



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

ARTIGO DE REVISÃO

Trombose em crianças - quem, quando e como investigar?

Thrombosis investigation in children - who, when and how?

Leonardo Rodrigues Campos¹, Flavio Roberto Sztajnbock²

Palavras-chave:

crianças,
investigação laboratorial,
trombofilias,
trombose.

Resumo

Os eventos tromboembólicos são incomuns em crianças, mas vêm sendo reconhecidos com maior frequência e possuem alta morbimortalidade, tendo grande importância na prática clínica. Quando nos deparamos com um paciente com trombose, um dos principais questionamentos é se devemos ou não investigar a sua etiologia e quais exames solicitar. A trombose no paciente pediátrico é uma condição clínica multifatorial, envolvendo fatores de risco adquiridos, como a presença de cateteres venosos centrais, e condições relacionadas ao paciente. O tratamento agudo da trombose raramente é modificado pela identificação de uma trombofilia hereditária, à exceção de neonatos e crianças com suspeita de deficiência grave de proteína C, S ou antitrombina III. O objetivo desse artigo é discutir as indicações de investigação de trombofilias no paciente pediátrico.

Keywords:

children,
laboratorial research,
thrombophilia,
thrombosis.

Abstract

Thromboembolic events are uncommon in children, but are being recognized more frequently and have high morbidity and mortality having great importance in clinical practice. When faced with a patient with thrombosis, one of the main questions is whether or not to investigate the etiology and which tests to request. Thrombosis in pediatric patients is a multifactorial clinical condition involving acquired risk factors, such as the presence of central venous catheters, and patient-related conditions. The acute treatment of thrombosis is rarely modified by the identification of an inherited thrombophilia, except for neonates and children with suspected severe deficiency of protein C, S or antithrombin III. The aim of this paper is to discuss the indications for thrombophilia investigation in pediatric patients.

¹ Médico Residente de Reumatologia Pediátrica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatra pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Médico do Hematologistas Associados - Serviço de Hemoterapia, Rio de Janeiro.

² Professor Assistente de Pediatria da UFRJ. Responsável pelo serviço de Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (NESA/UERJ).

Endereço para correspondência:

Leonardo Rodrigues Campos.

Hematologistas Associados. Rua Conde de Irajá, nº 183. Botafogo. Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 22271-020. Telefone: (21) 2537-7440. E-mail: camposlr@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os eventos tromboembólicos, a trombose arterial, o acidente vascular encefálico isquêmico e a trombose do seio venoso são eventos incomuns em crianças, mas vêm sendo reconhecidos com maior frequência e determinam elevada morbimortalidade, com grande importância na prática clínica. Quando nos deparamos com um paciente com trombose, um dos principais questionamentos é se se deve ou não investigar a sua etiologia e que exames solicitar. Essa dúvida é bastante frequente e geralmente o assunto não é atrativo para os clínicos e pediatras de modo geral, por parecer complexo e de entendimento distante.

EPIDEMIOLOGIA

Apesar de a incidência de trombose na população pediátrica ser baixa (0,07 casos a cada 100.000 crianças), a frequência de trombose venosa em crianças hospitalizadas é consideravelmente alta (60 a cada 10.000 internações)¹. As maiores incidências ocorrem em lactentes menores de um ano de idade e em adolescentes. Apesar de serem descritos diversos mecanismos desencadeadores da trombose, o conceito mais importante para a formação do trombo foi proposta por Virchow, e envolve a tríade: alterações da parede vascular, estase sanguínea e alterações da coagulação (hipercoagulabilidade)¹. A maioria das crianças que desenvolvem trombose apresenta múltiplos fatores de risco, que podem ser adquiridos, hereditários e/ou anatômicos. A presença de um cateter venoso central é o principal fator de risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda em pacientes pediátricos, podendo corresponder a 90% dos casos no período neonatal e 60% na infância. Os cateteres podem causar lesão endotelial e/ou alteração do fluxo sanguíneo, contribuindo para estase. Múltiplos fatores de risco adquiridos estão associados à trombose, como trauma, infecção, estados inflamatórios (doenças autoimunes, por exemplo) e medicamentos. Das condições clínicas, as neoplasias malignas, doenças cardíacas congênitas e a prematuridade são as principais envolvidas na trombose (Tabela 1).

