

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
TROMBOEMBOLISMO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ADRIANO NORI RODRIGUES TANIGUCHI

PORTO ALEGRE, BRASIL

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
TROMBOEMBOLISMO**

ADRIANO NORI RODRIGUES TANIGUCHI

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Liane Esteves Daudt

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre.

PORTO ALEGRE, BRASIL

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Nori Rodrigues Taniguchi, Adriano
Características Clínico-Laboratoriais de Pacientes
Pediátricos com Tromboembolismo / Adriano Nori
Rodrigues Taniguchi. -- 2014.
83 f.

Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. trombofilia. 2. tromboembolismo. 3. infância.
4. trombose. 5. fatores de risco. I. Esteves Daudt,
Liane, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI PUBLICAMENTE DEFENDIDA EM:

12/12/2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Boaventura Antônio dos Santos

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

À minha esposa, meus pais, irmãos e
sobrinha por serem tudo de mais belo em
minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Prof^a. Dra. Liane Esteves Daudt**, por quem tenho imensa admiração e respeito incondicional. Pelo exemplo profissional, pela paciência e incentivo durante o período deste trabalho.

À minha esposa, **Geórgia**, por seu amor, carinho, apoio e compreensão em todos os momentos desde que nos conhecemos. Por fazer parte da minha vida e por me fazer sorrir todos os dias.

Aos ex-residentes, **Virgínia Tafas Nóbrega** e **Gustavo Göhringer Barbosa**, por me ajudarem na revisão dos pontuários.

À **Dra. Daniela Benzano**, pelo auxílio na análise estatística.

Às funcionárias do SAMIS HCPA, **Jane Flâmia** e **Maria Paula Peres**, pela competência e disposição em colaborar com os dados necessários à análise estatística do trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.

Ao **Prof^o. Dr.^o Mário Vagner**, por ter se disposto a ser meu orientador inicialmente, enquanto minha orientadora ainda não era membro do programa.

Ao amigo **Tiago Rodrigues Nava**, pela ajuda com o atendimento de parte dos pacientes enquanto fazia sua formação em hematologia pediátrica.

Aos meus colegas hematologistas, **Mariana Bohns Michalowski**, **Alessandra Aparecida Paz**, **Lisandra Della Costa Rigoni**, **Gustavo Brandão Fischer**, **Ana Cristina Fenilli**, **Fernanda Fetter Scherer**, **Karina Lorenzi Marramarco Mazzucco** e **Daniela Kirst**, pelo companheirismo propiciando que eu pudesse dar mais atenção ao trabalho de mestrado em alguns momentos.

À **Prof.^a Dr.^a Lucia Mariano da Rocha Silla**, por ter me dado a oportunidade de realizar este projeto e ter confiado em mim.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de tromboembolismo e as condições clínico-laboratoriais associadas em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo onde foram revisados os prontuários de todas as 6140 crianças de 0 à 13 anos que internaram entre fevereiro de 2007 à janeiro de 2009. Foram identificadas 31 crianças que tiveram 34 casos de tromboembolismo confirmado por diagnóstico de imagem, e estas foram incluídas no banco de dados para análise.

Resultados: A incidência de tromboembolismo foi de 43,3 (intervalo de confiança de 95%: 30,0-60,4) para cada 10.000 internações. Vinte e seis (83,9%) crianças tinham condições clínicas associadas, sendo que 11 (35,4%) tinham apenas 1 condição associada, 5 (16,1%) tinham 2 condições associadas, 6 (19,3%) tinham 3 condições associadas, 4 (12,9%) tinham 4 condições associadas e 5 (16,1%) não tinham condições associadas. As frequências das principais condições clínico-laboratoriais foram: sepse, 41,9%; trombofilias, 35,5%; cardiopatia acianótica, 29,9%; e cateter central, 22,5%.

Conclusão: O presente estudo evidenciou uma incidência de tromboembolismo muito mais alta do que a descrita na literatura, provavelmente devido ao estudo ter sido realizado em um hospital terciário, com maior complexidade e complicações associadas mostrando a importância de considerar este diagnóstico. Observamos também uma alta taxa de trombofilias nos pacientes que tiveram tromboembolismo, salientando que a associação de fatores de risco e predisposição genética ou fatores intrínsecos devem ser considerada no diagnóstico e manejo destes pacientes.

Palavras chave: Tromboembolismo – Trombofilias – Infância – Fatores de risco - Trombose

ABSTRACT

Objective: To assess the incidence of thromboembolism and associated clinical conditions and laboratory abnormalities in a sample of pediatric patients admitted to a tertiary referral center.

Methods: This was a retrospective chart review study. The medical records of all 6140 children between the ages of 0 and 13 years admitted to the study facility from February 2007 through January 2009 were reviewed. A total of 34 cases of imaging-confirmed thromboembolism were identified in 31 children and included for analysis.

Results: The incidence of thromboembolism was 43.3 (95%CI, 30.0–60.4) per 10,000 admissions. Twenty-six children (83.9%) had associated clinical conditions: 11 (35.4%) had only 1 associated condition, 5 (16.1%) had 2 associated conditions, 6 (19.3%) had 3 associated conditions, 4 (12.9%) had 4 associated conditions, and 5 (16.1%) had no associated conditions. The main associated conditions were sepsis (41.9%), thrombophilia (35.5%), acyanotic heart disease (29.9%), and central venous catheterization (22.5%). **Conclusion:** In the sample studied herein, the incidence of thromboembolism was much higher than that reported in the literature, most likely due to the study setting (tertiary referral hospital) and its implications (greater case complexity and frequency of complications), stressing the importance of considering the diagnosis. Furthermore, among patients who developed thromboembolism, there was a high rate of thrombophilia, highlighting the importance of the association between risk factors and genetic predispositions or intrinsic factors in the diagnosis and management of these patients.

Keywords: Thromboembolism – Thrombophilia – Childhood – Risk factors – Thrombosis

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

Figura 1 - Esquema da cascata da coagulação sanguínea **20**

Figuras do Artigo em Português

Figura 1 - Distribuição etária no diagnóstico de TE **76**

Figura 2 - Frequência das condições associadas e trombofilias **77**

Figuras do Artigo em Inglês

Figure 1 – Age distribution at diagnosis of thromboembolism **69**

Figure 2 – Frequency distribution of associated conditions and thrombophilia **70**

LISTA DE TABELAS

Tabelas do Artigo em Português

Tabela 1 – Locais anatômicos onde ocorreram os eventos **60**

Tabela 2 – Frequência dos métodos diagnósticos **61**

Tabelas do Artigo em Inglês

Table 1 – Anatomic sites of thromboembolism **74**

Table 2 – Distribution of confirmatory diagnostic modalities by thromboembolism

Site **75**

LISTA DAS ABREVIATURAS

ATIII	Antitrombina III
CID	Código Internacional de Doenças
FV	Fator V
FVL	Fator V de Leiden
IC	Intervalo de Confiança
MPT	Mutação da Protrombina 20210a
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase
NNT	Número Necessário para se Tratar
PC	Proteína C
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PS	Proteína S
RPCA	Resistência à proteína C Ativada
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico
TE	Tromboembolismo
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
TV	Trombose Venosa

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

SUMÁRIO	13
1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Histórico	17
2.2 Formação do Coágulo	19
2.3 Diferenças na Coagulação e Hemostasia entre Crianças e Adultos	20
2.4 Prevalência de Trombose em Crianças	21
2.5 Aumento do Diagnóstico de Trombose nas Crianças	21
2.6 Fatores de Risco	22
2.7 Trombofilias	24
2.7.1 Deficiência de ATIII	24
2.7.2 Deficiência de PC	25
2.7.3 Deficiência de PS	26
2.7.4 RPCA e FVL	26
2.7.5 MPT	28
2.7.6 Hiperhomocisteinemia	28
2.7.7 SAF	29

2.8 Evidências em Pediatria	31
2.9 Métodos Diagnósticos de Imagem	32
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	34
4 OBJETIVOS	35
4.1 Geral	35
4.2 Específicos	35
5 METODOLOGIA	35
5.1 População em Estudo	35
5.2 População da Pesquisa	36
5.3 Critérios de Inclusão	36
5.4 Critérios de Exclusão	36
5.5 Delineamento	36
5.6 Logística	36
5.7 Coleta de Dados	37
5.8 Análise Laboratorial	37
5.9 Coleta, Amostra e Métodos de Análise	38
5.10 Valores Laboratoriais	39
5.11 Considerações Éticas	39
5.12 Análise Estatística	40
6 REFERÊNCIAS	41
7 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	50
8 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	64
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	78

1 INTRODUÇÃO

Tromboembolismo (TE) em pediatria é um evento relativamente raro quando comparamos com a população adulta. Isto se deve a características hemodinâmicas, vasculares e da coagulação que protegem as crianças deste tipo de complicação (ANDREW et al, 1994; ANDREW et al, 1990). O diagnóstico de TE em crianças vem aumentando nos últimos anos devido às melhorias nos métodos diagnósticos, do conhecimento médico e ao desenvolvimento de terapêuticas novas que favorecem esse processo (RAFFINI et al, 2009).

Devido a esses fatores protetores para o TE, nota-se que as crianças para desenvolverem um evento necessitam de estímulos mais importantes que os adultos (GREAVES et al, 2001). São fatores de risco conhecidos para TE em crianças as cardiopatias, sepse, uso de cateteres, imobilização, cirurgias, alguns quimioterápicos, anemia falciforme, doença neuromuscular, hepatopatia, nefropatia, trauma e desidratação (ADAMS et al, 1998; BRANCHFORD et al, 2012; OZBEK et al, 2009; SETTY et al, 2001).

Trombofilias são alterações da coagulação que favorecem à trombose. Acredita-se que mesmo na presença de outros fatores de risco as crianças que têm TE possam ter trombofilias associadas.

O TE em crianças não aumenta a mortalidade, mas aumenta muito a morbidade através do desenvolvimento de síndrome pós-trombótica na trombose venosa profunda, seqüela neurológica no acidente vascular cerebral, hemorragia digestiva na trombose porta e outras complicações de acordo com o local anatômico (CREARY et al 2012; PINTO et al, 2003).

Os principais esforços da medicina nesta área são os de tentar descobrir, quais os pacientes irão um dia desenvolver TE, visto que a maior parte das crianças que têm os fatores de risco conhecidos nunca desenvolverão um evento (van OMMEN et al, 2001; VOSSSEN et al, 2005).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

O relato mais antigo de TV que se tem conhecimento data do século XIII. Raoul, aos 20 anos, desenvolveu edema unilateral no tornozelo direito, que posteriormente se estendeu até a cintura, sem sinais de alterações em seu membro inferior contralateral. Ele rezou para os santos e os sintomas se resolveram ao longo de 1 ano (DEXTER FOLCH-PI, 1974).

O conceito de que o sangue poderia coagular dentro de um vaso foi primeiramente descrito por Ambroise Paré em 1576. Ele descreveu: “elas (as veias varicosas) geralmente incham de sangue solidificado e seco causando dor que piora com a deambulação e compressão” (BAGOT & ARYA, 2008).

Até o século XVII, houve relatos isolados de casos de TV. A partir deste século, quando os médicos passaram a acompanhar gestantes, é que surgiram os relatos de TV associados à gestação. Em 1668, O médico François Mauriceau de Paris relatou o caso de uma tia que desenvolveu edema unilateral do membro inferior que durou 38 anos, sendo talvez este o relato mais antigo de uma síndrome pós-trombótica(BAGOT & ARYA, 2008).

Desenvolveram-se várias teorias para a etiologia da trombose a partir dessa época. Uma explicação dada para a TV era a de que havia lóquios acumulados no membro inferior. Nós pós-parto, acreditava-se que a etiologia era devido ao leite materno acumulado (BAGOT & ARYA, 2008).

Ainda no século XVII, Wisemann, após descrever uma grande série de casos de gestantes que haviam tido TV, propôs uma teoria que se assemelharia muito com a “Tríade de Virchow”. Defendia que a gênese do trombo era influenciada pela estase venosa causada pela compressão da veia cava inferior na gestação e por alterações próprias do sangue que o deixavam mais grosso. A noção de que a lesão em um vaso também influenciaria na formação do trombo foi primeiramente proposta por Hodgson em 1815 e posteriormente por Davies (1823), Andral (1830) e Lee (1842). Defendiam que processos inflamatórios poderiam causar trombose (DICKSON, 2004).

