



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Trombopprofilaxia na Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica

Mafalda Carina Santos Félix Cabral

Maio'18



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Trombopprofilaxia na Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica

Mafalda Carina Santos Félix Cabral

Orientado por:

Dr.^a Maria Helena Domingos de Sousa Loreto

Maio'18

Resumo

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia inflamatória crónica que parece resultar de uma desregulação da resposta imunitária à microbiota intestinal, em indivíduos geneticamente predispostos. Os pacientes com DII apresentam um maior risco de fenómenos tromboembólicos comparativamente à população geral, estando esta manifestação extra-intestinal associada a elevada mortalidade e morbidade. Este aumento do risco tromboembólico encontra-se também nos pacientes pediátricos com esta patologia. Para a população adulta, existem *guidelines* que recomendam o uso de trombopprofilaxia em todos os pacientes hospitalizados com DII, exceptuando-se aqueles que apresentem hemorragia severa com instabilidade hemodinâmica. Por outro lado, não existem recomendações claras quanto à profilaxia farmacológica de tromboembolismo venoso (TEV) nas crianças hospitalizadas com DII. O objectivo deste trabalho é tentar compreender como identificar os pacientes pediátricos que beneficiam de profilaxia farmacológica e esboçar um protocolo de actuação para um doente pediátrico hospitalizado com DII. Após uma breve revisão da fisiopatologia, epidemiologia, principais factores de risco, localização, complicações, recorrência e tratamento com anticoagulação de longo termo para crianças com DII e TEV, realizou-se uma revisão da prevenção de TEV nos pacientes pediátricos com DII, utilizando dados de estudos realizados na população adulta e pediátrica. Estudos demonstram que tanto o tratamento como a profilaxia anticoagulante parecem ser seguros nestas crianças, sem ocorrência de complicações hemorrágicas. Esta profilaxia pode apresentar grande benefício pela redução de morbidade e mortalidade, uma vez que os TEV na população infantil ocorrem, frequentemente, no sistema nervoso central. Para decisão de profilaxia farmacológica, será necessário realizar uma estratificação do risco e esta deverá ser prescrita a crianças com DII avaliadas como de alto risco e sem hemorragia severa. É necessária a realização de um maior número de estudos, que incidam na profilaxia de TEV na população pediátrica com DII, de forma a existir uma melhor evidência científica para suportar as decisões clínicas.

Palavras-chave: *Doença inflamatória intestinal; Pediatria; Trombose venosa; Trombopprofilaxia; Trombopprofilaxia pediátrica.*

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease that seems to result from a deregulation in the immune response to the intestinal microbiota, in genetically susceptible individuals. Patients with IBD present a higher risk of thromboembolic phenomenon comparing with the general population, with this extra intestinal manifestation being associated with high mortality and morbidity. This rise of the thromboembolic risk occurs as well in the pediatric patients with this disease. For the adult population, there are guidelines that recommend thromboprophylaxis use in all the patients hospitalized with IBD, except the ones with severe bleeding or hemodynamic instability. By the other hand, it doesn't exist yet clear recommendations about pharmacologic prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in children hospitalized with IBD. The objective of this work is to try to understand how to identify the pediatric patients that benefit from pharmacologic prophylaxis and outline a protocol of action for a pediatric inpatient with IBD. After a brief revision about the pathophysiology, epidemiology, main risk factors, local of occurrence, complications, recurrence and treatment with long term anticoagulation for children with IBD and VTE, it was made a revision of VTE's prevention on the pediatric patients with IBD, using data from adult and pediatric studies. Studies demonstrate that both anticoagulant treatment and prophylaxis seem to be safe in these children, without the occurrence of bleeding complications. Prophylaxis can present a big benefit by reducing their morbidity and mortality, since the VTE in this pediatric population often occur in the central nervous system. To decide the use of pharmacologic prophylaxis, it will be necessary to do a risk stratification and it should be prescribed to children with IBD assessed as of high risk and without severe bleeding. A higher number of studies that focus on the prophylaxis of VTE in the pediatric population with IBD are required in order to create better scientific evidence to support clinical decisions.

Key words: Inflammatory bowel disease; Pediatrics; Venous thrombosis; Thromboprophylaxis; Pediatric thromboprophylaxis.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Métodos	8
Fisiopatologia.....	9
Epidemiologia.....	10
Factores de risco.....	12
Localização	16
Complicações.....	16
Recorrência.....	17
Tratamento.....	18
Prevenção.....	20
Discussão e proposta de protocolo.....	25
Agradecimentos.....	30
Bibliografia.....	31
Anexos	
- Anexo 1: Questionário de avaliação de factores de risco de TEV em pacientes pediátricos com DII.....	35
- Anexo 2: Proposta de algoritmo para profilaxia de TEV na DII pediátrica.....	36
- Anexo 3: Tabelas PUCAI e PCDAI.....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Factores de risco de TEV na população pediátrica com DII	15
---	----

Abreviaturas

- **ACO** - Anticoagulação oral;
- **aPTT** - Tempo de tromboplastina parcial activada;
- **CU**- Colite ulcerosa;
- **DC**- Doença de Crohn;
- **DII**- Doença inflamatória intestinal;
- **EP** - Embolia pulmonar;
- **HBPM** - Heparina de baixo peso molecular;
- **HNF**- Heparina não fraccionada;
- **INR** - Razão normalizada internacional;
- **NOACs** - Novos anticoagulantes orais;
- **TE**- Tromboembolismo;
- **TEV**- Tromboembolismo venoso;
- **TP** – Tempo de protrombina;
- **TSSS** - Trombose sinusal sagital superior;
- **TVP**- Trombose venosa profunda.

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia crónica, de cariz inflamatório, que se pensa ser resultado de uma desregulação na resposta imune à microbiota intestinal, em indivíduos geneticamente predispostos.^[1] A sua patogénese envolve uma disrupção da homeostase entre a flora comensal, células epiteliais intestinais e células imunitárias teciduais. Essa disrupção resulta da interacção entre factores ambientais e genéticos, conduzindo a uma activação de células do sistema imunitário e consequente libertação de citocinas e mediadores inflamatórios.^[2, 3] A DII inclui a doença de Crohn (DC), colite ulcerosa (CU) e colite não classificável.

O pico de incidência situa-se entre os 15 e 30 anos e alguns estudos consideram existir um segundo pico entre os 60 e 80 anos. Contudo, a DII pode surgir em qualquer idade. Cerca de 25-30% dos pacientes com DII são diagnosticados na infância ou adolescência e a incidência da doença tem vindo a aumentar na população pediátrica.^[4-7]

Para além da afecção do sistema gastrointestinal, esta patologia pode apresentar diversas manifestações extra-intestinais, nomeadamente dermatológicas, reumatológicas, oculares, hepatobiliares, urológicas, distúrbios metabólicos do osso e distúrbios tromboembólicos.^[8] Os pacientes com DII têm um maior risco de trombose arterial e venosa e esta complicação é potencialmente severa, com um aumento da morbilidade e mortalidade.^[9] A trombose venosa é mais frequente que a arterial nos doentes com DII.^[10]

O Tromboembolismo venoso (TEV) inclui trombose venosa profunda dos membros inferiores (TVP), embolia pulmonar (EP) e trombose sinusal sagital superior (TSSS). O TEV é um evento comum, estimando-se que afecta 2 por 1000 pessoas por ano nas populações ocidentais, estando associado a alta mortalidade.^[11] Na população pediátrica sem DII, os grupos mais afectados por TEV são os recém-nascidos e os adolescentes (12-18 anos).^[12, 13] Os factores de risco incluem cirurgia, neoplasias, fracturas, imobilização e uso de estrogénios.^[11] Estima-se que o TEV corresponda a 5-10% das mortes dos pacientes hospitalizados em geral, calculando-se que a probabilidade de um doente hospitalizado morrer é 2,5 vezes superior nas situações relacionadas com TEV, comparada com hospitalizações não relacionadas com TEV.^[9]

Ao longo dos últimos 70 anos, vários relatórios de casos e série de casos descreveram uma associação entre TEV e doenças inflamatórias intestinais. ^[11] Vários autores determinaram um risco aumentado de tromboembolismo (TE) em pacientes adultos com DII e as *guidelines* recomendam medidas profiláticas mecânicas e farmacológicas aquando do seu internamento. ^[14] Estudos na população adulta demonstraram que a DII é um factor de risco independente para trombose venosa profunda (TVP) com um risco cerca de 3 vezes superior ao da população geral, podendo mesmo aumentar para 16 vezes durante uma exacerbação da doença. ^[9, 11, 14] Os pacientes com DII apresentam um maior risco de recorrência de TEV. ^[9, 10]

Quanto à população pediátrica com DII, esta apresenta também um maior risco de TEV em relação aos seus pares. ^[11, 13] Enquanto para a população adulta com DII existem *guidelines* formais, no que diz respeito ao uso de trombopprofilaxia, o mesmo não sucede para a população pediátrica afectada.

