



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
Clínica Universitária de Pediatria  
Serviço de Neonatologia  
2014/2015

Trombose Venosa Profunda na sequência de Sepsis  
Neonatal

João Pedro Campos de Sá Monteiro, nº 14043

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Margarida Abrantes

Diretor Serviço Neonatologia: Prof. Dr. Carlos Moniz

Diretora Departamento Pediatria: Professora Doutora M<sup>a</sup> Céu Machado

## Resumo

**Introdução:** A trombose venosa profunda (TVP) neonatal é uma entidade rara e importante na criança, sendo nesta faixa etária mais frequente no recém-nascido, consequência de particularidades da fisiologia da hemostase neonatal e da presença de fatores de risco maternos, neonatais adquiridos ou genéticos. A localização mais frequente, os sinais e sintomas, o diagnóstico e a terapêutica da TVP serão abordados neste trabalho.

**Objetivo:** Descrever um caso clínico de TVP secundária a sepsis a *Streptococcus pyogenes*. O caso apresentado procura salientar os aspetos práticos mais importantes do diagnóstico e do tratamento de TVP.

**Caso Clínico:** Apresenta-se o caso de uma recém-nascida com 7 dias de vida, previamente saudável, internada por febre, dor, edema e alteração da coloração do membro inferior esquerdo. Foi-lhe diagnosticada sepsis com meningite a *Streptococcus pyogenes* complicada de TVP das veias popliteia esquerda, femorais profunda e superficial, ilíaca externa esquerda, ilíaca comum esquerda e veia cava inferior.

Cumpriu 21 dias de antibioterapia, com resolução do quadro infeccioso. Realizou terapêutica anticoagulante com enoxaparina, com resolução do quadro de obstrução venosa. Teve alta ao 21º dia de internamento. Planeou-se terapêutica anticoagulante por 6 meses e avaliação nas consultas de Desenvolvimento, Otorrinolaringologia e Oftalmologia. Aos 8 meses de idade apresentava-se com bom estado geral e exame objetivo normal.

**Conclusões:** A terapêutica anticoagulante na TVP neonatal tem sido alterada nos últimos anos, baseada na experiência adquirida no tratamento do adulto. A enoxaparina é atualmente a terapêutica de eleição, não havendo experiência suficiente para a utilização de novos fármacos com segurança no recém-nascido.

A necessidade de investigação na área pediátrica é uma realidade, principalmente em relação aos fatores de risco mais prevalentes em Portugal e à terapêutica desta patologia neste grupo etário.

## Abstract

**Introduction:** Deep vein thrombosis (DVT) is a rare and important neonatal entity in children, among this age group is most common in newborns, a consequence of the particular physiology of neonatal hemostasis and the presence of maternal, acquired neonatal or genetic risk factors. The most frequent location, signs and symptoms, diagnosis and treatment of DVT will be addresses in this work.

**Objective:** To describe a case of DVT secondary to sepsis from *Streptococcus pyogenes*. The case presented seeks to highlight the most important practical aspects of diagnosis and treatment of DVT and the sepsis context in which that entity appears.

**Case Report:** We report the case of a 7 days old newborn, previously healthy, hospitalized for fever, pain, swelling and discoloration of the left leg. Sepsis was diagnosed, with meningitis from *Streptococcus pyogenes*, and DVT of the left popliteal veins, deep and superficial femoral veins, left external iliac vein, left common iliac vein and inferior cava vein.

She accomplished 21 days of antibiotic therapy, with resolution of the infectious situation. Held anticoagulant therapy with enoxaparin, with a resolution of venous obstruction. She was discharged after 21 days of hospitalization. Anticoagulant therapy was planned for 6 months and review in the Development, Otolaryngology and Ophthalmology outpatient clinics. At 8 months of age the patient was in good general state and the physical exam was normal.

**Conclusions:** Anticoagulant therapy in neonatal DVT has been changed in the last years, based on the experience in adult treatment. Enoxaparin is currently the preferred therapy, as there is insufficient experience for the use of new drugs safely in the newborn.

The need for research in the pediatric area is a reality, especially regarding the most prevalent risk factors in Portugal and treatment of this pathology in this age group.

## Índice

Introdução.....	5
Caso Clínico.....	12
Discussão.....	16
Conclusão.....	20
Agradecimentos.....	21
Bibliografia.....	22

## **Introdução**

A TVP é uma causa importante de morbidade em pacientes adultos. A maioria da literatura sobre esta entidade reporta-se à população adulta, apesar de recentemente, haver um aumento do diagnóstico desta patologia na idade pediátrica [1].

O risco de TVP nas crianças é substancialmente inferior ao do adulto, o que sugere a existência de mecanismos protetores, como a menor produção de trombina, maior capacidade de inibição da trombina pela  $\alpha$ 2-macroglobulina, particularmente no período neonatal precoce, e maior efeito antitrombótico da parede vascular [1-3]. Apesar de o risco ser baixo na população pediátrica, a sua incidência é maior no período neonatal e na adolescência [4]. O conhecimento de alguns aspetos da fisiologia da coagulação neonatal facilitam a compreensão deste risco. A hemostase é um sistema profundamente influenciado pela idade, em particular nos períodos fetal e neonatal, uma vez que existe alteração dinâmica da produção e, por conseguinte, dos níveis dos fatores anticoagulantes e trombóticos durante as primeiras semanas e meses de vida. Os fatores de coagulação não atravessam a placenta, sendo sintetizados pelo fígado fetal. No recém-nascido de termo, as concentrações de várias proteínas pro-coagulantes, particularmente fatores de coagulação dependentes da vitamina K e de contato, estão diminuídas em comparação com as do adulto [5].

