supra renais
Portal ou hepática	Clinicamente silenciosa durante a fase aguda
Arteriais	
Aorta	Insuficiência cardíaca congestiva, gradiente sistólico entre os membros superiores e inferiores, diminuição dos pulsos femurais e insuficiência renal
Periféricas	Ausência de pulsos, diminuição da temperatura cutânea e descoloração
Cerebral	Convulsões, apneia recorrente, febre, hipotonia persistente e dificuldades alimentares
Pulmonar	Dificuldade respiratória e hipertensão pulmonar
Coronária	Insuficiência cardíaca congestiva e choque cardiogénico
Renal	Hipertensão sistémica e insuficiência cardíaca congestiva
Mesentérica	Sinais de “enterocolite necrosante”

sistema venoso superior (subclávia ou veias mais centrais).³³ Esta precisão é ainda mais prejudicada pela presença de um cateter no lúmen do vaso ou pelas pressões de pulso baixas nos RN pretermo ou muito doentes.

Na trombose venosa cerebral o angiograma é o melhor método, mas a Ressonância Magnética (RM) com venografia ou a ecografia Doppler transfontanelar pela fontanela anterior podem ser usadas.

No diagnóstico de infarto arterial isquémico a RM é o método mais sensível para detectar infartos pequenos ou em fase inicial.

Para um RN a quem se diagnostica um trombo, a decisão de fazer a avaliação dos factores de risco protrombóticos é controversa, porque em muitas circunstâncias o diagnóstico não vai alterar a actuação no doente, excepto provavelmente nas deficiências de PC, PS e AT III. Assim, não pode ser recomendado sistematicamente um “screening” trombofílico no RN com trombose. A relação custo/eficácia desta avaliação em RN pretermo

com trombozes na presença de cateter é ainda mais controversa.³⁴

Quem avaliar?

- Trombozes espontâneas (sobretudo recorrentes);
- Trombozes extensas ou graves;
- Púrpura fulminante;
- Trombose e história familiar positiva. A avaliação não se deve limitar ao traço ou traços já identificados na família.³⁴

O que deve ser pesquisado?³⁴

- Antigénio e actividade funcional da PC;
- PS funcional e livre;
- Antigénio e actividade funcional da AT III;
- Genotipagem de mutações com risco trombótico;
- Factor V G1691A;
- Protrombina G20210A;
- MTHFR T677T;
- Doseamento de homocisteína em jejum;
- Doseamento da Lp (a);

- Anticorpos anticardiolipina e coagulante lúpico.

Quando os valores anteriores foram normais ponderar pesquisar:³¹

- Cofactor II da Heparina (deficiência);
- Disfibrinogenemias;
- Dis/Hipoplasminogenemias;
- Factor VIIIc, IX (níveis elevados);
- Factor XII (níveis diminuídos).

Os últimos dois itens referidos encontram-se ainda em fase de investigação.³⁴

Deve-se ter em atenção os seguintes aspectos:

- As genotipagens das mutações não são influenciadas pelo episódio agudo.
- As proteínas anticoagulantes, porque o seu valor pode ser difícil de interpretar durante o episódio agudo devem ser repetidas 3 a 6 meses mais tarde e na ausência de qualquer terapêutica anticoagulante.³¹
- Os resultados laboratoriais devem ser avaliados de acordo com os valores de referência para a idade cronológica e gestacional.³⁵

Terapêutica

O tratamento da trombose NN é experimental e não consensual, porque não existem ensaios clínicos controlados nesta população que demonstrem evidência dos benefícios, segurança da terapêutica antitrombótica e porque não é possível extrapolar da literatura dos casos em adultos.³⁶ Estão também descritos vários casos de resolução espontânea.

As opções terapêuticas incluem:

- Cuidados de suporte.
- Medidas não específicas (aquecimento do membro atingido ou do contra lateral; retirar o cateter quando o trombo possa estar relacionado com ele).
- Fármacos anticoagulantes e fibrinolíticos.
- Cirurgia (quando o trombo é acessível e pode ser removido com segurança, ou nos casos em que é necessária amputação).

Quem deve iniciar terapêutica farmacológica?

- Tromboses muito extensas com evidência de disfunção de órgão ou membro.
- Púrpura fulminante.
- Coagulação intravascular disseminada.

Deve ser excluída a existência de hemorragia intracraniana ou infarto hemorrágico antes de iniciar a terapêutica anticoagulante ou fibrinolítica. Em todas as crianças que recebem terapêutica antitrombótica a contagem de plaquetas deve ser mantida superior a 50 000/ μ L e a concentração de fibrinogénio superior a 1g/L.