Pretende-se identificar os pacientes pediátricos que beneficiam de profilaxia farmacológica e esboçar um protocolo de actuação para um doente pediátrico hospitalizado com DII.

Métodos

A informação contida nesta revisão foi obtida por através da pesquisa na MEDLINE/PubMed, usando as seguintes palavras-chave: *thrombosis; inflammatory bowel disease; pediatric inflammatory bowel disease; venous thrombosis; thromboprophylaxis e pediatric thromboprophylaxis.*

Fisiopatologia

A trombose assenta nos mecanismos fisiopatológicos da tríade de *Virchow*: estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. O elemento do qual dependem os outros factores pró-trombóticos nos pacientes com DII parece ser a inflamação activa, que se relaciona com a actividade da doença. A inflamação activa pode conduzir a um estado pró-trombótico ao aumentar os níveis de factores pró-coagulantes como o factor VIII, factor *von Willebrand*, lipoproteína A e fibrinogénio, que são reagentes de fase aguda, e diminuir os níveis de anticoagulantes naturais, como antitrombina, proteína C, proteína S e inibidor da via do factor tecidual. A inflamação activa pode também conduzir a uma diminuição da actividade fibrinolítica, induzir anomalias endoteliais e conduzir a alterações das plaquetas, nomeadamente a trombocitose com aumento da activação e agregação plaquetárias.^[9, 15, 16] As citocinas implicadas na patogénese da DII, como IL-1 e TNF- α , causam uma subregulação dos receptores endoteliais de proteína C, o que pode conduzir a uma resposta menos intensa à activação desta proteína. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, são também responsáveis por uma estimulação da coagulação. Os pacientes com DII apresentam frequentemente hiperhomocisteinémia, contudo esta não parece associar-se com eventos trombóticos. É igualmente descrito um aumento dos níveis de trombopoietina nos pacientes com DII, independentemente da actividade da doença.^[15-17] As micropartículas ou vesículas pró-coagulantes extracelulares também foram consideradas no estado pró-trombótico da DII e tem vindo a ser observado o seu papel directo e indirecto no processo de coagulação.^[15, 18] Estas correspondem a microvesículas libertadas da membrana plasmática das células eucarióticas, geradas na activação celular ou apoptose, que suportam a formação de complexos de factores de coagulação catalíticos. Um estudo de 2013 comparou o nível de micropartículas em circulação e a sua influência na geração de trombina em pacientes pediátricos com DII, durante a fase activa e quiescente da doença. Demonstrou que a função pró-coagulante das micropartículas se encontrava significativamente aumentada em pacientes com DC activa e inactiva e CU activa, em comparação com controlos saudáveis. Contudo, este estudo demonstrou também que estas não são a causa major do grande aumento de produção de trombina, que é uma característica dos pacientes com DII.^[18]

Não existe evidência que as trombofilias hereditárias sejam mais prevalentes em pacientes com DII em comparação com a população em geral. ^[9] Contudo, os pacientes com DII apresentam, frequentemente, alterações não específicas da coagulação. ^[16, 19]

Epidemiologia

Um estudo prospectivo, realizado de 2003 a 2006 num hospital terciário, *Children's Hospital of Philadelphia*, com pacientes dos 0 aos 21 anos, englobou 217 pacientes hospitalizados que sofreram TEV, com patologias diversas e não especificadas. Foi observado que existe um pico de TEV nos recém-nascidos e nos adolescentes. Observou-se também que, embora o risco de TEV em crianças hospitalizadas seja menor que nos adultos, existem pacientes em hospitais pediátricos que necessitam de um *screening* sistemático e a aplicação de medidas preventivas. ^[12]

Um estudo de 2011, realizado a nível nacional na Dinamarca com dados populacionais de 1980 a 2007, englobou um estudo *cohort* para calcular a incidência de TVP e EP em pacientes adultos e pediátricos e um estudo caso-controlo para o ajuste de comorbilidades adicionais. O estudo *cohort* observou que a incidência de eventos tromboembólicos aumenta com a idade, sendo similar quanto ao género e ao tipo de doença. O risco de TEV em doentes com DII revelou-se o dobro do da população geral. Este estudo demonstrou que o aumento do risco persiste inclusivamente na ausência de factores de risco comuns. Após ajuste para factores de risco tromboembólico, incluindo diabetes, insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, uso de terapia hormonal de substituição ou de antipsicóticos, os pacientes com DII apresentaram 50% maior risco de sofrer um TE que os controlos, sugerindo que a DII é um factor de risco pró-trombótico independente. O risco absoluto de eventos tromboembólicos é 85% menor em indivíduos jovens (até aos 20 anos) relativamente a indivíduos com mais de 60 anos, e é frequente existirem múltiplos factores de risco causadores da trombose. Contudo, o risco relativo de uma criança com DII ter um

episódio de TEV é quatro vezes superior ao dos idosos, quando é feita uma comparação com indivíduos da mesma idade sem DII. Os pacientes pediátricos com DII hospitalizados com exacerbação da doença têm um risco cerca de seis vezes maior de TEV e embolia pulmonar quando comparados com pacientes pediátricos hospitalizados sem DII. Aquando instituição de profilaxia, é importante ter em conta não só o risco absoluto mas também o risco relativo de sofrer um TEV. No estudo de avaliação de doentes com TEV de várias etiologias, os pacientes do grupo com TEV tinham duas vezes maior probabilidade que os pacientes do grupo controlo de terem um diagnóstico prévio de DII.^[11]

Uma revisão sistemática de 2011, realizada com base em 2 *cohorts* históricas, 5 estudos retrospectivos de bases de dados hospitalares, 8 *case series* e 36 *case-reports* entre 1971 e 2009, reporta uma incidência de TVP na população pediátrica hospitalizada com DII de cerca de 0,5% e observa que a CU se encontrava mais frequentemente associada com eventos tromboembólicos que a DC, não se verificando, no entanto, associação de género e ocorrendo em todas as idades.^[13] Na DII, crianças com mais de 12 anos representam a maioria dos casos de TE (60%), abaixo dos 12 anos representam 38% dos casos e 11% dos casos são abaixo dos 6 anos. O intervalo entre o início da DII e a ocorrência de TE foi, em média, de 1,75 anos. A maior parte dos TE ocorreram em CU com pancolite e na DC com envolvimento ileal e cólico. No momento da ocorrência do TE, 77% das crianças estavam sob tratamento imunossupressor. Estudos *cohort* demonstram um aumento do risco de TE em crianças com DII comparado com controlos, principalmente durante fase activa da doença (82,8%). Nos doentes com DII, foi encontrado pelo menos um factor de risco adicional para TE em 50% dos casos e dois factores de risco adicionais em 24% dos casos.^[13] Nesta revisão, 50% das crianças não tinham outro factor de risco a não ser DII, o que reforça a hipótese de que a DII é um factor de risco independente para TE, tal como sugerido no estudo de *Kappelman et al.*^[11, 13]

Num estudo *cohort* retrospectivo realizado em 2013, com dados 1997 a 2009, com o objectivo de identificar a epidemiologia de TE em crianças e adolescentes (5-20 anos) hospitalizados com DII nos Estados Unidos da América, observou-se que estes apresentavam um maior risco de TE em comparação com as restantes crianças hospitalizadas. Esse risco era persistente após ajuste para factores de risco comuns para

TE, em concordância com os estudos anteriores.^[11, 13, 20] A incidência de TE é de cerca de 1% em crianças com DII e de 0,5% em crianças sem esta patologia. Neste estudo, verificou-se uma tendência crescente da taxa de TE entre pacientes pediátricos com DII, que atribui a outras variáveis que também aumentaram ao longo dos anos, nomeadamente uma possível maior percentagem de doentes com DII a realizar alimentação parentérica.^[20]

Uma revisão retrospectiva de 2013 dos pacientes pediátricos hospitalizados num hospital terciário, *Boston Children's Hospital*, de 2006 a 2011 por DII com envolvimento cólico, tanto em CU como em DC, e com um intervalo de idades de 8-23 anos, observou que os pacientes pediátricos hospitalizados com DII de envolvimento cólico têm um maior risco de tromboembolismo comparativamente com pacientes sem DII. A incidência de TE foi de 1,9% na sua *cohort* de pacientes pediátricos com DII de afecção cólica, causando morbidade significativa. Observou-se que a incidência absoluta de TEV é menor em pacientes mais jovens e geralmente existem múltiplos factores de risco quando ocorre o fenómeno trombótico.^[19]

Factores de risco

O TEV nos doentes com DII é um evento multifactorial que envolve factores de risco herdados e adquiridos, relacionando-se com o estado pró-inflamatório. A predisposição para TE em DII pode dever-se a alterações nos componentes sanguíneos e no endotélio dos vasos, uma vez que a inflamação grave pode levar a um aumento dos factores de coagulação e transformar a superfície endotelial para um estado mais pró-coagulante.^[9]