Em meados do século XIX, os trabalhos de Rudolph Virchow, contribuíram muito para o entendimento da formação do trombo. Ele notou em uma série de autópsias, que parte dos corpos estudados tinha pedaços de sangue solidificado no pulmão e que alguns desses pedaços encaixavam perfeitamente em pedaços semelhantes em veias dos membros inferiores. Em 1863, ele propôs as definições de trombose – formação de um coágulo dentro de um vaso sanguíneo - e embolia – propagação de um coágulo na corrente sanguínea obstruindo um vaso em outro local (BROTMAN et al, 2004). Atualmente não há terminologia recomendada pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, mas são usados na literatura médica os termos TV, tromboembolismo pulmonar (TEP) e a associação dos dois termos quando se fala genericamente sobre o assunto: tromboembolismo venoso (TEV). Neste texto, será usado o termo TE para que sejam incluídos os eventos arteriais e venosos, visto que parte dos trabalhos citados não os separam em seus resultados.

A tríade de Virchow, citada anteriormente, reúne os principais fatores envolvidos na formação do trombo. São eles alterações no fluxo sanguíneo, agressão endotelial e alterações na constituição do sangue. Apesar de conhecer os fatores que estavam implicados na gênese do trombo e de mencioná-los sistematicamente em sua obra, Virchow nunca os organizou como uma tríade, nem assumiu sua autoria. Quase meio século depois, vários autores passaram a creditar a autoria da tríade a Virchow citando na literatura médica, como fontes, publicações do patologista onde não havia menção sobre ela (BAGOT & ARYA, 2008; DICKSON, 2004).

2.2 Formação do Coágulo

A formação do coágulo depende de 2 fases e está representada na figura 1. A primeira fase é a hemostática, onde após a lesão endotelial ocorre uma vasoconstrição, seguida de adesão de plaquetas ao colágeno facilitada pelo fator von Willebrand, ativação plaquetária e posterior agregação plaquetária formando o *plug* plaquetário. A segunda fase é a da coagulação, onde após a lesão endotelial, os fatores da coagulação (enzimas e glicoproteínas) e cofatores são ativados para a formação do coágulo de fibrina. O coágulo se liga ao *plug* plaquetário e após é estabilizado pelo fator XIII formando o coágulo duro. Para manter a homeostase e o sangue não coagular indefinidamente, há uma fase de fibrinólise, onde através da ação da plasmina o coágulo é desfeito. No plasma também circulam fatores anticoagulantes que equilibram as reações de coagulação (BRUCE FURIE, 2008).

2.3 Diferenças na Coagulação e Hemostasia entre Crianças e Adultos

Na população pediátrica, há uma série de diferenças fisiológicas em relação aos adultos. As principais são redução na capacidade de gerar trombina, aumento na capacidade da alfa2-macroglobulina em inibir a trombina (ANDREW et al, 1994; ANDREW et al, 1990) e aumento na capacidade antitrombótica dos vasos (LING et al, 1995). Tais diferenças são protetoras contra a gênese do trombo e resultam em uma menor incidência de TE nas crianças em relação aos adultos.

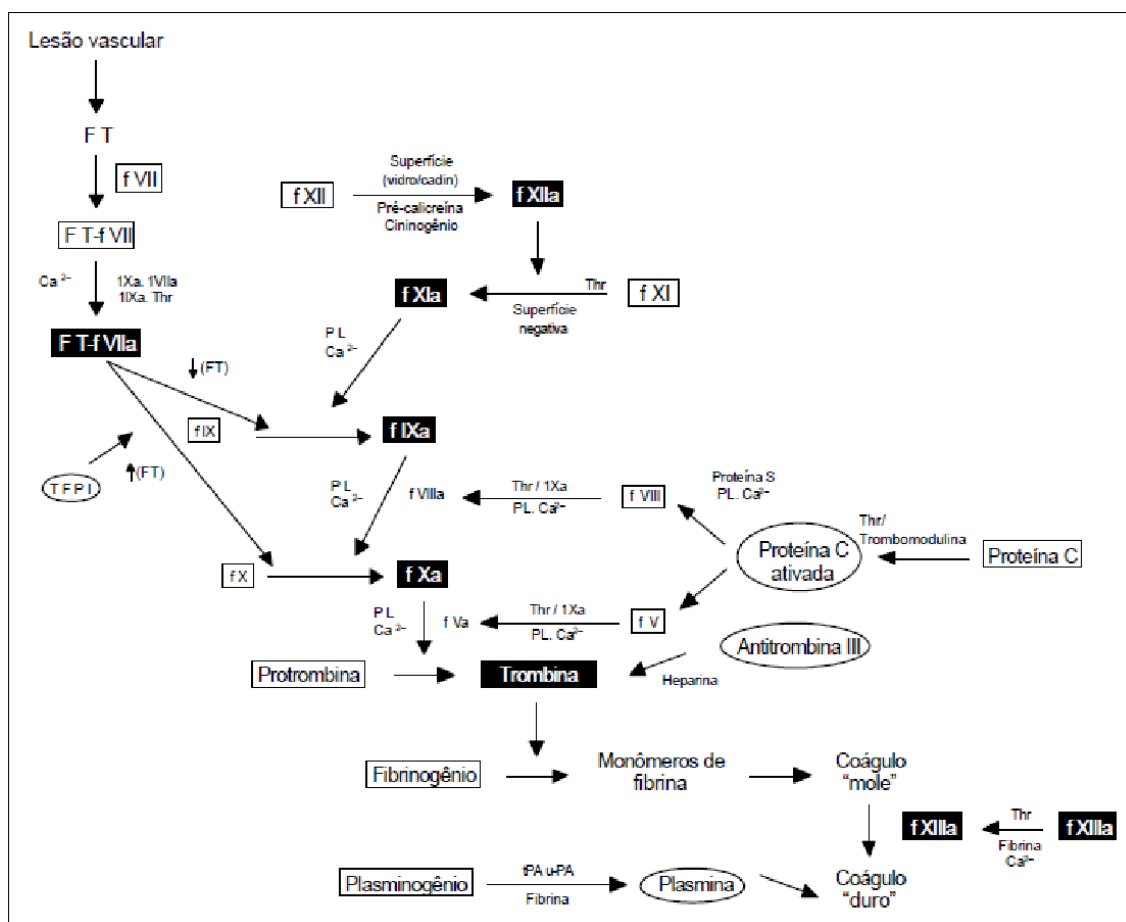


Figura 1- Esquema da cascata da coagulação sanguínea. Os fatores da coagulação estão mostrados nas caixas brancas e suas formas ativadas nas caixas em preto. Os fatores que não possuem atividade enzimática estão em negrito. Os fatores anticoagulantes (TFPI, proteína C ativada e antitrombina) e a plasmina estão mostrados nos círculos (CIPRANDI et al, 2003).

2.4 Prevalência de Trombose em Crianças

Existem poucos estudos sobre a incidência de TE em crianças, mas sabe-se que a incidência é menor em relação aos adultos. No Brasil, estima-se que a incidência de TE na população adulta seja de 0,4 por 1000 pessoas/ano (MAFFEI, 1998). Em um registro canadense de TV sintomática e TEP verificou-se uma incidência anual de 0,07 por 10000 crianças/ano e 5,3/10000 admissões hospitalares pediátricas (ANDREW et al, 1994; SCHMIDT & ANDREW, 1995). Posteriormente o registro de pacientes dos Países Baixos evidenciou uma incidência anual de TE de 0,14/10000 crianças/ano (van OMMEN et al, 2001). A incidência no registro dos Países Baixos foi duas vezes maior que a do registro canadense. Isso pode ter se devido ao método aplicado no estudo. No primeiro o levantamento foi realizado a partir da notificação espontânea dos médicos e no segundo o registro enviava questionários aos médicos a cada 3 meses para que fossem notificados os casos havendo uma busca passiva por novos casos de trombose. Entretanto em ambos os trabalhos o diagnóstico de trombose parece estar subnotificado quando comparados ao de um serviço na Turquia de um hospital terciário, referência em cirurgia cardíaca, onde a incidência de TE foi de 88,6/10000 admissões hospitalares pediátricas (OZBEK et al, 2009) e a um serviço americano onde a incidência foi de 58/10000 admissões hospitalares pediátricas (RAFFINI et al, 2009).

2.5 Aumento do Diagnóstico de Trombose nas Crianças

Nas últimas décadas, nota-se um aumento na incidência de TE na população pediátrica, um trabalho entre hospitais pediátricos nos Estados Unidos verificou um

aumento de 70% na incidência de TE entre os anos de 2001 e 2007 passando de 34 para 58 casos a cada 10000 admissões hospitalares pediátricas. Isso se deve à melhoria dos métodos diagnósticos, do conhecimento médico e ao avanço na terapêutica de condições médicas como prematuridade, cardiopatias e neoplasias, as quais empregam em seu tratamento cirurgias complexas, maior uso de cateteres centrais e medicações pró-trombóticas entre outros fatores (RAFFINI et al, 2009).

2.6 Fatores de Risco

Em um hospital terciário nos Estados Unidos, entre 2003 e 2009, onde a taxa de trombose registrada em pediatria foi de 5 casos para cada 10000 internações, verificou-se que os fatores de risco mais comumente associados a TE são cardiopatias, uso de cateteres, doenças malignas, sepse, desidratação, ventilação mecânica e cirurgias (BRANCHFORD et al, 2012). Em outro estudo semelhante nos Estados Unidos realizado por um grupo de hospitais terciários, a incidência de trombose registrada em pediatria foi de 18,8 por 10000 internações e os principais fatores de risco associados foram doença cardiovascular, neoplasia, doença neuromuscular, infecções e trauma (SETTY et al, 2011). Outros trabalhos encontraram fatores de risco semelhantes (OZBEK et al 2009; van OMMEN et al, 2001; ANDREW et al, 1994), entretanto a importância dos fatores de risco difere bastante de um trabalho para outro tendo em vista que alguns centros são referência em cardiologia, outros em doenças oncológicas e também pela baixa notificação dos casos de TE deixando as amostras não representativas. Outro trabalho em um centro de trauma, o uso de cateteres centrais se

mostrou o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de TE sugerindo que mesmo sem outros fatores de risco como sepse, tratamento de neoplasias e cardiopatias, o uso de cateter central é um fator de risco isolado importante para se desenvolver TE com razão de chances de 1,91 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,68-1,94) (O'BRIEN & CANDRILLI, 2011).

Os trabalhos acima citados, conseguiram demonstrar fatores de risco associados a dois dos princípios da Tríade de Virchow: anormalidades nos vasos sanguíneos e estase sanguínea. Entretanto o terceiro princípio, as anormalidades intrínsecas do sangue que favorecem o desenvolvimento de TE, é menos conhecido e estudado e é motivo das maiores discussões no assunto. Segundo o Comitê Britânico para Padronização em Hematologia (2010) o termo trombofilia é aceito para descrever distúrbios do sistema de coagulação que predisõem à trombose (BAGLIN et al, 2010). Entretanto não existe consenso sobre a definição de trombofilia, pois a maioria dos pacientes portadores desses distúrbios nunca terá um TE. Uma coorte europeia acompanhou 575 portadores de trombofilias e 1118 controles por um tempo médio de 5,7 anos e verificou que a incidência de TE nos casos foi de 0,8% ao ano enquanto nos controles foi de 0,1% ao ano com um risco relativo de 9 (95% IC: 3,8-21,1). Apesar do risco relativo aumentado, o trabalho mostrou que a maioria dos pacientes não terá TE, e também que a triagem de trombofilias indiscriminada não justifica os riscos de sangramento com a anticoagulação, que é de 1-3% (VOSSSEN et al, 2005). Outra definição mais aceita para trombofilia é a ocorrência de um TE espontâneo ou de severidade desproporcional ao estímulo, TE de repetição ou que desenvolvem TE em idade jovem. Pessoas portadoras de trombofilia sem eventos pessoais ou familiares têm menos chance de ter TE que as que têm uma trombofilia e antecedentes pessoais ou familiares de um algum evento (SPENCER & GOLDBERG, 2005). Ainda há um grande esforço da classe médica em tentar identificar

qual parte da população de trombofílicos tem maior risco de desenvolver TE durante sua vida e classificar, esses sim, como trombofílicos. Para facilitar a leitura chamaremos de trombofilias as anormalidades intrínsecas do plasma que favoreçam o desenvolvimento de TE.