Deve poder contar-se com o apoio de um Serviço de Hematologia com experiência nesta área.

Não existe aprovação oficial para o uso destes fármacos em crianças.³⁷

1. *Terapêutica anticoagulante*

Pode ser feita com heparina não fraccionada (HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM).

• *Heparina não fracionada (HNF)*

Cataliza a inativação de vários factores da coagulação como o factor Xa e a trombina pela antitrombina.

O uso de heparina no período NN é complicado pela imaturidade fisiológica do sistema hemostático com níveis reduzidos de AT que resulta numa relativa resistência à heparina. Tem sido sugerida a terapêutica concomitante com infusões de ATIII.

Vantagens – rápida reversibilidade e baixo custo.

Desvantagens – administração endovenosa, resposta farmacocinética imprevisível e necessidade de monitorização frequente. A clearance da heparina no RN é acelerada devido ao grande volume de distribuição, metabolismo hepático facilitado e níveis mais baixos de ATIII. A monitorização da terapêutica tem que ser mais baseada na resposta clínica e menos nos valores laboratoriais, que são sobretudo úteis para assegurar que o RN não está demasiado anticoagulado e em risco de hemorragia.

Efeitos adversos – hemorragia, trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) e eventual osteoporose.

Recomendações para a terapêutica com HNF em RN

Antes de iniciar a terapêutica: hemograma completo com plaquetas, aPTT, TP, creatinina, alanina aminotransferase.

Dose de carga: 75 U/kg ev, durante 10 minutos.

Dose de manutenção: 28 U/kg/h em infusão contínua.

Monitorizar:

- aPTT 4 horas após a dose de carga e depois diariamente 4 horas após cada mudança no ritmo da infusão (Tabela I) ou
- Nível de anti-Xa diariamente (valor alvo – 0,30 a 0,70 unidades de anti-Xa) ou
- Nível de anti-IIa (valor alvo – 0,2 a 0,4 U/mL)
- Hemograma completo e plaquetas diariamente.

Tabela I
Ajustes na dose de HNF baseados nos resultados do aPTT

aPTT (seg)	Bolus U/kg	Parar infusão (min)	Percentagem de mudança no ritmo da infusão	Repetir aPTT (horas)
< 50	50	0	↑ 20	4
50-59	0	0	↑ 10	4
60-85	0	0	0	24
86-95	0	0	↓ 10	4
96-120	0	30	↓ 10	4
>120	0	60	↓ 15	4

Duração da terapêutica:

- 10 a 14 dias.

Precauções:

- Se a contagem de plaquetas for <150000/ μ L pensar em TIH.
- Evitar injeções intramusculares e punções arteriais.

Na Tabela II apresenta-se o protocolo para uso do antídoto da HNF.

Tabela II
Antídoto da HNF: sulfato de protamina 10mg/ml a um ritmo < 5 mg/mL, dose máxima 50 mg*

Período de tempo desde a última dose de heparina (min)	Dose de sulfato de protamina (mg/100 U de heparina recebidas) – máximo 50 mg	aPTT depois do sulfato de protamina (min)
<30	1	15
30-60	0,5-0,75	15
61-120	0,375-0,5	15
>120	0,25-0,375	15

* Adaptado do Protocol for Heparin Therapy do Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, 1995^{4,38}

O protocolo de Munster é muito semelhante mas não tem valores específicos para o período NN.⁶

• *Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)*

Potencia a inactivação selectiva do factor Xa pela antitrombina.

Nas habituais doses terapêuticas não prolonga o aPTT.

Os dados sobre a eficácia e a segurança em RN são muito limitados. No entanto pelos últimos estudos publicados em que são avaliadas as HBPM^{33,37} ou são comparadas com a HNF/ anticoagulação oral (estudo REVIVE)³⁹ parecem acumular-se evidências que favorecem o uso das primeiras (igual eficácia, melhor segurança).

Vantagens – Pode ser dada subcutânea e requer monitorização mínima para ajuste das doses, facto muito importante nos RN pelos maus acessos venosos e pelo receio da espoliação excessiva. Tem um perfil farmacocinético mais previsível e provavelmente é menos indutora de osteopenia.