A DII é reconhecida pela *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) como um factor de risco independente para trombose, sendo maior o risco de TEV na fase de exacerbação da doença.^[8, 11] Um estudo retrospectivo *cohort* monocêntrico de 2016 identificou que, no momento do TE, 71% dos pacientes tinham sido diagnosticados com

doença activa. Contudo, cerca de um quarto dos pacientes com DII sofrem TE em fase de remissão da doença. ^[10]

Os factores de risco adquiridos em pacientes com DII dizem respeito à actividade da doença, hospitalização, afecção do cólon e cirurgia recente. ^[21] A incidência relativa de TEV durante as agudizações da doença comparada com períodos de remissão é de 4,5 e o risco é 6 vezes maior em pacientes hospitalizados comparativamente aos não hospitalizados. ^[21] O envolvimento cólico tem vindo a ser considerado como um factor predisponente para TE venoso em adultos com DC. Contudo, a pancolite não foi associada com um aumento significativo da taxa de TE venoso em comparação com afecção do cólon esquerdo ou proctite. ^[10]

Os pacientes com DII também apresentam factores de risco independentes da doença, tais como imobilização, história de cirurgia prévia, neoplasia, fracturas, desidratação, gravidez, uso de esteróides e cateteres venosos centrais. ^[21] Alguns destes factores de risco, que são transversais a qualquer TE, encontram-se directamente relacionados com a DII, nomeadamente a possibilidade de cirurgia, imobilização, desidratação e o uso de cateteres venosos centrais. Vários foram os estudos que avaliaram os factores de risco para TEV em pacientes com DII. No estudo de *Bollen et al.* em pacientes adultos com DII, o TE foi secundário a factores como imobilização, uso de cateteres intravenosos, trombofilia, patologia cardíaca ou alterações hematológicas devido a quimioterapia, em 38% dos doentes. ^[10]

Quando se utilizam tratamentos com corticosteróides, o risco de TEV aumenta quase cinco vezes comparativamente ao tratamento com um agente biológico, independentemente da actividade da doença. ^[22] No estudo de *Bollen et al.*, 33% dos pacientes com DII sofreram um TE sob tratamento com agentes biológicos em comparação com 67% dos pacientes com DII sob corticosteróides. ^[10]

No que diz respeito à população pediátrica, existem alguns estudos que identificam factores de risco para TEV nas crianças com DII (vide Tabela 1). A revisão retrospectiva de 2013 de *Zitomersky et al.* com um intervalo de idades de 8-23 anos, relata factores de risco conhecidos para TEV na maioria dos pacientes pediátricos com DII. Observou-se que os factores de risco para tromboembolismo nos pacientes com DII com afecção cólica hospitalizados foram cirurgia, trombofilia hereditária, história

peçoal de trombose, cateter permanente, membro da família de primeiro grau com TE, tabagismo, toma de contraceptivos orais, talidomida, obesidade e presença de anticorpo antifosfolípido. Identificaram-se, portanto, factores de risco herdados e factores de risco adquiridos. Constata que o principal factor de risco para trombose em DII seria o estado de inflamação severa e a fase de doença activa, determinados por valores elevados de marcadores inflamatórios e medição do índice de actividade da doença. A maior parte dos doentes que sofreram trombose apresentavam mais que um factor de risco adicional.^[19]

O estudo *de Nylund et al.* destaca que os factores de risco nos pacientes pediátricos com DII incluem crianças de maior idade, cateter venoso central, nutrição parentérica, actividade da doença, TE prévio, história familiar de TE, uso de corticosteróides, mobilidade limitada e uma hipercoagulabilidade identificada.^[20]

Uma revisão sistemática de 2011 relata que uma ou mais alterações não específicas da coagulação estavam presentes em 72,8% das crianças com DII e TE, nomeadamente trombocitose, défice de antitrombina, hiperfibrinogénemia, hiperhomocisteinemia, alterações TP, aPTT ou INR, baixos níveis de antitrombina e factor VIII activado e o aumento de antiplasmina. Existiam alterações específicas da coagulação em 18,6% dos casos. Factores de risco gerais de TE foram reportados em 40% das crianças, sendo que os mais frequentemente presentes eram cirurgia recente ou imobilização (em 18,5% das crianças). Outros factores de risco a ter em conta são a história familiar, cateter central, tabagismo, contraceptivos orais, fármacos pró-trombóticos, malnutrição/malabsorção, doença cardíaca, síndrome nefrótica, neoplasia, obesidade, anemia falciforme, infecção ou desidratação.^[13] Nesta revisão, o TE ocorreu durante doença clinicamente activa em 82,8% das crianças com DII e, das crianças que sofreram TE, 50% não apresentavam nenhum outro factor de risco para TE para além da DII.^[13]

Factores de risco hereditário para TE, nomeadamente mutações trombofílicas (mutação no factor V de *Leiden*, no gene da protrombina ou no gene da metilenoetrahidrofolato reductase, MTHFR) têm uma prevalência similar em pacientes com DII em comparação com a população geral, pelo que parece existir uma maior preponderância dos factores de risco adquiridos na patogénese da trombose. ^[8, 9, 17]

Tabela 1. Factores de risco de TEV na população pediátrica com DII

<p>Lazzerini et al., 2011</p>	<p><u>Alterações da coagulação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inespecíficas • Específicas: mutação MTHFR, mutação gene protrombina, défice proteína C, mutação heterozigótica factor V Leiden, défice proteína S, mutação do inibidor do activador do plasminogénio, anticorpos antifosfolípidos. <p><u>Factores de risco gerais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia • Imobilização • Infecção • Cateter venoso central • Tabagismo • Desidratação • Malnutrição ou malabsorção • Contraceptivos orais • Outros fármacos pró-trombóticos • Obesidade • Neoplasia • Anemia falciforme • Doença cardíaca • Hipertensão • Síndrome nefrótica • Vasculite • História familiar (TE prévio na família, abortos recorrentes após o primeiro trimestre, enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral antes dos 50 anos e doenças auto-imunes)
<p>Nylund et al., 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças de maior idade • Actividade da doença • Cateter venoso central • Nutrição parentérica • Hipercoagulabilidade identificada • TE prévio • História familiar de TE • Uso de corticosteróides • Mobilidade limitada
<p>Zitomersky et al., 2013</p>	<p>Factores de risco <i>major</i>: Admissão por DII com afecção cólica ou cirurgia major</p> <p>Factores de risco <i>minor</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História pessoal de trombose • História de TE em familiar de 1º grau • Trombofilia conhecida • Anticorpo antifosfolípido presente por mais de 12 semanas • Contraceptivos orais • Tabagismo • Obesidade • Talidomida • Cateter venoso central

Localização

Nos pacientes adultos com DII, o TEV ocorre principalmente no sistema venoso profundo dos membros inferiores e no sistema pulmonar, sob a forma de TVP e EP.^[8, 10] Um estudo *cohort* de 2013, respeitante à apresentação clínica de pacientes adultos com DII, revela que 90,4% sofreram TVP ou EP versus 9,6% que sofreram trombose cerebral, portal, mesentérica, esplénica ou da veia jugular interna.^[23]

As crianças com DII podem desenvolver fenómenos trombóticos em diversas regiões do corpo como o cérebro, as extremidades, o fígado e os pulmões.^[20] Dos casos estudados de TE em crianças com DII, na revisão de *Lazzzerini et al.*, 54,3%, ocorreram a nível cerebral, 26% nos membros, 13% nos vasos abdominais e os restantes na retina e pulmões. De salientar que o TE abdominal ocorreu numa população pediátrica mais velha comparativamente à população que sofreu TE cerebral. Neste estudo, o TE venoso correspondeu a 72,8% dos casos, o arterial a 9,8% e o misto a 2,3%.^[13] Ao nível dos TE cerebrais, 62% destes foram venosos e ocorreram principalmente no seio lateral (48%) e no seio sagital superior (35,4%), sendo que os TE arteriais (12%) ocorreram na artéria cerebral média, artéria basilar e artéria cerebral posterior. As manifestações clínicas dos TE cerebrais incluíram crises epilépticas, cefaleia, hemiplegia ou hemiparesia, alterações sensitivas, alterações da fala, nistagmo e alterações do estado de consciência.^[13]

Complicações

As complicações de fenómenos trombóticos incluem eventos embólicos, isquémia tecidual, trombose recorrente, síndrome pós-trombótico e a morte.^[16] Uma taxa de

mortalidade mais de duas vezes superior foi reportada nos pacientes com DII e TEV comparativamente a pacientes controle com TEV.^[21]