A incidência da TVP em Portugal não é conhecida, sendo nos Estados Unidos da América de 1,25 casos por 1000 habitantes por ano [6]. Segundo Schmidt e Andrew (1995) tem uma incidência de 0,24/10.000 admissões em unidades de cuidados intensivos neonatais [7].

Os recém-nascidos gravemente doentes estão em maior risco de TVP [8]. Existem vários fatores responsáveis pela maior frequência desta patologia no período neonatal: maternos (diabetes gestacional, presença de anticorpos anti-fosfolípido e anti-cardiolipina e história familiar de trombose), neonatais adquiridos (cateteres intravasculares, sepsis, desidratação, asfixia, recém-nascido leve para a idade gestacional, doença cardíaca congénita e policitémia) e genéticos (deficiência de proteína C e S, mutação do gene do fator V de Leiden, mutação do gene proteína G20210A, deficiência de metil-tetrahidrofolato-redutase e lipoproteína (a)) [5, 8-12].

Os fatores genéticos como causa de TVP, resultam mais frequentemente de alterações genéticas combinadas [1]. A alteração mais frequente é deficiência que proteína C, que apesar de ser uma deficiência transitória pode comportar-se como uma trombofilia crítica que deve ser vigiada [13]. Os fatores neonatais adquiridos são os mais frequentes e estão detalhados na tabela 1 [4, 11, 14].

---

**Tabela 1.** Fatores de risco para trombose neonatal [4,11, 14]

---

**Maternos**

---

Anticorpos anticardiolipina  
Anticorpos antifosfolípido  
Diabetes gestacional  
História familiar de trombose

---

**Adquiridos**

---

Asfixia  
Cateteres intravasculares  
Cirurgia  
Desidratação  
Doença cardíaca congênita  
Doenças reumáticas agudas  
Enterocolite necrotizante  
Recém-nascido leve para a idade gestacional  
Infecção/Sepsis  
Policitemia  
Síndrome de Dificuldade Respiratória  
Síndrome Nefrótico  
Transplante renal  
Traumatismo

---

**Congênitos**

---

Deficiência de Antitrombina  
Deficiência de metil-tetra-hidrofolato-redutase  
Deficiência de Proteína C  
Deficiência de Proteína S  
Desfibrinogénemia  
Mutação do gene G1691A do fator V de Leiden  
Mutação do gene G20210A do fator II  
Níveis elevados de Apolipoproteína (a)  
Níveis elevados de homocisteína  
Plasminogénemia

---

Apesar da hemóstase neonatal ser diferente da de crianças e adultos, alguns autores referem ser equilibrada uma vez que existe uma diminuição proporcional de fatores pró (II, VII, IX, X, XI e XII) e anti-coagulantes (antitrombina e proteínas C e S) [4, 8]. As concentrações de antitrombina e de proteína C no recém-nascido são mais baixas que nos adultos e as plaquetas neonatais são hipo-reativas. Os inibidores da coagulação, como a antitrombina, fator II, proteína C e proteína S, estão diminuídos à nascença, embora a  $\alpha$ 2-macroglobulina esteja significativamente elevada. A proteína C está diminuída cerca de 35% (17% a 53%) e a proteína S 36% (12% a 60%) em relação aos valores do adulto. A proteína C é encontrada na sua forma fetal no recém-nascido. A proteína S é encontrada inicialmente na forma livre no recém-nascido, devido à ausência da sua proteína de ligação. [3] Esta diminuição da disponibilidade da proteína S funcional é compensada pelo aumento da atividade do fator de von Willebrand, que mantém o normal funcionamento plaquetário. A fibrinólise é menos eficaz no recém-nascido devido à presença de plasminogénio fetal, à diminuição do plasminogénio, cujas as concentrações são cerca de 50% do valor do adulto, e do ativador do plasminogénio tecidual e ao aumento dos inibidores da fibrinólise - inibidor do ativador do plasminogénio - 1 (PAI-1) e  $\alpha$ 2-antiplasmina. [3, 8] O PAI-1 aumenta a partir do quinto dia de vida até aos 6 meses. O fibrinogénio fetal parece ser mais resistente à lise do que o do adulto. Para além das alterações hemostáticas, existem alterações no volume sanguíneo e nos componentes celulares do sangue, que em conjunto aumentam o risco de anemia, tromboembolismo e coagulopatias no período neonatal [3]. O fato de os fatores pró e anti-coagulantes serem fisiologicamente baixos, permite que pequenas alterações possam potenciar a trombose [15].

Os locais mais frequentes de TVP neonatal nos membros são as veias femoral, cava-inferior, subclávia, cava-superior, jugular, ilíaca, axilar, braquiocefálica e popliteia. [1, 5, 6, 8, 16].

Nas crianças, os sintomas de TVP estão muitas vezes ausentes ou são semelhantes aos encontrados noutras patologias sistémicas, o que tem levado ao seu subdiagnóstico [6]. Os sinais e sintomas mais frequentes e característicos de TVP dos membros são alteração da coloração (cianose ou hiperémia), edema, geralmente unilateral, e dor causada pela distensão da veia, pelo processo inflamatório vascular e perivascular e

pelo edema muscular que distende os músculos e exerce pressão sobre as terminações nervosas, associados a febre e a taquicardia [6, 8]. No exame objetivo a existência de sinais como trajetos venosos superficiais, cianose, palidez, edema subcutâneo, edema muscular e dor à palpação muscular e dos trajetos venosos, podem ser sugestivos de TVP [6].

