

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

**TROMBOSE DE VEIA PORTA APÓS CATETERISMO VENOSO
UMBILICAL: REVISÃO DA EPIDEMIOLOGIA, PROFILAXIA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.**

BELO HORIZONTE

2016

JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

**TROMBOSE DE VEIA PORTA APÓS CATETERISMO VENOSO
UMBILICAL: REVISÃO DA EPIDEMIOLOGIA, PROFILAXIA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do Curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

BELO HORIZONTE

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório de Vasconcelos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Centro de Pós-Graduação

Coordenador: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador: Prof. Edson Samesima Tatsuo

Departamento de Pediatria

Chefe: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica

Coordenadora: Eleonora Druve Tavares Fagundes

Colegiado

Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Profa. Paula Valladares Guerra Resende

Monografia intitulada “Trombose de veia porta após cateterismo venoso umbilical: revisão da epidemiologia, diagnóstico, profilaxia, tratamento e prognóstico”, de autoria de José Ricardo Borém Lopes, apresentada para a banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Prof. Thaís Costa Nascentes Queiroz

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Alexandre pelo exemplo de dedicação, profissionalismo e competência. Agradeço também a paciência e incentivo ao longo desses 4 anos, sei que não foi fácil.

Ao meu afilhado Miguel, nosso pequeno guerreiro, que foi a inspiração para a elaboração desse trabalho.

Às minhas contemporâneas de residência, Bárbara e Flávia pelo coleguismo e por deixar a caminhada muito mais leve. Aos novos colegas Natália Aliani, Nathália Matos e Eduardo pela cumplicidade e auxílio nas tarefas da enfermagem pediátrica.

A todos os membros do grupo de Gastroenterologia Pediátrica pelo comprometimento constante com meu aprendizado e com os pacientes, serei eternamente grato.

À Natália pela compreensão das minhas ausências, das minhas vírgulas e dos meus defeitos, te amo.

Aos meus pais, por tornarem todos meus sonhos possíveis.

Ao meu irmão, familiares e amigos que sempre me deram forças e foram meus cúmplices durante todo o percurso.

RESUMO

A obstrução extra-hepática da veia porta é uma das principais causas de hemorragia digestiva alta em crianças. Estudos sobre sua fisiopatologia revelam que um dos principais fatores de risco é a história de cateterismo umbilical venoso no período neonatal. Existem poucos dados sobre a incidência, a prevalência, os fatores de risco e os efeitos do tratamento da trombose de veia porta nesse período. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão da literatura e achar as evidências mais relevantes e atuais. Foi feita uma busca nos sistemas de dados MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science, Scielo e Lilacs sendo incluído artigos em português e inglês. A incidência de trombose de veia porta após cateterismo umbilical varia de 1-43% dependendo do desenho do estudo, da população estudada e do momento de realização do ultrassom. Os principais fatores de risco associado são sepse e permanência do cateter por tempo prolongado. Ainda não é claro se o tratamento com anticoagulação interfere no desfecho a longo prazo. Se optado pelo tratamento este deve ser feito com heparina reservando o ativador tissular do plasminogênio apenas para casos com trombos ameaçadores a vida ou que comprometem algum órgão ou membro. A evolução é em geral benigna, porém cerca de 3% dos casos evoluem com obstrução extra-hepática da veia porta e hipertensão portal.

Palavras chave: “Trombose de veia porta”. “Obstrução extra-hepática da veia porta”. “Cateterismo umbilical venoso”. “Recém-nascidos”.

ABSTRACT

The extrahepatic obstruction of the portal vein is one of the most important causes of upper gastrointestinal bleeding in children. Studies about its pathophysiology reveal that umbilical vein catheterization during the neonatal period is one of the most relevant risk factors. There are few data on the incidence, prevalence, risk factors and the effect of treatment of portal vein thrombosis in the newborn. The objective of this paper is to perform a literature review and find the most relevant and current evidence. It was conducted a search in the database of the MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science, Scielo e Lilacs and included articles in Portuguese and English. The incidence of portal vein thrombosis after umbilical vein catheterization varies from 1% to 43% depending on the population, the moment of the ultrasound and the design of the study. The main risk factors are sepsis and long time of catheterization. It is still not clear if the treatment with anticoagulation, either heparin or tissue plasminogen activator, changes the prognosis. If chooses to treat, it should be done with heparin; the thrombolysis reserved for the cases where there is limb, organ, or life threatening thromboses. Spontaneous regression of neonatal portal vein thrombosis is common but about 3% of these patients progress to extrahepatic obstruction of the portal vein and portal hypertension.

Key words: "Portal vein thrombosis". Extrahepatic obstruction of the portal vein". "Umbilical vein catheterization". "Neonates." "Newborn".

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Comparação entre os valores de referência do coagulograma de acordo com faixa etária	19
Quadro 2	Incidência e prevalência de TVP após CVU de acordo com os estudos prospectivos e retrospectivos	24
Quadro 3	Contraindicações a anticoagulação e trombólise	37
Quadro 4	Ajuste de Enoxaparina conforme a atividade de anti-Xa	38
Quadro 5	Dose de protamina de acordo com quantidade de heparina infundida	40
Quadro 6	Monitorização da terapia trombolítica em neonatos	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenvolvimento das veias vitelina e umbilical durante a quarta e quinta semana de gestação	12
Figura 2	Desenvolvimento das veias vitelina e umbilical no segundo e terceiro mês de gestação.....	12
Figura 3	Foto da dissecação da superfície visceral de um fígado fetal.....	13
Figura 4	Modelo da circulação fetal.....	14
Figura 5	Cascata de coagulação.....	15
Figura 6	Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares.....	17
Figura 7	Tríade de Virchow para trombose de veia porta.....	20
Figura 8	Trombo da veia porta visualizado no US.....	31

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1 Manejo da trombose de veia porta aguda neonatal.....47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

CVU	Cateter venoso umbilical
FT	Fator tecidual
FWW	Fator de Von Willebrand
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
OEHVP	Obstrução extra-hepática da veia porta
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
RN	Recém-nascido
RNM	Ressonância magnética
rTPA	Ativador tissular do plasminogênio recombinante
SG	Semanas de gestação
TC	Tomografia computadorizada
TP	Tempo de protrombina
TS	Tempo de sangramento
TVPo	Trombose de veia porta
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	11
3. MÉTODOS	11
4. EMBRIOLOGIA DO SISTEMA PORTA	11
5. PRINCÍPIOS DA HEMOSTASIA	14
5.1 Hemostase no recém-nascido termo e prematuro	17
6. EPIDEMIOLOGIA	20
6.1 Fatores de risco	24
6.1.1 Sepses	25
6.1.2 Posição do cateter e tempo de permanência	26
6.1.3 Substância infundida	27
6.1.4 Trombofilia	27
6.1.5 Outros	29
7. DIAGNÓSTICO	29
8. PROFILAXIA DO FENÔMENO TROMBOEMBÓLICO	32
9. TRATAMENTO	34
9.1 Heparina de baixo peso molecular	37
9.2 Heparina não fracionada	38
9.3 Ativador tissular do plasminogênio recombinante	40
10. PROGNÓSTICO	41
11. CONCLUSÃO	44
12. SUGESTÃO DE PROTOCOLO DE PESQUISA	45
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. INTRODUÇÃO

A obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP) com hipertensão portal é uma das principais causas de hemorragia digestiva alta em crianças e adolescentes. Ela é secundária a transformação cavernomatosa de um trombo na veia porta sem doença hepática associada. É sabido que um dos fatores de risco para seu desenvolvimento é a presença de cateterismo venoso umbilical (CVU) durante o período neonatal ^{1,2}. O CVU fornece um acesso venoso central de fácil punção e permite com isso uma via parenteral eficiente em pós-natal imediato ³.

Estima-se que cerca 15% de todos pacientes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e 50% dos prematuros com peso menor ou igual a 1000g tenha a veia umbilical cateterizada ⁴.

A taxa de complicação do CVU com trombose de veia porta (TVPo) é extremamente variável entre os estudos, chegando à 43% em análise de autópsias^{3,5,6}. Na maioria dos casos, a TVPo no recém-nascido (RN) é assintomática e é um diagnóstico acidental secundário a realização de ultrassom (US) abdominal pedido por diversos motivos^{6,8}.

Em torno de 70% dos casos evoluem para resolução espontânea, 27% para atrofia do lobo hepático esquerdo sem repercussão clínico laboratorial e cerca de 3% dos casos desenvolvem o quadro de OEHVP veia porta com hipertensão portal. Ainda não se sabe quais fatores influenciam um desfecho negativo e nem se o tratamento com anticoagulantes no período neonatal modificaria as taxas de hipertensão portal no futuro^{7,8}.

Quando acontece a OEHVP, as repercussões são significativas com presença de varizes de esôfago em 90-95% desses pacientes e pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta em até 79%, além de outras complicações secundárias a hipertensão portal ¹.

Com o objetivo de tentar evitar que aconteça o primeiro sangramento, um diagnóstico precoce permitiria uma realização de um shunt porto-sistêmico MesoRex antes do primeiro episódio de sangramento. Caso não seja possível realizar a cirurgia,

a abordagem endoscópica com ligadura elástica das varizes poderia alterar a história da doença com um ganho em qualidade de vida importante para esses doentes ^{1,9}.

Devido as graves consequências possíveis e a possibilidade de intervenção modificadora da história natural da doença, uma abordagem sistematizada aos RN de risco pode ter grandes benefícios.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão da literatura disponível sobre a epidemiologia, profilaxia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da trombose de veia porta devido ao cateterismo venoso umbilical em recém-nascidos.

3. MÉTODOS

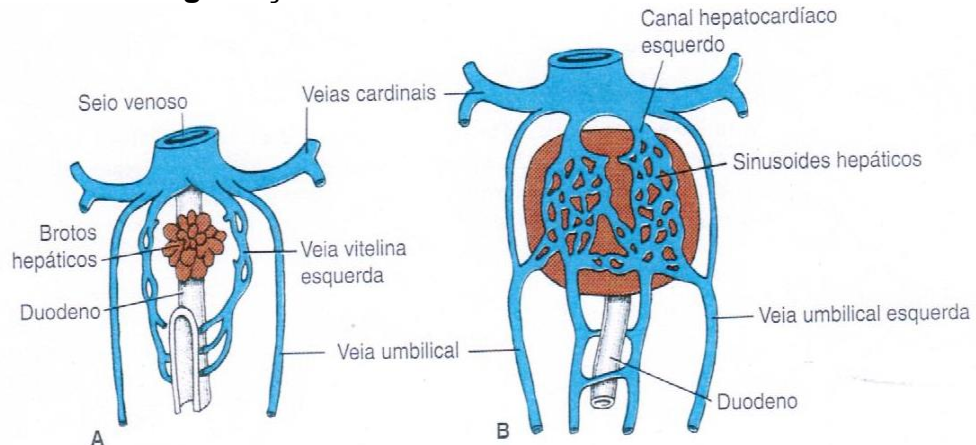
Foi realizada pesquisa na internet em sites que sumarizam as evidências disponíveis na literatura (Uptodate, Dynamed) e nas bases de dados MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science, Scielo e Lilacs (disponíveis no Portal Capes) sendo realizada a busca de artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 20 anos sobre trombose de veia porta em recém-nascidos. Foram incluídos artigos originais, de revisão, relatos de caso, séries de casos e metanálises encontrados através das palavras-chave: portal vein thrombosis, neonates, umbilical vein catheterization. Além de outros artigos relacionados nas referências dos artigos pesquisados e artigos previamente conhecidos pelo autor e orientador que foram incluídos.

4. EMBRIOLOGIA DO SISTEMA PORTA

Para compreender a fisiopatologia da TVPo secundária ao CVU é necessário entender a embriologia do sistema porta e a circulação neonatal. No embrião de 4

semanas existem 3 grandes veias: as veias vitelinas, veias umbilicais e as veias cardinais. O sistema porta hepático é originado em grande parte da veia vitelina direita que também dá origem a uma porção da veia cava inferior ^{10,11} (Figura 1).

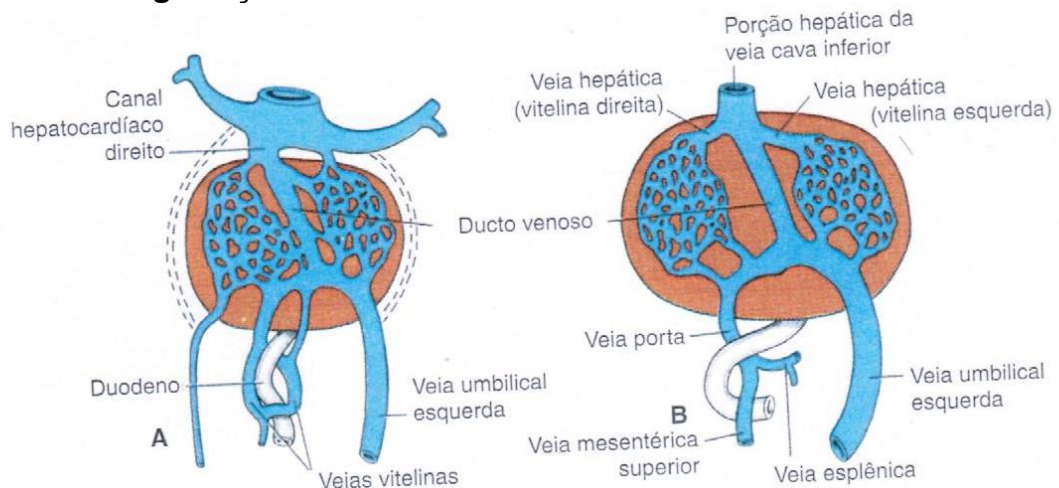
Figura 1 Desenvolvimento das veias vitelina e umbilical durante a (A) quarta e (B) quinta semana de gestação.