NYGAARD & BROWN (1937) descreveram cinco casos de pessoas que haviam tido episódios repetidos de TE em locais incomuns sem terem nenhuma doença prévia vascular conhecida como “arteriosclerose” ou “tromboangiite obliterante” e que após a análise de seus vasos sanguíneos não foram encontradas alterações na camada íntima. Sem as alterações nos vasos sanguíneos e de estase que explicassem o desenvolvimento de TE os autores propuseram o termo “trombofilia essencial”. A exata natureza desse diagnóstico se manteve obscura até o reconhecimento da primeira forma de trombofilia, a deficiência de antitrombina III (ATIII), em 1975 (EGEBERG, 1975). Após se sucedeu a descrição de outras trombofilias: deficiência de proteína C (PC) em 1981 (GRIFFIN et al 1981), síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico (SAF) em 1983 (HUGHES, 1983), deficiência de proteína S (PS) em 1984 (COMP & ESMON, 1984), fator V de Leiden em (FVL) 1994 (BERTINA et al, 1994) e mutação da protrombina 20210 (MPT) em 1996 (POORT et al, 1996).

2.7 Trombofilias

2.7.1 Deficiência de Antitrombina III

ATIII é uma potente protease inibidora da cascata de coagulação, é um fator

não-dependente de vitamina K, que tem sua ação potencializada pela heparina. Essa potencialização é o principal mecanismo pelo qual heparina e heparina de baixo peso molecular produzem anticoagulação. A deficiência pode ser primária, de herança autossômica dominante, sendo os casos homocigotos com manifestação mais precoce, ou secundária em situações onde há ativação inapropriada do sistema de coagulação (coagulação intravascular disseminada (CIVD), microangiopatias e síndrome oclusiva sinusoidal (SOS)). Existem déficits qualitativos e quantitativos de ATIII, por isso há preferência pelo uso de testes coagulométricos, pois estes conseguem detectar os dois tipos de deficiência de ATIII (GREAVES et al, 2001).

Em um estudo na escócia, a prevalência de deficiência de ATIII foi de 0,02% da população (TAIT et al, 1994) e o risco relativo para desenvolvimento de TE é de 25 à 50 vezes o da população (ROSENDAAL, 1994).

2.7.2 Deficiência de Proteína C

A PC é uma glicoproteína vitamina K dependente sintetizada pelo fígado. Tem ação anticoagulante devido à inibição dos fatores V (FV) e VIII (FVIII) ativados. Age por meio do complexo da PC ativada onde a PS é um cofator. Na sua deficiência há uma menor inibição da cascata de coagulação que favorece à trombose. Possui herança autossômica dominante e o distúrbio pode ser qualitativo ou quantitativo. Ensaio coagulométrico podem identificar os dois tipos de deficiência de PC, entretanto podem estar prejudicados por fatores como presença do FVL ou aumento de FVIII sendo necessários nesses casos testes colorimétricos para melhor interpretação dos resultados.

Como na deficiência de ATIII, também há a deficiência de PC secundária. As principais condições associadas à deficiência de PC secundária são CIVD, insuficiência hepática e uso de cumarínicos (GREAVES et al, 2001).

Em um estudo nos Estados Unidos, a prevalência de deficiência de PC foi de 0,2% da população (MILETICH et al 1987) e o risco relativo para desenvolvimento de TE é de 10 a 15 vezes o da população (ROSENDAAL, 1999).

2.7.3 Deficiência de Proteína S

A PS é uma proteína vitamina K dependente que age como cofator da PC ativada. Está presente no plasma nas formas livres e complexada associada a um carreador. Somente a forma livre é ativa. Os ensaios colorimétricos podem avaliar tanto a forma livre como total e existem também ensaios coagulométricos. Os ensaios coagulométricos identificam todos os tipos de deficiência de PS, mas são menos específicos, pois podem ser falso-positivos nos pacientes com resistência à proteína C ativada (RPCA) sendo necessário, nesses casos, a dosagem do antígeno livre.

Em um estudo na Itália, a prevalência de deficiência de PS foi de 1,3% da população e o *odds ratio* 2,4 (95% CI: 0.8-7.9) para desenvolvimento de TE (FAIONI et al, 1998).

2.7.4 Resistência à Proteína C Ativada e Fator V de Leiden

O teste de RPCA avalia a capacidade de coagulação do sangue quando se oferece ao plasma do paciente o complexo da PC ativada. O fator V (FV) é uma proteína pró-coagulante. A mutação do FV mais comum é o FVL. O fator mutado dificulta sua ligação com o complexo da PC ativada favorecendo a coagulação. A mutação pode ser homocigota ou heterocigota e pode-se fazer a pesquisa direta dos alelos com a mutação de ponto 1691G-A para o diagnóstico. Existem outras trombofilias que podem ter como característica a RPCA. São elas outras mutações do FV, SAF, uso de anticoncepcionais orais e aumento de fator VIII (GREAVES et al, 2001).

Há um método diferenciado de se realizar o teste de RPCA que torna o teste 99% sensível e específico para mutações do FV. Este se baseia por adicionar plasma pobre em FV ao plasma do paciente, se mesmo assim o teste coagular antes do tempo previsto o teste é positivo e altamente sensível para as mutações do FV, principalmente para a do FVL que corresponde à 95% dos pacientes com mutação no FV. Não se sabe ao certo o significado deste teste positivo quando o paciente não tem a mutação do FVL, pois as outras mutações são pouco frequentes e pouco estudadas. Este teste também deixa de reconhecer as outras trombofilias que têm como característica a RPCA que não sejam mutações do FV (GREAVES et al, 2001).

Um estudo avaliou a prevalência do FVL em todos os continentes, que variou de 0 na Oceania, África, Américas e Sudeste Asiático até 4,4% na Europa, chegando a 7% na Grécia (REES et al, 1995). No Brasil a frequência da mutação é de 2% em indivíduos saudáveis (ARRUDA et al, 1995). Heterocigotos têm uma chance de até 7 vezes mais de desenvolver TE e homocigotos de 80 vezes que a população normal (ROSENDAAL et al, 1995).

2.7.5 Mutação da Protrombina 20210a

A MPT associa-se com níveis plasmáticos elevados de protrombina e risco aumentado de trombose. Não existe teste fenotípico específico para o diagnóstico, sendo necessário a pesquisa direta da mutação 20210a (POORT et al, 1996). A frequência da MPT em caucasoides é de aproximadamente 2%, elevações na prevalência dessa variante são encontradas no sul da Europa em relação ao norte (ROSENDAAL et al, 1998). Em um estudo com 420 brasileiros de vários grupos étnicos divididos entre brancos, africanos, negros brasileiros, asiáticos e ameríndios foi detectada a mutação em 2 de 120 brancos (1,6%). Nos outros grupos não foram detectados indivíduos com a mutação (FRANCO et al, 1998). O *odds ratio* para desenvolvimento de TE dos portadores da MPT em relação aos não-portadores foi de 2,8 (95% IC: 1,4-5,6)(POORT et al, 1996).

2.7.6 Hiperhomocisteinemia

A hiperhomocisteinemia é fator de risco isolado para TE. Está implicada no metabolismo lipídico por mecanismo de ação não bem conhecido e está principalmente relacionada à gênese do trombo arterial, mas também tem papel importante na TEV em crianças. Fatores genéticos e nutricionais estão implicados no desenvolvimento de níveis altos de homocisteína. A substituição de uma base C por uma T na posição 677 do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) está associada com redução da

atividade desta enzima e com níveis aumentados de homocisteína e diminuídos de ácido fólico. O diagnóstico de hiperhomocisteinemia é feita pela dosagem direta da substância e pode ser feito em qualquer momento da evolução do trombo (DE LAET et al, 1999).

Em um estudo com 141 crianças que tiveram TE e 345 controles saudáveis verificou-se que o nível sérico de homocisteína maior que 8,3 é fator de risco significativo para o desenvolvimento de TE (KOCH et al, 1999). Já a presença da mutação isolada não é tão clara como fator de risco (NAHAR et al, 2011).

2.7.7 Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico

SAF é uma trombofilia adquirida que está associada a TE venoso e arterial, perdas fetais recorrentes, além de fenômenos vasoespásticos, como fenômeno de Raynaud, acidentes isquêmicos transitórios e enxaqueca (KENET et al, 2011). A síndrome pode ser primária ou secundária (Lúpus eritematoso sistêmico, drogas, neoplasia...). Em crianças, a causa mais comum do desenvolvimento de SAF é a associação com infecções respiratórias pelo desenvolvimento de anticorpos cruzados, entretanto não se sabe ao certo o significado clínico da síndrome nesses pacientes (PEKER et al, 2009). A fisiopatogenia do estado pró-trombótico é explicada pela presença de anticorpos que agem inibindo a ação dos fosfolípidios, resultando no prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) in vitro e um estado de hipercoagulabilidade in vivo. Dentre os anticorpos conhecidos, o mais frequente é a anticardiolipina. A ação de outros anticorpos pode ser verificada por um teste coagulométrico inespecífico, baseado em um tempo de tromboplastina parcial, ou em

um tempo de protrombina (TP) onde se adiciona fosfolipídios. O teste se chama anticoagulante lúpico e se positivo indica a presença de algum fator inibindo fosfolipídios. O anticoagulante lúpico pode ser realizado no evento, mas não pode ser realizado durante o uso de anticoagulantes (HUGHES, 1983; HUNT 2008).

Os critérios segundo o International Consensus Statement a Uptodate of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome para o diagnóstico de SAF são laboratoriais e clínicos. O paciente necessita ter pelo menos 1 critério clínico e 1 critério laboratorial. São critérios laboratoriais: a presença de dois exames positivos com um intervalo de 12 semanas de diferença, os exames podem ser o anticoagulante lúpico, a anticardiolipina e a anti- β 2 glicoproteína I. São critérios clínicos: perda fetal com >10 sem de IG, parto prematuro com <34 semanas de idade gestacional com Pré-eclâmpsia gravídica, eclâmpsia ou insuficiência placentária, mais de 3 abortos inexplicados e trombose vascular. Ficam com diagnóstico de SAF transitória os pacientes que têm 1 teste laboratorial positivo em apenas uma das ocasiões (MIYAKIS, 2006). Para crianças esses critérios foram modificados com a exclusão dos critérios de gestação e com a limitação da idade até 18 anos (AVCIN et al, 2007).

Existem dados escassos para a prevalência dos anticorpos antifosfolipídicos em crianças saudáveis pediátricas. Um estudo pequeno identificou uma prevalência de 1,6% nesta população (PEKER et al, 2009). Uma meta-análise com 1403 casos e 1667 controles saudáveis pediátricos identificou um *odds ratio* para desenvolvimento de TE de 5,9 (95%, IC:3,6-9,7), sendo de 6,6 (95%, IC:3,5-12,4) para TE arterial e 4,9 (95%, IC:2,2-10,9) para TEV (KENET et al 2011).

2.8 Evidências em Pediatria

Há dados conflitantes na literatura sobre a prevalência de trombofilias em crianças que tiveram TE variando de 8,8% à 81% (ANDREW et al, 1994; NOWAK-GOTTL et al, 1999; HELLER et al, 2000). Nos trabalhos onde a associação foi baixa nota-se uma baixa prevalência de casos de TE, sugerindo que as amostras podem não ter sido representativas; outro possível viés, é que a investigação para trombofilias não foi ampla (van OMMEN et al, 2001; ANDREW et al, 1994). Em outros trabalhos onde a associação foi alta, também questiona-se a representatividade da amostra, pois os casos não foram consecutivos tendo como amostra os pacientes que foram encaminhados ao hematologista (KOCH et al, 1999; NOWAK-GOTTL, 1999; HELLER et al, 2000; ERENFORTH et al, 1999; STRATER et al, 2000). Em um estudo na Turquia onde a prevalência de TE em pediatria foi de 88,6 para cada 10.000 hospitalizações, 50% dos casos tiveram alguma trombofilia identificada (OZBEK et al, 2009).