Efeitos adversos – A incidência de hemorragia nos RN tratados com HBPM é estimada em 6%.^{1,4,39} Os prematuros provavelmente terão um risco maior. A incidência de TIH é desconhecida mas parece ser inferior a 1%.¹

Existem várias preparações. A mais usada em RN é a enoxaparina.¹⁴

Recomendações para a terapêutica com HBPM em RN

Antes de iniciar a terapêutica: hemograma completo com plaquetas, aPTT, TP com INR, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total e directa, creatinina.

Alvo terapêutico recomendado: 0,5 a 1 U/mL de antifactor Xa.

Doses terapêuticas:

Enoxaparina – 1,5 mg/kg cada 12 horas, s.c. (enoxaparina tem 110 U/mg de anti-factor Xa).

Monitorização laboratorial:

- Nível de anti-Xa 4 horas depois da dose administrada.
- Quando o nível de anti-Xa for 0,5-1,0 U/ml, repetir no dia seguinte, depois uma semana mais tarde e um mês depois.

Duração da terapêutica: é incerta. Deve ser feita monitorização do trombo (Tabela III).

Se ocorrer hemorragia a terapêutica deve ser descontinuada. A dose de sulfato de protamina para reverter o efeito depende da dose de HBPM e do tempo desde a última administração. Se tiver sido dada num prazo

Tabela III
Nomograma para ajuste da terapêutica

Anti-Xa U/ml	Mudança de dose	Repetir anti-Xa
< 0,35	↑ 25%	4h após próxima dose
0,35-0,49	↑ 10%	4h após próxima dose
0,5-1,0	Mesma dose	Dia seguinte
1,1-1,5	↓ 20%	4h após dose
1,6-2,0	↓ 30%	4h após dose
>2,0	Parar até anti-Xa ≤0,5 U/ml, depois ↓ 40%	4h após dose

inferior a 4 horas a dose máxima de protamina é 1 mg/ 100U de HBPM em bólus lento. Se tiver sido administrada há mais de 4 horas, deve ser dada uma dose mais baixa de protamina. A protamina só neutraliza parcialmente a HBPM.

As doses acima referidas são as terapêuticas. A dose profilática da enoxaparina é iniciada com 0,75 mg/kg e por dose de 12 em 12 horas. A concentração alvo de anti-factor Xa é no entanto, mais baixa do que a terapêutica (0,1 a 0,3 U/mL).

Adaptado de Lilleyman J., *et al.* (eds.): *Thromboembolic Complications in Pediatric Hematology*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1999⁴ e Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2001; 119: 344-70.³⁸

• *Varfarina*

O efeito da varfarina é mediado pela redução das concentrações funcionais no plasma dos factores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X). Mas nos RN as concentrações destes factores, como já vimos estão fisiologicamente reduzidas. Os seus níveis são semelhantes aos encontrados nos adultos a fazer terapêutica com anticoagulantes orais. Os RN alimentados com leite materno são especialmente sensíveis ao efeito da varfarina porque o leite humano tem baixas concentrações de vitamina K. Por outro lado as crianças alimentadas com leite de fórmula são relativamente resistentes à varfarina porque ela é suplementada com vitamina K. Só existe em comprimidos pela que as doses podem sofrer variabilidade. São pois difíceis de estabelecer níveis consistentes de anticoagulação.

Requer monitorização frequente. Não existem informações suficientes sobre a sua eficácia e segurança em RN e desconhece-se o seu impacto na densidade óssea.

Pelos factores acima descritos e pelo potencial risco de hemorragia os anticoagulantes orais não estão indicados no período NN.¹⁴

Duração da terapêutica anticoagulante

A duração da terapêutica deve ser feita de acordo com cada caso individual, tendo em conta a existência de possíveis factores de risco protrombótico que facilitem a recorrência da formação de trombos.

Em RN sintomáticos com trombose venosa profunda, embolismo pulmonar ou acidentes vasculares arteriais associados com condições clínicas subjacentes, com ou sem defeitos protrombóticos adicionais a anticoagulação secundária deve ser individualizada. Se a anticoagulação secundária não for utilizada, o trombo deve ser monitorizado de perto, com métodos de imagem adequados e se houver extensão do trombo deve ser, de novo, iniciada a terapêutica anticoagulante. Esta deve ser mantida durante pelo menos 3 meses nos casos em que a condição clínica facilitadora persista. Se o trombo aumentar após descontinuar a terapêutica com heparina, deverá ser iniciada anticoagulação oral ou prolongar a HBPM.

Nas crianças sintomáticas homozigóticas ou heterozigóticas para vários factores de risco protrombótico, ou com história de trombose recorrente ameaçadora da vida deverá ser

equacionada a terapia anticoagulante de longa duração.