A terapêutica da TVP no recém-nascido depende da localização e da extensão do trombo, bem como do risco de complicações embólicas agudas e de compromisso vascular. As opções de tratamento incluem terapêutica médica e cirúrgica [2]. O objetivo da terapêutica antitrombótica tem sido a de evitar a morte, a progressão do trombo ou embolia pulmonar [17]. A terapêutica médica inclui medidas de suporte e terapêutica antitrombótica – fármacos anticoagulantes e fibrinolíticos [2, 8, 11]. Os potenciais benefícios da terapêutica antitrombótica são a completa ou parcial recanalização do vaso obstruído, com conseqüente diminuição da hipoperfusão tecidual da área afetada evitando a morbidade a longo prazo associada a hipertensão portal, síndrome hepática pós-trombótica, hipertensão renal, diminuição da função renal, atrofia renal, discrepâncias no crescimento dos membros, claudicação e paraplegia [8]. Os dois principais anticoagulantes usados na clínica são os de ação direta, imediata e de curta duração – heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM) – e os de ação indireta e prolongada, os antagonistas da vitamina K, sendo o mais conhecido a varfarina [2]. Existem ainda os novos anticoagulantes, os inibidores diretos da trombina e do fator Xa.

A HNF atua potenciando os efeitos inibitórios da antitrombina na trombina e no fator Xa. As vantagens da HNF incluem muitos anos de experiência clínica, tempo de semi-vida curto e fácil reversibilidade com antídoto – sulfato de protamina. No entanto, há várias limitações a referir: a HNF liga-se às proteínas plasmáticas, o que diminui a sua fração livre [6]; os níveis reduzidos de antitrombina no recém-nascido resultam numa resistência relativa à heparina [11]; a monitorização laboratorial para alcançar a dose terapêutica na criança é difícil, uma vez que varia muito entre doentes e entre populações diferentes; pode causar trombocitopenia; o seu uso implica um acesso venoso para a administração; por ser um composto biológico, é susceptível a contaminação, que pode levar a graves complicações. Assim, deve-se optar pela HNF apenas quando os benefícios ultrapassam largamente os riscos. A dose de

impregnação é 75 a 100 U/Kg intravenosa, seguida de dose de manutenção de 28 U/Kg/h, na criança com menos de 1 ano de idade [18, 19]. A monitorização clássica consiste no ajuste da dose pela manutenção dos valores de Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (aPTT) entre 55 e 85 segundos. O aPTT é medido 4 horas após a dose de impregnação e 4 horas após cada mudança da dose de manutenção. Quando os níveis terapêuticos são alcançados, o aPTT deve ser monitorizado diariamente. [19] No entanto, há cada vez maior evidência a favor de fazer a monitorização através da atividade anti-Xa (entre 0,35 e 0,7 unidades/ml). Deste modo é necessária uma dose terapêutica mais elevada que, apesar de aumentar ligeiramente o risco de hemorragia, permite diminuir a progressão do trombo e aumenta a sua resolução.[6, 20] A monitorização com anti-fator Xa é principalmente aconselhada no recém-nascido em unidade de cuidados intensivos.[18] O efeito adverso mais importante da HNF na criança é a hemorragia, sendo o seu risco desconhecido. Na hemorragia menor, a suspensão da administração é habitualmente suficiente. Na hemorragia maior, deve usar-se o seu antagonista. Para neutralizar 100 unidades de heparina é necessário 1 mg de sulfato de protamina. [19] Deve evitar-se o uso a longo prazo da HNF [6, 18].

A HBPM tem-se tornado na terapêutica de escolha para a profilaxia e tratamento de TVP. As suas vantagens incluem: perfil farmacocinético previsível, que reduz a necessidade de monitorização [17, 18]; tempo de semi-vida longo e administração por via subcutânea, o que permite o uso em ambulatório; baixa interação com outros fármacos ou dieta; menor risco de hemorragia e osteoporose, quando comparada com HNF. A mais usada das HBPM é a enoxaparina, que é o fármaco mais estudado nos estudos pediátricos. A HBPM não tem atividade anticoagulante intrínseca, uma vez que se liga à antitrombina levando a uma mudança da sua conformação que acelera a inibição do fator Xa. A antitrombina inibe fatores de coagulação ativados envolvidos tanto na via intrínseca como na extrínseca da coagulação. A HBPM é administrada por via subcutânea para profilaxia e tratamento de tromboembolismo. A dose terapêutica inicial de enoxaparina, extrapolada de estudos em adultos, é 1,5 mg/kg/dose de 12/12h. A dose deve ser ajustada pela manutenção da janela de atividade anti-Xa entre 0,5 e 0,8 ou 1 unidades/ml, 4 a 6 horas depois da sua administração [12, 18, 19]. Quando o nível de fator Xa está estável o seu doseamento deve ser repetido mensalmente [11]. A janela terapêutica da atividade anti-Xa para HBPM apresenta valores mais elevados do que para HNF porque esta tem atividade

tanto anti-trombina como anti-fator Xa, enquanto que a ação da HBPM é primariamente anti-fator Xa [17]. Recentemente, tem-se vindo a verificar que a dose de enoxaparina deve ser superior à estimada no adulto, uma vez que o recém-nascido tem maior volume de distribuição, eliminação mais rápida e baixo nível de antitrombina III [15]. A maioria dos estudos indica uma dose inicial de 1,7 mg/Kg 12/12h [12, 15, 19, 21]. Apesar da deficiência fisiológica de AT no recém-nascido, não há benefício em fazer suplemento de AT aquando da terapêutica anticoagulante [15]. Em casos de sobredosagem, a administração de sulfato de protamina reverte parcialmente a atividade da HBPM [19].