As alterações hereditárias são as que possuem maior importância no desenvolvimento da trombose, sendo as mais estudadas a mutação do fator V de Leiden, da protrombina (G20210A) e a deficiência das proteínas C e S e da antitrombina III. Também existem deficiências adquiridas de proteína C, proteína S e antitrombina III. Já os níveis elevados de fator VIII, lipoproteína a e homocisteína, apesar de estarem associadas a um maior risco de trombose, não são necessariamente geneticamente determinados. Outras alterações na coagulação que foram associadas a um maior risco trombótico, como elevação dos fatores IX e XI, deficiência do cofator II da heparina e disfibrinogenemia, não foram consideradas importantes na avaliação do paciente com suspeita de trombofilia².

DISCUSSÃO

Em 2002, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) recomendou que todos pacientes pediátricos com trombose fossem avaliados para trombofilias hereditárias. Essa recomendação foi baseada no fato de que é comum a combinação de fatores de risco hereditários e adquiridos em crianças com trombose. Mas, na prática clínica, a maioria dos pacientes apresenta situação clínica distinta e a maioria dos médicos concorda que não há razão

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento da trombose¹.

Congênitas
Deficiência de anticoagulantes naturais
Proteína C, proteína S, antitrombina III e plasminogênio
Resistência ao cofator de proteólise
Mutação do fator V de Leiden
Aumento de substâncias pró-coagulantes
Mutação da protrombina (G20210A)
Elevação do fator VIII
Disfibrinogenemias hereditárias
Lesão endotelial
Homocisteinemia
Adquiridos
Obstrução do fluxo
Cateteres
Próteses vasculares
Gestação
Hiperviscosidade (policitemia, desidratação)
Imobilização prolongada
Trauma (incluindo exercício e cirurgia)
Inflamação
Doenças autoimunes (doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras)
Infecção
Vasculites
Estados de hipercoagulabilidade
Gestação
Neoplasias malignas
Síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF)
Síndrome nefrótica
Uso de anticoncepcionais orais
Medicamentos (L-asparaginase)
Elevação do fator VIII
Outras situações menos frequentes
Hemoglobinúria paroxística noturna

em realizar testes de triagem se a chance de se encontrar um resultado alterado e de desfecho desfavorável é pequena².

Quem deve ser investigado?³

Paciente com trombose não relacionada a cateter venoso central

Está indicada a pesquisa de trombofilias nos pacientes com episódios de trombose, sem a presença de cateter venoso central, independentemente da presença de outros fatores de risco, como: uso de estrogênio, câncer, trauma ou cirurgia de grande porte, já que existe alta prevalência nesse grupo de pacientes, tendo impacto em uma futura indicação de profilaxia trombótica e na avaliação familiar. Também estão incluídos os recém-nascidos, com episódios de trombose venosa ou arterial.

Pacientes com trombose recorrente

A alta prevalência de trombofilia hereditária nesse grupo também justifica a pesquisa, independentemente de estar relacionada a cateter venoso central.

Quando não investigar?

Os estudos realizados em adultos não recomendam a pesquisa de trombofilia nos casos de doenças mieloproliferativas, trombocitopenia induzida por heparina, doença inflamatória intestinal, imobilização prolongada, cirurgia recente de grande porte, trauma, doença maligna, pré-eclâmpsia, trombose de veia da retina, de membros superiores e lúpus eritematoso sistêmico⁴. A justificativa é que a incidência de alterações pró-trombóticas hereditárias nesses pacientes é baixa, mas não há consenso em pediatria. As situações bem definidas que contraindicam a pesquisa de trombofilia hereditária nos pacientes pediátricos são: anemia falciforme e trombose relacionada a cateter venoso central (primeiro episódio).

De forma geral, o manejo dos pacientes com trombose não difere, exceto naqueles com múltiplas alterações hereditárias pró-trombóticas e aqueles com anticorpos antifosfolídeos. Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que apresentam trombose devem ser investigados para anticorpos antifosfolídeos⁵.

Investigação em crianças assintomáticas com história familiar de trombose

A realização de testes em crianças assintomáticas com história familiar de trombose deve ser evitada. O membro da família é quem deve ser investigado inicialmente. Se alguma trombofilia for identificada, os pais da criança devem ser testados antes da decisão de submeter a criança à realização de exames. É importante lembrar que cada situação clínica deve ser individualizada e que o médico que acompanha o paciente deve ter experiência no manejo da criança com trombose.