Em cada caso deverá ser equacionado o risco/benefício desta terapêutica.¹

2. Terapêutica fibrinolítica

O papel da terapêutica fibrinolítica é degradar a fibrina e dissolver o coágulo. Existem 3 agentes que facilitam a conversão do plasminogénio em plasmina – estreptocinase, urocinase e activador do plasminogénio tecidual recombinante (r-tPA).

A experiência é muito limitada no uso de agentes fibrinolíticos no RN.

A maior preocupação com a terapêutica fibrinolítica é a hemorragia. Assim, no caso de trombos obstructivos relacionados com o cateter tem sido experimentada terapêutica localizada ao trombo, com a finalidade de evitar complicações sistémicas.

No entanto, nos casos em que não existe melhoria clínica com heparina ela pode ser descontinuada e iniciados agentes fibrinolíticos. RN com TE arterial que ameace a viabilidade de um órgão ou membro e que não responda à terapêutica inicial com heparina, na ausência de contra indicações deve ser tratado com terapia fibrinolítica.

O RN é resistente a estes agentes, necessitando de doses muito mais elevadas, reflectindo os níveis fisiologicamente reduzidos de plasminogénio. A resposta clínica é facilitada pela infusão concomitante de plasminogénio. Este deve ser mantido a um nível superior a um 1g/L e a contagem de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$.

Antes do início da terapêutica trombolítica pode ser dado plasma fresco congelado para diminuir o risco de hemorragia e fornecer simulta-

neamente plasminogénio. Para tratar a hemorragia provocada pelo uso destes agentes utiliza-se crioprecipitado que aumenta a concentração de fibrinogénio.

A taxa de hemorragias é de aproximadamente 15%, mas a do r-tPA parece se inferior. O r-tPA é o fármaco mais recente, mais caro, mas mais específico.

A monitorização da terapêutica e do tempo de duração é feita pela clínica e pelo controlo imagiológico do coágulo, porque não existem níveis terapêuticos nem boa correlação entre os parâmetros hemostáticos e a eficácia da terapêutica trombolítica.¹⁴

Antes de iniciar esta terapêutica deve ser ponderado o risco de uma oclusão prolongada de um vaso e o benefício incerto do fármaco, com a possibilidade da criança vir a sofrer uma complicação hemorrágica grave.

Protocolo para o uso de tPA em cateteres bloqueados

Instilar tPA – 0,5mg diluído em NaCl 0,9% no volume necessário para encher o cateter.

Ao fim de 2 horas retirar o medicamento.

Pode repetir-se o processo se necessário.

Adaptado de Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. Chest 2001; 119:344-70.³⁸

Protocolo para o uso de tPA sistémico

Os protocolos são muito variados.

Infusão continua a 0,1 a 0,6 mg/kg/hora durante 6 horas. Reduzir a

dose em pacientes com alterações da função hepática ou renal.

Monitorizar fibrinogénio, TP, aPTT e TC.

Adaptado de Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. Chest 2001; 119:344-70.³⁸

3. Terapêutica de substituição

O aspecto mais importante é a imediata e adequada substituição com o inibidor em falta.

Deficiência de PC:

- Administrar concentrado de PC na dose de 40 UI/kg ou na sua ausência plasma fresco congelado (PFC) (10 a 20 mL/kg)
- Enquanto existir CID a semivida da PC infundida pode ser de apenas 2 a 3 horas, necessitando de infusões muito frequentes.
- Após controlo da CID geralmente basta uma dose diária.
- Os níveis de PC devem ser superiores a 0,25 U/ml.
- A terapêutica de substituição pode durar 6 a 8 semanas até atingir a resolução clínica das lesões.
- Após a resolução das lesões cutâneas e mantendo a terapêutica de substituição, recomenda-se a introdução de anticoagulantes orais, mas apenas quando os factores dependentes da vitamina K estejam fisiologicamente aumentados. Os valores alvo de INR devem ser mantidos entre 3 e 4,5. A duração desta terapêutica não está definida.
- A terapêutica de substituição com concentrado de PC para os deficientes nesta proteína pode ser usada como profilaxia a longo prazo ou como terapêutica de resgate nas

lesões cutâneas ou trombozes recorrentes.