A ocorrência de TEV nas crianças com DII causa morbidade significativa e aumenta o tempo de internamento e custos inerentes.^[19] Associa-se a défices neurológicos, trombose persistente ou recorrente, embolização e síndrome pós-trombótico.^[19] No caso de crianças com TE cerebral, o estudo de *Lazzerini et al.* observou recuperação completa em 34% das crianças, recuperação parcial em 32% e morte em 6% (3/50 crianças com TE cerebral). Nas crianças com DII que sofreram TE, a mortalidade foi de 5,7% (4/70 crianças com TE em qualquer localização).^[13]

Recorrência

Os pacientes com DII apresentam um maior risco de recorrência de TEV em relação à população sem DII, sendo que 33,4% dos pacientes com DII têm recorrência de TEV a 5 anos, comparado com uma recorrência de 21,7% a 5 anos em pacientes sem DII.^[8-10, 24] A DII é considerada um factor de risco independente para a recorrência de TEV.^[21] Cerca de metade dos pacientes apresentam doença activa quando existe recorrência.^[8] No *cohort* de *Bollen et al.* em população adulta, 30% desenvolveram múltiplos TE, sendo que na altura da recorrência 68% apresentavam doença activa.^[10] O local de recorrência é habitualmente o mesmo local do primeiro TEV (em cerca de 70% dos casos).^[23]

Quanto à população pediátrica com DII, esta também apresenta um maior risco de recorrência de TEV.^[19] No estudo de *Lazzerini et al.* verificou-se uma recorrência precoce, isto é, no mesmo internamento, em 11,4% das crianças e recorrência tardia em 10%, com um intervalo de 1 mês a alguns anos.^[13]

Tratamento

O tratamento para TEV nos pacientes com DII não difere do tratamento do TEV na população sem esta patologia. A anticoagulação terapêutica demonstrou ser segura em pacientes com DII e colite activa, podendo mesmo diminuir os *scores* de hemorragia digestiva baixa.^[16] Inicialmente, utiliza-se um anticoagulante parentérico, como a heparina de baixo peso molecular, heparina não fraccionada ou fondaparinux. De seguida, numa segunda fase, irá realizar-se a administração simultânea de, por exemplo, heparina de baixo peso molecular com um antagonista da vitamina K, como a varfarina, até existir uma janela terapêutica com INR entre 2 e 3.^[9] Numa terceira fase, o tratamento de longo curso, poderá ser feito com um antagonista da vitamina K ou um novo anticoagulante oral (NOAC), embora não exista evidência clara sobre os NOACs na DII.^[21] Contudo, o apixabano parece ser a melhor escolha de entre os NOACs para pacientes com história de hemorragia gastrointestinal uma vez que apresenta a menor taxa de hemorragia *major* ou clinicamente relevante.^[9] A duração do tratamento será de pelo menos 3-6 meses e irá depender do risco de recorrência e o risco de hemorragia induzida pelo tratamento. Uma terapia anticoagulante por tempo indefinido pode ser indicada em pacientes que tiveram um episódio de TEV em remissão clínica e sem outro factor provocador, uma vez que o benefício de uma anticoagulação de longo termo, ao reduzir o risco de recorrência de TEV e comorbilidades associadas, pode superar o risco de hemorragia em pacientes com TEV não provocado.^[8, 9]

Semelhantes recomendações são propostas pelo *Consensus Statement on the Risk, Prevention and Treatment of Venous thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease* da Sociedade Canadiana de Gastroenterologia. Recomenda que os pacientes adultos com DII em remissão clínica, após o primeiro TE, realizem anticoagulação vitalícia na ausência de um outro factor de risco identificado. Caso exista um factor de risco reversível, a anticoagulação deverá realizar-se durante pelo menos 3 meses e deve ser prolongada pelo menos um mês após o factor de risco resolver. Na doença activa, a anticoagulação deve ser continuada até um período de remissão de 3 meses após um primeiro episódio de TE.^[14]

As *guidelines* da *American College of Chest Physicians* (CHEST), de terapia antitrombótica nos recém-nascidos e crianças, recomendam terapia aguda anticoagulante com HNF ou HBPM por pelo menos 5 dias em crianças que sofreram o primeiro TEV, podendo estes serem mantidos como terapêutica continuada (Grau de recomendação 1B). Em pacientes que irão realizar posteriormente antagonistas da vitamina K, recomenda-se iniciar terapia oral no primeiro dia de anticoagulante parentérico e descontinuar este último no sexto dia de tratamento, ou mais tarde, caso o INR não tenha excedido 2 (Grau de recomendação 1B). As crianças com TEV idiopático devem realizar terapia anticoagulante por 6-12 meses (Grau de recomendação 2C).^[25] Existe escassa evidência clínica em relação ao uso de NOACs na população pediátrica, pelo que estes não devem ser utilizados em primeira linha.^[26] Em crianças com TEV secundário a um factor de risco clínico que já se tenha resolvido, a terapia anticoagulante deve ser administrada por 3 meses. Caso a criança apresente TEV idiopático recorrente, é recomendada terapêutica indefinida com antagonistas da vitamina K (Grau de recomendação 2C).^[25]

A trombólise é recomendada apenas em crianças com trombose ameaçadora da vida ou ameaçadora de perda de um membro. A tromboectomia é recomendada em TEV ameaçadores da vida (Grau 2C).^[25]

No que diz respeito à população pediátrica com DII inactiva e que sofreu o primeiro episódio de TEV com um factor de risco reversível, é recomendada anticoagulação terapêutica por um mínimo de 3 meses, que deverá ser mantida pelo menos por um mês após o factor de risco resolver. (Recomendação forte, baixa evidência). No caso de crianças com DII que sofreram o primeiro TEV apresentando doença activa, sugere-se que é preferível realizar terapia anticoagulante até a doença estar em remissão por 3 meses, ao invés de parar a terapia após 3 meses ou realizar anticoagulação por tempo indefinido (recomendação fraca, baixa evidência).^[14]

Prevenção

A decisão de implementação de profilaxia primária de TEV em pacientes com DII hospitalizados deve assentar na investigação do risco de trombose venosa e no risco de hemorragia na admissão.^[9] A profilaxia do TEV engloba a profilaxia farmacológica e a não farmacológica. A profilaxia não farmacológica inclui a redução ou remoção dos factores de risco para trombose e o uso de tromboprofilaxia mecânica, com meias de compressão graduada ou compressão pneumática intermitente.^[9] O *Consensus Statetement on the risk, prevention and tratment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease* recomenda a profilaxia mecânica em pacientes hospitalizados com DII que apresentem hemorragia gastrointestinal severa relacionada com a DII, dando preferência à compressão pneumática intermitente relativamente ao uso de meias de compressão adequada.^[14] No que diz respeito à redução ou remoção dos factores de risco, é importante tratar a doença, evitar a imobilização do doente, fazer um uso criterioso de acessos venosos, assegurar a hidratação do paciente e evitar o uso de fármacos pró-trombóticos.^[9]

É esperado que o controlo da actividade da doença diminua o risco de TEV por reduzir os factores pró-coagulantes que se associam com o estado de inflamação. Algumas terapêuticas da DII possuem actividade anti-inflamatória e têm também propriedades anticoagulantes, nomeadamente infliximab, mesalazina, azatriopina e 6-mercaptopurina.^[9] Contudo, alguns fármacos utilizados no controlo da doença podem também revelar-se fármacos pró-trombóticos, nomeadamente os corticosteróides.^[10, 22] Desta forma, a terapêutica anti-TNF poupadora de corticosteróides poderá ser a terapêutica de escolha para os pacientes com exacerbações severas da doença e factores de risco adicionais para TE.^[10]

Segundo as *guidelines* da ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) para pacientes adultos hospitalizados com DII, “a profilaxia é recomendada a todos os pacientes com DII admitidos no hospital, e deve ser considerada após alta do hospital e após cirurgia recente, e em pacientes em ambulatório com doença em fase activa.”^[8]

As *guidelines* actuais para a gestão de pacientes adultos com DII recomendam o uso de anticoagulantes para a prevenção de TEV em doentes hospitalizados, mesmo que

apresentem hemorragia gastrointestinal não severa relacionada com a sua doença, sendo a única contra-indicação hemorragia severa com instabilidade hemodinâmica.^[14] Deve preferir-se a trombotoprofilaxia não farmacológica nos casos de hemorragia maciça, com anemia severa, taquicardia e hipotensão.^[9]