Os antagonistas da vitamina K (AVK), sendo o mais comum a varfarina, atuam inibindo a vitamina k-epóxido-redutase, que leva a uma catalisação do processo de carboxilação dos factores de coagulação II , VII , IX e X e das proteínas C e S. A dose inicial de varfarina deve ser entre 0,2 e 0,33 mg/kg, com o objetivo de manter o valor de INR entre 2,0 – 3,0 [18, 19]. A monitorização dos níveis de INR deve ser efetuada uma a quatro vezes por mês, consoante a idade, a alteração da dose e administração de outros fármacos. Os efeitos adversos mais comuns são hemorragia, necrose cutânea e osteoporose. Em caso de hemorragia pode administrar-se vitamina K, plasma fresco congelado ou concentrado de complexo de protrombina. Os AVK apresentam muitas limitações na população pediátrica, devido a escassa investigação neste grupo etário [18], à necessidade de monitorização frequente (semanal), à interação com a dieta e com fármacos, principalmente antibióticos e anticonvulsivantes, e pela presença de vitamina K no leite materno e artificial. Os antibióticos reduzem a flora intestinal, o que prolonga excessivamente o aPTT em doentes medicados com varfarina [19].

Os inibidores diretos da trombina (IDT) – bivariludina, agatroban e dabigatran - inibem diretamente a ação da trombina, sendo o efeito independente dos níveis de antitrombina. São maioritariamente usados na síndrome coronária aguda. Os inibidores diretos do fator Xa (IDF) - rivaroxaban e apixaban - reduzem a totalidade da trombina formada, podendo o fator Xa ser um alvo anticoagulante mais desejado. Uma grande preocupação em relação a esses novos agentes é a falta de ensaios clínicos de monitorização validados. Isto é de particular relevância para a comunidade pediátrica porque os níveis de fatores de coagulação, as taxas de eliminação hepática e renal, são diferentes no adulto e na criança, sendo necessário ajuste de dose com

base na idade ou fase de desenvolvimento. Do mesmo modo, o desenvolvimento de antídotos eficazes destes compostos é importante para o tratamento da hemorragia aguda ou em caso de sobredosagem. O rivaroxaban é o primeiro IDF oral a ser usado na clínica. Está aprovado para o tratamento e profilaxia de TVP e embolismo pulmonar em adultos. O comparável perfil de segurança do rivaroxaban com HBPM, a sua elevada biodisponibilidade (cerca de 80%), a possibilidade de administração de apenas uma dose diária e a pouca necessidade de monitorização, fazem deste fármaco um ótimo anticoagulante, mas que carece de maior investigação na criança e no recém-nascido. [19]

Os agentes fibrinolíticos classificam-se em dois grupos: seletivos da fibrina – ativador do plasminogénio tecidual (rt-PA) – e não seletivos da fibrina – uroquinase e estreptoquinase [2]. Na idade pediátrica, o fármaco de eleição é o rt-PA, cuja dose mais utilizada é 0,5 mg/Kg/h durante 6 horas [18, 22]. A duração ideal da terapêutica permanece desconhecida. A monitorização deve ser feita através da medição dos níveis de fibrinogénio antes e 4 horas depois da administração. [22] Na criança, não há estudos que confirmem vantagem da terapêutica local face à sistémica, sendo a via de administração endovenosa [18]. As contraindicações incluem cirurgia major ou hemorragia há menos de 10 dias, asfixia grave há menos de 7 dias, sépsis, hemorragia ativa, níveis de plaquetas abaixo de 100.000/ $\mu$ l e níveis de fibrinogénio abaixo de 1g/dl [9]. O efeito adverso mais comum é a hemorragia, sendo o melhor tratamento a suspensão da terapêutica trombolítica e a administração de crioprecipitado (5 a 10 ml/Kg). O risco de hemorragia menor é mais comum com o uso de rt-PA do que com HBPM [17]. A terapêutica trombolítica não é aconselhada na TVP, excepto em caso de oclusão de grande vaso com compromisso de órgão ou de membro [18].

Classicamente, na abordagem da TVP, as terapêuticas mais utilizadas têm sido a HNF, os anticoagulantes orais, a uroquinase e a estreptoquinase. No entanto, as HBPM e o rt-PA têm substituído gradualmente os anteriores pelas suas vantagens [2, 5]. Em relação às heparinas, a enoxaparina é uma boa alternativa à HNF [21, 23]. A duração do tratamento inicial deve ser de pelo menos 5 dias. Quando a TVP é secundária a um fator de risco neonatal, deve realizar-se terapêutica anticoagulante durante 3 meses [18] se for limitado aos membros inferiores, mantendo-se por 4 a 6 meses nos casos de trombose iliofemoral e/ou embolia pulmonar [6].

## Caso Clínico

Recém-nascida com 7 dias de vida, raça caucasiana, previamente saudável.

Mãe de 34 anos, A Rh positiva, gesta 2 para 2, com antecedentes de hemangioma hepático. Pai com 35 anos e irmão de 8 anos saudáveis. Antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente, história de fenómenos tromboembólicos.