Reproduzido de: Sadler, TW. Sistema Cardiovascular. In: Sadler TW, Langman Embriologia Médica ; 12ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2013. p.141-173

As veias umbilicais inicialmente drenam para o seio venoso, mas conforme ocorre o crescimento do fígado as veias umbilicais perdem sua comunicação com o coração e passam pelo fígado. A veia umbilical direita desaparece por volta da 7ª semana e a veia umbilical esquerda é o único vaso que transporta sangue oxigenado da placenta para o embrião. A veia porta é formada pela rede de anastomoses ao redor do duodeno que se transformam em um único vaso ^{10,11} (Figura 2).

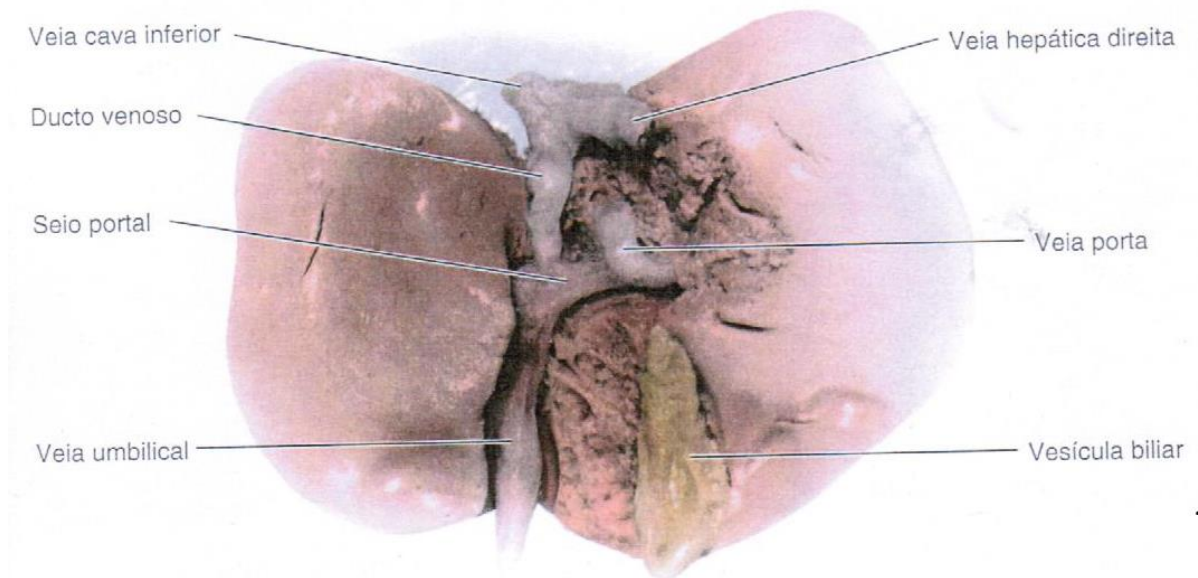
Figura 2 Desenvolvimento das veias vitelina e umbilical no (A) segundo e (B) terceiro mês de gestação.



Reproduzido de: Sadler, TW. Sistema Cardiovascular. In: Sadler TW, Langman Embriologia Médica ; 12ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2013. p.141-173

O ducto venoso se desenvolve no interior do fígado e conecta a veia umbilical com a veia cava inferior (Figuras 2,3). A circulação do sangue no feto é diferente do recém-nascido e da criança. Ela é desenhada para suprir a demanda pré-natal e permitir uma modificação rápida após o nascimento para se adaptar a vida extrauterina ^{10,11}.

Figura 3 Foto da dissecação da superfície visceral de um fígado fetal.

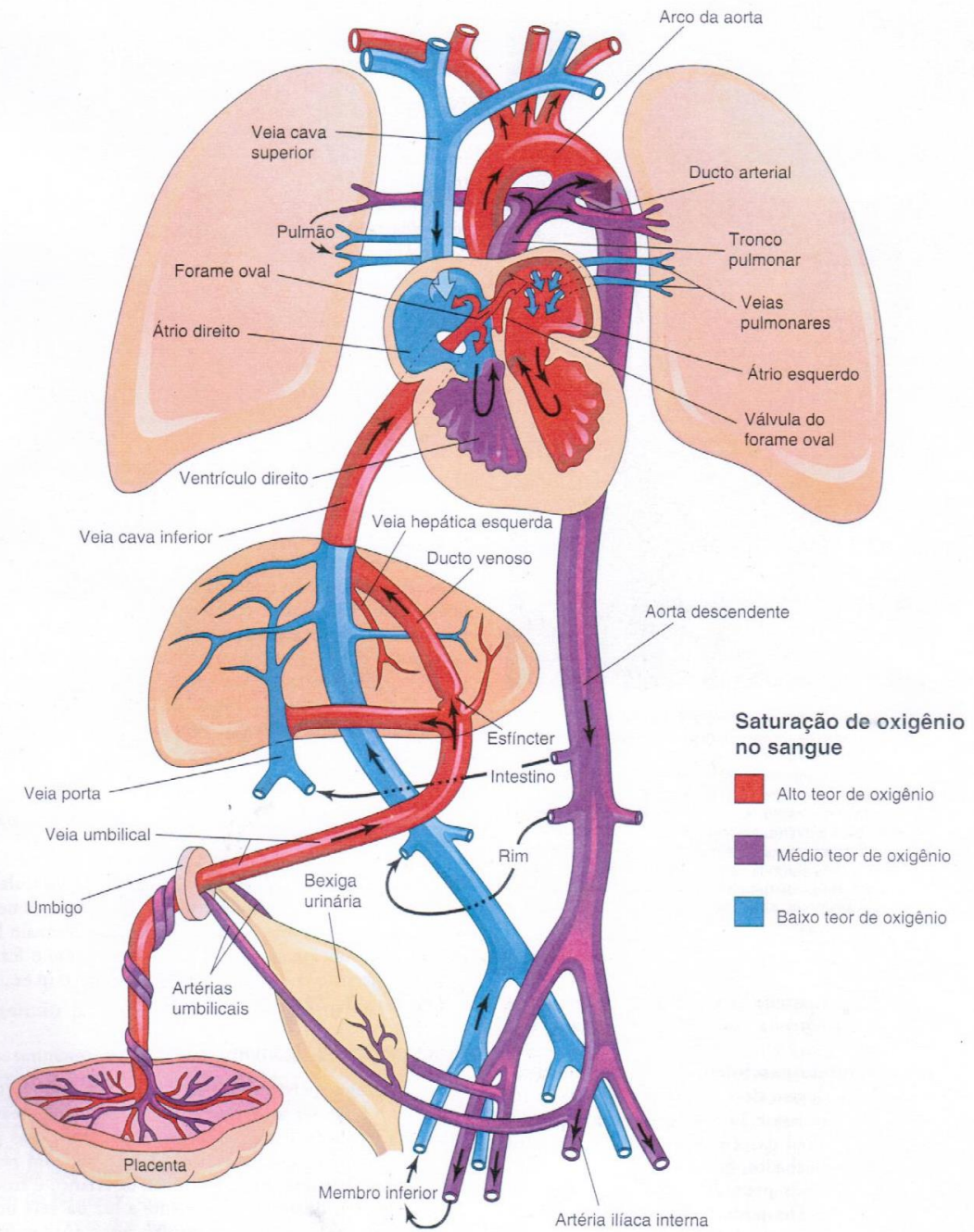


Reproduzido de: Moore KL, Persaud TVN. O Sistema Cardiovascular. In: Moore KL, Persaud TVN, Embriologia Clínica; 8ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2008. p.289-341

O ducto venoso forma um desvio através do fígado possibilitando que o sangue oxigenado da placenta passe diretamente para a circulação central sem passar pelos sinusóides hepáticos ^{10,11}. O sangue proveniente da placenta retorna em alta pressão pela veia umbilical e ao chegar no fígado aproximadamente metade do sangue passa pelo ducto venoso, drenando para veia cava inferior. A outra metade do sangue na veia umbilical flui para os sinusóides hepáticos passando pelas veias hepáticas e também desemboca na veia cava inferior ^{10,11} (Figura 4).

Após o nascimento, o esfíncter do ducto venoso se contrai e como consequência o sangue que entra no fígado passa pelos sinusóides hepáticos. Com o passar do tempo, a veia umbilical se torna o ligamento redondo do fígado e o ducto venoso se torna o ligamento venoso ^{10,11}.

Figura 4 Modelo da circulação fetal.

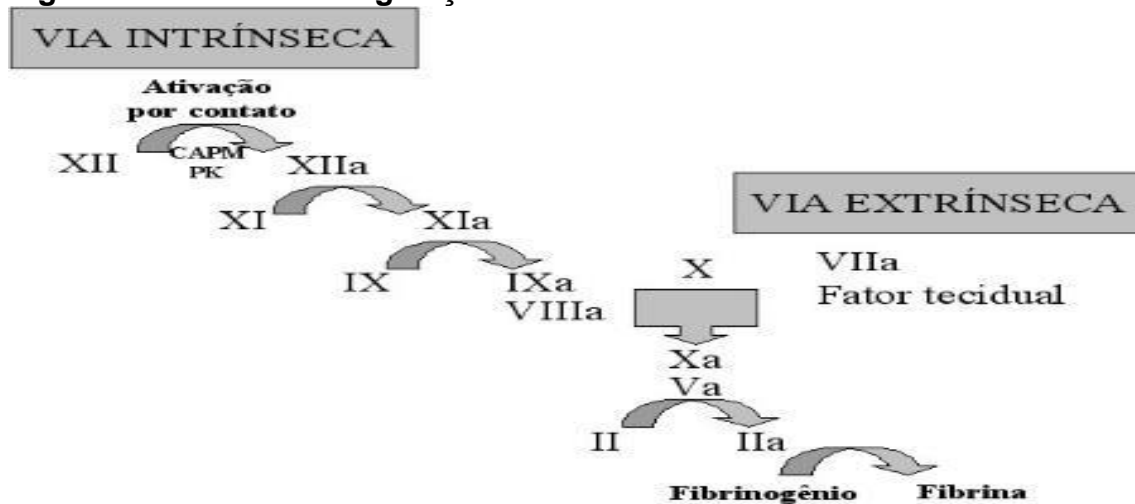


Reproduzido de: Moore KL, Persaud TVN. O Sistema Cardiovascular. In: Moore KL, Persaud TVN, Embriologia Clínica; 8ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2008. p.289-341

5. PRINCÍPIOS DA HEMOSTASIA

Em 1964, dois estudos elaboraram um modelo de coagulação baseado em uma cadeia de ativação proteolítica sequencial de pró enzimas por proteases do plasma, tendo como resultado final a formação de fibrina originada da clivagem do fibrinogênio. Esse modelo ficou conhecido como “cascata da coagulação”^{12,13}. Nesse modelo a coagulação era dividida em 2 vias, a extrínseca e intrínseca que no final levariam a ativação da via comum^{12,13}.

Figura 5 Cascata de coagulação.



Reproduzido de: FRANCO RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001.

A cascata de coagulação foi aceita mundialmente por muitos anos e serviu de base para a compreensão moderna da hemostasia. Porém, a medida que o conhecimento sobre a fisiologia da hemostasia foi avançando essa teoria não era mais capaz de explicar todo o processo que ocorria *in vivo*.

Por exemplo, o fato de algumas deficiências que prolongam o tempo de tromboplastina parcial ativado pode ou não levar a sangramentos, a deficiência de fator XII (não leva a sangramento) e a deficiência de fator IX (leva a sangramento). Também não explica o motivo pelo qual a ativação do fator X por uma via não é capaz de compensar a disfunção da outra via¹⁵.

Foi então desenvolvido um modelo baseado em superfícies celulares que substituiu o modelo da cascata de coagulação. Para facilitar a compreensão ele é dividido em quatro fases ¹⁵.

A fase de ativação é iniciada quando ocorre lesão do endotélio. Isso permite que a corrente sanguínea entra em contato com a matriz subendotelial e expõe o fator de von Willebrand (FVW) às proteínas que modificam sua conformação e promove a cola na qual o receptor do FVW das plaquetas se liga ^{15,16}.

Esse contato da corrente sanguínea com o conjuntivo, promove o encontro do fator tecidual (FT) com o fator VII. A interação do fator VII com o FT acarreta sua ativação e a formação do complexo FVIIa-FT, sendo que este tem a capacidade de ativar os fatores IX e X. O fator V pode ser ativado tanto pelo fator Xa, quanto por proteases não coagulantes. O fator Va e Xa atuam transformando protrombina em trombina. Enquanto o contato da membrana das plaquetas com FVW associado ao fator VIII inicia um processo de sinalização intracelular desencadeando a ativação das plaquetas dando início a fase de amplificação ^{15,16}.