Em doentes com deficiência de PC ou PS mas com concentrações mensuráveis no plasma poderá ser usada como opção a terapêutica com HBPM.³⁵

Deficiência de PS:

- Não existem concentrados de PS pelo que a terapêutica será efectuada com PFC (10 a 20 mL/kg) a cada 8 a 12 horas.³⁵

Deficiência de AT:

- Deve ser efectuada terapêutica de substituição com concentrado de AT (100 UI/kg) ou PFC.³⁵

Prognóstico

A maioria das crianças com doença TE sobrevive. As maiores taxas de mortalidade encontram-se nas crianças com trombose aórtica ou trombose venosa central associada com o cateter que afecte a aurícula direita ou a veia cava superior.

Foi encontrada hipertensão persistente em 28% e defeitos tubulares residuais em 21% das crianças que tiveram TVR.

Estão descritas hipertensão persistente, discrepâncias no crescimento dos membros inferiores e anomalias no tamanho e função dos rins em casos de trombose aórtica.

Sobrevivem sem défices neurológicos 77% das crianças com trombose dos seios venosos.

Apenas um terço dos RN com acidente vascular arterial isquémico sobrevive sem défices neurológicos. Estados protrombóticos como o fac-

tor V de Leiden têm sido associados com pior evolução neurológica.⁸

Conclusão

Apesar dos RN serem o grupo de crianças em que o TE ocorre com maior frequência, continuam desconhecidas a fisiopatologia destes acontecimentos no contexto do sistema hemostático NN e a real importância das alterações protrombóticas hereditárias ou adquiridas na gênese destes fenômenos.

As intervenções diagnósticas e terapêuticas não estão baseadas em claras evidências clínicas.

Em cada país deveria haver uma unidade especializada em coagulação que centralizasse e coordenasse esta patologia.

São necessários ensaios clínicos cooperativos, eventualmente internacionais que permitam delinear estratégias adequadas.

Referências

- Blanchett V, Dror Y, Chan A. Hematology. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD. Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, 6th ed. Lippincott Williams; 2005:1217-25.
- Grow JL, Fliman PJ, Pipe SW. Neonatal Sinovenous Thrombosis Associated With Homozygous Thermolabile Methylene tetrahydrofolate Reductase in Both Mother and Infant. *Journal of Perinatology* 2002; 22:175-8.
- Long DK, Lorant DE. Multiple Arterial Thrombi and In Utero Leg Gangrene in an Infant of a Diabetic Mother. *Journal of Perinatology* 2002; 22: 424-7.
- Luchtman-Jones L, Wilson DB, Schwartz AL. The Blood and Hematopoietic System. In Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine, diseases of the fetus and infant, 7th ed. Mosby; 2002; 1213-32.
- Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. In: Marder VJ, Conard J, Brenner B, eds. Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis. 1st ed. Martins Dunitz Ldt; 2002: 311-22.
- Nowak-Gottl U, Kosch A. Thrombophilia and neonatal thrombosis. In: Marder VJ, Conard J, Brenner B, eds. Women's Issues in Thrombosis and Hemostasis. 1st ed. Martins Dunitz Ldt; 2002: 323-36.
- Barreirinho MA, Santos M, Barbot C, Costa E, Barbot J. Avaliação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Criança. *Nascer e crescer* 2000; 9:121-6.
- Mercury E, Cowan F, Gupta G, Manning R, Laffan M, Irene Roberts *et al.* Prothrombotic Disorders and Abnormal Neurodevelopmental Outcome in Infants with Neonatal Cerebral Infarction. *Pediatrics* 2001; 107:1400-4.
- Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, Nowak-Gottl U and the Childhood Stroke Study Group. Symptomatic Ischemic Stroke in Full-Term Neonates: Role of Acquired and Genetic Prothrombotic Risk Factors. *Stroke* 2000; 31:2437-41.
- Zenz W, Bodó Z, Plotho J, Steif W, Male C, Bernert G, *et al.* Factor V Leiden and Prothrombin Gene G 20210 A Variant in Children with Ischemic Stroke. *Thromb Haemost* 1998; 80:763-6.
- Yeh EA, Petruzzi MJ, Turebylu R, Ryan R, Salis R, R Erbe, *et al.* Lack of association of thrombophilic polymorphisms with perinatal stroke: a case control study. *Neuropediatrics* 2006; 37
- Melo A. Estados de hipercoagulabilidade: avaliação do doente com suspeita de trombofilia hereditária. *Lusomed* 2002. Available at: <http://lusomed.sapo.pt/Xn300/398680.html>. Accessed May 19; 2007.
- McKenna R. Antithrombin Deficiency. *Emedicine Specialties*. September 3; 2004. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic150.htm>. Accessed May 5; 2007.
- Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AKC. Thromboembolic Disease and Antithrombotic Therapy in Newborns. *Hematology* 2001; 1: 358-70.
- Kavehmanesh Z, Abolghsemi H, Matinzadeh Z K. Neonatal Purpura Fulminans in a Neonate with Protein C Deficiency. *Iran J Med Sci* 2000; 25:169-71.
- Grebe TA. Fetal and Neonatal Effects of Maternal/Fetal Thrombotic Disorders. Genetic Considerations in Thrombotic Disorders. 2002; vol. 20. Available at: <http://mostgene.org/gd/gdvol20d.htm>. Accessed June 1; 2007.
- Seguin J, Weatherstone K, Nankervis C. Inherited antithrombin III deficiency in the neonate. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1994; 148:4.
- Shizaki A, Arai T, Niiya K, Sakuragawa N. Congenital antithrombin III deficient neonate treated with antithrombin III concentrates. *Thromb Res* 1993 May 1; 70: 211-6.
- Rauch ED, Willett LD, Newberry JW, Duncan KF. Pre-operative coagulopathy management of a neonate with complex congenital heart disease: a case study. *Perfusion* 2000; 15:161-8.
- Romen K, Rosenthal E, Razavi R. Pulmonary arterial thrombosis in a neonate with homozygous deficiency of antithrombin III. *Cardiol Young* 2000 May; 10:275-8.
- Sanchez J, Velesco F, Alvarez R, Romen J, Torres A. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin III deficiency: successful outcome with thrombolitic and replacement treatment. *Acta Paediatr* 1996 Feb; 85:245-7.