Gravidez vigiada sem intercorrências, serologias dos 1º, 2º e 3º trimestre negativas, excepto imunidade para *Rubéola* e *Citomegalovírus*. Pesquisa de *Streptococcus B* negativa. Três ecografias pré-natais e ecocardiograma fetal normais.

Parto distócito por ventosa, às 40 semanas e 3 dias, num hospital distrital. Índice de Apgar 9/10. Peso à nascença de 3780 g, comprimento 50,5 cm e perímetro cefálico de 37 cm.

Internamento na maternidade sem intercorrências, fazendo as vacinas contra a tuberculose e hepatite B. Passou bilateralmente no rastreio auditivo neonatal. Desde a alta do internamento hospitalar, com 2 dias de vida, em aleitamento materno exclusivo.

Ao sétimo dia de vida inicia quadro caracterizado por choro intenso, recusa alimentar e períodos de gemido, recorrendo ao serviço de urgência do hospital da área de residência. Sem história de traumatismo ou cateteres. Ao exame objetivo apresentava-se prostrada, febril (temperatura retal: 38,6 °C), corada e hidratada, com icterícia até à raiz dos membros inferiores, membro inferior esquerdo cianosado, com edema e aumento da temperatura (alterações mais evidentes na coxa), pulsos femorais palpáveis, sem exantemas ou petéquias, normotensa, auscultação cardiopulmonar sem alterações, sem sinais de dificuldade respiratória, abdómen mole, depressível, indolor à palpação, com ruídos hidroaéreos presentes e região perianal sem alterações; peso – 3570 g (menos 6% do peso à nascença). Realizou avaliação laboratorial, da qual se destaca: Leucócitos – 17.500/ $\mu$ l, com 88,2 % de Neutrófilos; Hemoglobina – 16,9 mg/dL; Hematócrito – 50,6 %; Proteína C reativa – 4,5 mg/dL. Realizou radiografia

de tórax, que não apresentou alterações, punção lombar que foi traumática, e colheitas para hemocultura, urocultura e exame bacteriológico do líquido. Por suspeita de infecção das partes moles foi internada na Unidade de Cuidados Especiais para Recém-Nascidos do hospital de residência e iniciou antibioterapia com flucloxacilina e cefotaxima. Realizou ecodoppler do membro inferior esquerdo que foi sugestiva de TVP da veia femoral esquerda, pelo que foi transferida, no mesmo dia, para o Serviço de Urgência do hospital central mais próximo e posteriormente internada no Serviço de Neonatologia (SN) do mesmo.

À entrada no SN, a destacar edema e coloração arroxeadada da coxa esquerda (figuras 1 e 2), pé discretamente mais frio mas com pulsos presentes e simétricos. Realizou radiografia dos membros inferiores que não revelou sinais de patologia osteoarticular. Foi avaliada pelas especialidades Cirurgia Vascular e Imagiologia, tendo a ecografia-doppler do membro inferior esquerdo e abdomino-pélvico sido sugestiva de extensa TVP das veias popliteia esquerda, femorais profunda e superficial, ilíaca externa esquerda, ilíaca comum esquerda e veia cava inferior até ao nível da confluência das veias renais. Não apresentava alterações nas ecografias cardíaca e transfontanelares e o estudo da coagulação (antitrombina III – 70 %, fator V de Leiden – normal, proteínas C – 47 % e S – 53 % e mutação da protrombina G20210A - normal) não identificou alterações significativas.

**Figuras 1 e 2.** Edema e alteração da coloração do membro inferior esquerdo.



Iniciou terapêutica anticoagulante com enoxaparina 1,7 mg/Kg 12/12h, via subcutânea. No 4º dia de internamento no SN, foram conhecidos os resultados das culturas efetuadas no hospital de residência – na hemocultura e na cultura de líquido cresceu um *Streptococcus pyogenes*, sensível a penicilina, oxacilina, levofloxacina, eritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol e ceftriaxone – tendo-se feito o diagnóstico de TVP secundária a sépsis com meningite a *Streptococcus pyogenes*.

Monitorizou-se a terapêutica anticoagulante através do doseamento do anti-fator Xa que se manteve entre 0,5 e 1,0, ao longo do internamento. Desde o início da terapêutica constatou-se melhoria clínica, tendo alta ao 20º dia de terapêutica anticoagulante e 21º dia de antibioterapia (7 dias de flucloxacilina e cefotaxima + 14 dias de ampicilina), após confirmação ecográfica da progressiva reperfusão das veias do membro inferior esquerdo, sem queixas, com muito discreto edema da coxa esquerda, sem alterações da coloração do membro inferior esquerdo nem da radiografia do mesmo. Teve alta, medicada com enoxaparina 10 mg 12/12h subcutânea que se programou manter durante 6 meses.

Após a alta manteve seguimento em consulta externa de Neonatologia e de Hematologia Pediátrica. Planeou-se ainda encaminhamento para as consultas de Desenvolvimento, Otorrinolaringologia e Oftalmologia, para vigilância de possíveis complicações da sépsis com meningite.

Na consulta, três meses após a alta, apresentava-se sem intercorrências infecciosas e exame objetivo normal, nomeadamente sem alterações dos membros inferiores.

As observações em Neuro-oftalmologia, Otorrinolaringologia e Desenvolvimento foram normais.