Quanto ao risco hemorrágico, uma revisão clínica de 2015, relativamente a população adulta com DII, concluiu que a trombotoprofilaxia com os anticoagulantes actualmente disponíveis não aumenta o risco de maior hemorragia em pacientes com DII com hemorragia leve a moderada. Em casos de hemorragia severa ou com risco aumentado de maior hemorragia devido a outras comorbilidades, deve considerar-se a trombotoprofilaxia com métodos mecânicos.^[17] Um outro estudo de 2013 relata que as taxas de hemorragia *major e minor* foram similares em pacientes adultos com DII que receberam profilaxia para TEV em comparação àqueles que não receberam, mesmo que existisse hemorragia rectal devido a agudização da doença (0.26 vs. 0 por 1000 pessoas-dia).^[27] Também uma revisão clínica de 2015, com pacientes adultos, destaca 7 ensaios clínicos que demonstraram não existir maior número de efeitos adversos relacionados com a heparina em doentes com DII em relação ao grupo controlo, pelo que afirma que o uso profilático de anticoagulantes em pacientes hospitalizados com DII em fase aguda é seguro, mesmo que estes apresentem hemorragia na admissão. Ainda assim, de salientar que, também nos adultos, as taxas de implementação de trombotoprofilaxia farmacológica são baixas, sendo mais elevadas nos serviços de Cirurgia e mais baixas em serviços de Medicina ou Gastroenterologia.^[9]

Os fármacos recomendados para a profilaxia hospitalar na população adulta são HBPM, HNF ou fondaparinux. A trombotoprofilaxia farmacológica durante a hospitalização associa-se a um risco significativamente menor de TEV pós-hospitalização (*hazard ratio* de 0,46).^[28]

Quanto à população pediátrica com DII, não existem *guidelines* formais no que diz respeito ao uso de trombotoprofilaxia hospitalar.

Um estudo de 2017 baseado na realização de um questionário a gastroenterologistas pediátricos, para avaliar as suas práticas e a sua percepção quanto a TVP em crianças com DII, observou que 92% destes especialistas se encontram alerta para o maior risco de TEV em crianças com DII. Contudo, a trombotoprofilaxia é prescrita apenas por cerca

de um terço destes especialistas, sendo prescrita mais frequentemente em caso de hospitalização por exacerbação da doença. Já a principal razão citada para não ser utilizada profilaxia é a escassa literatura publicada sobre o tema, enfatizando-se, desta forma, a necessidade de ensaios clínicos e o desenvolvimento de *guidelines*. Outras razões citadas foram a preocupação com o risco de hemorragia, a falta de conforto na administração da profilaxia e a resistência dos pacientes à utilização de medicação anticoagulante.^[29] Também na revisão sistemática de *Lazzerini et al.*, verificou-se que o tratamento de eventos tromboembólicos foi extremamente heterogêneo, o que salienta a importância de *guidelines* para diagnóstico, tratamento e prevenção de TE em crianças com DII.^[13]

Um estudo populacional de 2011 sugere que as *guidelines* e as decisões do paciente na profilaxia de TEV devem ter em conta a estimativa do risco absoluto e relativo do paciente, bem como a segurança e eficácia dos regimes profiláticos. Desta forma, nos pacientes mais jovens sem outros factores de risco para TEV ou mobilidade limitada, os benefícios da profilaxia podem não superar os riscos.^[11] Um estudo de 2013 salienta que devem ser considerados métodos conservadores de prevenção de TE em pacientes pediátricos hospitalizados com DII, incluindo hidratação, mobilização ou dispositivos pneumáticos.^[20]

A revisão sistemática e consenso conjunto da ECCO, ESPGHAN (*The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) e Porto *IBD Working Group of ESPGHAN* sobre a CU aguda severa na criança, publicada em 2011, considera que não existe evidência específica que suporte a administração de trombopprofilaxia com heparina em crianças, pois embora exista um maior risco de TE em crianças e adolescentes com DII, esse risco mantém-se relativamente baixo em comparação aos pacientes adultos. O grupo admite que a trombopprofilaxia não deve ser usada em todos os pacientes pediátricos hospitalizados com DII e que a heparina profiláctica de rotina em crianças não pode ser justificada, até existir melhor evidência que sugira que o benefício suplanta os riscos.^[30]

A *American College of Chest Physicians* não se refere directamente a crianças com DII. Contudo, recomenda anticoagulação profiláctica em crianças com cateter venoso central que recebem nutrição parentérica, sendo que a incidência de TE nestes casos costuma

variar essencialmente entre 1 e 7%.^[20, 25] De destacar que a incidência de TE em crianças com DII é também de cerca de 1%.^[20]

O *Consensus Statetement on the risk, prevention and treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease* de 2014 não recomenda trombopprofilaxia anticoagulante em crianças com DII sem TEV prévio que sejam admitidas por uma agudização da sua doença (recomendação fraca, baixo nível de evidência). Este consenso afirma que apesar das crianças e adolescentes com DII terem mais do dobro do risco de sofrerem um TEV em comparação com as crianças sem DII, o risco absoluto de TEV é significativamente mais baixo que na população adulta com DII. Contudo, sugerem anticoagulação profiláctica em pacientes que já sofreram TVP ou PE e em adolescentes com excesso de peso que sejam sujeitos a cirurgia.^[14]

O estudo *cohort* de *Nylund et al.* de 2013 considera que a decisão da trombopprofilaxia deve ser baseada em factores de risco estratificados, tais como: TE prévio, condição de hipercoagulabilidade primária identificada, história familiar de TE, doença de afecção cólica em actividade, cateter venoso central, administração de alimentação parentérica, uso de corticosteróides e mobilidade limitada. Assim, recomendam que cada criança hospitalizada com DII seja avaliada para factores de risco para TE e que sejam considerados meios de trombopprofilaxia não farmacológica, tais como hidratação adequada, mobilização, meias de compressão ou dispositivos pneumáticos.^[20]

Um estudo prospectivo de 2011, sobre a trombopprofilaxia hospitalar de pacientes pediátricos com diversas patologias, apresentou um algoritmo para a estratificação de categorias de risco dos pacientes maiores ou iguais a 14 anos: os pacientes em ambulatório sem factores de risco adicionais para TEV foram considerados de baixo risco; os pacientes com, pelo menos, um factor de risco para TEV foram considerados pacientes de risco e os pacientes com alteração da mobilidade com, pelo menos, um factor de risco adicional para TEV foram considerados pacientes de alto risco. As intervenções para prevenção de TEV incluíam ambulatório precoce, profilaxia mecânica com meias de compressão ou compressão pneumática sequencial e/ou profilaxia anticoagulante com enoxaparina ou HNF. Como resultado do projecto, em 4 anos de estudo, a taxa de profilaxia de TEV em pacientes que cumpriam critérios clínicos de risco ou alto risco aumentou de 22% para uma média de 82%. De salientar que não

existiu nenhuma complicação major de hemorragia relacionada com a anticoagulação profiláctica.^[12]

No estudo de *Lazzerini et al.* (2011) sugere-se a realização de HBPM em crianças com DII e risco adicional, como internamento/imobilização, trombofilia, trombocitose superior a $750.000/\text{mm}^3$ ou doença severa. São recomendados vários pontos-chave para a gestão de TE em crianças com DII, nomeadamente a importância do diagnóstico precoce e controlo da doença com terapêutica adequada. De salientar também a realização de uma avaliação do risco de TE em todas as crianças com DII, que deve englobar uma colheita da história pessoal e familiar. Deve ser considerada a pesquisa de trombofilia hereditária se existir história familiar de TE e deve ser realizada a educação dos pacientes para a prevenção de factores de risco. A profilaxia farmacológica deve ser considerada quando um ou mais factores de risco estão presentes. Pode ser necessário considerar profilaxia mecânica quando existe contra-indicação para o uso de anticoagulantes.^[13]

No estudo de *Zitomersky et al.* de 2013, com pacientes com DII de afecção cólica hospitalizados entre 8-23 anos, 9 dos 10 pacientes que desenvolveram trombose foram tratados com heparina de baixo peso molecular de forma segura e efectiva, sem necessitarem de transfusão e sem sofrerem um decréscimo significativo dos valores de hemoglobina. Desta forma, iniciou-se um protocolo de tromboprofilaxia tendo em conta a severidade dos eventos tromboembólicos. Em primeiro lugar, utilizou-se um algoritmo de estratificação de risco para pacientes pediátricos hospitalizados com DII e inflamação a nível do cólon, de forma a identificar os pacientes com alto risco de desenvolver TEV. Os pacientes com DII admitidos por exacerbação ou para cirurgia foram avaliados para factores de risco utilizando um formulário *standard*. Os pacientes foram classificados como de alto risco, se apresentavam um critério *major* e um critério *minor*. Em pacientes considerados de alto risco para trombose e baixo risco para hemorragia, sendo aceitável a presença de hemorragia GI ligeira, foi recomendada enoxaparina profiláctica (0,5 mg/kg duas vezes por dia, se criança com peso inferior a 60kg ou pré-púbere, e 40 mg por dia, se criança com peso superior a 60 kg e pós-púbere), sendo esta continuada até à alta, retorno à mobilidade basal ou resolução da colite.^[19]