A ativação plaquetária resulta em um tampão plaquetário que é responsável pela hemostasia primária. Em sequência, a trombina formada na primeira fase da coagulação promove a ativação máxima das plaquetas que expõe receptores e sítios de ligação para os fatores de coagulação ativados. Simultaneamente ocorre a alteração da permeabilidade da membrana plaquetária acarretando entrada de cálcio com saída de fator V parcialmente ativado e substâncias quimiotáticas para fatores de coagulação ^{15,16}.

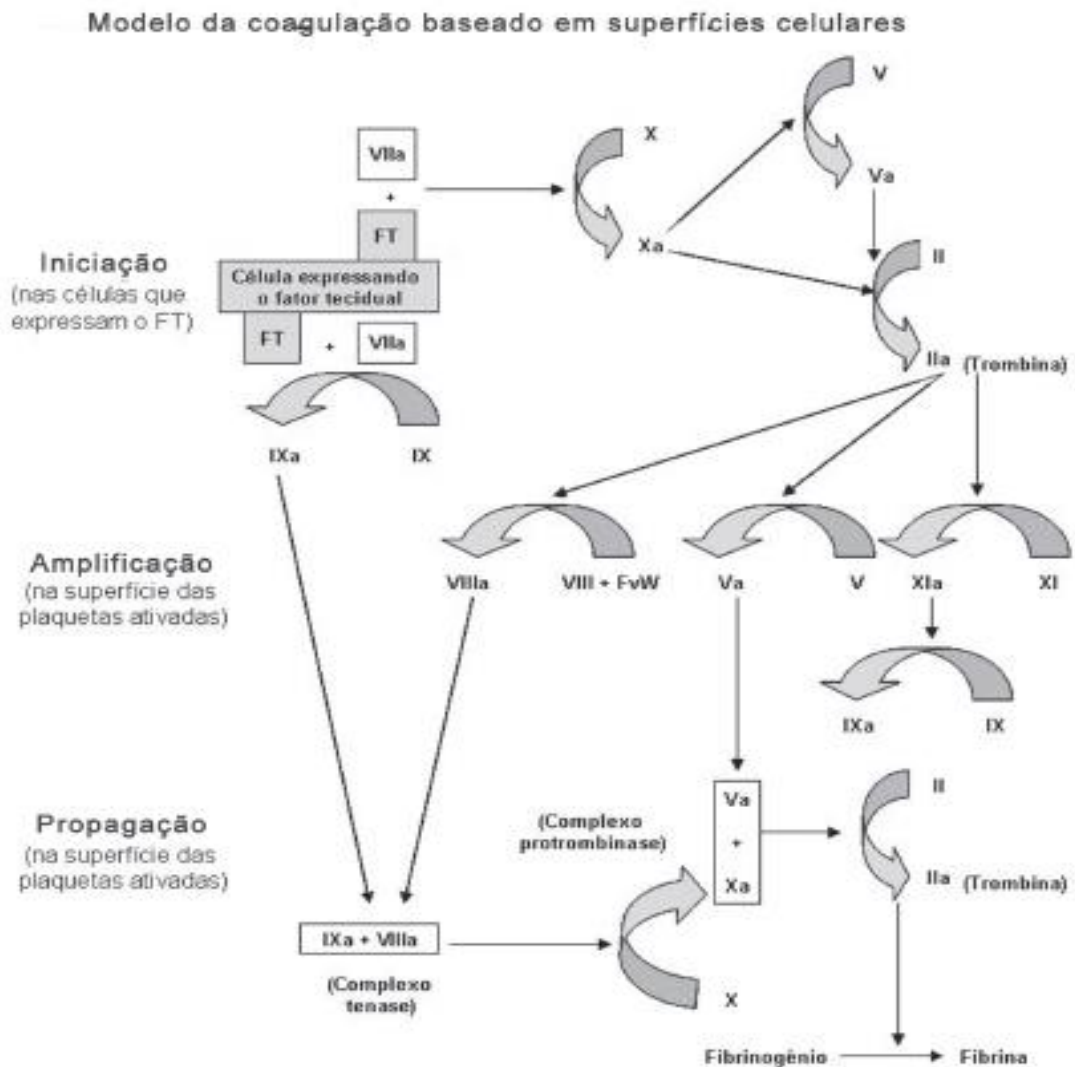
O complexo FVW-FVIIIa é dissociado permitindo que o FVW auxilie na adesão plaquetária e agregação no sítio da lesão. A trombina atua através da ativação do fator XI, V e VIII, simultaneamente os fatores mencionados são atraídos ao local e se inicia a fase de propagação ¹⁵.

Ocorre então um recrutamento maciço de plaquetas. O fator IXa, produzido na fase de iniciação, se liga ao fator VIIIa, resultante da dissociação do complexo FVW-FVIIIa e da ativação do fator VIII pela trombina, formando o complexo tenase. O complexo tenase ativa o fator X que se associa ao fator Va formando o complexo

protrombinase convertendo grande quantidade de protrombina em trombina, sendo ela responsável pela transformação do fibrinogênio em fibrina ¹⁵.

A última fase é a de finalização que delimita a região do trombo ao sítio da lesão evitando a oclusão do vaso. Nela atuam os anticoagulantes sendo os mais importantes o inibidor da via do fator tecidual, a proteína C, a proteína S e a anti-trombina ¹⁵.

Figura 6 Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares.



Reproduzido de: Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(5):416-421

5.1 Hemostase no recém-nascido termo e prematuro

O período neonatal é o de principal risco de eventos tromboembólicos durante toda a infância. A hemostase neonatal é diferente da criança maior e do adulto. Essas discrepâncias colocam o RN em um estado pró-coagulante relativo que é balanceado por outros fatores que previnem a ocorrência de tromboes espontâneas. Qualquer distúrbio a esse equilíbrio coloca o paciente em risco de evento tromboembólico ^{17,18,19}.

A função plaquetária é reduzida o que é compensado pelo hematócrito elevado e pelo nível alto de FVW ¹⁹. Todos os fatores de coagulação são reduzidos, com exceção do fator V e VIII, sendo mais significativa a redução dos fatores dependentes de vitamina K. No RN pré-termo essa diferença é ainda maior, porém atinge níveis equivalentes ao do RN termo em torno de 6 meses após o nascimento ^{5,19}.

Com exceção à alfa-2- macroglobulina, todos os fatores anticoagulantes estão reduzidos, sendo que nos primeiros dias de vida os níveis de antitrombina encontram-se em 30% dos adultos e os de proteína C e proteína S em 50% ^{5,19}. No prematuro essas porcentagens são ainda mais baixas, chegando à níveis 95% menores, não existindo estudos avaliando os níveis dessas proteínas em RN abaixo de 30 semanas¹⁹.

Essa redução da antitrombina tem grandes implicações clínicas, uma vez que pode ser o motivo pelo qual os RN's precisam de doses relativamente elevadas de heparina para atingir uma anticoagulação terapêutica ¹⁹.

No primeiro dia de vida, o RN termo apresenta níveis de plasminogênio cerca de 60% do adulto que se mantêm reduzidos por todo período neonatal. Não se sabe quanto a prematuridade afeta o plasminogênio. Essa diminuição do plasminogênio interfere na eficácia trombolítica. Apesar disso, os valores de Dímero-D que indicam fibrinólise ativa são aumentados cerca de 8 vezes dos valores encontrados em adultos, o que impede sua utilização para diagnóstico de trombose no RN ¹⁹.

Apesar de todas as diferenças qualitativas e quantitativas, a hemostase no RN encontra-se em um equilíbrio, tendo um sistema tão eficaz quanto os de crianças e adultos. Mesmo com o tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativado alargados (Quadro 1) o que é explicado através do modelo de coagulação baseado em superfície celular descrito acima. O RN possui níveis aumentados de FT e consegue formar trombina numa velocidade equivalente a cerca de 90% a do adulto ¹⁹.

Quadro 1 Comparação entre os valores de referência do coagulograma de acordo com faixa etária

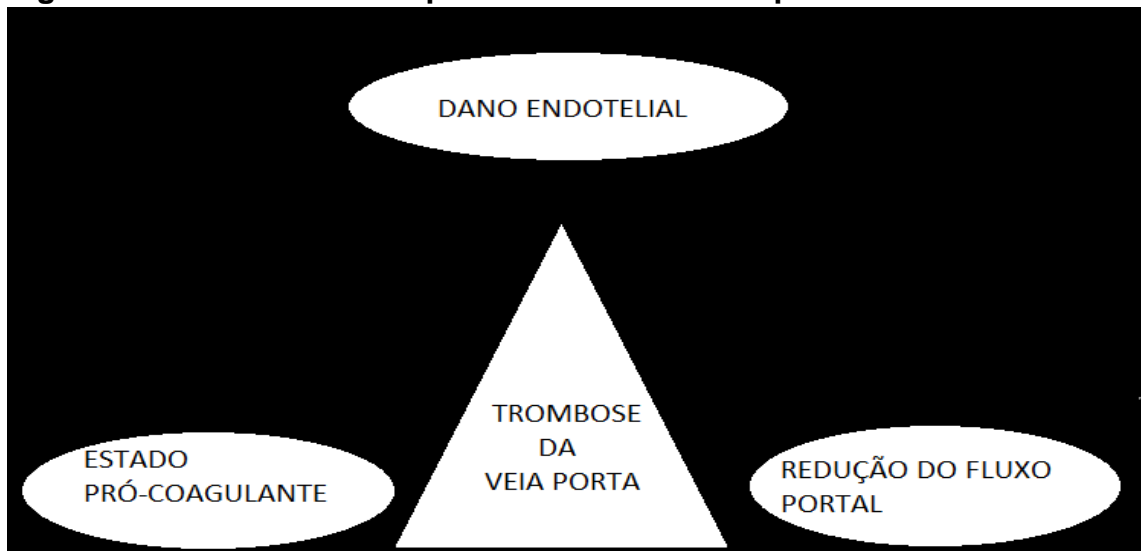
Teste	28-31 SG	30-36 SG	TERMO	1-5 ANOS	6-10 ANOS	11-18 ANOS	ADULTO
TP média (sec)	5.4	13.0	13.0	11	11.1	11.2	12
PTTa média (sec)	108	53.6	42.9	30	31	32	33
TS média (min)				6	7	5	4

TP: tempo de protrombina; PTTa: tempo de tromboplastina parcial ativado; TS: tempo de sangramento; SG: semanas de gestação.

Adaptado de: Scott JP, Raffini L J, Montgomery RP. Clinical and Laboratory Evaluation of Hemostasis. In Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JSt, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Philadelphia. Elsevier 2016: 2381-84

Para que ocorra a formação do trombo na veia porta é necessário que ocorra um desequilíbrio na hemostase, de acordo com Virchow, esse distúrbio pode ser de 3 etiologias diferentes que interagem: dano endotelial, redução do fluxo portal e um estado pró-coagulante ² (Figura 7).

Figura 7 Tríade de Virchow para trombose de veia porta.



Adaptado de: Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):22–40.

O RN com CVU é um paciente de alto risco para a TVP, pois ele apresenta o dano endotelial pela passagem do cateter, a redução do fluxo portal devido a presença do dispositivo dentro do lúmen vascular reduzindo consideravelmente sua luz e normalmente tem várias comorbidades como sepse e outros estados pró-coagulantes.

6. EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros relatos de que o uso de um cateter umbilical poderia estar relacionado à TVPo e hipertensão portal datam da década de 50. Em 1963 Oski *et al*, publicaram 4 casos de crianças com hemorragia digestiva alta devido a hipertensão portal onde o único fator de risco encontrado foi a história de colocação de CVU devido a hiperbilirrubinemia para exsaguineotransfusão, sem história de infecção abdominal ou sepse ²¹. Em 1976, Kamper fez um relato de caso com revisão da literatura mostrando 38 casos de obstrução extra-hepática da veia porta com HP relacionado ao CVU ²². Em 1983 um estudo retrospectivo com 108 pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta mostrou que 40% tinham história de CVU ²³.

Os estudos mostram diferentes incidências de trombose após CVU variando de 0 a 43% ^{8,22-39}. Essa grande variabilidade é explicada pelas diferenças entre os

estudos: se são prospectivos ou retrospectivos, momento de realização do US, método diagnóstico utilizado e variáveis relacionadas ao cateter.

Em 1995 foi publicado um estudo multicêntrico prospectivo com enfoque em eventos tromboembólicos neonatais independentemente da localização, nos hospitais da região sul da província de Ontario no Canadá. Foi encontrada uma incidência de 2,4 casos para cada 1000 admissões na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, sendo que, excluindo os casos de trombose venosa renal, 89% estavam relacionados a cateter central ²⁴. Apesar de não diferenciar a TVPo de outras trombooses venosas, ele é importante por ter sido o primeiro grande estudo sobre tromboembolismo em neonatologia e demonstrou que este evento era muito mais frequente do que se pensava anteriormente.

Vários estudos seguiram essa linha de pesquisa desde então, Nowak-Gottl *et al* estudaram os RN's na Alemanha por 2 anos, sendo observado uma incidência de eventos tromboembólicos sintomáticos de 5,1 para cada 100.000 nascidos vivos e a TVPo responsável por 8% das trombooses venosas ²⁵. Na Holanda um estudo prospectivo observacional identificou uma incidência anual de tromboembolismo sintomático de 14,5 para cada 10.000 nascidos vivos, sendo que 94% dos casos estavam associados com cateter venoso central e 11% das trombooses venosas eram de TVPo ²⁶.