Os potenciais benefícios na identificação de trombofilia em pacientes assintomáticos com história familiar estão relacionados à decisão na realização da profilaxia trombótica em situações de alto risco (após fratura de fêmur em um adolescente obeso, por exemplo) e na avaliação do risco de uso de anticoncepcionais à base de estrogênio (principalmente em mulheres com mutação no fator V de Leiden). A pesquisa é justificada, já que o risco relativo para o desenvolvimento de trombose aumenta 35 vezes (1 a cada 350 mulheres) e que há necessidade de modificação dos hábitos que favoreçam o desenvolvimento da trombose, como desidratação, obesidade e tabagismo².

Investigação em crianças assintomáticas sem história familiar de trombose em situações de alto risco

Até o momento, não há evidências para a recomendação do rastreio de trombofilia em crianças assintomáticas sem história familiar, mesmo em situações de alto risco, como leucemia linfocítica aguda antes da quimioterapia, inserção de cateter permanente, assim como o rastreio em adolescentes antes do início da contracepção oral com pílulas a base de estrogênio. A justificativa é que o custo é maior que o benefício e que a maioria dos pacientes testados não apresentará trombose^{6,7}.

Em resumo, não há indicação absoluta na pesquisa de trombofilias em crianças assintomáticas com história familiar isolada (sem outros fatores de risco) e em crianças assintomáticas

e sem história familiar, mas que serão submetidas a situações de alto risco. Nas outras situações, a decisão deve ser individualizada.

Quais testes laboratoriais devem ser realizados na pesquisa de trombofilias?

Na suspeita de trombofilia, há uma abordagem racional baseada na frequência das desordens pró-trombóticas e na complexidade dos testes (Tabela 2). Como passo inicial, os testes a serem solicitados fazem parte do Nível 1. A realização de testes adicionais de desordens mais raras (Nível 2) só está indicado na forte suspeita clínica e nas situações em que os testes de Nível 1 foram normais.

Tabela 2. Principais testes laboratoriais para pesquisa de trombofilias⁷.

Trombofilia	Técnica laboratorial
Nível 1	
Deficiência de proteína C	Ensaio cromogênico funcional ou ensaio antigênico
Deficiência de proteína S	Ensaio antigênico ou imunoenzimático para quantificação de proteína S livre e total
Deficiência de antitrombina	Ensaio cromogênico funcional ou ensaio antigênico
Mutação do fator V de Leiden	PCR ou ensaio antigênico
Mutação da protrombina G20210A	PCR
Hiperhomocisteinemia	Homocisteína sérica
Elevação de lipoproteína a	ELISA
Síndrome do anticorpo antifosfolídeo	Anticoagulante lúpico e testes confirmatórios utilizando fosfolídeos exógenos ELISA IgM e IgG anticardiolipina e anti-beta-2-glicoproteína 1
Elevação do fator VIII	Ensaio antigênico ou cromogênico
Nível 2	
Disfibrinogenemia	Tempo de trombina, ensaio antigênico ou imunológico
Elevação do fator IX, fator XI	Ensaio antigênico

Qual é o melhor momento para investigar?

Durante um episódio agudo de trombose, os níveis de proteína C e S, antitrombina III e antifosfolídeos podem estar transitoriamente diminuídos e ainda podem sofrer interferência dos anticoagulantes (Tabela 3). Níveis de fator VIII e lipoproteína a podem estar elevados em condições inflamatórias. Logo, esses testes devem ser repetidos após a resolução da trombose e quando o paciente estiver sem medicação anticoagulante. Em crianças com baixos níveis de proteína C, S e antitrombina, os pais devem ser testados antes de se afirmar o diagnóstico hereditário da deficiência (Tabela 4). Testes que envolvem análise molecular como PCR ou mutações genéticas podem ser realizados durante o episódio agudo, já que o resultado é confiável, sem necessidade de repeti-los⁶.

Tabela 3. Situações que podem interferir nos resultados de testes laboratoriais de trombofilia[‡].