Também no estudo de *Raffini et al.* é referido que a enoxaparina é a HBM mais frequentemente prescrita na população pediátrica, sendo que a dose profiláctica recomendada é de 0,5 mg/kg subcutâneo duas vezes ao dia para pacientes com peso inferior 60 kg. As contra-indicações para terapêutica anticoagulante incluem hemorragia intracraniana recente (inferior a 7 dias), acidente vascular cerebral, hemorragia activa, coagulopatia não corrigida, lesão incompleta da medula espinhal com hematoma para-espinhal suspeito ou comprovado, alergia a produtos de porco e trombocitopénia induzida pela heparina. ^[12]

Discussão e proposta de protocolo

A incidência de TE é de cerca de 1% em crianças com DII, o dobro da incidência relativamente a crianças sem esta patologia. Nas crianças hospitalizadas com DII esse risco é cerca de seis vezes maior em comparação com as restantes crianças hospitalizadas sem DII, mesmo na ausência de factores de risco comuns. A DII apresenta um maior risco de TE em si mesma, sendo que a inflamação activa pode conduzir a um estado pró-trombótico ao aumentar os níveis de factores pró-coagulantes, diminuir os níveis de anticoagulantes naturais, diminuir a actividade fibrinolítica, induzir anormalidades endoteliais e conduzir a alterações das plaquetas. O TEV nestes pacientes pode surgir em qualquer idade, principalmente durante a fase activa da doença, sendo mais comum nos adolescentes e não existindo qualquer associação de género. Os pacientes pediátricos hospitalizados com DII de envolvimento cólico têm um maior risco de tromboembolismo e alguns estudos observam que a CU se encontra mais frequentemente associada com eventos tromboembólicos que a DC. O intervalo entre o início da DII e a ocorrência de TE é, em média, de 1,75 anos. Grande parte das crianças encontram-se a realizar tratamento imunossupressor no momento da ocorrência de TE.

O TEV nos doentes com DII é um evento multifactorial que envolve factores de risco herdados e adquiridos e se relaciona com o estado pró-inflamatório. Factores de risco hereditário para TE, nomeadamente mutações trombofílicas, têm uma prevalência similar em pacientes com DII em comparação com a população geral, pelo que parece existir uma maior preponderância dos factores de risco adquiridos na patogénese da trombose na DII. Assim, a avaliação para trombofilias em pacientes com DII não irá ter grande influência nas decisões de trombopprofilaxia e não está recomendada a sua realização de forma rotineira. Contudo, é importante ter este factor em consideração na determinação de risco individual. Os factores de risco *major* para tromboembolismo nos pacientes pediátricos com DII hospitalizados são a actividade da doença e a realização de cirurgia major. Os outros factores de risco para TE são a presença de doença do cólon, história pessoal de trombose, história de TEV em familiar de primeiro grau, hipercoagulabilidade primária identificada, nutrição parentérica, cateter permanente, membro da família de primeiro grau com TE, tabagismo, mobilidade diminuída, obesidade, anticorpo antifosfolípido positivo por mais de 12 semanas, uso de corticosteróides, contraceptivos orais e talidomida.

As crianças com DII podem desenvolver fenómenos trombóticos em diversas regiões do corpo como o cérebro, extremidades, fígado e pulmões mas a localização cerebral é a mais comum, sendo que nos adultos será mais comum o TE venoso dos membros e embolia pulmonar. As complicações de fenómenos trombóticos incluem eventos embólicos, isquémia tecidual, trombose recorrente, síndrome pós-trombótico e a morte. A mortalidade global é de cerca de 5,7% nas crianças com DII que sofrem TE. Os pacientes com DII apresentam um maior risco de recorrência de TEV em relação à população sem DII e cerca de metade apresenta doença activa quando existe recorrência, habitualmente no mesmo local do primeiro TEV. Quanto à população pediátrica com DII, verifica-se uma recorrência precoce em 11,4% das crianças e recorrência tardia em 10%.

A anticoagulação terapêutica demonstrou ser segura em pacientes com DII e colite activa. Os pacientes pediátricos que sofrem um TEV devem realizar anticoagulação com um anticoagulante parentérico como HNF ou HBPM por pelo menos 5 dias, podendo estes serem mantidos como terapêutica continuada, ou realizar posteriormente antagonistas da vitamina K. No caso de crianças com DII que sofreram o primeiro TEV

apresentando doença activa, estas devem realizar terapia anticoagulante até a doença estar em remissão por pelo menos 3 meses e em crianças com DII e com TEV secundário a um factor de risco clínico, sem doença activa, a terapia anticoagulante deve ser administrada por pelo menos 3 meses e deverá ser mantida pelo menos por um mês após o factor de risco resolver. Caso a criança apresente TEV recorrente é recomendada terapêutica indefinida com antagonistas da vitamina K. A trombólise é recomendada apenas em crianças com trombose ameaçadora à vida ou ameaçadora de perda de um membro. A trombectomia é recomendada em TEV que coloquem em risco a vida.

A decisão de implementação de profilaxia primária de TEV em pacientes com DII hospitalizados deve assentar na investigação do risco de trombose venosa e no risco de hemorragia na admissão. A profilaxia do TEV engloba a profilaxia farmacológica e a não farmacológica (intervenção nos factores de risco para trombose e o uso de trombopprofilaxia mecânica). No que diz respeito à redução ou remoção dos factores de risco, é importante tratar a doença, evitar a imobilização do doente, fazer um uso criterioso de acessos venosos, assegurar a hidratação do paciente e evitar o uso de fármacos pró-trombóticos. Embora a anticoagulação profiláctica seja recomendada nos pacientes com DII hospitalizados, não existem *guidelines* formais no que diz respeito ao uso de trombopprofilaxia hospitalar nos pacientes pediátricos com DII. Algumas revisões e consensos não recomendam trombopprofilaxia nas crianças com DII pela falta de evidência na população pediátrica e receio de hemorragia como complicação. De salientar que a trombopprofilaxia com os anticoagulantes actualmente disponíveis não aumenta o risco de maior hemorragia em pacientes adultos com DII com hemorragia leve a moderada e estudos nas crianças com DII demonstram que estas podem ser tratadas com HBPM de forma segura e efectiva. Alguns estudos consideram que a decisão da trombopprofilaxia deve ser considerada em crianças com DII e deve ser baseada em factores de risco estratificados.

A partir da revisão efectuada, realiza-se de seguida uma proposta de algoritmo e protocolo de actuação para a profilaxia de TEV nas crianças hospitalizadas com DII, baseada nas recomendações de abordagem dos estudos de *Lazzerini et al.*, *Raffini et al.* e *Zitomersky et al.* (vide anexo 1).

Propõe-se que os pacientes hospitalizados sem doença activa e não sujeitos a cirurgia sejam considerados de baixo risco; os pacientes com DII hospitalizados com, pelo menos, um factor de risco *major* para TEV, como agudização da doença (*scores* PCDAI e PUCAI correspondentes a doença moderada e grave, vide anexo 3) ou sujeitos a cirurgia serão considerados pacientes de risco; os pacientes com agudização da doença ou sujeitos a cirurgia e com, pelo menos, um factor de risco *minor* adicional para TEV serão considerados pacientes de alto risco. Após avaliar se o paciente será sujeito a cirurgia e avaliar a actividade da doença com os *scores* de PCDAI e PUCAI, será necessário identificar a presença de factores de risco *minor*, nomeadamente: doença envolvendo o cólon, TE prévio, história de TEV em familiar de 1º grau, condição de hipercoagulabilidade primária identificada, cateter permanente, nutrição parentérica, mobilidade limitada, anticorpo antifosfolípido presente por mais de 12 semanas, tabagismo, obesidade, uso de contraceptivos orais, de esteróides ou talidomida (vide anexo 1). Em pacientes considerados de alto risco para trombose e baixo risco para hemorragia (podendo existir hemorragia ligeira), recomenda-se enoxaparina profiláctica (0,5 mg/kg duas vezes por dia, se peso inferior a 60kg ou pré-púbere, e 40 mg por dia, se peso superior a 60 kg e pós-púbere). Em pacientes considerados de alto risco para trombose e com hemorragia severa, deverá actuar-se nos factores de risco e realizar-se trombopprofilaxia mecânica. A intervenção nos factores de risco será através do controlo da actividade da doença, evicção da imobilização, uso criterioso de acessos, hidratação e evicção fármacos pró-trombóticos. A trombopprofilaxia mecânica poderá ser realizada através de compressão pneumática intermitente, preferivelmente a meias de compressão graduada. Em pacientes de risco, recomenda-se a intervenção nos factores de risco e considerar profilaxia mecânica. Nos pacientes sem doença activa nem sujeitos a cirurgia, portanto, de baixo risco, recomenda-se a intervenção nos factores de risco para prevenção de TEV aquando da sua hospitalização.