Aos 8 meses de idade, na consulta externa de Neonatologia, apresentava-se saudável, com bom estado geral e normais progressões psicomotora e estaturoponderal (peso 9285 g (percentil 90-95), comprimento 70,5 cm (percentil 90) e perímetro cefálico 47,5 cm (percentil >95)). As ecografias transfontanelar (9/9/2014) e das ancas não apresentaram alterações. Ao exame objetivo encontrava-se corada e hidratada, ativa, eupneica em ar ambiente, com pulsos presentes e simétricos, normotensa, auscultação

Trombose Venosa Profunda na sequência de Sepsis Neonatal

cardiopulmonar sem alterações, abdómen mole, depressível e indolor à palpação, sem exantema, petéquias, sem alterações nos membros nem nas regiões genital e perianal. Planeou-se consulta de reavaliação 6 meses depois.

## Discussão

A abordagem da TVP na idade pediátrica é um desafio, na medida em que existe pouca literatura sobre o diagnóstico e a terapêutica desta entidade, levando a que grande parte da informação seja extrapolada dos adultos. Embora estejamos ainda nos primeiros passos sobre o conhecimento da trombose neonatal, a sua fisiopatologia é estudada desde Virchow, que em 1856 postulou que para o desenvolvimento de trombose seria necessária uma tríade: alteração da parede vascular, do fluxo sanguíneo, bem como dos componentes do sangue (estado de hipergoagulabilidade) [6, 9]. Em relação à parede vascular, quando há uma lesão do endotélio com exposição do tecido subendotelial, acumulam-se células plaquetárias e leucócitos, que ativam os mecanismos da coagulação. Quanto ao estado de hipercoagulabilidade, ainda é controverso que seja indispensável para a existência de TVP [6]. No entanto, esta situação, em que há aumento de fatores promotores da coagulação ou diminuição de fatores anticoagulantes, como a antitrombina III e as proteínas C e S, está presente tanto no período neonatal [4] como na infeção [24], o que pode explicar o aparecimento de TVP no caso clínico descrito.

A sépsis é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Na sépsis, o recém-nascido desenvolve um estado prótrombótico adquirido devido ao consumo aumentado dos já limitados fatores anti-coagulantes, ao aumento da atividade plasmática do PAI-1 e à diminuição dos níveis de proteína C [8]. A sépsis pode ser causa de trombose no período neonatal. No caso apresentado existiu uma infeção, sépsis com meningite a *Streptococcus pyogenes*, um *Streptococcus* do Grupo A de Lancefield (SGA), provavelmente prévia ao evento trombótico, que pode ter sido a causa ou, pelo menos, ter tido um papel ativo na TVP. Hmami *et al* indicam que a meningite neonatal por SGA complicada por trombose venosa pode ser explicada pelas propriedades invasivas e hipercoagulabilidade características de SGA [24]. Amy E. Bryant *et al*, relatam um estudo num modelo experimental primata não humano de bacteriemia por SGA, em que o pré-tratamento de animais com anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral (TNF) melhorou a sobrevida mas não foi observada qualquer reversibilidade da coagulopatia. Isto sugere que a coagulopatia associada a bacteriemia por SGA não é estritamente um epifenómeno da produção de citocinas no estado séptico e que interações específicas bactéria-célula do hospedeiro levam a uma

ativação da coagulação. A coagulação mediada por fator tecidual (TF), em relação ao SGA, pode também ter sido despoletada pela lesão do endotélio por fatores estreptocócicos virulentos solúveis como a estreptolisina-O ou a cisteína, que induz a disjunção de células endoteliais em cultura. SGA possui componentes associados à célula e fatores solúveis únicos que suscitam respostas funcionais importantes em células protagonistas do sistema hemóstase-coagulação. *In vivo*, estas respostas provavelmente contribuem para fenômenos como o tromboembolismo intravascular. Assim, a ativação sistêmica da coagulação e a desregulação das vias anti-coagulantes contribuem para a patogênese de várias doenças de etiologia infecciosa. [25]

Em relação ao diagnóstico, os sinais e sintomas referidos no caso – dor, edema e alteração da coloração do membro – são sintomas comuns e frequentes no quadro clínico de TVP [6, 8, 16], no entanto, são inespecíficos [2]. Assim, a confirmação imagiológica de TVP é fundamental para o diagnóstico definitivo. Embora a venografia seja o exame clássico, a ecografia-doppler é o exame complementar de diagnóstico mais utilizado por ser não invasivo, fácil de realizar, sensível e específico para TVP dos membros inferiores, revelando-se extremamente eficaz tanto no diagnóstico como na monitorização da evolução da doença [2, 5, 16]. Mas há que ter em conta a comparação da sensibilidade e especificidade da ecografia-doppler com a da venografia, havendo possibilidade de mais resultados falsos positivos com ecografia-doppler [5]. O diagnóstico ecográfico realiza-se quando dois dos seguintes critérios estão presentes: (a) defeitos de repleção ecogénicos com ondas ecográficas anormais distais ao segmento obstruído e (b) ausência da compressibilidade, da variabilidade respiratória, do pulso e do fluxo no vaso [2]. Assim, é recomendada uma primeira abordagem diagnóstica através de ecografia-doppler, seguida de avaliação da eventual necessidade de venografia, com a especialidade de Imagiologia [10].