A presença de duas trombofilias em crianças que tiveram trombose também parece alta variando de 10,8% à 21,4% (NOWAK-GOTTL, 1999; ERENFORTH, 1999). Uma coorte avaliou risco de recorrência de TEV em crianças que tinham trombofilias, que foi de 17% em 10 anos em portadores de 1 trombofilia e de 48% no mesmo período nos portadores de 2. Ainda verificou que o risco de um novo evento dobra em situações de risco (imobilização, cirurgia, trauma, contraceptivos orais) nos pacientes com combinação de trombofilias (NOWAK-GOTTL, 2001). A indicação de anticoagulação para prevenção de recorrência de TEV em crianças portadoras de trombofilias ainda é uma assunto a ser mais bem investigado. Em uma coorte de crianças com trombose de seio venoso cerebral e portadoras de trombofilias, o número necessário para se tratar (NNT) da anticoagulação para prevenção de recorrência foi de

32 não justificando este tratamento, entretanto, no subgrupo dos portadores da MPT com mais de 2 anos o número necessário para se tratar NNT foi de 3 (KENET et al, 2007).

O TEV neonatal é, quase exclusivamente, relacionado ao uso de cateter central localizado no sistema venoso superior. Nas crianças mais velhas, 1/3 dos casos foram relacionados ao cateter central geralmente localizado nas extremidades inferiores (van OMMEN et al, 2001). No período neonatal a associação de trombofilias, uso de cateter e TEV não é muito clara, entretanto nas crianças mais velhas a associação é positiva, assim como a associação de outros fatores como sepse, imobilização, câncer, anemia falciforme e cardiopatias (KENET et al, 2001; HELLER et al, 2000; NOWAK-GOTTLE et al, 2001).

As trombofilias mais prevalentes na população pediátrica são semelhantes às da população adulta. A presença de FVL, MPT, SAF, deficiências de ATIII, PC e PS, e hiperhomocisteinemia aumentam o risco para TE arterial e venoso em todos os locais anatômicos em pediatria (KOCH et al, 1999; GUPTA et al, 2004; HELLER et al, 1999; MUCNHOW et al, 1999; SCHOBESS et al, 1999).

Há apenas 1 trabalho sobre trombofilias em pacientes pediátricos no Brasil, que foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde foi avaliada a presença de trombofilias hereditárias em crianças e adolescentes com diagnóstico de trombose de veia porta. Foram analisadas 14 casos e comparados com controles saudáveis, parentes e cirróticos. Não foi encontrado maior prevalência de trombofilias hereditárias no grupo dos casos (PINTO et al, 2003; PINTO et al, 2004).

2.9 Métodos Diagnósticos de Imagem

Não há consenso sobre qual é o melhor exame de imagem para o diagnóstico de

TE em pediatria. A escolha do método diagnóstico depende das condições clínicas do paciente, do local do evento e da disponibilidade de um especialista em radiologia intervencionista. Apresentaremos as vantagens e desvantagens de cada método (YOUNG, 2005).

Para diagnóstico de TEV o método mais sensível é a venografia, exceto para avaliar a jugular interna, por não ser possível a cateterização de alguma veia à montante. Entretanto, é um exame invasivo, que requer um radiologista especializado, um bom acesso venoso periférico e não é prontamente disponível. A ecografia doppler é um exame barato, disponível, sensível principalmente para veias no membro inferior e não-invasivo. Entretanto, não é sensível para o hemitórax superior, exceto para a jugular interna e não tem sensibilidade estabelecida em pediatria para os membros inferiores. A angiorressonância é um exame não invasivo que oferece imagens claras, bom para o diagnóstico de trombose de seios venosos cerebrais. Entretanto, é um exame caro, que necessita de sedação e nem sempre disponível. A angiotomografia é um exame não invasivo, mas que expõe a radiação, é caro e ainda se tem poucos estudos em pediatria (YOUNG, 2005).

Para o diagnóstico de TE arterial o método mais sensível é a angiografia, entretanto necessita da cateterização de uma artéria, de um radiologista intervencionista e não é prontamente disponível. A ecografia doppler é um exame barato, disponível, sensível, não invasivo, entretanto não é sensível para artérias intratorácicas. A angiorressonância é um exame não invasivo que oferece imagens claras, bom para avaliar o sistema nervoso central. Entretanto é um exame caro, que necessita de sedação, nem sempre disponível e pouco sensível para avaliar pequenas artérias. A angiotomografia é um exame não invasivo, mas que expõe a radiação, é caro e ainda se tem poucos estudos em pediatria (YOUNG, 2005).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Não há trabalhos avaliando incidência e fatores de risco, e nem prevalência de trombofilias em pacientes pediátricos que tiveram TE em nossa população. O melhor conhecimento do contexto clínico-laboratorial desses paciente é importante e fundamental para o melhor manejo e tratamento do TE na infância, minimizando assim o risco de complicações, de recorrência e ajudando a identificar os pacientes de maior risco frente a maior incidência conseqüente da maior complexidade de procedimentos em medicina atuais.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar a incidência de TE em pacientes de 0-13 anos internados em um hospital terciário.

4.2 Especificos

Avaliar a prevalência de fatores de risco clínicos nos pacientes que tiveram TE.

Avaliar a prevalência de trombofilias nos pacientes que tiveram TE.

Avaliar a frequência dos métodos diagnósticos de imagem usados para o diagnóstico de TE.

Avaliar faixa etária de maior risco para desenvolvimento de TE.

5. METODOLOGIA

5.1 População em Estudo:

Pacientes de 0 a 13 anos internados em todas as unidades de internação pediátricas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) de fevereiro de 2007 a janeiro de 2009.

5.2 Amostra da Pesquisa

Pacientes de 0-13 anos que tiveram diagnóstico de TE no período de fevereiro de 2007 a janeiro de 2009 internados no HCPA.

5.3 Critérios de Inclusão

Pacientes de 0-13 anos que tiveram diagnóstico de TE confirmado por exame de imagem no período de fevereiro de 2007 a janeiro de 2009 internados no HCPA.

5.5 Delineamento

Estudo de Série de Casos

5.6 Logística

O estudo foi realizado em um hospital terciário que atende todas as especialidades em pediatria exceto casos de cardiopatia congênita com indicação

cirúrgica. A equipe de hematologia do hospital tem como rotina investigar trombofilias em todos os pacientes pediátricos que têm diagnóstico de tromboembolismo.

Foram revisadas todas as notas de alta e de óbito de todos os pacientes de 0-13 anos que internaram no HCPA no período do estudo em busca da informação do diagnóstico de TE. Os pacientes que haviam tido diagnóstico de TE no período foram separados e tiveram seus prontuários revisados e as informações de interesse foram registradas em fichas de avaliação (Anexo I).

5.7 Coleta dos Dados

Os dados foram coletados retrospectivamente em fichas de avaliação que continham as seguintes informações: idade no diagnóstico, sexo, local anatômico (sistema nervoso central [venoso], sistema nervoso central [arterial], intracardíaco, abdominal, torácico, veia periférica, artéria periférica), método diagnóstico (ecografia, tomografia, venografia, ressonância magnética nuclear, angiorressonância e angiotomografia), condições associadas (cardiopatias congênitas cianóticas, cardiopatias congênitas acianóticas, uso de cateter, cirurgia, imobilização, trauma, sepse, anemia falciforme, policitemia, trombocitose, hemoglobinúria paroxística noturna, hepatopatia, câncer, nefropatia, síndrome nefrótica, hipóxia e doença auto-imune) e trombofilias.

5.8 Análise Laboratorial

Foram registrados os exames de hemograma, plaquetas, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) coletados mais próximos do diagnóstico de TE. Para a investigação de trombofilias, foram registrados os exames de reação em cadeia da polimerase (PCR) para MPT, FVL, anticardiolipina IgG e IgM e anticoagulante lúpico em qualquer momento; as dosagens da PC, PS, ATIII e RPCA[✶] foram registradas se estivessem normais próximo ao evento, e se estivessem alteradas era registrado o resultado da confirmação coletada pelo menos 2 meses após o diagnóstico de TE. As dosagens de anticoagulante lúpico e anticardiolipina IgG e IgM que foram recoletadas com intervalo de pelo menos 12 semanas da primeira coleta também foram registradas para diferenciar SAF de SAF transitória. Os resultados de PC, PS, RPCA, ATIII e anticoagulante lúpico coletados durante o uso de anticoagulação foram desconsiderados e foram registrados os resultados coletados pelo menos 2 meses após o término da anticoagulação.

5.9 Coleta, Amostra e Métodos de Análise

É padrão no Hospital a coleta de sangue periférico, para a análise do hemograma e testes de coagulação respectivamente, em tubos contendo 0,072 mL de K3-ácido diaminoetilenotetracético a 7,5% e em tubos contendo citrato de sódio a 3,8% na proporção de 9 para 1. O hemograma completo, TP e TTPA foram realizados por métodos convencionais. A PS livre foi medida por método colorimétrico (*Asserachrom® Free Protein S, Diagnostica Stago, França*); a PC, por método colorimétrico (*Asserachrom® Protein C, Diagnostica Stago, França*); a ATIII, por método colorimétrico (*STA®-Stachrom® AT III 3, Diagnostica Stago, França*); a

RPCA, por método coagulométrico (*STA®-Staclot® APC-R, Diagnostica Stago, França*); O anticoagulante lúpico, foi realizado com teste misto utilizando 2 ativadores (veneno de víbora Russel e Kaolin). Os exames de anticardiolipina IgG e IgM foram realizados por ELISA com *Kits* variados disponíveis no hospital no período. A mutação do FVL foi detectada pela amplificação do éxon 10 do gene do fator V, através da reação de PCR, seguida por clivagem pela enzima de restrição *MnlI* 20. A identificação da mutação G20210A na região não traduzida do gene da protrombina foi realizada pela técnica de PCR, seguida de clivagem pela enzima de restrição *HindIII*21. A homocisteína foi dosada por cromatografia líquida de alta performance.

5.10 Valores Laboratoriais

Considerou-se trombocitose um valor de plaquetas maior que 600000/dL e policitemia quando o hematócrito maior que 65% para neonatos e 55% para o restante dos pacientes. Os valores de PC, PS, ATIII e RPCA foram considerados anormais conforme os valores para cada faixa etária de 2 desvios padrões abaixo da média para a idade (ERENFORTH et al, 1999). Os limites superiores para os seguintes fatores foram estabelecidos: anticardiolipina IgG, 19 U/L; anticardiolipina IgM, 19 U/L; homocisteína, 8,3 µM/L (KOCH et al, 1999). Os resultados para MPT, FVL e anticoagulante lúpico foram considerados alterados quando positivos.

5.11 Considerações Éticas

O projeto foi realizado, baseado no sigilo da identificação dos pacientes e prontuários, de acordo com os padrões éticos especificados na versão atualizada da Declaração de Helsinki de 1964 e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em Porto Alegre, Brasil.

5.12 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e frequências relativas percentuais. Variáveis quantitativas foram descritas pela mediana e intervalo interquartil. Foram apresentadas as incidências com seus respectivos intervalos de 95% de confiança. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *The New England journal of medicine*. 1998 Jul 2;339(1):5-11.
2. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thrombosis and haemostasis*. 1990 Feb 19;63(1):27-30.
3. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thrombosis and haemostasis*. 1994 Dec;72(6):836-42.
4. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
5. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF, Reitsma PH. Factor V Leiden (FVQ 506) is common in a Brazilian population. *American journal of hematology*. 1995 Jul;49(3):242-3.
6. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1100-7.
7. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British journal of haematology*. 2010 Apr;149(2):209-20.

8. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008 Oct;143(2):180-90.
9. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 May 5;369(6475):64-7.
10. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):509-15.
11. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Matzdorff AC. Virchow's triad revisited. *Southern medical journal*. 2004 Feb;97(2):213-4.
12. Bruce Furie BCF. Molecular Basis of Blood Coagulation. In: Livingstone C, editor. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 1. 5 ed: Hoffman; 2008. p. 1819-36.
13. Ciprandi A, Horn F, Termignoni C. Saliva de animais hematófagos: fonte de novos anticoagulantes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2003;25:250-62.
14. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *The New England journal of medicine*. 1984 Dec 13;311(24):1525-8.
15. Creary S, Heiny M, Croop J, Fallon R, Vik T, Hulbert M, et al. Clinical course of postthrombotic syndrome in children with history of venous thromboembolism. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2012 Jan;23(1):39-44.

16. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *The American journal of clinical nutrition*. 1999 May;69(5):968-72.
17. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1974 Apr 8;228(2):195-6.
18. Dickson BC. Venous Thrombosis: On the History of Virchow's Triad. *University of Toronto Medical Journal*. 2004;81(3):166-71.
19. Egeberg, O., *Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia*. *Thromb Diath Haemorrh*, 1965. **13**: p. 516-30.
20. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S97-104.
21. Faioni EM, Valsecchi C, Palla A, Taioli E, Razzari C, Mannucci PM. Free protein S deficiency is a risk factor for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1997 Nov;78(5):1343-6.
22. Franco RF, Santos SE, Elion J, Tavella MH, Zago MA. Prevalence of the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in different human populations. *Acta haematologica*. 1998;100(1):9-12.
23. Greaves M, Walker ID, Preston EE, Baglin T, Machin S, Barrowcliffe TW, Winter M, Kitchen S. Investigation and management of heritable thrombophilia. *British journal of haematology*. 2001 Sep;114(3):512-28.

24. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *The Journal of clinical investigation*. 1981 Nov;68(5):1370-3.
25. Gupta PK, Ahmed RP, Bhattacharyya M, Kannan M, Biswas A, Kalra V, et al. Protein C system defects in Indian children with thrombosis. *Annals of hematology*. 2005 Feb;84(2):85-8.
26. Heller C, Becker S, Scharrer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S117-21.
27. 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. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *British journal of haematology*. 2000 Nov;111(2):534-9.
28. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983 Oct 15;287(6399):1088-9.
29. Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008 Apr;34(3):274-81.
30. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet neurology*. 2007 Jul;6(7):595-603.
31. Kenet G, Aronis S, Berkun Y, Bonduel M, Chan A, Goldenberg NA, et al. Impact of persistent antiphospholipid antibodies on risk of incident symptomatic thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011 Oct;37(7):802-9.

32. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S113-6.
33. Ling X, Delorme M, Berry L, Ofosu F, Mitchell L, Paes B, et al. alpha 2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatric research*. 1995 Mar;37(3):373-8.
34. Maffei F. Epidemiologia da trombose venosa profunda e de suas complicações no Brasil. *Cir Vasc Angiol*. 1998;14:5-8.
35. Miletich J, Sherman L, Broze G, Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *The New England journal of medicine*. 1987 Oct 15;317(16):991-6.
36. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006 Feb;4(2):295-306.
37. Munchow N, Kosch A, Schobess R, Junker R, Auberger K, Nowak-Gottl U. Role of genetic prothrombotic risk factors in childhood caval vein thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S109-12.
38. Nahar A, Sabo C, Chitlur M, Ravindranath Y, Lusher J, Rajpurkar M. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, and the risk of thromboembolism in children. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011 Jul;33(5):330-3.

39. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999 Dec 1;94(11):3678-82.
40. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001 Feb 15;97(4):858-62.
41. Nygaard K, Brown G. Essential thrombophilia: Report of five cases. *Archives of Internal Medicine*. 1937;59(1):82-06.
42. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011 May;12(3):251-6.
43. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O, Ozyurek E, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2009 Jan;26(1):11-29.
44. Peker E, Kavakli K, Balkan C, Karapinar D, Aydemir B. Incidence and clinical importance of lupus anticoagulant in children with recurrent upper respiratory tract infection. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Apr;17(2):220-4.

45. Pinto RB, Silveira TR, Rosling L, Bandinelli E. [Thrombophilic disorders in children and adolescents with portal vein thrombosis]. *Jornal de pediatria*. 2003 Mar-Apr;79(2):165-72.
46. Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *Journal of pediatric surgery*. 2004 Sep;39(9):1356-61.
47. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
48. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8.
49. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.
50. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 Mar 15;85(6):1504-8.
51. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998 Apr;79(4):706-8.
52. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1999 Aug;82(2):610-9.
53. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. 1995 Nov;96(5 Pt 1):939-43.

54. Schobess R, Junker R, Auburger K, Munchow N, Burdach S, Nowak-Gottl U. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis--evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S105-8.
55. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Aug;59(2):258-64.
56. Spencer FA, Goldberg RJ. Asymptomatic thrombophilia--a family affair. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005 Mar;3(3):457-8.
57. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S122-5.
58. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology*. 1994 May;87(1):106-12.
59. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of pediatrics*. 2001 Nov;139(5):676-81.
60. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, FJ VDM, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005 Mar;3(3):459-64.

61. Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: general principles.
Pediatric blood & cancer. 2006 May 1;46(5):540-6.

7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

TROMBOEMBOLISMO NA INFÂNCIA: INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS

Adriano N. R. Taniguchi, MD

Virgínia T. Nóbrega, hematologista pediátrico

Gustavo G. Barbosa, hematologista pediátrico

Mariana B. Michalowski, MD, PhD

Liane E. Daudt, MD, PhD

Instituições às quais o trabalho está vinculado:

Universidade Federal do Rio Grande do sul – Programa de Pós-Graduação em Saúde da
Criança e do Adolescente

Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Financiamento: nenhum

Autor responsável pela correspondência:

Adriano N. R. Taniguchi

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto alegre, RS – CEP: 90035-003

Fone + 55 51 3359-8317

e-mail: ataniguchi@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de tromboembolismo e as condições clínico-laboratoriais associadas em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo onde foram revisados os prontuários de todas as 6140 crianças de 0 à 13 anos que internaram entre fevereiro de 2007 à janeiro de 2009. Foram identificadas 31 crianças que tiveram 34 eventos de tromboembolismo confirmado por diagnóstico de imagem, e estas foram incluídas no banco de dados para análise.

Resultados: A incidência de tromboembolismo foi de 43,3 (intervalo de confiança de 95%: 30,0-60,4) para cada 10.000 internações. Vinte e seis (83,7%) crianças tinham condições clínicas associadas, sendo que 11 (35,4%) tinham apenas 1 condição associada, 5 (16,1%) tinham 2 condições associadas, 6 (19,3%) tinham 3 condições associadas, 4 (12,9%) tinham 4 condições associadas e 5 (16,1%) não tinham condições associadas. As frequências das principais condições clínico-laboratoriais foram: sepse, 41,9%; trombofilias, 35,5%; cardiopatia acianótica, 29,9%; e cateter central, 22,5%.

Conclusão: O presente estudo evidenciou uma alta taxa de tromboembolismo nesta faixa etária, provavelmente devido ao estudo ter sido realizado em um hospital terciário, com maior complexidade e complicações associadas mostrando a importância de considerar este diagnóstico. Observamos também uma alta taxa de trombofilias nos pacientes que tiveram tromboembolismo, salientando que a associação de fatores de risco e predisposição genética ou fatores intrínsecos devem ser considerada no diagnóstico e manejo destes pacientes.

Palavras chave: Tromboembolismo – Trombofilias – Infância – Fatores de risco - Trombose

Introdução

O diagnóstico tromboembolismo (TE) em pacientes pediátricos é relativamente raro quando comparado à população adulta. A incidência mais citada na literatura é a do registro canadense de 5,3/10.000 admissões hospitalares pediátricas (1). Outros trabalhos apresentaram incidências semelhantes (2, 3). Recentemente, Ozbek e colaboradores descreveram uma incidência de 88,6/10.000 admissões hospitalares em um centro terciário na Turquia (4).

A causa do TE em pediatria é multifatorial, tendo maior parte dos pacientes outras condições clínicas predisponentes (1-12). Nas últimas décadas nota-se um aumento do diagnóstico de TE em crianças. Acredita-se que seja devido aos avanços na terapêutica de pacientes criticamente enfermos como o tratamento de prematuros, cardiopatas e portadores de neoplasias (10).

O objetivo deste estudo é estimar a incidência e o perfil clínico laboratorial de crianças em um centro terciário brasileiro.

Pacientes e Métodos

Foram revisadas as notas de altas de todos os pacientes de 0 a 13 anos que internaram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de fevereiro de 2007 a janeiro de 2009 em busca da informação de diagnóstico de TE. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que tiveram diagnóstico de TE confirmado por pelo menos 1 exame de imagem.

Foram registrados idade e sexo dos pacientes e categorizados de acordo com o sítio anatômico do TE em: sistema nervoso central (venoso), sistema nervoso central (arterial), intracardíaco, abdominal, torácico, veia periférica e artéria periférica. O método diagnóstico foi categorizado em: ecografia, tomografia, venografia, ressonância magnética nuclear, angiorressonância e angiotomografia. As condições associadas

foram divididas em: cardiopatia congênita cianótica, cardiopatia congênita acianótica, uso de cateter, cirurgia, imobilização, trauma, sepse, anemia falciforme, policitemia, trombocitose, hemoglobinúria paroxística noturna, hepatopatia, câncer, nefropatia, síndrome nefrótica, hipóxia, doença auto-imune e trombofilias.

Para as análises laboratoriais foram coletados os exames de hemograma e testes de coagulação respectivamente, em tubos contendo 0,072 mL de K3-ácido diaminoetilenotetracético a 7,5% e em tubos contendo citrato de sódio a 3,8% na proporção de 9 para 1. O hemograma completo, TP e TTPA foram realizados por métodos convencionais. A PS livre foi medida por método colorimétrico (*Asserachrom® Free Protein S, Diagnostica Stago, França*); a PC, por método colorimétrico (*Asserachrom® Protein C, Diagnostica Stago, França*); a ATIII, por método colorimétrico (*STA®-Stachrom® AT III 3, Diagnostica Stago, França*); a RPCA, por método coagulométrico (*STA®-Staclot® APC-R, Diagnostica Stago, França*); O anticoagulante lúpico, foi realizado com teste misto utilizando 2 ativadores (veneno de víbora Russel e Kaolin). Os exames de anticardiolipina IgG e IgM foram realizados por ELISA com *Kits* variados disponíveis no hospital no período. A mutação do FVL foi detectada pela amplificação do éxon 10 do gene do fator V, através da reação de PCR, seguida por clivagem pela enzima de restrição *MnlI* 20. A identificação da mutação G20210A na região não traduzida do gene da protrombina foi realizada pela técnica de PCR, seguida de clivagem pela enzima de restrição *HindIII*21. A homocisteína foi dosada por cromatografia líquida de alta performance.

Foram registrados os exames de hemograma, plaquetas, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) coletados mais próximos do diagnóstico de TE. Para a investigação de trombofilias, foram registrados os exames de reação em cadeia da polimerase (PCR) para MPT, FVL, anticardiolipina IgG e IgM e

anticoagulante lúpico em qualquer momento; as dosagens da PC, PS, ATIII e RPCA foram registradas se estivessem normais próximo ao evento, e se estivessem alteradas era registrado o resultado da confirmação coletada pelo menos 2 meses após o diagnóstico de TE. As dosagens de anticoagulante lúpico e anticardiolipina IgG e IgM que foram recoletadas com intervalo de pelo menos 12 semanas da primeira coleta também foram registradas para diferenciar SAF de SAF transitória. Os resultados de PC, PS, RPCA, ATIII e anticoagulante lúpico coletados durante o uso de anticoagulação foram desconsiderados e foram registrados os resultados coletados pelo menos 2 meses após o término da anticoagulação.

Considerou-se trombocitose um valor de plaquetas maior que 600000/dL e policitemia quando o hematócrito maior que 65% para neonatos e 55% para o restante dos pacientes. Os valores de PC, PS, ATIII e RPCA foram considerados alterados conforme os valores para cada faixa etária a partir de 2 desvios padrões abaixo da média para a idade (13). Os limites superiores para os seguintes fatores foram estabelecidos: anticardiolipina IgG, 19 U/L; anticardiolipina IgM, 19 U/L; homocisteína, 8,3 μ M/L (14). Os resultados para MPT, FVL e anticoagulante lúpico foram considerados alterados quando positivos.