Esta proposta de algoritmo baseia-se em três algoritmos diferentes e não tem em conta a idade da criança, pois embora exista uma maior prevalência de TEV nos pacientes com DII na população adolescente, este pode ocorrer em qualquer idade pediátrica. Tendo em conta a pouca evidência científica, esta apresentará algumas limitações e terá de ser aperfeiçoada com a sua implementação prática.

Esta revisão, onde se utilizaram, não só dados de estudos pediátricos, mas também estudos na população adulta, apresenta algumas limitações. Os estudos sobre a tromboprolifaxia em crianças com DII nos quais se baseou este trabalho final de mestrado revelaram-se bastante heterogéneos: alguns estudos englobam apenas pacientes com afecção cólica, outros abrangem apenas pacientes numa dada faixa etária pediátrica ou mesmo estendo a faixa etária para lá dos 18 anos. Para além disso, apenas existem revisões clínicas, revisões sistemáticas, estudos caso-controlo e *cohort* sobre esta problemática, não existindo ensaios clínicos randomizados e controlados. Os estudos revistos apresentam também recomendações diferentes quanto à possível profilaxia farmacológica, sendo que alguns dos estudos e consensos consideram que não existem evidências suficientes para indicar a prescrição da mesma numa população pediátrica.

É necessário um maior número de estudos com um número significativo de pacientes pediátricos com DII para determinar a segurança e eficácia da anticoagulação e tromboprolifaxia nestes doentes, de forma a estabelecer protocolos de actuação estruturados e a melhorar os *outcomes* da população pediátrica com DII.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à Dra. Helena Loreto, pela sua disponibilidade, orientação e por todo o apoio essencial prestado na realização do meu trabalho final de mestrado, sem os quais este resultado não seria possível.

Tenho também a agradecer ao grupo de colegas e amigos que me acompanhou neste percurso acadêmico. Pelas experiências partilhadas, pela companhia nos auditórios e nas enfermarias, pelos conselhos no momento certo e pelo ombro amigo que sempre esteve lá. Sei que cada um de vocês será o espelho no qual me quero reflectir.

Por fim, tenho a agradecer à minha família. Aos meus pais, que sempre me apoiaram incondicionalmente durante os meus 24 anos de vida. À minha mãe, pela força, carinho imensurável e pela companhia constante. Ao meu pai, pelos preciosos conselhos, por todo o incentivo e por me ver da forma como me vê. À minha irmã, que sempre me incitou a sair da minha zona de conforto e a ser melhor. Ao meu irmão, a minha estrela no céu e a minha maior fonte de coragem e inspiração.

Bibliografia

1. Manichanh, C., Borrueal, N., Casellas, F. and Guarner, F. (2012) The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 599–608.
2. Kim, D.H. and Cheon, J.H. (2017) Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Network*, **17**, 25.
3. Zhang, Y.Z. and Li, Y.Y. (2014) Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 91–99.
4. Benchimol, E.I., Fortinsky, K.J., Gozdyra, P., Van Den Heuvel, M., Van Limbergen, J. and Griffiths, A.M. (2011) Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 423–439.
5. Ye, Y., Pang, Z., Chen, W., Ju, S. and Zhou, C. (2015) The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*, **8**, 22529–22542.
6. Ruel, J., Ruane, D., Mehandru, S., Gower-Rousseau, C. and Colombel, J.F. (2014) IBD across the age spectrum - Is it the same disease? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 88–98.
7. Johnston, R.D. and Logan, R.F.A. (2008) What is the peak age for onset of IBD? *Inflammatory Bowel Diseases*, **14**, S4–S5.
8. Marcus Harbord, Vito Annese, Stephan R. Vavricka, Matthieu Allez, Manuel Barreiro-de Acosta, Kirsten Muri Boberg, Johan Burisch, Martine De Vos, Anne-Marie De Vries, Andrew D. Dick, Pascal Juillerat, Tom H. Karlsen, Ioannis Koutroubakis, Peter L. Lakatos, H. org/10.1093/ecco-jcc/jjv21. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]; The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 10, Issue 3, 1 March 2016, Pages 239–254, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv21>.

9. Papa, A., Papa, V., Marzo, M., Scaldaferri, F., Sofo, L., Rapaccini, G.L., et al. (2015) Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1204–1213.
10. Bollen, L., Vande Casteele, N., Ballet, V., van Assche, G., Ferrante, M., Vermeire, S., et al. (2016) Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **28**, 1–7.
11. D Kappelman, Michael & Horváth-Puhó, Erzsébet & Sandler, Robert & Rubin, David & Ullman, Thomas & Pedersen, Lars & Baron, John & Sorensen, H. (2011) Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: A population-based nationwide study - Commentary. *Gut*, **60**, 937–43.
12. Raffini, L., Trimarchi, T., Beliveau, J. and Davis, D. (2011) Thromboprophylaxis in a Pediatric Hospital: A Patient-Safety and Quality-Improvement Initiative. *Pediatrics*, **127**, e1326–e1332.
13. Lazzerini, M., Bramuzzo, M., Maschio, M., Martelossi, S. and Ventura, A. (2011) Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: Systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 2174–2183.
14. Nguyen, G.C., Bernstein, C.N., Bitton, A., Chan, A.K., Griffiths, A.M., Leontiadis, G.I., et al. (2014) Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology. *Gastroenterology*, **146**, 1–14.
15. Bryant, R. V., Jairath, V., Curry, N. and Travis, S.P.L. (2014) Thrombosis in inflammatory bowel disease: Are we tailoring prophylaxis to those most at risk. *Journal of Crohn's and Colitis*, **8**, 166–171.
16. Zitomersky, N.L., Verhave, M. and Trenor, C.C. (2011) Thrombosis and inflammatory bowel disease: A call for improved awareness and prevention. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 458–470.
17. Purnak, T. and Yuksel, O. (2015) Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1195–1203.
18. Deutschmann, A., Schlagenhaut, A., Leschnik, B., Hoffmann, K.M., Hauer, A. and

- Muntean, W. (2013) Increased procoagulant function of microparticles in pediatric inflammatory bowel disease: role in increased thrombin generation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, **56**, 401–7.
19. Zitomersky, N.L., Levine, A.E., Atkinson, B.J., Harney, K.M., Verhave, M., Bousvaros, A., et al. (2013) Risk Factors, Morbidity, and Treatment of Thrombosis in Children and Young Adults With Active Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **57**, 343–347.
 20. Nylund, C.M., Goudie, A., Garza, J.M., Crouch, G. and Denson, L.A. (2013) Venous Thrombotic Events in Hospitalized Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **56**, 485–491.
 21. Koutroumpakis, E.I., Tsiolakidou, G. and Koutroubakis, I.E. (2013) Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2013.
 22. Higgins, PD; Skup, M; Mulani, PM; Lin, J; Chao, J. (2015) Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13:313-321**.
 23. Papay, P., Miehsler, W., Tilg, H., Petritsch, W., Reinisch, W., Mayer, A., et al. (2013) Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **7**, 723–729.
 24. Novacek, G., Weltermann, A., Sobala, A., Tilg, H., Petritsch, W., Reinisch, W., et al. (2010) Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*, **139**, 787.e1-787.
 25. Monagle, P., Chan, A.K.C., Goldenberg, N.A., Ichord, R.N., Journeycake, J.M., Nowak-Göttl, U., et al. (2012) Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, **141**.
 26. von Vajna, E., Alam, R. and So, T.-Y. (2016) Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. *Cardiology and Therapy*, **5**, 19–41.

27. Ra, G., Thanabalan, R., Ratneswaran, S. and Nguyen, G.C. (2013) Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's and Colitis*, **7**, e479–e485.
28. Ananthakrishnan, A.N., Cagan, A., Gainer, V.S., Cheng, S.C., Cai, T., Scoville, E., et al. (2014) Thromboprophylaxis Is Associated With Reduced Post-hospitalization Venous Thromboembolic Events in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 1905–1910.
29. Chien, K.A., Hammad, H.T., Gerber, L., Sheth, S., Sockolow, R. and Kucine, N.E. (2017) Pediatric Gastroenterologists' Approach to Venous Thromboembolism Prophylaxis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2017: 10.1097/MPG.0000000000001690.
30. Turner, D., Travis, S.P.L., Griffiths, A.M., Ruemmele, F.M., Levine, A., Benchimol, E.I., et al. (2011) Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *The American Journal of Gastroenterology*, **106**, 574–588.
31. Turner, D., Otley, A.R., Mack, D., Hyams, J., de Bruijne, J., Uusoue, K., et al. (2007) Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*, **133**, 423–432.
32. Turner, D., Griffiths, A.M., Walters, T.D., Seah, T., Markowitz, J., Pfefferkorn, M., et al. (2010) Appraisal of the pediatric crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: Recommended cutoff values and clinimetric properties. *American Journal of Gastroenterology*, **105**, 2085–2092.