Na Dinamarca foi encontrado uma incidência de tromboembolismo no período neonatal de 32,1 para cada 100.000 pessoas-ano estando a TVPo responsável por cerca de 12% dos eventos no leito venoso ²⁷. Na Itália foi registrado uma incidência de tromboembolismo de 5,8-6,6 para cada 1000 admissões na Unidade de Cuidados Intensivos e 12% dos casos eram de TVPo ²⁸.

Estudos menores se dedicaram a avaliar somente a TVPo, Yadava *et al*, em 1993, fizeram um dos primeiros estudos prospectivos sobre o tema com um total de 47 pacientes divididos em 2 grupos dependentes da idade. O grupo 1, com 22 pacientes, submetidos a exsanguineotransfusão através do CVU, realizava o primeiro US com 4 a 8 semanas de vida e depois repetia de 3 em 3 meses até o paciente completar 12 meses de vida. O grupo 2 era composto de 25 pacientes, com idade entre 1,5 a 5 anos, com história de CVU para exsanguineotransfusão. Não foi encontrada no acompanhamento nenhum caso de TVP em nenhum dos dois grupos,

porém, 54% dos pacientes do grupo 1 no primeiro US não foi visualizada a veia esplênica e/ou a veia porta que se tornaram visíveis posteriormente, podendo indicar um possível trombo com resolução espontânea ²⁹.

Já Schwartz *et al*, avaliaram 100 recém-nascidos que foram submetidos a CVU com o US realizado 1 semana antes da alta hospitalar. Foi encontrado 1 paciente com trombose venosa do ramo esquerdo da veia porta que teve resolução espontânea quando o US foi repetido aos 6 meses ³⁰.

Um dos estudos mais importantes na incidência da TVPo, publicado em 2001, conduzido na Coréia do Sul, em um hospital terciário por Kim *et al*, avaliou a incidência de TVPo em 100 pacientes com CVU. O primeiro US era realizado em até 1 semana após a colocação do CVU (média 2 dias) e então repetido a cada 2-4 dias até a retirada do cateter. No grupo em que não era observado TVPo, após a retirada do dispositivo, o exame radiológico não era repetido. No grupo em que persistia o trombo mesmo após a retirada do cateter o US era repetido de 2-7 dias até desaparecimento do trombo ou alta hospitalar. Houve 43 casos de trombos relacionados ao CVU, sendo que em 60% dos casos foi encontrado trombo não oclusivo aderido ao cateter e nos 40% restante trombo oclusivo sem fluxo sanguíneo ³¹.

Morag *et al* em um estudo retrospectivo, envolvendo um único centro, analisaram o prontuário médico de 133 recém-nascidos diagnosticados com TVPo. Encontraram uma incidência de TVPo de 3,6 para cada 1000 admissões na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, porém esse número pode ser subestimado, uma vez que nem todos pacientes foram rastreados ⁸. Em 2007, Sakha ao avaliar 50 recém-nascidos com US realizado 1 a 2 semanas após a retirada do CVU relataram 17 casos de TVPo assintomático ³². Estudo conduzido por Turebylu *et al* encontra uma incidência de TVPo de 21,4%, sendo que desses apenas dois estavam presentes no ramo principal da veia porta. Foram analisados 28 RN com CVU, todos eram assintomáticos e foram detectados no US realizado 3 dias após a remoção do dispositivo ³³.

Nemati e Gharehbaghi analisaram a incidência de TVPo em 2 estudos. O primeiro publicado em 2011 foi um estudo prospectivo com 164 pacientes, o US era realizado até 48 horas após a passagem do CVU e repetido de 48-72 horas até sua retirada e encontrou uma incidência de 3,04%. Em todos estes casos, o trombo estava

localizado somente no ramo esquerdo da veia porta e era oclusivo. Desses pacientes, 2 evoluíram para óbito por motivos não relacionados a eventos tromboembólicos e os outros 3 tiveram recanalização entre 3-6 semanas³⁴. O segundo estudo publicado em 2013, avaliava 256 pacientes durante 15 meses com o exame radiológico sendo repetido na mesma periodicidade do estudo de 2011, acharam uma incidência de 4,7%³⁵.

Em 2015, Chandrashekhar *et al* analisaram 30 recém-nascidos com US realizado em intervalos semelhantes aos de Nemati e Gharehbaghi^{34,35}, encontrando 3 casos de TVP, sendo 2 no ramo esquerdo e 1 na veia porta, todos não oclusivos. Todos os pacientes evoluíram para resolução do trombo em 1-2 semanas³⁶.

Alguns estudos analisaram apenas o desfecho de OEHPV em pacientes com história de CVU, Guimarães *et al* avaliaram 40 pacientes internados para exsanguineotransfusão devido à hiperbilirrubinemia. O tempo de permanência do CVU foi de 120 minutos (mediana) e foram submetidos a US na idade escolar. Não havia nenhum caso de sepse ou outras morbidades e não foi encontrado nenhum caso de OEHPV. Apesar de que o ramo esquerdo da veia porta não ter sido visualizado em 1 paciente³⁷.

Farahmand *et al* acompanharam por 30 meses 40 pacientes que foram submetidos a CVU para exsanguineotransfusão. Encontraram 2 casos de OEHPV com hipertensão portal, com uma prevalência de 4%³⁸. Em 2016, Maamouri *et al* analisaram com doppler hepático 38 pacientes com uma história de CVU. O exame de imagem era realizado quando os pacientes tinham uma média de idade de 30 meses (+- 3,55 meses). Encontraram 1 paciente (2,6%) com OEHPV e evidência de hipertensão portal (esplenomegalia)³⁹.

Como pode ser observado, apesar de ser um evento incomum a trombose neonatal não pode ser considerada rara. A incidência da trombose de veia porta após o cateterismo umbilical venoso é bastante variável. Os principais motivos para esse fato são os poucos estudos realizados e as diferenças metodológicas entre eles.

As maiores incidências foram encontradas em estudos com angiografia ou doppler precoces^{23,31,32,34,35}. Diferenças também foram encontradas quando o exame ultrassonográfico era realizado por causa de sintomas ou se era feito por rastreio

devido ao desenho do estudo, sendo a incidência maior naqueles que o US era realizado devido ao desenho do estudo.

As menores incidências foram encontradas nos estudos com tempo de permanência do CVU menor que 24 horas ³⁷ e nos estudos que analisaram apenas o ultrassom com doppler tardio ²⁹. Nos 5 estudos multicêntricos realizados o rastreamento não foi feito, sendo a detecção da trombose de veia porta resultado de achado acidental de exame de imagem pedido devido a outra condição clínica, o que pode explicar o motivo pelo qual foram encontradas incidências mais baixas ^{24,25,26,27}.

Quadro 2 Incidência e prevalência de TVPo ou OEHVP após CVU de acordo com os estudos prospectivos e retrospectivos

Estudo	Número de pacientes	Desenho do estudo	Incidência/Prevalência
Yadava <i>et al</i> ²⁹	22	Prospectivo	54%*
Schwartz <i>et al</i> ³⁰	100	Prospectivo	1%
Guimarães <i>et al</i> ³⁷	40	Prospectivo	2,5%
Kim <i>et al</i> ³¹	100	Prospectivo	43%
Morag <i>et al</i> ⁸	3626	Retrospectivo	3,6% **
Sakha <i>et al</i> ³²	50	Prospectivo	34%
Turebylu <i>et al</i> ³³	53	Prospectivo	7,1%
Nemati <i>et al</i> ³⁵	164	Prospectivo	3,04%
Farahmand <i>et al</i> ³⁸	40	Prospectivo	5 %
Gharehbaghi <i>et al</i> ³⁴	256	Prospectivo	4,7%
Chandrashekar <i>et al</i> ³⁶	30	Prospectivo	10%
Maamouri <i>et al</i> ³⁹	38	Retrospectivo	2,6%

* está sendo considerado como trombose de veia porta a não visualização da veia porta e/ou esplênica

** em admissões na unidade de cuidados intensivos neonatais

6.1 Fatores de risco para trombose de veia porta

Os fatores de risco para o desenvolvimento de TVPo serão abordados de maneira individualizada, devido à grande variedade metodológica entre os estudos, permitindo uma melhor análise de cada elemento de acordo com o nível de evidência.

6.1.1 Sepses

A relação entre a sepse e eventos tromboembólicos já é bem firmada. Antes até da relação entre CVU e TVPo ser estabelecida, já existia a hipótese de que infecções abdominais ou do cordão umbilical seriam responsáveis pela trombose na veia porta²². A infecção altera a hemostasia tanto por estimular a coagulação quanto por reduzir o efeito anticoagulante e a fibrinólise⁴⁰.

As citocinas inflamatórias ativam o FT que forma complexos com o fator VII ativando o complexo FT-FVIIa. Essa ativação sistêmica do processo de coagulação pela sepse seria contra-atacada por uma ativação dos mecanismos de anticoagulação, como antitrombina, as proteínas C e S e o inibidor da via do fator tecidual. Porém, no estado inflamatório são encontrados níveis reduzidos de antitrombina resultantes tanto da redução da produção como do aumento do clearance⁴⁰.

Em ratos algumas endotoxinas liberadas durante a sepse e o fator de necrose tumoral alfa estimulam a produção do inibidor do ativador do plasminogênio 1, este é um dos principais inibidores da fibrinólise⁴¹. Por fim as proteínas inflamatórias ativam plaquetas e estimulam a adesão plaquetária⁴⁰.

Após a presença de cateter central, a sepse é o principal fator de risco para o desenvolvimento de evento tromboembólicos em recém-nascidos^{24,25,26,29,39}. Está presente em torno de 60% dos casos de trombose venosa sendo um fator de risco relevante²⁸.

Em relação a influência dos patógenos envolvidos, um estudo relaciona os casos de TVPo às infecções por bactérias do gênero *Serratia sp*³⁴ e há relato de 2

casos de TVPo após septicemia por *Candida sp* que evoluíram para HP, porém nesses casos haviam outros fatores de risco como permanência prolongada do cateter⁴². Não houve essa correlação em outros estudos e ainda não se pode fazer uma afirmação sobre qual espécie ou gênero de microrganismo estaria relacionado com a TVPo secundária a CVU ou com seu prognóstico tanto a curto quanto a longo prazo.

6.1.2 *Posição do cateter e tempo de permanência*

É uma questão polêmica se a posição da ponta do cateter umbilical possui um impacto no desenvolvimento do trombo. Fisiologicamente, um cateter em posição de alto fluxo sanguíneo teria menor probabilidade de dar origem a um evento tromboembólico, porém os resultados dos estudos são conflitantes.

Os estudos com maior número de pacientes não abordam essa variável, não sendo possível estimar a posição do cateter nos casos de TVPo^{24,25,26,28}. Nos estudos com grupos menores de pacientes, os resultados são contraditórios, enquanto alguns indicam uma relevância^{8,31}, outros não encontraram diferenças estatísticas^{30,36,40}. As revisões da literatura publicadas até o momento divergem sobre o fato, sendo que Willians em 2011 relatava uma relevância para o posicionamento do CVU⁶ e Saxonhouse em revisão publicada em 2015 considerou que a posição não era importante¹⁷.

Já em relação ao tempo de permanência existe um grau de concordância que cateteres presentes por tempo prolongado aumentam o risco de tromboembolismo^{6,17}. Guimarães *et al* não encontraram nenhum paciente com TVPo quando o cateter ficou em média 120 minutos³⁷. A presença do CVU por mais de 6 dias foi definida como fator de risco independente para o evento tromboembólico em um estudo³¹. Arnts *et al* ao avaliar 140 pacientes com CVU encontraram trombos apenas naqueles com tempo de permanência do cateter por mais de 7 dias⁴³.

6.1.3 *Substância infundida*

Ainda não existe a definição se o tipo de substância infundida pelo CVU influencia na incidência de formação de trombos. Em 1973, Helwig *et al* reportaram que a infusão de soluções hiperosmolares no cateterismo umbilical arterial estaria relacionado com uma maior incidência de trombos ⁴⁴. O estudo conduzido na Itália sugeriu que a infusão de nutrição parenteral total através do cateter por tempo prolongado seria um fator de risco, porém não especificou quanto tempo seria considerado prolongado ²⁸.

Desde o estudo de Oski *et al* ²¹ é sugerido que a realização de transfusões de hemoderivados pelo acesso umbilical aumentaria a chance de trombose. Alguns estudos confirmam essa relação ^{3,11} outros refutam ^{29,37}.

Em um estudo recente de 2015 Chandrashekhar *et al* relataram que a infusão de soluções contendo cálcio foi um fator de risco independente em uma análise multivariada, porém foi um estudo conduzido com apenas 30 pacientes ³⁶. Mais estudos ainda são necessários para elucidar se o tipo de solução infundida pelo CVU influenciaria o desenvolvimento do trombo.

6.1.4 Trombofilia

Outro ponto em que não há consenso na literatura médica é o impacto da trombofilia na formação de TVPo pós CVU.

Na Alemanha, Nowak-Gottl *et al* rastrearam 35 de 79 pacientes com evento tromboembólico, sem dados individualizados sobre TVPo. Encontraram 5 casos de heterozigose para deficiência tipo I da proteína C e 2 casos de deficiência persistente de proteína S e de fator XVII ²⁵.