Considerações Éticas

O projeto foi realizado de acordo com os padrões éticos especificados na versão atualizada da Declaração de Helsinki de 1964 e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em Porto Alegre, Brasil.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e frequências relativas percentuais. Variáveis quantitativas foram descritas pela mediana e intervalo interquartil. Foram apresentadas as incidências com seus respectivos intervalos de 95%

de confiança. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

Resultados

De um universo de 6140 crianças totalizando 7861 internações no período. Trinta e uma crianças tiveram diagnóstico de TE resultando em um total de 34 eventos. Vinte e oito crianças tiveram apenas 1 evento e 3 crianças tiveram 2 eventos. Treze (38,2%) eventos foram arteriais e 21 (61,8%) eventos foram venosos. Os locais anatômicos estão identificados na Tabela 1. Dentre os 8 diagnósticos de TE torácico, 2 foram por síndrome torácica aguda e os restantes foram relacionados ao uso de cateter venoso central. Dentre os diagnósticos de TE abdominal, 1 foi na veia porta, 1 foi na veia cava superior e 1 foi em anastomose de artéria hepática pós transplante hepático. Não houve diagnósticos de TE intracardíaco e de artéria periférica. Os métodos de imagem para o diagnóstico estão descritos na Tabela 2.

A distribuição etária no diagnóstico de TE está exposta na Figura 1. A idade dos pacientes variou de 0 dias a 12 anos (mediana de 15 meses, percentil 25:2,6 meses; percentil 75:161,7 meses). Quatro (12,9%) eram neonatos e 13 (41,9%) tinham mais de 1 ano. Dezesesseis (51,6%) eram do sexo masculino e 15 (48,4%) feminino.

A incidência de TE geral foi de 43,3 (Intervalo de confiança [IC] de 95%: 30-60,4) para cada 10.000 internações; entre os casos menores de 1 ano foi de 47,4 (IC de 95%: 28,5-73,9) para cada 10.000 internações e entre os maiores de 1 ano foi de 39 (IC de 95%: 21,8-64,2) para cada 10.000 internações. A incidência de TE venoso foi de 29,4 (IC de 95%: 19-44) para cada 10.000 internações e de TE arterial foi de 18,2 (IC de 95%: 11-28) para cada 10.000 internações.

Vinte e seis (83,9%) crianças tinham condições associadas, sendo que 11(35,4%) tinham apenas 1 condição associada, 5 (16,1%) tinham 2 condições associadas, 6 (19,3%) tinham 3 condições associadas, 4 (12,9%) tinham 4 condições associadas e 5 (16,1%) não tinham condições associadas. A condição associada mais frequente foi a sepse totalizando 13 pacientes (41,9%). A Figura 2 mostra a frequência de cada uma das condições associadas. No grupo “outros”, 1 paciente tinha fator von Willebrand aumentado, 1 tinha síndrome de Down e hipotireoidismo, 1 tinha anemia hemolítica e 1 tinha síndrome da imunodeficiência adquirida. Não houve pacientes com cardiopatia congênita cianótica, hemoglobinúria paroxística noturna, policitemia e doença auto-imune. Vinte e três pacientes realizaram ecocardiograma e 9 tinham cardiopatia. Sete tinham forame oval patente, 1 hipertensão pulmonar supralvar e 1 hipertrofia septal. Dentre os 5 pacientes que não tinham nenhuma condição associada, 4 (80%) tiveram pelo menos 1 trombofilia identificada.

Foi realizado pelo menos 1 exame para investigação de trombofilias em 22 (70,9%) pacientes. Em onze (35,4% do total de pacientes e 50% dos pacientes investigados) pacientes foram identificadas trombofilias. Sete (22,5%) pacientes tinham 1 trombofilia identificada e 4 (12,9%) pacientes tinham 2 trombofilias. As trombofilias diagnosticadas foram: em 3 pacientes, SAF; em 2 pacientes, deficiência de PS; em 1 paciente hiperhomocisteinemia; em 1 paciente FVL; em 1 paciente MPT e deficiência de PS; em 1 paciente FVL e deficiência de PS; em 1 paciente hiperhomocisteinemia e SAF; e em 1 paciente hiperhomocisteinemia e deficiência de PS.

Discussão

O presente estudo demonstrou uma incidência de TE de 43,3/10.000 internações e de TE venoso de 29,4/10.000 internações, muito maior que quase a totalidade dos trabalhos na literatura, onde a incidência varia de 5,3 à 19,8/10.000 internações (1-3). O

estudo realizado na Turquia demonstrou uma incidência de TE que foi de 88,6/10.000, mas a incidência de TE venoso foi de 26/10.000 internações, semelhante à do nosso estudo e ressaltou na conclusão que o hospital tinha um serviço de referência em cirurgia cardíaca, por isso tiveram uma incidência muito maior de TE arterial (4). O nosso hospital não possui um serviço de cirurgia cardíaca, por isso a incidência de TE foi menor.

Na literatura há dados discrepantes sobre a prevalência de trombofilias em pacientes pediátricos com TE variando de 8,8% a 78,6% (1, 13). Nosso estudo encontrou em prevalência de 35,5%, e se analisarmos apenas os pacientes que tiveram investigação para trombofilias, a prevalência foi de 50%. Acreditamos que esta associação foi intermediária devido a investigação ampla para trombofilias e pelo estudo ter sido realizado com todos os pacientes com diagnóstico de TE no período, não sendo analisados somente os encaminhados ao hematologista.

As condições clínicas relacionadas ao TE e a distribuição etária no diagnóstico refletem às encontradas na literatura (1-4, 8, 9) demonstrando que o TE é uma doença multifatorial.

O TE é um evento relativamente raro, tendo o estudo apenas 31 pacientes, dificultando uma análise estatística mais elaborada da amostra. Entretanto é o primeiro estudo realizado em um país da América Latina que avaliou incidência de TE em pediatria e fatores de risco associados.

Concluimos que a incidência de TE na infância é alta também em países em desenvolvimento, não somente devido a melhorias na terapêutica de doenças cardiológicas, mas também devido a melhorias no suporte e tratamento de outras condições clínicas de pacientes pediátricos. Para melhor entendimento do TE em

pediatria, devido à raridade do evento, necessitamos de estudos prospectivos multicêntricos.

Referências

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
2. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Aug;59(2):258-64.
3. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of pediatrics*. 2001 Nov;139(5):676-81.
4. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O, Ozyurek E, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2009 Jan;26(1):11-29.
5. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):509-15.
6. 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. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *British journal of haematology*. 2000 Nov;111(2):534-9.
7. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative

paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet neurology*. 2007 Jul;6(7):595-603.

8. Maffei F. Epidemiologia da trombose venosa profunda e de suas complicações no Brasil. *Cir Vasc Angiol*. 1998;14:5-8.
9. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011 May;12(3):251-6.
10. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8.
11. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*. 1999 Aug;82(2):610-9. PubMed PMID: 10605758.
12. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. 1995 Nov;96(5 Pt 1):939-43.
13. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S97-104.
14. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999 Dec;158 Suppl 3:S113-6.

Tabela 1- Locais anatômicos onde ocorreu tromboembolismo (n=34)

Locais	n(%)
SNC (venoso)	12 (35,2)
SNC (arterial)	10 (29,4)
Torácico	8 (23,5)
Abdome	3 (8,8)
Veia periférica	1 (2,9)

SNC, Sistema Nervoso Central

Tabela 2 - Frequência dos métodos diagnósticos segundo o local do tromboembolismo (n=34)

Local	Método diagnóstico	n (%)
SNC arterial	TC	6 (17,6)
	TC + RM	2 (6)
	TC + ARM	2 (6)
	TC + RM + ARM	1 (2,9)
	RM	1 (2,9)
	ARM	1 (2,9)
SNC venoso	TC	3 (8,8)
	TC + ARM	2 (6)
	RM	2 (6)
	TC + RM	1 (2,9)
	ARM	1 (2,9)
Tórax	Doppler	6 (17,6)
	RX	1 (2,9)
	RX + TC	1 (2,9)
Abdome	Doppler	3 (8,8)
Veia periférica	Doppler	1 (2,9)

SNC, sistema nervosa central. TC, tomografia computadorizada. RX, raio-X. ARM, Angiorressonância. RM, ressonância magnética. Doppler, ecografia doppler.

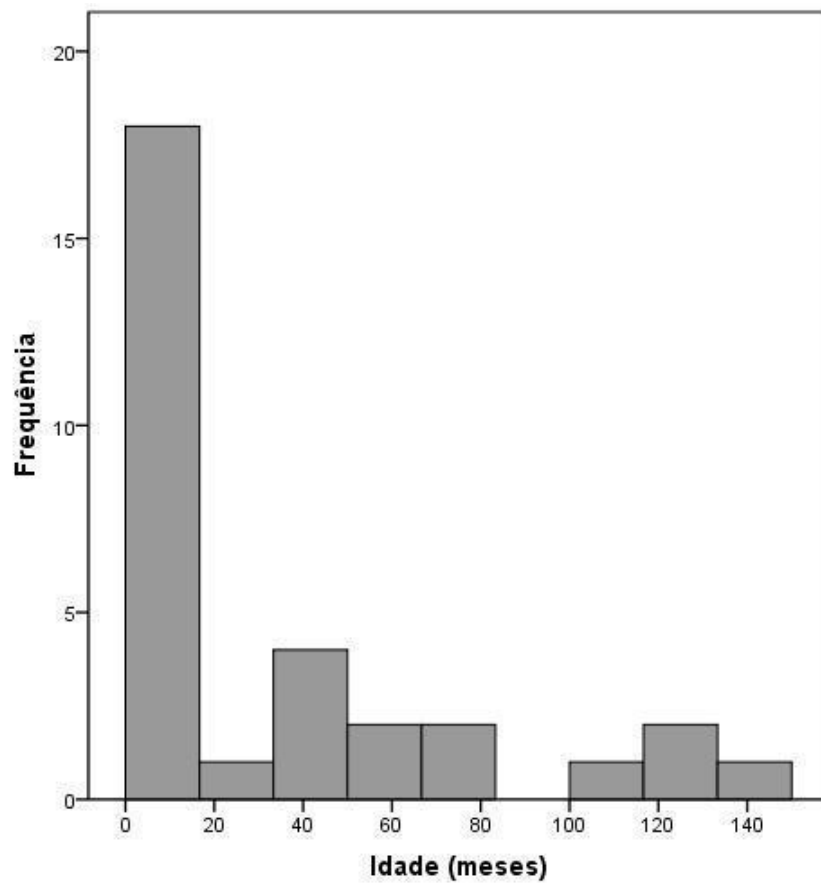


Figura 1 - Distribuição etária no diagnóstico de tromboembolismo

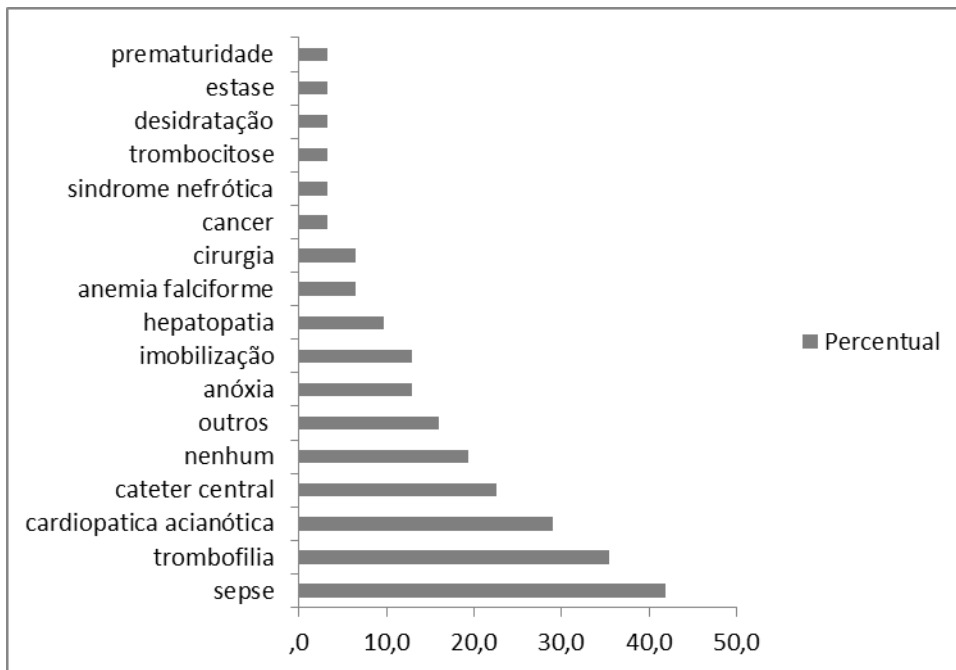


Figura 2 - Frequência das condições associadas e trombofilias

7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

HIGH INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR THROMBOEMBOLISM IN A BRAZILIAN TERTIARY CARE CENTER

Adriano N. R. Taniguchi, MD

Virgínia T. Nóbrega, MD

Gustavo G. Barbosa, MD

Mariana B. Michalowski, MD, ScD

Liane E. Daudt, MD, ScD

Affiliations:

Graduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio

Grande do Sul

Department of Clinical Hematology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Department of Pediatrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Funding: none

Correspondence to:

Adriano N. R. Taniguchi

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-003

Brazil

Phone: + 55 51 3359-8317

e-mail: ataniguchi@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Objective: To assess the incidence of thromboembolism and associated clinical conditions and laboratory abnormalities in a sample of pediatric patients admitted to a tertiary referral center.