Anexos

Anexo 1: Questionário de avaliação de factores de risco de TEV em pacientes pediátricos com DII

<u>Factores de risco <i>major</i></u>	
Doença activa/agudização de doença (scores PCDAI e PUCAI com actividade moderada ou grave)?	
Realização de cirurgia major?	

<u>Factores de risco <i>minor</i></u>	
Doença do cólon?	
História pessoal de trombose?	
História de TEV em familiar de primeiro grau?	
Hipercoagulabilidade primária identificada?	
Nutrição parentérica?	
Cateter permanente?	
Tabagismo?	
Mobilidade reduzida?	
Obesidade?	
Anticorpo antifosfolípido positivo por mais de 12 semanas?	
Utilização de corticosteróides?	
Utilização de contraceptivos orais?	
Utilização de talidomida?	

Anexo 2: Proposta de algoritmo para avaliação do risco e profilaxia de TEV na DII pediátrica

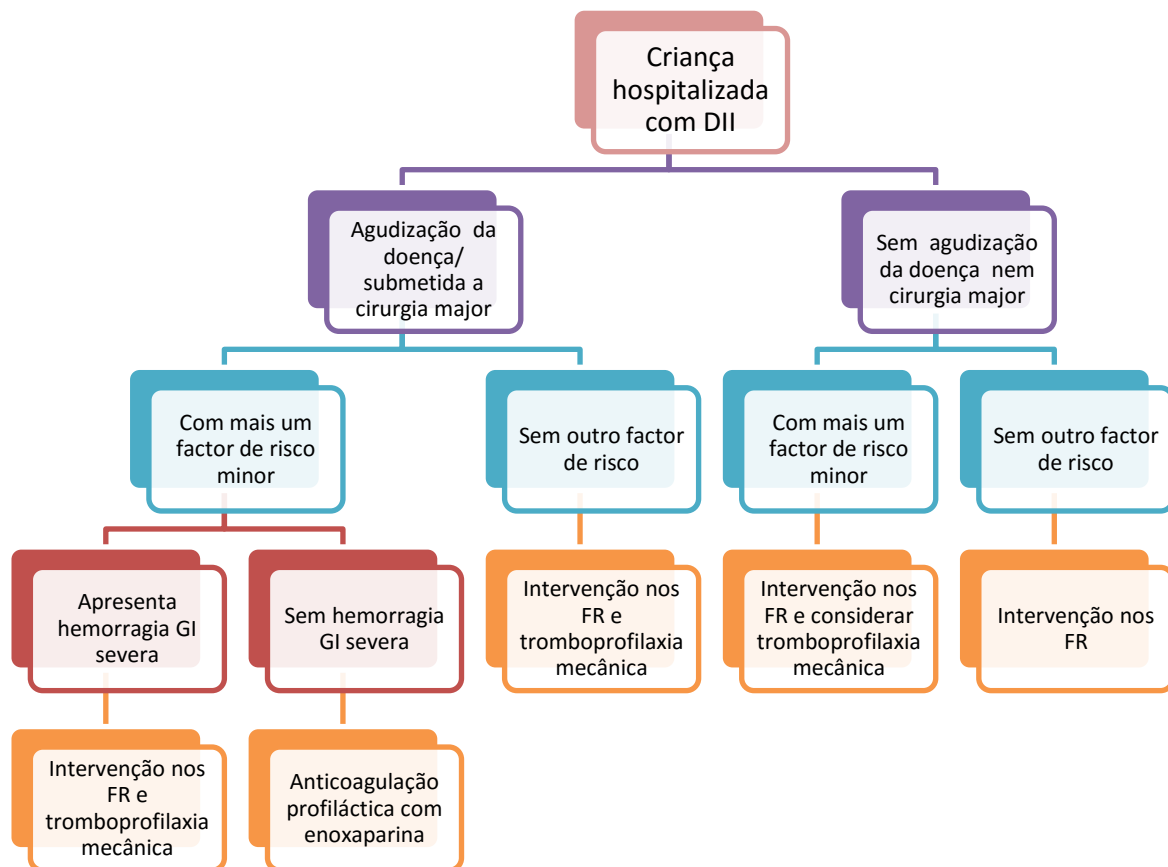


Fig. 1: Algoritmo de actuação para avaliação de risco e profilaxia de TEV na DII pediátrica.

Os factores de risco *minor* a considerar são: Doença de envolvimento cólico, história pessoal de trombose, história de TEV em familiar de primeiro grau, hipercoagulabilidade primária identificada, nutrição parentérica, cateter permanente, tabagismo, mobilidade diminuída, obesidade, anticorpo antifosfolípido positivo por mais de 12 semanas, uso de corticosteróides, contraceptivos orais e talidomida.

A intervenção nos factores de risco designa: Controlo da actividade da doença; evitar imobilização, uso criterioso de acessos, hidratação; evicção fármacos pró-trombóticos.

A trombotoprofilaxia mecânica corresponde a compressão pneumática intermitente ou meias de compressão graduada.

Dosagem da enoxaparina: para crianças <60kg: 0,5 mg/kg duas vezes ao dia; Para crianças >60kg: 40 mg/dia, devendo ser continuada até à alta, restituição da mobilidade ou controlo da doença.

DII: doença inflamatória intestinal; GI- gastrointestinal; FR- factores de risco

Anexo 3: Tabelas PUCAI e PCDAI

Tabela 2. Pediatric ulcerative colitis activity index	
1- Dor abdominal	
Sem dor	0
Dor pode ser ignorada	5
Dor não pode ser ignorada	10
2- Hemorragia rectal	
Ausente	0
Pequena quantidade, em menos de 50% das dejeções	10
Pequena quantidade na maioria das dejeções	20
Grande quantidade (mais que 50% do conteúdo das dejeções)	30
3- Consistência da maioria das fezes	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente formadas	10
4- Número de fezes em 24h	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5- Fezes nocturnas (alguma a causar despertar)	
Não	0
Sim	10
6- Nível de actividade	
Sem limitação	0
Limitação ocasional	5
Actividade severa restrita	10
Total PUCAI (0-85)	

Tabela 1: Pediatric ulcerative colitis activity index

Actividade da doença - remissão: <10; ligeira: 10-34; moderada: 35-64; severa: > 65.

Turner, D., Otley, A.R., Mack, D., Hyams, J., de Bruijne, J., Uusoue, K., et al. (2007) Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*, **133**, 423–432.^[31]

Tabela 3. Pediatric Crohn's disease activity index

Dor abdominal	
Sem dor	0
Leve (episódios breves, não interferem com actividades)	5
Moderada/severa (frequente ou persistente, afectando as actividades)	10
Fezes	
0-1 Líquidas, sem sangue	0
2-5 Líquidas ou até 2 semi-moldadas com pequena quantidade de sangue	5
Grande quantidade de sangue, mais de 6 dejectões ou diarreia nocturna	10
Funcionamento e bem-estar geral	
Sem limitação das actividades	0
Dificuldade ocasional em manter actividades apropriadas à idade, abaixo dos pares	5
Frequente limitação das actividades, bastante pobre	10
Peso	
Ganho de peso ou perda de peso voluntária	0
Perda de peso involuntária 1-9%	5
Perda de peso >10%	10
Altura	
Diminuição menor que um canal (ou velocidade maior que um desvio padrão)	0
Diminuição de 1-2 canais (ou velocidade entre 1 e 2 desvios-padrão)	5
Diminuição de 2 canais (ou velocidade menor que 2 desvios-padrão)	10
Abdómen	
Sem dor ou massa	0
Dor ou massa sem dor	5
Dor, defesa, massa definida	10
Doença peri-rectal	
Nenhuma, verrugas assintomáticas	0
1-2 fístulas indolentes, drenagem escassa, dor do abscesso	5
Fístula activa, drenagem, dor ou abscesso	10

Manifestações extra-intestinais (Febre > 38,5 em 3 dias da semana, artrite, uveíte, eritema nodosum ou pioderma gangrenosa)					
Nenhum					0
Um					5
Dois					10
Htc (%)	<10 anos	11-14 (masculino)	11-19 anos (feminino)	15-19 anos (masculino)	
>33	>35	>34	>37		0
28-33	30-34	29-33	32-36		2,5
<28	<30	<29	<32		5
Velocidade de sedimentação					
<20					0
20-50					2,5
>50					5
Albumina					
>35					0
31-34					5
<30					10
Total PDAI					
(0-100)					

Tabela 2: Pediatric Crohn's disease activity index

Actividade da doença - remissão: <10; leve: 10-27.5; moderada: 30-37.5; severa: > 40.

Turner, D., Griffiths, A.M., Walters, T.D., Seah, T., Markowitz, J., Pfefferkorn, M., et al. (2010) Appraisal of the pediatric crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: Recommended cutoff values and clinimetric properties. American Journal of Gastroenterology, 105, 2085–2092.^[32]