22. Debus O, Koch HG, Kurlmann G, Stracter R, Vielhaber H, Weber P, Nowak-Gottl U. Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. *Arch Dis Child* 1998; 78:F121-F124.
23. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM, Van De Bor M. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatrics* 2002 Sep; 141:429-31.
24. Pisani F, Scarano A. Maternal and Neonatal MTHFR-C677T mutation: A case report. *Journal of Pediatric Neurology* 2005; 3:165-8.
25. Chow G, Mellor D. Neonatal cerebral ischemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42:412-3.
26. Klerk OL, de Vries TW. An Unusual Cause of Neonatal Seizures in a Newborn Infant. *Pediatrics* 1997;100:1-8.
27. Carrilho I, Costa E, Barreirinho MS, Santos M, Barbot C, Barbot J. Prothrombotic study in full term neonates with arterial stroke. *Hematológica* 2001; 86:E16.
28. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006; 4:15.
29. Nowak-Gottl U, Debus O, Findeisen M, Kassenbohmer R, Koch HG, Pollmann H. Lipoprotein (a): Its Role in Childhood Thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99:e11.
30. Friese S, Muller-Hansen I, Schoning M, Nowak-Gottl U, Kuker W. Isolated internal cerebral venous thrombosis in a neonate with increased lipoprotein (a) level: diagnostic and therapeutic considerations. *Neuropediatrics* 2003;34:36-9.
31. Nowak-Gottl U. Thrombosis in the neonate. *Extended Abstracts/ Thrombosis research*. 2007; 119; 85-7.
32. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, Smith CM, Sinaiko AR. Renal Outcome of Neonatal Renal Venous Thrombosis: Review of 28 Patients and Effectiveness of Fibrinolytics and Heparin in 10 Patients. *Pediatrics*. 2006; 118:el 1478-el 1484.
33. Revel-Vilk S, Sharathkumar A, Massicotte P, Marzinotto V, Daneman A, Chan A et al. Natural History of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 2:42-6.
34. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, Nowak-Gottl et al. Laboratory testing for Thrombophilia in Pediatric Patients. On Behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Haemostasis of the Scientific Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. 5 March, 2002. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=AbstractPlus&list_uids=12152657. Accessed June 12; 2007
35. Williams M D, Chalmers EA, Gibson BES. On behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2002; 119(2): 295-309. Available at: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.2002.03674.x> Accessed May 30;2007
36. Revel-Vilk S, Chan AKC. Anticoagulation Therapy in Children. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 425-32.
37. Merkel N, Gunther G, Schobess R. Long-term Treatment of Thrombosis with Enoxaparin in Pediatric and Adolescent Patients. *Acta Haematologica* 2006; 115:230-6.
38. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2001; 119:344-70.
39. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thrombosis Research* 2003; 109:85-92.