Methods: This was a retrospective chart review study. The medical records of all 6140 children between the ages of 0 and 13 years admitted to the study facility from February 2007 through January 2009 were reviewed. A total of 34 cases of imaging-confirmed thromboembolism were identified in 31 children and included for analysis.

Results: The incidence of thromboembolism was 43.3 (95%CI, 30.0–60.4) per 10,000 admissions. Twenty-six children (83.9%) had associated clinical conditions: 11 (35.4%) had only 1 associated condition, 5 (16.1%) had 2 associated conditions, 6 (19.3%) had 3 associated conditions, 4 (12.9%) had 4 associated conditions, and 5 (16.1%) had no associated conditions. The main associated conditions were sepsis (41.9%), thrombophilia (35.5%), acyanotic heart disease (29.9%), and central venous catheterization (22.5%). **Conclusion:** In the sample studied herein, the incidence of thromboembolism was much higher than that reported in the literature, most likely due to the study setting (tertiary referral hospital) and its implications (greater case complexity and frequency of complications), stressing the importance of considering the diagnosis. Furthermore, among patients who developed thromboembolism, there was a high rate of thrombophilia, highlighting the importance of the association between risk factors and genetic predispositions or intrinsic factors in the diagnosis and management of these patients.

Keywords: Thromboembolism – Thrombophilia – Childhood – Risk factors – Thrombosis

Introduction

The diagnosis of thromboembolism (TE) is relatively rare in pediatric patients as compared with adults. The incidence of childhood thromboembolism most often cited in the literature is 5.3 per 10,000 pediatric hospital admissions, from the Canadian Registry of Venous Thromboembolism (1). Other studies have reported similar rates (2, 3). Recently, Ozbek et al. reported an incidence of 88.6 per 10,000 admissions to a tertiary referral center in Turkey (4).

The etiology of pediatric TE is multifactorial; most patients have predisposing conditions (1-12). Over the last few decades, TE has become an increasingly common diagnosis in children. This shift is believed to be due to advancements in the treatment of clinically ill children, such as preterm infants, those with heart disease, and those with cancer (10).

The objective of this study is to estimate the incidence of thromboembolism in children admitted to a tertiary referral center in Brazil and ascertain the clinical and laboratory profile of this patient population.

Patients and Methods

The discharge notes of all patients between the ages of 0 and 13 years admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre from February 2007 through January 2009 were reviewed for evidence of a diagnosis of TE. All patients with a diagnosis of TE confirmed by at least one imaging test were included in the sample.

Patient age and sex were recorded and TE site was categorized into central nervous system (CNS) (venous), CNS (arterial), intracardiac, abdominal, thoracic, peripheral venous, or peripheral arterial. Confirmatory diagnostic modality was categorized as ultrasound, computed tomography, venography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, or computed tomography angiography.

Associated conditions were classified as cyanotic congenital heart disease, acyanotic congenital heart disease, central venous catheter placement, surgery, immobility, trauma, sepsis, sickle-cell anemia, polycythemia, thrombocytosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, liver disease, cancer, kidney disease, nephrotic syndrome, hypoxia, autoimmune disease, or thrombophilia.

Blood was collected into tubes containing 0.072 mL 7.5% K3-EDTA for complete blood counts and into 3.8% sodium citrate tubes, at a 1:9 citrate-to-blood ratio, for coagulation tests. Complete blood count, prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (aPTT) were performed by standard methods. Free protein S, protein C, and antithrombin III were measured by colorimetric assays (*Asserachrom® Free Protein S*, Diagnostica Stago, France; *Asserachrom® Protein C*, Diagnostica Stago, France; *STA®-Stachrom® AT III 3*, Diagnostica Stago, France). Activated protein C resistance was assessed by coagulometric methods (*STA®-Staclot® APC-R*, Diagnostica Stago, France); lupus anticoagulant, by mixing tests with two different activators (dilute Russell's viper venom and kaolin clotting time); and IgG and IgM anticardiolipin antibodies, by ELISA, using a variety of commercial kits available at the hospital during the study period. The Factor V Leiden (FVL) mutation was detected by PCR amplification of exon 10 of the F5 gene, followed by cleavage by the *MnlI* restriction enzyme. The prothrombin G20210A mutation in the 3' untranslated region of the F2 gene was detected by PCR followed by cleavage with the *HindIII*21 restriction enzyme. Homocysteine was measured by high-performance liquid chromatography (HPLC).

The results of the complete blood count, platelet count, PT, and aPTT performed closest to the diagnosis of TE were recorded. The results of G20210A, FVL, IgG and IgM anticardiolipin, and lupus anticoagulant testing were recorded regardless of the

timing of collection. Protein C, protein S, antithrombin III, and APC-R values were recorded only if originally measured near the TE event; if outside normal limits, confirmatory findings, obtained at least 2 months after diagnosis of TE, were recorded as well. Lupus anticoagulant and IgG/IgM anticardiolipin titers were also measured at least 12 weeks after initial collection to distinguish true antiphospholipid syndrome (APS) from transient positivity. Protein C, protein S, antithrombin III, APC-R, and lupus anticoagulant values measured while anticoagulation was in place were disregarded, and results obtained from blood samples collected at least 2 months after discontinuation of anticoagulant therapy were recorded instead.

Thrombocytosis was defined as a platelet count $>600,000/dL$, and polycythemia, as a hematocrit of $>65\%$ in neonates or $>55\%$ in other age ranges. Protein C, protein S, antithrombin III, and APC-R values were considered abnormal, in relation to age-appropriate reference ranges, if at least 2 standard deviations below the mean for age (13). The upper ranges of normal were set at 19 U/L for IgG or IgM anticardiolipin and $8.3 \mu M/L$ for homocysteine (14). G20210A, FVL, and lupus anticoagulant were always considered abnormal if positive or detectable.

Ethical Considerations

This study was carried out in accordance with the ethical principles set forth in the latest version of the 1964 Declaration of Helsinki, and was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee, Porto Alegre, Brazil.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies (counts and percentages). Quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges. All incidence rates are presented with their respective 95% confidence intervals (95%CI). Statistical analyses were carried out in the SPSS

(*Statistical Package for the Social Sciences*) 18.0 software environment (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The study universe comprised 6,140 children, for a total of 7,861 admissions during the study period. Thirty-one children were diagnosed with TE for a total of 34 events. Twenty-eight children had only one event and three children experienced two events each. Thirteen events (38.2%) were arterial and 21 (61.8%) were venous. A more detailed breakdown of events by anatomic site is shown in Table 1. Of the 8 thoracic TE events identified, 2 were due to acute chest syndrome and the remaining 6 were central line-related. Abdominal TEs occurred in the portal vein (n=1), superior vena cava (n=1), and hepatic artery anastomosis after liver transplantation (n=1). There were no instances of intracardiac or peripheral venous TE. The imaging modalities used for diagnostic confirmation are outlined in Table 2.

The age distribution at diagnosis of TE is shown in Figure 1. Patient age ranged from 0 days to 12 years (median, 15 months; IQR, 2.6 months–161.7 months). Four patients (12.9%) were neonates and 13 (41.9%) were over the age of 1 year. Sixteen patients (51.6%) were male and 15 (48.4%) were female.

The overall incidence of TE was 43.3 (95%CI, 30–60.4) per 10,000 admissions. Stratification by age yielded an incidence rate of 47.4 (95%CI, 28.5–73.9) per 10,000 admissions among infants aged <1 year and 39 (95%CI, 21.8–64.2) per 10,000 among those over the age of 1 year. The incidence of venous TE was 29.4 (95%CI, 19–44) per 10,000 admissions, and that of arterial TE, 18.2 (95%CI, 11–28) per 10,000.

Twenty-six children (83.9%) had associated conditions. Eleven (35.4%) had only 1 associated condition, 5 (16.1%) had 2 associated conditions, 6 (19.3%) had 3 associated conditions, 4 (12.9%) had 4 associated conditions and 5 (16.1%) had no such

conditions. The most prevalent associated condition was sepsis, which was present in 13 patients (41.9%). Figure 2 shows the frequency distribution of each of the associated conditions. The “other” group comprised 1 patient with increased levels of von Willebrand factor, 1 with Down syndrome and hypothyroidism, 1 with hemolytic anemia, and 1 with AIDS. There were no cases of cyanotic congenital heart disease, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, polycythemia, or autoimmune disease. Twenty-three patients underwent echocardiography and 9 were diagnosed with heart disease (7 with patent foramen ovale, 1 with pulmonary hypertension due to supralvalvar pulmonic stenosis, and 1 with septal hypertrophy). Of the 5 patients with no associated conditions, 4 (80%) were diagnosed with at least one form of thrombophilia.

Twenty-two patients (70.9%) underwent at least one blood test for detection of thrombophilia; 11 (35.4% overall, 50% of those tested) were diagnosed with at least 1 thrombophilic disorder. Seven (22.5%) had 1 form of thrombophilia and 4 (12.9%) had 2 forms of thrombophilia; 3 patients had APS, 2 had protein S deficiency, 1 had hyperhomocysteinemia, 1 had FVL, 1 had the prothrombin mutation and protein S deficiency, 1 had FVL and protein S deficiency, 1 had hyperhomocysteinemia and APS, and 1 had hyperhomocysteinemia and protein S deficiency.

Discussion

In the present study, the overall incidence of pediatric TE was 43.3 per 10,000 admissions, and that of venous TE, 29.4 per 10,000 admissions. Both rates are far higher than those reported elsewhere in the literature; previously reported rates have ranged from 5.3 to 19.8 per 10,000 admissions (1-3). A Turkish study showed an overall incidence of 88.6 per 10,000, but that of venous TE was 26 per 10,000 admissions, similar to that reported herein. In their conclusions, the authors stressed that the study hospital was a referral center for cardiac surgery, thus explaining the much

higher incidence of arterial TE (4). As our hospital has no cardiac surgery service, the overall incidence of TE was lower.

There is no consensus in the literature as to the prevalence of thrombophilia in children presenting with TE, with rates ranging from 8.8% to 78.6% (1, 13). In our sample, the overall prevalence was 35.5% (50% of patients tested for thrombophilia). We believe this represents an intermediate strength of association due to the use of a wide-ranging thrombophilia panel and to the fact that the study sample included all pediatric patients with a diagnosis of TE in the study period, not only those referred to the hematology service.

The clinical conditions associated with TE and the age distribution at diagnosis were consistent with those reported elsewhere in the literature (1-4, 8, 9), providing further evidence of the multifactorial nature of TE.

TEs are relatively rare events; only 31 patients were identified in the study universe, hindering a more in-depth statistical analysis. Nevertheless, this was the first Latin American study of the incidence of TE and associated factors in pediatric patients.

We conclude that the incidence of pediatric TE has increased substantially in recent years, in developing as well as developed nations, and due not only to improved management of heart disease but also to advancements in the treatment of sepsis and other conditions in childhood. Due to the rarity of TE in pediatric populations, prospective multicenter studies are required for a better understanding of this condition.

References

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
2. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Aug;59(2):258-64.
3. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of pediatrics*. 2001 Nov;139(5):676-81.
4. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O, Ozyurek E, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2009 Jan;26(1):11-29.
5. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):509-15.
6. 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. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *British journal of haematology*. 2000 Nov;111(2):534-9.
7. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet neurology*. 2007 Jul;6(7):595-603.