As alterações e deficiências dos fatores de coagulação podem ser uma causa ou fator predisponente para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos no recém-nascido. A pertinência do estudo de trombofilia ainda é controversa. Segundo Janet Y.K. Yan *et al*, o papel dos fatores de risco pró-trombóticos no tromboembolismo neonatal não está claramente estabelecido. Uma vez que o tromboembolismo associado a cateter é o mais frequente e não sendo a prevalência de trombofilia no recém-nascido consideravelmente diferente da população em geral, conclui-se que os fatores pró-

trombóticos não contribuem significativamente para o risco de tromboembolismo [9]. No entanto, existem situações que merecem investigação de trombofilia: tromboembolismo sintomático; tromboembolismo idiopático e/ou recorrente; história familiar de deficiência de antitrombina III [1, 5]. Quando indicada, a pesquisa consiste na avaliação dos seguintes parâmetros: antitrombina, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, mutação no gene da protrombina 20210A, anticoagulante lúpico e anticorpos anti-cardiolipina. Por exemplo, deficiências adquiridas de proteína C e proteína S são relativamente comuns no recém-nascido doente e/ou pré-termo, embora haja escassa literatura que sugira o aumento de risco de TVP nestes contextos [5].

No caso apresentado, em que houve presença de um quadro sintomático, considerou-se adequado o estudo de trombofilia, que correspondeu às alterações previstas para a idade e estado fisiológico. Porém, Veldman et al referem que enquanto os estudos baseados em DNA (mutação da protrombina G20210A) podem ser realizados a qualquer momento, os estudos baseados em proteínas (antitrombina III, fator V de Leiden e proteínas C e S), devem ser realizados 6 a 8 meses após o evento, com descontinuação da terapêutica anticoagulante 14 a 30 dias antes da colheita de plasma [8]. Assim, para que seja excluída trombofilia congênita, deverá ser repetido o estudo, na recém-nascida do caso apresentado, após os 6 meses e a suspensão da terapêutica.

Em relação à terapêutica, foram contempladas duas abordagens diferentes, mas igualmente importantes. Por um lado, a antibioterapia para resolução do quadro de sepsis, que permitiu não só resolver a intercorrência infecciosa, mas também eliminar o fator de risco e predisponente à TVP - o estado de hipercoagulabilidade. Por outro lado, a terapêutica anticoagulante como tratamento da TVP. Dentro das opções disponíveis da terapêutica médica foi utilizada a enoxaparina, que é a terapêutica de escolha neste contexto. A abordagem trombolítica, médica ou cirúrgica, não era a mais adequada para este caso, uma vez que se tratou de tromboembolismo venoso em contexto de sepsis e não havia compromisso do membro apesar da extensão da lesão inicial à veia cava inferior. Dentro da terapêutica anticoagulante, não foram utilizados os antagonistas da vitamina K nem os inibidores diretos da trombina, pelos riscos já referidos, pela falta de investigação clínica e científica no recém-nascido que determina pouca segurança na sua utilização e pela necessidade de monitorização

semanal. Apesar de ainda haver uma grande ansiedade sobre a utilização de anticoagulantes tradicionais em crianças, não há nada que sugira que agentes mais recentes sejam menos problemáticos, e a experiência clínica disponível com novos medicamentos em crianças não está completamente estabelecida [19]. Entre a HNF e HBPM (neste caso a enoxaparina), esta última foi considerada a melhor escolha devido à possibilidade de administração em ambulatório, à maior facilidade de administração (subcutânea *versus* endovenosa), à menor probabilidade e intensidade de efeitos adversos, à menor interação com fármacos e à menor frequência de monitorização (mensal *versus* diária). A dose de enoxaparina escolhida foi de 1,7 mg/Kg 12/12h, que é a recomendada pela recente investigação sobre este fármaco no recém-nascido [9, 12, 15, 21]. Na maioria dos casos de TVP, em crianças com idade superior a 3 meses, associada a um fator de risco, depois do mesmo estar resolvido, a terapêutica anticoagulante deve ser mantida por 3 a 6 meses [2, 18]. No caso apresentado, tendo em conta a localização da TVP, optou-se por manter anticoagulação por 6 meses [6].

A resolução dos quadros trombótico e infeccioso foi progressiva, sem intercorrências. A estratégia de seguimento adotada, através de consultas de Desenvolvimento, Neuro-oftalmologia e Otorrinolaringologia foi prudente e necessária, devido às potenciais complicações da sepsis associada a meningite bacteriana. Entre as complicações mais frequentes da meningite bacteriana encontram-se o atraso no desenvolvimento psicomotor, hidrocefalia, convulsões, envolvimento de nervos cranianos podendo comprometer os nervos oculomotor comum e vestibulococlear, levar a deficiência visual e/ou outras alterações como a surdez neurossensorial, geralmente relacionada com o processo inflamatório direto do nervo auditivo [26]. Uma das complicações da TVP é a recorrência do episódio noutros locais, que não se verificou neste caso.

## **Conclusão**

A TVP é uma entidade rara e por vezes subdiagnosticada [2, 6]. Quando em idade pediátrica é mais frequente no recém nascido e no adolescente [4, 8]. Os fatores de risco perinatais e alterações fisiológicas da coagulação explicam a sua maior frequência no período neonatal [2, 3].

O diagnóstico de TVP tem por base a suspeita clínica, pelo que a anamnese e o exame físico são importantes. É fundamental a confirmação e documentação dos locais afetados por ecografia-doppler e venografia, se a ecografia-doppler não for esclarecedora. O rastreio de trombofilia deve ser realizado quando justificado. [10]

A abordagem terapêutica depende do contexto clínico e da extensão da lesão. Atualmente a terapêutica mais utilizada é a enoxaparina. Apesar de haver uma grande preocupação relativa à utilização de anticoagulantes tradicionais em crianças, não há nada que sugira que agentes mais recentes sejam menos problemáticos, porque a experiência clínica disponível com novos medicamentos em crianças não está completamente estabelecida [19]. Na maioria dos casos de TVP associada a um fator de risco, depois do mesmo estar resolvido, a terapêutica anticoagulante deve ser mantida por 3 a 6 meses [2, 18].