Dosagem/Pesquisas	Fatores que interferem com os resultados		
	Trombose aguda	Em uso de heparina	Em uso de varfarina
Antitrombina (deficiência)	Pode estar diminuída*	Diminuída	Não sofre interferência; raramente aumentada
Anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina e anti-beta2 glicoproteína-1)	Podem estar consumidos [§]	Não sofre interferência	Não sofre interferência
Fator V de Leiden	Não sofre interferência		
Fator VIII	Não deve ser testado enquanto houver inflamação, já que é uma proteína de fase aguda		
Anticoagulante lúpico	Não sofre interferência	Não pode ser mensurado	Possíveis resultados falso-positivo
Proteína C (deficiência)	Pode estar diminuída*	Não sofre interferência	Não pode ser mensurado §
Proteína S (deficiência)	Pode estar diminuída*	Não sofre interferência	Não pode ser mensurado §
Mutação do gene da protrombina	Não sofre interferência		

* Os níveis de antitrombina podem estar diminuídos na trombose aguda, devendo ser evitada a dosagem nessa fase. Caso seja realizada a dosagem no momento inicial da trombose, o resultado dentro da faixa da normalidade exclui o diagnóstico de deficiência; § Se for necessária a dosagem enquanto o paciente estiver anticoagulado, orienta-se modificar o anticoagulante para heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF), interrompendo o cumarínico por um período de 2 semanas antes da avaliação laboratorial.

Tabela 4. Deficiências adquiridas - situações clínicas[§].

Deficiência adquirida de antitrombina	Período neonatal, gravidez, doença hepática, coagulação intravascular disseminada, síndrome nefrótica, cirurgia de grande porte, trombose aguda, tratamento com L-asparaginase, heparina ou estrogênio.
Deficiência adquirida de proteína C	Período neonatal, gravidez, doença hepática, coagulação intravascular disseminada, quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracil), inflamação, trombose aguda, tratamento com varfarina ou L-asparaginase
Deficiência adquirida de proteína S	Período neonatal, gravidez, doença hepática, coagulação intravascular disseminada, trombose aguda, tratamento com varfarina, L-asparaginase ou estrogênio

CONCLUSÃO

A trombose no paciente pediátrico é uma condição clínica multifatorial, envolvendo fatores de risco adquiridos, como a presença de cateteres venosos centrais, e condições relacionadas ao paciente. O tratamento agudo da trombose raramente é modificado pela identificação de uma trombofilia hereditária, à exceção de neonatos e crianças com suspeita de deficiência grave (homozigótica isolada ou duas alterações heterozigóticas) de proteína C, S ou antitrombina III, em que a reposição de plasma fresco é crucial para a resolução do quadro¹⁰. É importante saber quais pacientes se beneficiarão da pesquisa de trombofilia e quais testes e qual o momento de se realizar tal investigação, desmistificando o tema e tornando-o prático para o pediatra clínico. Assim, os pacientes que se enquadram nas indicações absolutas de investigação de trombofilia são aqueles com trombose não relacionada a cateter venoso central e pacientes com trombose recorrente.

[‡] Na fase aguda da trombose, os anticorpos antifosfolípidos podem estar falsamente negativos por consumo, em paciente com síndrome do anticorpo antifosfolídeo.

REFERÊNCIAS

- Kliegman RM. Hereditary Predisposition to Thrombosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002;88(1):155-6. PMID: 12152657
- UpToDate. Screening for inherited thrombophilia in children [Acesso 2014 fev 20]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-children?source=search_result&search=Screening+for+inherited+thrombophilia+in+children&selectedTitle=1~150
- Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. Blood. 2008;112(12):4432-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-06-163279>
- Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29(12):2531-6.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;228-35. PMID: 19074088 DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.228>
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. PMID: 16595080 Health Technol Assess. 2006;10(11):1-110.
- Kobayashi S, Tanaka M, Tsuda H, Hashimoto H, Hirose S, et al. False negative results of anticardiolipin antibody test. Ann Rheum Dis. 1993;52(2):167-8. PMID: 8447701
- UpToDate. Evaluation of the patient with established venous thrombosis [Acesso 2014 fev 20]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-established-venous-thrombosis?topicKey=PULM%2F1363&elapsedTimeMs=8&imageId=76966&source=graphics_search&searchTerm=thrombophilia&view=print&displayedView=full
- Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1443-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.004>