Na Holanda foram rastreados para trombofilia 18 recém-nascidos com evento tromboembólico de um grupo de 47, foi encontrado 1 caso de mutação do fator V R506Q e 1 caso de deficiência de antitrombina devido à síndrome nefrótica. Não foi relatado o sitio de trombose desses pacientes ²⁶.

Na Itália houve uma relação entre trombofilia e um evento tromboembólico precoce, considerado precoce pelo estudo o que ocorre nas primeiras 24 horas de

vida. Nesse grupo 5 dos 15 pacientes foram diagnosticados com trombofilia sendo que 4 tinham história familiar positiva para trombofilia ²⁸. Turebylu *et al* avaliaram a presença de mutações pró trombóticas em RN com evento tromboembólico relacionado ao cateter umbilical, arterial e venoso, não encontrando relação entre a homozigose ou heterozigose para mutação do fator V de Leiden e do gene MHTFR 667 e 1298 e o evento tromboembólico ³³.

Morag *et al*, no seu estudo retrospectivo, encontrou 40 RN com TVPo e no rastreio para trombofilia, encontraram 1 paciente com níveis baixos de antitrombina e 1 paciente com heterozigose para a mutação do fator V de Leidein ⁸.

Em revisão publicada em 2015 Klaassen *et al* chegaram à conclusão de que o tromboembolismo neonatal é uma doença multifatorial onde os fatores clínicos são mais importantes do que trombofilia, não indicando a pesquisa de distúrbios de coagulação de rotina, especialmente no trombo relacionado ao cateter ⁴⁵. Esses dados corroboram o estudo de Heller *et al*. que encontraram uma maior chance de trombofilia apenas em pacientes com trombose não relacionada a cateter ⁴⁶.

Ferri *et al* avaliaram a presença de trombofilia em 32 pacientes com diagnóstico de OEHPV sem doença hepática. Pesquisaram a mutação Janus quinase 2, síndrome do anticorpo antifosfolípide, hiperhomocisteinemia e fator V de Leiden. Encontraram onze pacientes com heterozigose para metilenotetrahidrofolato redutase mas nenhum com hiperhomocisteinemia, dois pacientes com níveis persistentemente elevados de anticardiolipina, um paciente com heterozigose para fator V de Leiden e nenhum caso de mutação de Janus ⁴⁷.

Apesar de ainda não estar claro o papel que a trombofilia têm na TVPo neonatal, ele parece ser significativo apenas em trombos precoces ou não relacionados a cateteres desta forma não está indicado uma pesquisa extensa de trombofilia nos casos de trombo neonatais relacionados ao cateter.

6.1.5 Outros

Os outros fatores de risco já relacionados a trombose neonatal, mas com um risco relativo menor são: diabetes gestacional, crescimento intrauterino restrito, mãe com trombofilia, pré-eclâmpsia, desidratação, peso ao nascer menor 1250g e hematócrito maior que 55% ^{5,6,17,18}.

7. DIAGNÓSTICO

A TVPo pode se manifestar de forma aguda ou crônica. O quadro crônico se desenvolve com OEHVP, levando a hipertensão portal e suas consequências como hiperesplenismo, varizes de esôfago, síndrome hepatopulmonar entre outras. O quadro agudo pode ser com uma manifestação de isquemia intestinal pela trombose mesentérica ^{2,48}.

É consenso entre os estudos que os casos de TVPo relacionados a cateter umbilical são em sua grande maioria assintomática na fase aguda ^{3,5,6,17}. Os pacientes com manifestações agudas relevantes da TVPo neonatal são raros e se resumem a relatos de caso. Entre os sintomas já descritos estão: ascite, hidrocele, hepatoesplenomegalia e distensão abdominal ^{48,49}. Os outros sinais clínicos já relacionados a TVP são inespecíficos e pouco confiáveis, como: infecção persistente relacionada ao cateter e obstrução do dispositivo ⁵⁰.

Entre as alterações laboratoriais documentadas estão plaquetopenia e alterações em transaminases ^{6,8,51}. Morag *et al* encontraram uma prevalência de plaquetopenia de 19,5% de RN diagnosticados com TVP, porém em 50% desses a plaquetopenia poderia ser secundária a outra causa já que havia comorbidades como sepse e enterocolite necrotizante. A hipótese para a origem da plaquetopenia é que ocorre consumo de plaquetas para a formação do trombo e não secundário a hiperesplenismo como ocorre na fase crônica. Nesse mesmo estudo foi evidenciado que 7% dos pacientes tinham alteração de transaminases sem outra causa aparente ⁸.

O diagnóstico da TVPo aguda devido a CVU é essencialmente realizado através de métodos de imagem, como o US com Doppler, a angiografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM) ^{3,5,6,17}.

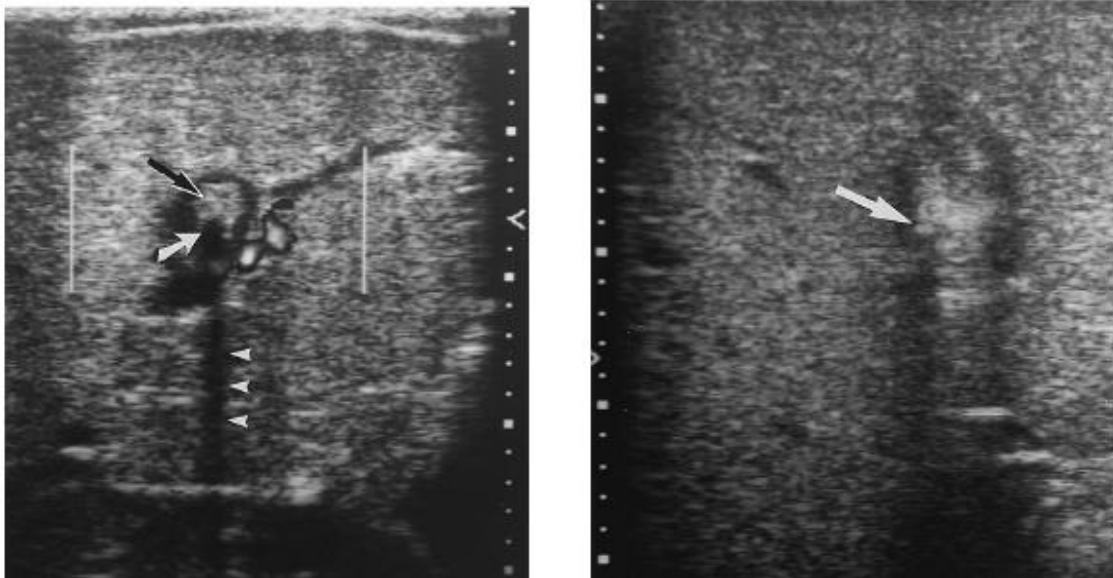
O US com Doppler é o método mais utilizado para o diagnóstico da trombose de veia porta, apesar de ter algumas desvantagens, é operador dependente e apresenta algumas dificuldades técnicas que atrapalham a interpretação do exame como: paciente não cooperativo, presença de gás no intestino e variações anatômicas do sistema portal. As vantagens são: ser menos invasivo, menos traumático para o paciente, disponível a beira da cama e financeiramente mais viável ^{5,6}.

Na avaliação pelo Doppler, é possível diferenciar a circulação do sistema porta da sistêmica. Isso se deve principalmente a 3 motivos: [1] o fluxo contínuo, com pouca ou nenhuma variação durante os batimentos cardíacos ou movimentos respiratórios; [2] uma frequência média e de pico mais baixas do que as das veias sistêmicas e [3] turbulência moderada podendo ser observada no espectro Doppler ou audível como um som de baixa frequência. Após a identificação do sistema porta, pode ser visto a interrupção ou alteração no fluxo sanguíneo devido ao trombo ⁵².

Além dos sinais do Doppler, o US também permite a visualização direta do trombo no interior da veia porta (Figura 8). Outros sinais que são identificados no US quando já existe a transformação cavernomatosa da veia porta são: [1] não identificação da veia porta extra-hepática; [2] região hiperecogênica na região do *porta hepatis*; [3] visualização direta de múltiplas estruturas tubulares no *porta hepatis*; [4] presença de vasos colaterais; [5] dilatação dos vasos próximos à região ocluída ^{1,51,52}.

Ainda não se tem estudos comparando a sensibilidade do US com Doppler com os outros métodos de imagem para diagnóstico de TVPo em RN. Em crianças maiores apresenta alta sensibilidade e especificidade, 94-100% e 90-96% respectivamente ¹.

Figura 8 Trombo da veia porta visualizado no US: à esquerda trombo parcialmente oclusivo da veia porta e a direita trombo totalmente oclusivo.



Reproduzido de: Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee S, Lim MK, Kim HS. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis ? Prospective US evaluation of 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645–50.

Na TC sem contraste, o trombo é visualizado como uma imagem isodensa ou hiperdensa (se ocorrida com menos de 1 mês) aderida ao tecido. Após a injeção do contraste é observado a falha de enchimento, com redução do lúmen do vaso na região ². Apresenta sensibilidades e especificidades semelhantes ao US sem o prejuízo de ser examinador dependente, porém com a grande desvantagem da exposição à radiação, além de ser financeiramente mais caro, é indisponível à beira do leito e a exposição a contraste intravenoso ⁶.

A RNM apresenta sensibilidade e especificidade superiores tanto ao US com Doppler quanto à TC, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 98% bem próximo ao padrão ouro que é a angiografia. Tem como desvantagens a necessidade de sedação e intubação orotraqueal, indisponível à beira do leito, é financeiramente inviável e a exposição a contraste intravenoso ^{2,6,53,54}.

A angiografia esplenoportal é considerada o padrão ouro para detecção de TVPo, porém é um procedimento invasivo que necessita de intubação orotraqueal e sedação, exposição à contraste venoso e não pode ser realizada à beira do leito ^{3,5,22}. Devido ao avanço das outras técnicas diagnósticas já é considerado um método obsoleto em adultos ².

Inicialmente, Morag *et al* propuseram uma classificação para o trombo de porta de acordo com achado ultrassonográfico: grau I para trombos não oclusivos, grau II para trombos oclusivos e grau III para trombos oclusivos associados às anormalidades do parênquima hepático ou trombo oclusivo em mais de um ramo da veia porta. No estudo publicado em 2006, com um tempo de acompanhamento médio de 2,5 meses, foi proposto uma relação entre trombo grau III e desfecho desfavorável: hipertensão portal ou esplenomegalia. Porém ao acompanhar essas crianças por 55 meses em média, foram encontrados 5 casos novos de esplenomegalia, sendo que 3 deles apresentavam trombos grau I inicialmente ^{7,8}.

Do ponto de vista prático o método utilizado para rastreio, diagnóstico e acompanhamento da trombose portal aguda secundária a CVU é o US abdominal com Doppler ⁵⁻⁹.

8. PROFILAXIA DO FENÔMENO TROMBOEMÓLICO

O evento tromboembólico não pode mais ser considerado um evento raro na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, apesar disso poucos são os trabalhos que avaliam sua profilaxia. Ainda não existe um estudo duplo cego placebo controlado para avaliar como evitar esse desfecho ^{3,6}. Entre os dispositivos estudados há mais dados na literatura sobre os cateteres centrais de inserção periférica e do cateterismo umbilical arterial do que do cateterismo umbilical venoso ⁵⁵.

Para a profilaxia já foi tentado o uso de heparina em diferentes doses e esquemas, porém nenhuma delas com sucesso em reduzir as taxas de eventos tromboembólicos. A heparina é um anticoagulante produzido sob duas formas utilizadas em pediatria: a não fracionada (HNF) e a de baixo peso molecular (HBPM).

A HNF tem efeitos complexos sobre o mecanismo de coagulação, sobre os vasos sanguíneos, além de efeitos antiplaquetários. Ela inibe o fator Xa e a trombina e aumenta a afinidade da antitrombina III pelo fator IIa. Ela se liga de modo variável as proteínas plasmáticas, as células endoteliais e aos macrófagos ⁵⁶.

A HBPM são frações da HNF produzidas pela despolimerização controlada de suas cadeias de polissacarídeos, também atua através do aumento da afinidade da antitrombina III e pela inibição do fator Xa. Porém se liga menos às proteínas plasmáticas e às células endoteliais por isso possui uma biodisponibilidade e metabolismo mais previsível. É a heparina mais utilizada para profilaxia de evento tromboembólico⁵⁶.

Sobre o cateter umbilical arterial, uma revisão da Cochrane de 2000, mostrou benefício no uso de HNF contínuo na dose de 0,25 – 1,0 UI/mL com objetivo de evitar oclusão do dispositivo. Não foi observado diferença nas taxas de tromboembolismo, porém não é recomendado a utilização de heparina em *bolus*. Essa revisão se baseou principalmente em cinco trabalhos randomizados ⁵⁷.

Em 2008, a Cochrane fez uma revisão sobre o uso de heparina contínuo em cateter central de inserção periférica e não foi evidenciado benefício na profilaxia de tromboembolismo. Porém mostrou uma redução na taxa de oclusão do dispositivo com nenhum óbito devido a fenômenos hemorrágicos. Com isso, concluiu-se que utilizar HNF contínua na dose de 0,5IU/Kg/h aumenta o tempo útil do cateter, mas não tem impacto na prevenção de tromboembolismo ⁵⁸.