Existe ainda pouca investigação e conseqüentemente literatura sobre TVP neonatal, principalmente no que diz respeito à terapêutica, pelo que devem ser feitos ensaios clínicos controlados e aleatorizados com os novos fármacos, que já começam a ser usados no adulto, a fim de se poder evoluir na eficácia do tratamento da TVP na idade pediátrica.

## **Agradecimentos**

O presente trabalho final do mestrado integrado em medicina, teve como fundamento um caso clínico que pelo seu carácter raro e cariz científico, serviu de base para explorar a realidade trombose venosa profunda.

Agradeço ao Prof. Dr. Carlos Moniz, por ter despertado o gosto pela neonatologia durante as suas aulas e desta forma me ter inspirado a realizar este trabalho no seu serviço.

Agradeço à minha tutora, a Dra. Margarida Abrantes, pelo apoio constante desde o início do trabalho, pelas suas críticas e comentários e por me ter aceite como seu tutorando.

Agradeço à minha família a incondicional dedicação nesta fase da vida académica.

Agradeço aos meus colegas, especialmente os amigos Afonso Caires, Ana Francisca Silva, António Nicolau Fernandes, Daniela Pereira, Gonçalo Fernandes, Inês Gonçalves, Joana Magalhães, Leila Duarte, Marco Fernandes, Margarida Flor de Lima, Marta Fabião, Ricardo Taborda, Rita Casal e Susana Batista de Almeida pela entajuda ao longo do curso e por contribuírem para as minhas capacidades académicas, clínicas e humanas.

## **Bibliografia**

1. Nowak-Göttl, U., et al., Venous thromboembolism in neonates and children – Update 2013, *Thrombosis Research*, 2013. 131: p. S39-S41.
2. Palaré M. J., et al., Trombose Venosa Profunda em Pediatria, *Acta Pediatr. Port.*, 2002. 33(5): p. 363-367.
3. Blackburn S., *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology*. 2012, Saunders, 4<sup>th</sup> Ed, p. 237-242.
4. Nosan G., et al., Thrombosis in newborns: experience from 31 cases, *Signa Vitae*, 2012. 7(2): p. 29-32.
5. Chalmers E. A., et al., Neonatal thrombosis, *J Clin Pathol*, 2000. 53: p. 419-423.
6. Doria S., et al., Trombose Venosa Profunda na Faixa Etária Pediátrica, *RBTI*, 2001. 13(1): p. 15-20.
7. Schmidt B., et al., Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry, *Pediatrics*, 1995. 96(5Pt1): p. 939-943.
8. Veldman A., et al., Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management, *Vasc Health Risk Manag*, 2008. 4(6): p. 1337-1348.
9. Yang J. Y. K., et al., Neonatal Systemic Venous Thrombosis, *Thrombosis Research*, 2010. 126: p. 471-476.
10. Geethanath R., et al., Guidelines for the management of neonatal thrombosis, 2007.
11. Seth T., et al., Thrombosis in neonates and children, *Eastern Journal of Medicine*, 2009. 14: p. 36-45.
12. Chander A., et al., Evaluation of the Use of Low-Molecular-Weight Heparin in Neonates: A Retrospective, Single-Center Study, *Clin Appl Thromb*

Hemost, 2013. 0: p. 1-6.

13. Ohga S., et al., Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood, *Pediatrics International*, 2013. 55: p. 267-271.
14. Nowak-Göttl, U., et al., Thromboembolic Diseases in Neonates and Children, *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2004. 33: p. 269-274.
15. Corder A., et al., Retrospective Evaluation of Antithrombin III Supplementation in Neonates and Infants Receiving Enoxaparin for Treatment of Thrombosis, *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61: p. 1063-1067.
16. Loureiro CC, et al., Tromboembolismo venoso aos 6 anos, *Acta Pediátrica Portuguesa*, 2007. 38(6): p. 265-267.
17. Manco-Johnson M. J., et al., How I treat venous thrombosis in children, *Blood*, 2006. 107(1): p. 21-29.
18. Monagle P., et al., Antithrombotic Therapy in Neonates and Children, *Chest*, 2012. 141(2)(Suppl): p. e737S-e801S.
19. Dabbous M. K., et al., Anticoagulant therapy in pediatrics, *Jornal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2014. 5(2): p. 27-33.
20. Schechter T., et al., Unfractionated heparin dosing in young infants: clinical outcomes in a cohort monitored with anti-factor Xa, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10: p. 368-374.
21. Streif W., et al., Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. 88: p. F365-F370.
22. Gupta A. A., et al., Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children, *The Journal of Pediatrics*, 2001. 139(5): p. 682-688.
23. Nowak-Göttl U., et al., Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children, *British Journal*

of Pharmacology, 2008. 153: p. 1120-1127.

24. Hmami F., et al., Neonatal group A streptococcal meningitis and portal vein thrombosis: A casual association?, *Archives de Pédiatrie*, 2014. 21: p. 1020-1023.
25. Bryant A. E., et al., Biology and Pathogenesis of Thrombosis and Procoagulant Activity in Invasive Infections Caused by Group A Streptococci and *Clostridium perfringens*, *Clin Microbiol Rev*, 2003. 16(3): p. 451-462.
26. Theodoridou, K., et al., Association of Treatment for Bacterial Meningitis with the Development of Sequelae, *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2013. 17(9): e707–e713.