8. Maffei F. Epidemiologia da trombose venosa profunda e de suas complicações no Brasil. *Cir Vasc Angiol.* 1998;14:5-8.
9. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2011 May;12(3):251-6.
10. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009 Oct;124(4):1001-8.
11. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis.* 1999 Aug;82(2):610-9.
12. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995 Nov;96(5 Pt 1):939-43.
13. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *European journal of pediatrics.* 1999 Dec;158 Suppl 3:S97-104.
14. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *European journal of pediatrics.* 1999 Dec;158 Suppl 3:S113-6.

Table 1 – Anatomic sites of thromboembolism (n=34)

Site	N (%)
CNS (venous)	12 (35.2)
CNS (arterial)	10 (29.4)
Thoracic	8 (23.5)
Abdominal	3 (8.8)
Peripheral vein	1 (2.9)

CNS, central nervous system.

Table 2 – Distribution of confirmatory diagnostic modalities by thromboembolism site (n=34)

Site	Diagnostic method	N (%)
CNS (arterial)	CT	6 (17.6)
	CT + MRI	2 (6)
	CT + MRA	2 (6)
	CT + MRI + MRA	1 (2.9)
	MRI	1 (2.9)
	MRA	1 (2.9)
CNS (venous)	CT	3 (8.8)
	CT + MRA	2 (6)
	MRI	2 (6)
	CT + MRI	1 (2.9)
	MRA	1 (2.9)
Thoracic	Doppler US	6 (17.6)
	CXR	1 (2.9)
	CXR + CT	1 (2.9)
Abdominal	Doppler US	3 (8.8)
Peripheral vein	Doppler US	1 (2.9)

CNS, central nervous system. CT, computed tomography. CXR, chest X-ray. MRA, magnetic resonance angiography. MRI, magnetic resonance imaging. US, ultrasonography.

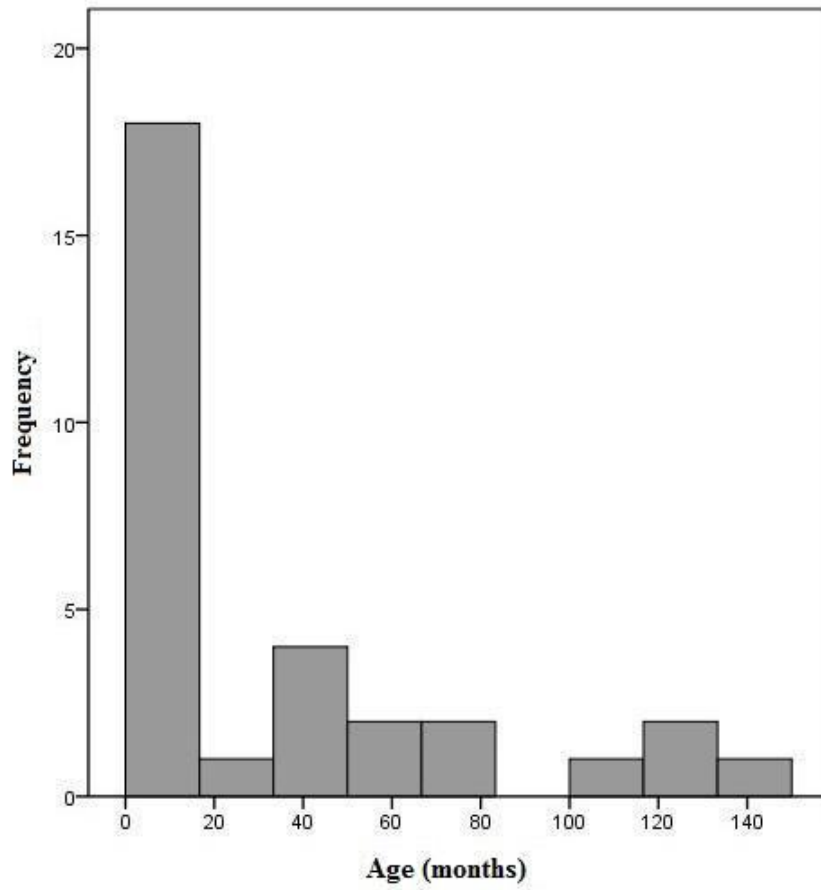


Figure 1 – Age distribution at diagnosis of thromboembolism

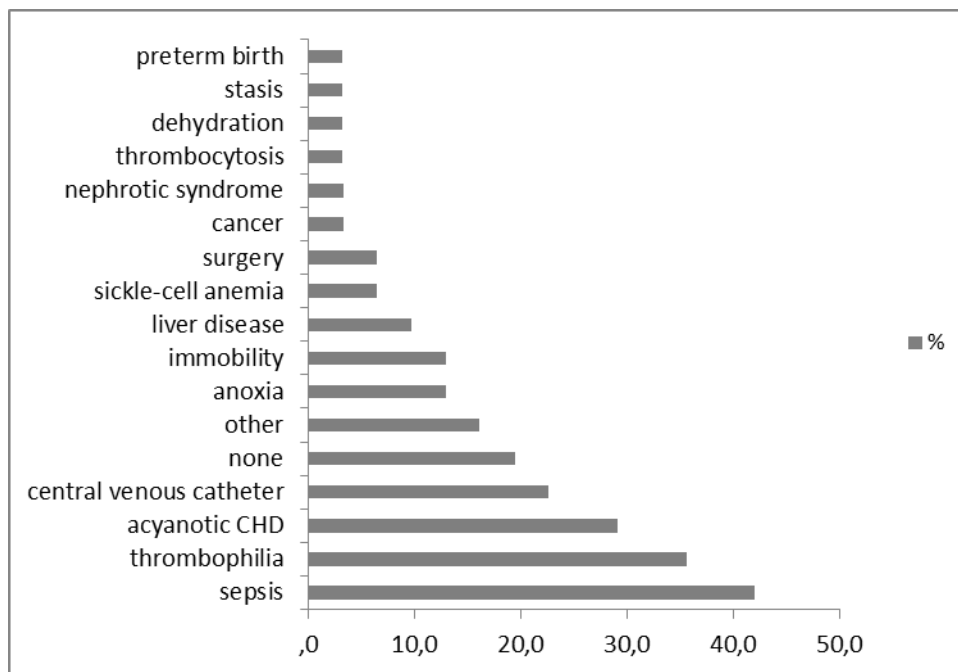


Figure 2 – Frequency distribution of associated conditions and thrombophilia
 CHD, cyanotic heart disease.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo traz dados importantes do perfil das crianças e adolescentes com TE em nossa população e mostra que a incidência é muito mais alta que a citada na literatura. Esta maior incidência provavelmente se deve a dois fatores: ao aumento da incidência, por motivos já discutidos anteriormente e à baixa notificação da doença, por ser um problema secundário à patologia de base do paciente, nos sistemas de registros hospitalares. Como nosso trabalho fez a busca do diagnóstico através das descrições médicas e não buscando a doença pela informação do CID, acreditamos que isso possa ter contribuído para este resultado, e ter divergido dos resultados dos estudos feitos anteriormente. Isso também questiona a validade dos dados de fatores de risco e de associação com trombofilias dos estudos anteriores.

Encontramos uma alta associação entre trombofilias e TE na infância, mesmo analisando a amostra geral dos pacientes com TE e não uma amostra em que foi solicitado o acompanhamento do hematologista. Não foi usado um grupo controle no estudo, pois a prevalência das trombofilias investigadas é tão baixa na população geral, conforme citado na revisão da literatura, que só a opinião do especialista vale para esta confirmação. Apenas 70,9% dos pacientes foram investigados para trombofilias, o que sugere um desconhecimento do médico assistente quanto à alta associação com trombofilias, mesmo na presença de outros fatores de risco. A identificação de trombofilias é um fator importante na decisão sobre anticoagulação e o tempo de anticoagulação do paciente.

Futuros estudos de coorte, com maior número de participantes podem nos ajudar a traçar melhor o perfil destes pacientes e identificar outras questões que interessam na prática clínica como quais os pacientes que estão em maior risco de desenvolver TE,

quais têm maior chance de recorrência, quais os riscos associados a cada trombofilia para que possamos tratá-los melhor.

10. ANEXOS

Anexo 1

Banco de Dados

1. Dados do Paciente

1.1 Nome do Paciente _____

1.2.1. Prontuário _____ 1.2.2. Registro _____

1.3 Data de Nascimento __/__/____

1.4.1 Telefone para contato (____) _____

1.4.2 Telefone para contato (____) _____

1.5 Endereço _____

1.6 Naturalidade _____ 1.7 Nacionalidade _____

1.8 Raça 1. branca 2. negra 3. amarela 4. vermelha

1.9 Cor 1. branca 2. preta 3. parda

1.10 Nome do pai _____

1.11 Nome da mãe _____

1.12 Nome do responsável _____

2. Dados do ETE

2.1 Data do ETE __/__/____ 2.2 Tipo: 1. venosa 2. arterial

2.3 Localização anatômica _____

2.4 Métodos Diagnósticos: 1. Clínico 2. exame físico 3. ecografia 4. eco-
dopler 5. rmn 6. angiografia 7. angiorressonância

8. tomografia 9. venocavografia 10. cintilografia pulmonar

11. cintilografia com captopril 12. outro _____

2.5 Sinais e Sintomas Clínicos: 1. dor crônica 2. dor aguda 3. calor 4.

rubor 5. edema 6. palidez 7. necrose 8. dispnéia

9. outro _____

2.6 Fatores extrínsecos ao plasma: 1. cateter central 2. cirurgia

3. trauma 4. gestação 5. uso de aco

6. doença inflamatória intestinal 7. síndrome nefrótica 8. hepatopatia 9.

CIVD 10. sepse 11. imobilização 12. acamado

13. cardiopatia 14. icc 15. policitemia 16. trombocitose

17. trombocitose essencial 18. hemoglobinúria paroxística noturna

19. anemia falciforme 20. leucocitose 21. trombose 22. prévia

23.1 medicações associadas _____

23.2 medicações associadas _____

23.3 medicações associadas _____

23.4 medicações associadas _____

23.5 medicações associadas _____

23.6 medicações associadas _____

23.7 medicações associadas _____

23.8 medicações associadas _____

23.9 medicações associadas _____

23.10 medicações associadas _____

23.11 medicações associadas _____

23.12 medicações associadas _____

23.13 medicações associadas _____

23.14 medicações associadas _____

24. história familiar de trombose antes de 50 anos

25. história familiar de trombose de repetição

3. Trombofilias

3.1 fVL 1. Não 2. Homozigoto 3. heterozigoto

3.2 mutação PT 1. não 2. homozigoto 3. heterozigoto

3.3 RPCA 1. sim 2. não

3.4.1 PC 1. não 2. homozigoto 3. heterozigoto

3.4.2 tipo 1. 1 2. 2 3.4.2 1. primária 2. Secundária _____

3.5.1 PS 1. não 2. homozigoto 3. heterozigoto

3.5.2 tipo 1. 1 2. 2 3. 3

3.5.3 1. primária 2. secundária _____

3.6.1 ATIII 1. sim 2. não 3.6.2 tipo 1. 1 2. 2 3.6.2

1. primária 2. secundária _____

3.7 hiperhomocisteinemia 1. sim 2. não

3.8 Hlp(a) 1. sim 2. não

3.9 SAAF 1. sim 2. não

3.9.1 1. primária 2. secundária _____

3.9.2. Critérios laboratoriais

3.9.2.1.1 anticardiolipina G 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.1.2 anticardiolipina M 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.2.1 anticardiolipina G 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.2.2 anticardiolipina M 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.3.1 anticoagulante lúpico 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.3.2 anticoagulante lúpico 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.4.1 TTPA 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.2.4.2 TTPA 1. positivo 2. negativo data __/__/____

3.9.3 1. critérios clínicos perda fetal com >10 sem de IG 2. parto pmt com <34 sem de eIG com PEG, eclampsia ou insuf placentária 3. > de 3 abortos inexplicados

4. Tratamento para o ETE

4.1.1 _____ início _____ término 4.1.2

medicamento _____

4.2.1 _____ início _____ término 4.2.2

medicamento _____