Em 2012 uma publicação mais recente do “*American College of Chest Physicians*” foi lançada. Ela faz a orientação de que para RN com dispositivos de acesso venoso central, excluindo CVU, seja mantida a patência com heparina não fracionada na dose de 0,5UI/Kg/h com um grau de evidência 1 A ou com trombólise local intermitente com grau de evidência 2 C. Os níveis de evidência da publicação são de acordo com “*Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Working Group*” ⁵⁵.

Em relação ao CVU ainda não existe uma recomendação sobre a utilização ou não da heparina. Se for possível uma extrapolação dos resultados achados para cateter central de inserção periférica e cateter umbilical arterial, dificilmente seria recomendado sua utilização, visto que, essa via de acesso venoso é considerada temporária e deve ter duração máxima de 5 dias.⁵⁹

Nas revisões publicadas que abordam o tema, a orientação é para que não seja feita a heparinização ^{3,6}. Os estudos disponíveis sobre CVU com informação sobre a

heparinização são escassos e não parecem demonstrar benefício algum da anticoagulação profilática ⁶⁰.

Butler-O'Hara *et al* relataram uma incidência de 5,9% de trombose relacionada ao CVU em pacientes com menos de 1250g, sendo que em todos os casos o trombo estava aderido ao cateter. Os pacientes estavam em uso de heparina na dose de 1,0UI/mL na nutrição parenteral total se peso maior que 1000g e 0,5UI/mL se menor que 1000g. A HNF era adicionada à nutrição parenteral ⁶⁰.

Em resumo ainda não há indicação de uso de heparina contínua no cateterismo umbilical venoso para prevenção de fenômeno tromboembólico. Em PICC e cateter umbilical arterial está indicado o uso de heparina para prolongar o tempo de patência do dispositivo ^{3,4,6,55-58}.

Outro mecanismo tentado para evitar a ocorrência de tromboembolismo é o uso de filtro na linha intravenosa. Van Lingen *et al*, em 2006, documentaram uma redução de 65% em complicações do CVU ou PICC como trombose, sepse e enterocolite necrotizante com o uso de filtros na linha intravenosa ⁶¹. Porém, esses achados promissores não foram reproduzidos por outros estudos.

Em uma revisão sobre o tema publicado em 2015 pela Cochrane, que englobou 4 estudos com um total de 704 recém-nascidos, não encontrou diferença estatística entre o uso ou não de filtros na linha intravenosa para os seguintes desfechos: mortalidade, septicemia suspeita ou comprovada, flebite local, trombo, enterocolite necrotizante, duração de patência do dispositivo, tempo de permanência no hospital, números de cateteres inseridos e custos financeiros. Porém, fez a ressalva que os estudos em que se baseia a recomendação tem de qualidade baixa a muito baixa. Em conclusão afirma que são necessários mais estudos para recomendar a utilização de filtros na linha intravenosa ⁶².

9. TRATAMENTO

O papel da anticoagulação na trombose neonatal e principalmente da trombose da veia porta ainda não é claro. Pois uma grande quantidade dos casos se resolvem espontaneamente e outros levam apenas à atrofia do lobo hepático esquerdo com

quadro assintomático. A anticoagulação ou a trombólise só seriam benéficas se levassem a uma redução da porcentagem dos pacientes que evoluem para obstrução extra-hepática da veia porta ^{3,6,17}.

É consenso entre as diferentes revisões sobre o tema, que as trombozes neonatais devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar. Além dos pediatras e neonatologistas da unidade de tratamento intensivo neonatal, tenha também um cirurgião pediátrico e hematologista pediátrico experiente, ou quando não for possível, que a equipe conte com hematologista de adultos com suporte mesmo que a distância de um hematologista pediátrico. O serviço ainda deve ser equipado com laboratório adequado, equipe de radiologia e banco de sangue ^{17,55}.

O primeiro passo após a identificação do trombo é decidir se o benefício da intervenção é maior que os riscos. Morag *et al* em um estudo retrospectivo não identificaram nenhum benefício entre o grupo que recebeu anticoagulação e o grupo que não recebeu, porém, os esquemas de tratamento não foram uniformes e os grupos não eram equivalentes, sendo que o grupo que recebeu intervenção o trombo era oclusivo em mais de um ramo do sistema porta ou após cirurgia cardíaca ⁸. Os estudos com grandes amostras são observacionais e não permitem chegar a uma conclusão do benefício do tratamento e nem qual esquema de tratamento utilizar ^{24,25,26,28}.

Em 2012 foi publicado a nona edição das recomendações do “*American College of Chest Physicians*” para anticoagulação em recém-nascidos e crianças. Porém as recomendações são baseadas basicamente em extrapolação de princípios da terapia em adultos, relatos de caso, estudos observacionais e experiência da prática clínica ⁵⁵.

A recomendação é que após feito o diagnóstico de trombose relacionado ao cateter venoso umbilical seja realizado 3-5 dias de anticoagulação seguido pela remoção do cateter, o objetivo dessa intervenção é evitar que ocorra tromboembolismo ao se remover o dispositivo com um trombo aderido. Caso a trombose seja observada apenas após a remoção do dispositivo, os casos assintomáticos podem ser acompanhados com suporte clínico e acompanhamento radiológico ou com anticoagulação. Nos casos em que não foi iniciado anticoagulação e ocorre extensão do trombo, a anticoagulação deve ser considerada. Caso seja

decidido pela anticoagulação, ela deve ser realizada com HNF seguido por HBPM ou HBPM mantida por 6 semanas a 3 meses ⁵⁵.

A trombólise deve ser realizada apenas em casos de trombose de grandes vasos com comprometimento de órgãos ou membros, ou seja, a não ser que o trombo se estenda aos vasos adjacentes, veia cava inferior, veias renais ou átrio direito com sintomas, o risco da trombólise é maior que o benefício. A trombólise deve ser realizada com ativador do plasminogênio tecidual (tPA), porém com administração prévia de plasminogênio ⁵⁵. Ambas as recomendações têm nível de evidência 2C de acordo com “*Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Working Group*”.

Importante salientar que a conduta frente a TVP deva ser individualizada levando-se em consideração os riscos de sangramento, condição clínica do paciente e possível benefício do tratamento ⁵⁵. O uso da heparina e do tPA não são isentos de riscos, os maiores são hemorragia maciça e sangramento em sistema nervoso central, com porcentagens diferentes para HBPM, HNF e tPA ^{6,17,55}.

Os sangramentos não são os únicos efeitos colaterais possíveis. Trombocitopenia induzido por heparina acompanhado por um estado pró-trombótico é um evento adverso imunomediado que ocorre nos pacientes submetidos a heparinização por mais de 5 dias. Na unidade de cuidados intensivos pediátricos Schmugge *et al*, encontrou uma incidência de 1,5-2,3% ^{63,64}. Em recém-nascidos esse risco é aparentemente menor, Klenner *et al* acompanharam 108 RN com uso de heparina contínua e não encontraram nenhum caso de trombocitopenia induzida por heparina ⁶⁵.

O uso prolongado da HNF está associado a osteopenia e osteoporose em adultos. Em pediatria, há apenas relatos de caso que constata esse efeito colateral. Devido à forte evidência existente dessa relação, não se deve utilizar a HNF por períodos prolongados em RN e crianças ⁶⁴. Caso seja optado pelo tratamento, checar as contraindicações absolutas e relativas ao uso de heparinas em RN. (Quadro 3)

Quadro 3 Contraindicações a anticoagulação e trombólise

<p>Contraindicações absolutas e relativas para iniciar anticoagulação ou trombólise em recém-nascidos.</p>

Absolutas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirurgia em sistema nervoso central ou isquemia (incluído isquemia perinatal) nos últimos 10 dias 2. Sangramento ativo 3. Procedimentos invasivos em 3 dias ou menos 4. Convulsões há menos de 48 horas
Relativas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Plaquetas menor que 50.000/mm³ ou 100.000/mm³ para pacientes críticos 2. Concentração de fibrinogênio <100mg/dL 3. RNI>2 4. Deficiência de coagulação severa 5. Hipertensão

Adaptado de: Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol . 2015;42(3):651–73.

A medicação mais utilizada para anticoagulação é HBPM seguida pela HNF. Os cumarínicos não são utilizados na trombose neonatal devido à dificuldade na monitorização da dose, da administração por não ser comercializado em solução, pelo fato de que as fórmulas infantis são ricas em vitamina K e que todos os fatores dependes de vitamina K estão reduzidos no período neonatal ^{6,55}.

9.1 Heparina de baixo peso molecular

É o anticoagulante mais utilizado em pediatria, com a enoxaparina sendo a medicação mais empregada. Isso se deve ao fato que as HBPM apresentam maior inibição do fator Xa e IIa, menos complicações hemorrágicas, maior meia vida e farmacocinética e farmacodinâmica mais conhecidas ^{6,17,66,67}.

A taxa de hemorragia significativa em menores de 3 meses devido a enoxaparina é de 3% ⁶. Quando comparado a crianças maiores, recém-nascidos necessitam de doses maiores de HBPM para atingir uma anticoagulação terapêutica, isto se deve aos níveis mais baixos de antitrombina e um clearance maior da heparina ^{17,55}.

A dose inicial indicada é de 1,5mg/Kg a cada doze horas ⁵⁵. Estudos mais recentes indicam que uma dose maior seria necessária, sendo a dose de 1,7mg/Kg para RN termo e 2,0 mg/Kg para RN prematuro. Porém, mais estudos ainda são necessários para fazer essa recomendação ^{3,67,68}.

A monitorização deve ser feita com a atividade de anti-Xa, o exame deve ser colhido 4-6 horas após a injeção subcutânea, devendo ser mantido entre 0,5 a 1 UI/mL ⁵⁵. A enoxaparina deve ser suspensa 24 horas antes de qualquer procedimento invasivo, especialmente punção lombar ⁶⁹.

Quadro 4 Ajuste de Enoxaparina conforme a atividade de anti-Xa

Valor de Anti-FXa UI/mL	Tempo para retardar a próxima dose	Mudança na dose	Próxima aferição da atividade de FXa
<0,35	-	+25%	4 horas após próxima dose
0,35-0,49	-	+10%	4 horas após próxima dose
0,5-1,0	-	-	Após 24 horas e depois de 7/7 dias
1,1-1,5	-	-20%	Antes da próxima dose
1,6-2,0	3 horas	-30%	Antes da próxima dose
>2,0	Até atividade anti-Xa = 0,5UI/mL	-40%	Antes da próxima dose

Adaptado de: Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A Practical Approach to the Use of Low Molecular Weight Heparins in VTE Treatment and Prophylaxis in Children and Newborns. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014;18(August):1–10.

9.2 Heparina não fracionada

A HNF apesar de ser pouco utilizada no contexto da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais tem algumas vantagens em relação a HBPM. Tem meia vida curta, o que pode ser benéfico em pacientes críticos que apresentam quadro clínico instável permitindo um maior controle de acordo com a condição clínica e seu efeito pode ser completamente revertido com protamina se necessário ⁵⁵.

Apresenta taxa de hemorragia e de trombocitopenia induzida por heparina superiores à da HBPM. O diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina deve ser suspeitado quando houver uma queda de 50% no valor das plaquetas ou se houver uma plaquetopenia (70.000 – 100.000) persistente 5 a 10 dias após a primeira exposição a heparina. Ao contrário da HBPM necessita de acesso venoso por ser uma droga de infusão contínua ^{17,55}.

A HNF deve ser iniciada com um bolus de 75-100 UI/Kg e depois mantido em infusão contínua na velocidade de 28UI/Kg/hora. A monitorização da dose deve ser feita com atividade de anti-Xa. E em neonatos ao contrário de adultos a correlação entre a atividade de anti-Xa e o tempo de tromboplastina parcial ativado não é fidedigna, sendo indicado manter essa atividade entre 0,35-0,7 UI/mL. Ela deve ser dosada 4 horas após a dose de ataque e 4 horas após a modificação da dose contínua ⁵⁵. Antes do início da terapia deve ser feito um hemograma completo, atividade de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado e fibrinogênio. As plaquetas e o fibrinogênio devem ser repetidos diariamente nos primeiros 3 dias e então pelo menos 2 vezes por semana após atingir a dose terapêutica ¹⁷.

Caso o paciente apresente sangramento ativo deve-se interromper a infusão de heparina e caso, seja necessário, aplicar sulfato de protamina conforme a quantidade de heparina utilizada (Quadro 5). Deve ser diluída à 10mg/mL, não sendo infundida a mais de 5mg/minuto ⁵⁵.

Quadro 5 Dose de protamina de acordo com quantidade de heparina infundida

Tempo desde a última dose de heparina (min)	Dose de protamina
<30	1,0mg/100 unidade de heparina recebida
30-60	0,5-0,75 mg/100 unidade de heparina recebida
60-120	0,375-0,5mg/100 unidade de heparina recebida
>120	0,25-0,375 mg/100 unidade de heparina recebida

Adaptado de: Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 SUPPL.)

Devido ao risco de osteoporose e osteopenia não deve ser utilizada por tempo prolongado. Caso seja indicado seu uso no início da terapia, deve ser substituída por HBPM após 30 dias no máximo. A anticoagulação deve ser mantida por um tempo total de 6 semanas a 3 meses ⁵⁵.

9.3 Ativador tissular do plasminogênio recombinante (rTPA)

O rTPA é o principal trombolítico utilizado em neonatologia. Em RN o plasminogênio tem concentrações de cerca de 50% do adulto, por isso se for feita administração de rTPA é recomendada a transfusão de plasma antes ^{17,55}. As indicações para o uso de rTPA são apenas em trombos que ameaçam a vida ou que comprometem pelo menos um membro ou órgão ^{17,55}.

Ainda não há consenso sobre a partir de qual idade gestacional seria permitido o uso do trombolítico. Inicialmente a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia contraindicava o uso em pacientes com menos de 32 semanas ⁷⁰. Porém existem relatos de caso de pacientes mais jovens que receberam o tratamento de trombose venosa com sucesso terapêutico ⁵⁵. Além das contraindicações clássicas à anticoagulação (Quadro 3) pacientes com sepse não devem receber rTPA ⁷⁰.

A dose a ser utilizada é de 0,5mg/Kg/h por 6 horas, deve ser feita monitorização do fibrinogênio com menor concentração tolerada de 1g/L. O tempo de tromboplastina parcial ativado não deve ser utilizado para o controle da dose e é recomendado manter as plaquetas acima de 100.000/mm³ ⁵⁵. É indicado a administração de HNF em baixas doses (10UI/Kg/hora) concomitante ao uso de rTPA e deve ser mantida nessa dose por 48 horas seguido de heparinização plena ⁵⁵.

A terapia trombolítica está associada a altos índices de complicações. Sangramentos pequenos ocorrem em cerca de 22% dos casos, hemorragia com necessidade de transfusão em 15% e óbito secundário a hemorragia em 1,25% dos casos ⁷¹. Devido a esses grandes riscos, é indicado um extenso diálogo com a família, explicando os possíveis benefícios e riscos e tomar uma decisão conjunta sobre o uso do rTPA ¹⁷.

Caso ocorra um sangramento menor é indicado apenas pressão sobre o local, mas em casos de hemorragia maciça está indicado a interrupção da infusão associado à administração de crioprecipitado na dose de 5-10mL/Kg ⁵⁵.

Quadro 6 Monitorização da terapia trombolítica em neonatos

Imagem da trombose	Antes do início da terapia e a cada 12-24 horas após.
Fibrinogênio	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24horas
Plaquetas	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24horas
Imagem do SNC	Antes do início do tratamento e diariamente após
Coagulograma	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24horas
Plasminogênio	Antes do início do tratamento e a cada 12-24 horas.

Adaptado de: Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol . 2015;42(3):651–73.

10. PROGNÓSTICO

Após o diagnóstico de TVPo são reportados 3 principais desfechos: recanalização do vaso com desaparecimento do trombo, atrofia do lobo hepático esquerdo e obstrução extra-hepática da veia porta com hipertensão portal ^{3,6,17}. Porém, essas não são as únicas complicações possíveis.

A trombose no *sinus portal* pode levar a necrose do fígado como observado em um estudo com autópsias ⁷². Também é possível evoluir com acidente vascular cerebral isquêmico secundário tromboembolismo originado de TVPo em recém-nascidos com provável passagem através do forame oval e naqueles com shunts intracardíacos ^{73,74}, hematoma hepático associado a TVPo ⁶ e diátese hemorrágica maciça, com ascite hemorrágica e sangramento pulmonar seguido de óbito associado a trombose de vários ramos da veia porta com necrose hepática difusa confirmado pós morte ⁷⁵.

Mas em geral o prognóstico da TVPo neonatal é bom, com resolução espontânea acontecendo de 50-100% dos casos dependendo dos estudos ^{7,8,30,31,32,34,51}.

Quatro estudos reportaram uma resolução de 100% dos casos de TVPo nos pacientes que sobreviveram após o período neonatal ^{30,32,34,51}. No primeiro havia um paciente com um trombo semi oclusivo com resolução observado em exame após 6 meses ³⁰. No segundo foram 5 casos de trombos oclusivos no ramo esquerdo da veia porta com resolução de 3 casos após 3 a 6 semanas (2 óbitos antes do segundo US)³⁴. No terceiro houveram 2 óbitos em pacientes com trombo no ramo direito da veia porta e 6 casos de recanalização completa de trombos semi oclusivos no ramo esquerdo da veia porta em 2 a 4 semanas⁵¹. No último foram relatados 17 casos de TVP com acompanhamento de 13 pacientes, todos com resolução completa ³².

Esses achados não se confirmam em outros estudos, Kim *et al*/relataram índice de resolução espontânea de 50% no acompanhamento, com média de 10 dias (2-73 dias) para a recanalização. Todos os trombos estavam no ramo esquerdo da veia porta e dentre os que não resolveram, 4 pacientes que tiveram acompanhamento mais longo de 16-73 dias já começaram a apresentar sinais de atrofia de lobo esquerdo.

Trombo totalmente oclusivo foi observado como fator de risco para não recanalização, porém sem significado estatístico ³¹.

Estudos de Morag publicados em 2006 e 2010 contendo a análise retrospectiva de 133 casos de TVP no período neonatal em dois momentos distintos observaram inicialmente 73% de resolução com 27% de desfechos desfavoráveis (atrofia de lobo esquerdo responsável por 83% e hipertensão porta por 17%), o tempo para recanalização médio foi de 63 dias (2-626 dias) ⁸. No segundo momento conseguiram obter dados de 70 desses 133 pacientes iniciais e encontraram hipertensão portal associado a atrofia de lobo esquerdo em 2, atrofia de lobo esquerdo isolado em 16, esplenomegalia sem hipertensão portal isolada em 3 e esplenomegalia com atrofia de lobo esquerdo em 2. No estudo foi considerado como hipertensão portal a identificação de vasos colaterais porto sistêmicos. Todos pacientes com atrofia do lobo esquerdo isolada eram hígidos, sem alterações clínicas ou laboratoriais ⁷.

No estudo de 2006, foi levantada a hipótese de que trombos não oclusivos estariam associados a melhor prognóstico. Isso não foi observado no acompanhamento mais prolongado dos pacientes, pois dos cinco pacientes com esplenomegalia, três tinham trombo semi oclusivo no período neonatal. Não sendo possível confirmar a hipótese ⁷.

Maamouri *et al* encontraram um caso de obstrução extra-hepática da veia porta com evidências de hipertensão portal entre 38 crianças com história de cateterismo umbilical. O US foi realizado quando os pacientes tinham 30 meses. Como não há dados sobre o período neonatal não é possível estimar quantos casos de TVPo haviam no período neonatal no grupo estudado ⁴⁰.

Farahmand *et al* documentaram dois casos de pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta e hipertensão portal secundário a CVU. Um dos casos já apresentava varizes esofagianas e gástricas com dois anos e o outro com esplenomegalia aos 18 meses ³⁸.

A atrofia do lobo esquerdo inicialmente considerado uma variação da normalidade por Guimarães *et al* ³⁷ pode ser também uma complicação da TVPo no período neonatal restrita ao ramo esquerdo da veia porta. Quando isolada não parece acarretar repercussões clínicas nos pacientes. Não devendo, portanto, ser considerado como desfecho desfavorável ^{6,7,40}.

Podemos concluir que não é comum a TVP no período neonatal evoluir com hipertensão portal. Isso provavelmente é devido ao alto índice de recanalização encontrado e ao fato de que a maioria dos trombos se situam no ramo esquerdo da veia porta, que sem propagação para o ramo direito ou principal não desenvolve HP ⁶.

Caso ocorra a transformação cavernomatosa da veia porta com subsequente HP, as consequências podem ser catastróficas. Entre elas destaca-se o desenvolvimento de varizes de esôfago, gástricas ou de reto além de hiperesplenismo, retardo de crescimento, ascite, anemia e síndrome hepatopulmonar ^{1,2,9}.

É estimado que 90 a 95% dos pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta apresentam varizes de esôfago. Cerca de 70% apresentarão pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta com uma taxa de mortalidade de 2-5% devido ao rompimento das varizes. O primeiro episódio de sangramento habitualmente ocorre durante a primeira década de vida ^{1,2,9}.

As varizes anorretais atingem uma prevalência de 80 a 90%, seu sangramento é mais raro, porém pode levar a hemorragia maciça. Esplenomegalia é praticamente universal nesses pacientes, podendo ser assintomática ou se manifestar com dor abdominal ou hiperesplenismo. O retardo de crescimento se manifesta em até 50% dos pacientes. Ascite e encefalopatia são incomuns e geralmente transitórias desencadeadas por sangramento gastrointestinal ^{1,2,9}.

Devido ao risco dessas complicações graves é indicado a monitorização rigorosa da trombose de veia porta neonatal para acompanhamento de sua evolução. Caso evolua para HP seria possível intervenção precoce. Essa intervenção pode ser com realização de profilaxia do sangramento digestivo por meio de procedimento endoscópico ou cirúrgico, terapia nutricional e suporte psicológico ao paciente e familiares ^{1,2,9}.

11. CONCLUSÃO

O período neonatal é o de maior risco para fenômeno tromboembólico durante toda a infância. A trombose de veia porta após o cateterismo umbilical é uma complicação bem mais comum do que se supunha anteriormente. Ainda não se sabe ao certo todos os fatores que influenciam sua formação, a sepse e o longo tempo de permanência do cateter são os fatores mais estudados. A profilaxia com heparina não parece reduzir a incidência dessa complicação, são necessários mais estudos para descobrir como evitar a formação do trombo.

A maioria dos casos evoluem para regressão ou atrofia do lobo hepático esquerdo, porém uma porcentagem desses pacientes irá evoluir para OEHVP com hipertensão portal e todas as suas consequências. É fundamental a elaboração de estudos para descobrir quais são os fatores que influenciam essa evolução desfavorável. Devido ao grande risco de efeitos colaterais com o tratamento com anticoagulantes ou trombolíticos é imprescindível que se obtenha mais evidências sobre a eficácia da anticoagulação no prognóstico.

O diagnóstico precoce com acompanhamento multidisciplinar por pediatra, gastroenterologista pediátrico, psicologia e nutrição pode ter impacto significativo nessas crianças. Essa repercussão pode ser na sobrevida, qualidade de vida, crescimento e estado nutricional seja com profilaxia de hemorragia digestiva ou com orientações dietéticas e acompanhamento psicológico. Devido aos benefícios do diagnóstico precoce, um sistema de triagem dos pacientes de risco é necessário.

12. SUGESTÃO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Propõe-se um protocolo de pesquisa para maior compreensão da trombose de veia porta secundário a CVU baseado nas evidências mais recentes disponíveis no banco de dados estudado.

O rastreio de TVP deve ocorrer em todo RN com CVU e pelo menos 1 fator de risco para evento tromboembólico: sepse mesmo que presumida, CVU por mais de 6 dias, desidratação, hematócrito maior que 55%, diabetes gestacional,

crescimento intrauterino restrito, mãe com trombofilia, pré-eclâmpsia e peso ao nascer <1250g.

O rastreio deve ser realizado com US com doppler um dia antes da retirada do CVU. Se não houver trombo associado ao cateter não é necessário mais nenhuma terapia ou exame de imagem. Se houver trombo na veia porta é indicada heparinização com HBPM na dose de 1,5mg/Kg por 3 dias seguido da retirada do CVU e suspensão da heparinização. Antes de iniciar HBPM avaliar contraindicações a anticoagulação. (Quadro 3)

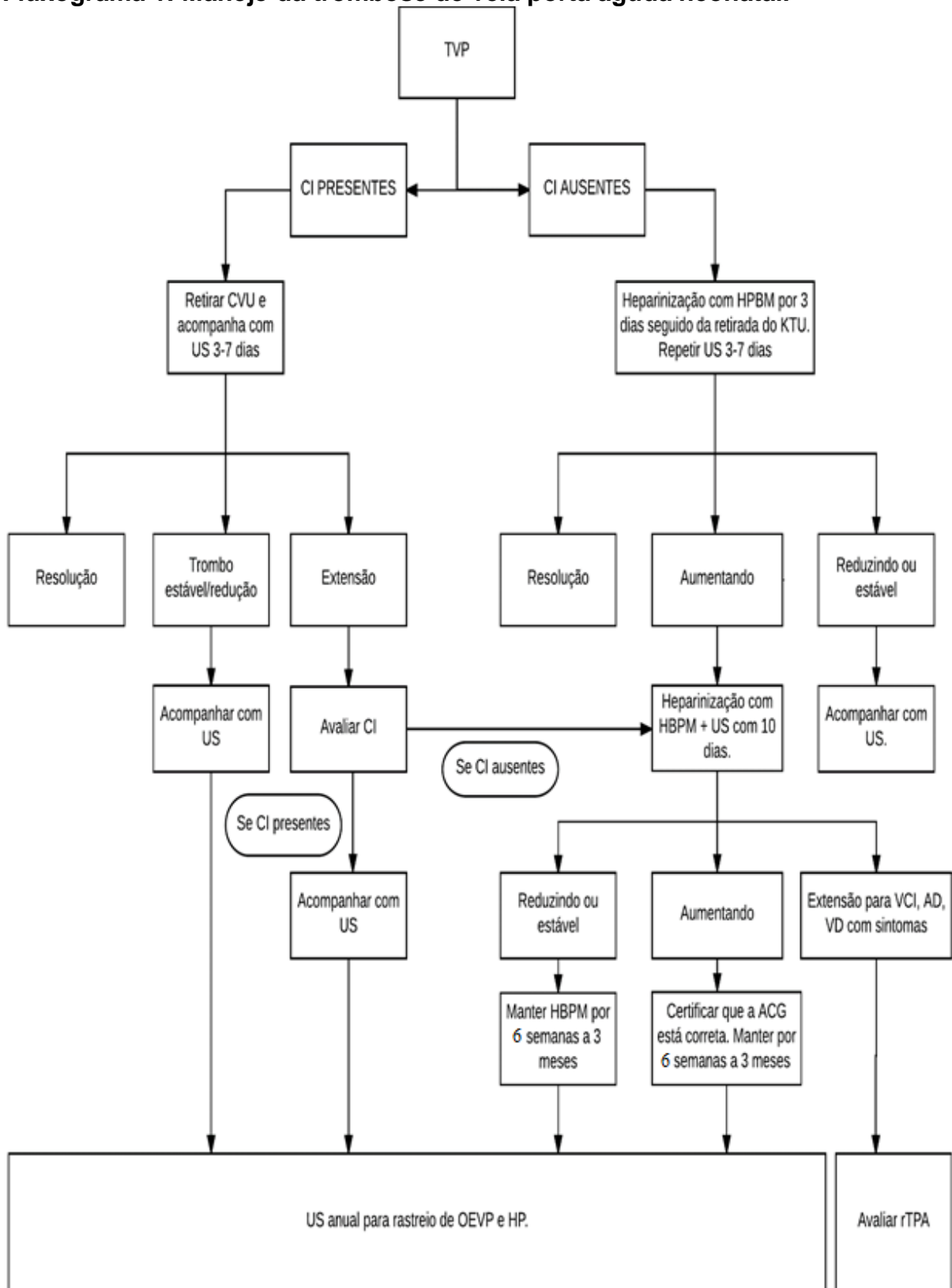
O exame de imagem deve ser repetido a cada 3-7 dias para acompanhamento. Se o trombo estiver no ramo esquerdo da veia porta, estiver estável ou reduzindo de tamanho é indicado apenas o acompanhamento clínico.

Caso o trombo esteja aumentando ou com propagação para o ramo direito ou comum da veia porta está indicado o início de HBPM ou HNF, em paciente crítico, nas doses de 1,5mg/Kg e 75-100UI/Kg de dose de ataque e manutenção com 28UI/Kg/h. No caso do uso inicial da HNF ela deve ser substituída pela HBPM no prazo máximo de 30 dias.

A monitorização do tratamento deve ser realizada com a atividade anti-FXa. O nível terapêutico é entre 0,5 a 1 unidade/mL. A heparinização deve ser mantida por um período mínimo de 6 semanas e um máximo de 3 meses.

Caso haja propagação do trombo para veia cava inferior, átrio direito ou ventrículo direito com repercussão clínica avaliar possibilidade de trombólise com rtPA com transfusão prévia de plasma e uso concomitante de HNF. Manter US seriados para acompanhamento do trombo até seu desfecho.

Fluxograma 1: Manejo da trombose de veia porta aguda neonatal.



TVP: trombose de veia porta; **CI:** contra indicações a anticoagulação; **CVU:** cateter venoso umbilical; **US:** ultrassom com doppler; **ACG:** anticoagulação; **HBPM:** heparina de baixo peso molecular; **VCI:** veia cava inferior; **AD:** átrio direito; **VD:** ventrículo direito; **rTPA:** ativador tissular do plasminogênio recombinante; **OEVP:** obstrução extra-hepática da veia porta; **HP:** Hipertensão portal

Referências Bibliográficas:

1. Schettino GCM, Fagundes EDT, Roquete ML V, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* . 2006;82:171–8.
2. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(1):22–40.
3. Park CK, Paes B a, Nagel K, Chan AK, Murthy P. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul fibrinolysis*. 2014;25(2):97–106.
4. Veldman A, Nold MF, Behnke IM. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337–48.
5. Rajagopal R, Cheah F-C, Monagle P. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* . 2015;21(1):50–6.
6. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(6):329–39.
7. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(6):356–60.
8. Morag I, Epelman E DA. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *J Pediatr*. 2006;148(6):735–9.
9. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duch M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368–80.
10. Moore KL, Persaud TVN. O Sistema Cardiovascular. In: Moore KL, Persaud TVN, *Embriologia Clínica*; 8ed. Rio de Janeiro : Elsevier; 2008. p.289-341
11. Sadler, TW. Sistema Cardiovascular. In: Sadler TW, *Langman Embriologia Médica* ; 12ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2013. p.141-173
12. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.
13. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145:1310-2.
14. Franco, RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 229-237, jul./dez. 2001.

15. Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416–421
16. Scott JP, Raffini L J. Hemostasis. In Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JSt, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th ed. Philadelphia. Elsevier 2016: 2379-81
17. Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):651–73.
18. Saxonhouse MA. Management of Neonatal Thrombosis. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):191–208.
19. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;169(January):324–32.
20. Scott JP, Raffini L J, Montgomery RP. Clinical and Laboratory Evaluation of Hemostasis. In Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JSt, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th ed. Philadelphia. Elsevier 2016: 2381-84
21. Oski FA, Allen DM, Diamond L. Portal Hypertension-a complication umbilical vein catheterization. *Pediatrics.* 1963;31(297):297–302.
22. Kamper J; JP; EM; NM; Umbilical vein catheterization and portal hypertension. *Acta Paediatr Scandinava [Internet].* 1976;65(4):499–504.
23. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr.* 1983;103:696-702
24. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96(5 Pt 1):939–43.
25. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(3):F163-7.
26. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139(5):676–81.
27. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: A nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663–9.
28. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60–66e1.

29. Yadav, S ; Dutta, AK ; Sarin S. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead portal vein thrombosis? A prospective, clinical and sonographic evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(4):392–6.
30. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr [Internet].* 1997;131(5):760–762.
31. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee S, Lim MK, Kim HS. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis ? Prospective US evaluation of 100 neonates. *Radiology.* 2001;219(3):645–50.
32. Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(6):283–4
33. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol* 2007; 27: 490–495.
34. Gharehbaghi MM, Nemati M, Hosseinpour SS, Taei R, Ghargharechi R. Umbilical vascular catheter associated portal vein thrombosis detected by ultrasound. *Indian J Pediatr.* 2011;78(2):161–4.
35. Nemati M, Gharehbaghi MM, et al. Vein thrombosis associated with umbilical vascular catheters with color doppler. *Journal of Biological Sciences,* 2013;13 (8): 722-26
36. Chandrashekhar C, Krishnegowda S, Vm V, Bhaktavatsala HR. Portal vein thrombosis following umbilical vein catheterization in neonates. 2015;2(4):174–6.
37. Guimaraes H, Castelo L, Guimaraes J, Cardoso A, d'Orey C, Mateus M, et al. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? *Eur J Pediatr.* 1998;157(6):461–3.
38. Farahmand F, Kiani MA, Alizadeh H, Mahdizadeh M, Behjati M, Khatami SF, et al. Prevalence of Portal Vein Thrombosis Following Umbilical Catheterization in Neonatal Period. *Iran J Neonatol.* 2012;3(2):51–5.
39. Maamouri G, Sayedi SJ, Davachi B, Kiani MA. The Prevalence of Portal Vein Thrombosis in Children under 3 Years Old with History of Neonatal Umbilical Vein Catheterization in the Neonatal Intensive Care Unit. 2016;4(33):3415–9.
40. Saracco P, Vitale P, Scolfaro C, Pollio B, Pagliarino M, Timeus F. The coagulopathy in sepsis: Significance and implications for treatment. *Pediatr Rep.* 2011;3(4):119–21.

41. Hermans PW, Hibberd ML, Booy R, et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999;354:556-60.
42. Pacifico L, Panero A, Colarizi P, Matrunola M, Simonetti AF, Chiesa C. Neonatal *Candida albicans* septic thrombosis of the portal vein followed by cavernous transformation of the vessel. *J Clin Microbiol.* 2004;42(9):4379–82.
43. Arnts IJJ, Bullens LM, Groenewoud JMM, Liem KD. Comparison of complication rates between umbilical and peripherally inserted central venous catheters in newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* . 2014;43(2):205–15.
44. Helwig H. Umbilical artery catheterization: hyperosmolar solutions as cause of thrombosis. *Pediatrics* 1973;51: 585-6.
45. Klaassen ILM, Van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood.* 2015;125(7):1073–7.
46. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: Role of prothrombotic risk factors - A multicentre case-control study. *Br J Haematol.* 2000;111(2):534–9.
47. Ferri PM, Rodrigues Ferreira A, Fagundes EDT, Xavier SG, Dias Ribeiro D, Fernandes AP, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):599–604.
48. Distefano G, Rodono A, Cilauro S, Saporito A, Pennisi F, Smilari P, et al. Fibrinolytic treatment of portal vein thrombosis after umbilical catheterization using systemic urokinase. *Pediatr Int.* 2000;42(February 1999):82–4.
49. Rehan VK, Cronin CMG, Bowman JM. Neonatal portal vein thrombosis successfully treated by regional streptokinase infusion. *Eur J Pediatr.* 1994;153(6):456–9.
50. Saxonhouse M, Burchfield D. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol.* 2009;29(10):467–78.
51. Stringer D, Krysl J, Manson D, Babuak C, Daneman A, Liu R. The value of Doppler sonography in the detection of major vessel thrombosis in the neonatal abdomen. *Pediatr Radiology.* 1990;21:30–3.
52. Weltin G, Taylor KJ, Carter AR, Taylor CR. Duplex Doppler: identification of cavernous transformation of the portal vein. *Am J Roentgenol* 1985;144:999e10

53. Zirinsky K, Markisz JA, Rubenstein WA, Cahill PT, Knowles RJR, Auh YH, et al. MR imaging of portal venous thrombosis: Correlation with CT and sonography. *Am J Roentgenol.* 1987;150(2):283–8.
54. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg.* 1993;18(5):734–41.
55. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.).
56. Staico R, Vaz V, Cesar F, Feres F, Abizaid A, Mattos L, et al. Heparina Não-Fracionada e de Baixo Peso Molecular: equivalência ou superioridade na intervenção coronária percutânea. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2004;12(3):138–45.
57. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev;* 2000. CD000507.
58. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev;* 2008. CD002772.
59. Neto T, Henriques G, Horta A, Casella P, Ventura R. Colocação e Manutenção de Cateteres Venosos Centrais no Recém-Nascido. In: Valido Am, Guimarães H, Amaral JMV, Januário L, Carrapato R, Tomé T, Martins V, Consensos Nacionais em Neonatologia. Coimbra : Sociedade Portuguesa de Pediatria ; 2004. p. 199-205
60. Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, Mcdermott MP, Digrazio W. A Randomized Trial Comparing Long-term and Short-term Use of Umbilical Venous Catheters in 1251 Grams. *Pediatrics.* 2011;118(1):e25-35.
61. Van Lingen R a, Baerts W, Marquering a CM, Ruijs GJHM. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr.* 2004;93:658–62.
62. Foster JP, Richards R, Showell MG, Jones LJ. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Ver;* 2015 CD005248
63. Schmutz M, Risch L, Huber AR, Benn A, Fischer JE. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics.* 2002;109(1):E10

64. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Monagle P. Unfractionated heparin therapy in infants and children. *Pediatrics* . 2009;123(3):e510–8.
65. Klenner AF, Fusch C, Rakow A, Kadow I, Beyersdorff E, Eichler P, et al. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: A placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(6):741–5.
66. Chan AKC, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* . 2012;2012(1):439–43.
67. Young G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(6):349–54.
68. Chander A, Nagel K, Wiernikowski J, Paes B, Chan AK. Evaluation of the Use of Low-Molecular-Weight Heparin in Neonates: A Retrospective, Single-Center Study. *Clin Appl Thromb* . 2013;19(5):488–93.
69. Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A Practical Approach to the Use of Low Molecular Weight Heparins in VTE Treatment and Prophylaxis in Children and Newborns. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014;18(August):1–10.
70. Manco-johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli a S. Scientific and Standardization Committee Communications Recommendations for tPA Thrombolysis in Children On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International So. *Thromb Haemost* . 2002;88(1):157–8.
71. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res*. 2006;118(1):95–105.
72. Devlieger H, Snoeys R, Wyndaele L, Jaeken J, Goddeeris P, Moerman P, et al. Liver Necrosis in the New-Born Infant : Analysis of Some Precipitating Factors in Neonatal Care. *Eur J Pediatr*. 1982;138:113–9.
73. Rambaud J, Grévent D, Bergounioux J. Portal Vein Thrombosis and Stroke in a Patient with Tetralogy of Fallot. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):e12–4.
74. Parker MJ, Joubert GI, Levin SD. Portal vein thrombosis causing neonatal cerebral infarction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F125–7
75. Ries M, Zenker M, Kandler C, Rauch R, Fischer E. Severe bleeding diathesis in a premature baby with extensive hepatic necrosis due to portal vein thrombosis of prenatal onset . *Ann Hematol*. 1999;78(7):339–40.