

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

JOANA SACHETI FREITAS DONADEL

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS ASSOCIADO AO USO DO CATETER:
EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA PARA REABILITAÇÃO INTESTINAL**

Porto Alegre, Brasil

2020

JOANA SACHETI FREITAS DONADEL

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS ASSOCIADO AO USO DO CATETER:
EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA PARA REABILITAÇÃO INTESTINAL**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

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

Porto Alegre, Brasil

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Donadel, Joana Sacheti Freitas
Tromboembolismo venoso em pacientes pediátricos
associado ao uso do cateter: Experiência de 5 anos em
um Centro de Referência para Reabilitação Intestinal /
Joana Sacheti Freitas Donadel. -- 2020.
52 f.
Orientador: Liane Esteves Daudt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Tromboembolismo venoso. 2. Crianças. 3.
Cateteres. 4. Nutrição Parenteral Total. I. Daudt,
Liane Esteves, orient. II. Título.

JOANA SACHETI FREITAS DONADEL

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS ASSOCIADO AO USO DO CATETER:
EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA PARA REABILITAÇÃO INTESTINAL**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

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

Porto Alegre, 31 de março de 2020.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Mariana Bohns Michalowski
(Departamento de Pediatria/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho
(Departamento de Pediatria/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dr. Leo Sekine
(Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Jorge e Bárbara

Aos meus queridos sogros, Nelso e Lucia

E aos meus grandes amores, Rodrigo e Júlia

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelas minhas conquistas e amigos que encontrei nesta trajetória e que contribuíram para a concretização deste trabalho.

À minha Orientadora e Professora, Dra. Liane Esteves Daudt, meu agradecimento mais que especial! Agradeço por ter me dado a oportunidade de realizar este projeto, que sempre me incentivou e confiou em mim, meu muito obrigada!

Aos meus familiares, pais e sogros, que sempre me apoiam e se orgulham das minhas conquistas.

Ao meu esposo, Rodrigo, por seu amor, carinho, zelo e apoio que tem por mim, eu te amo com todo o meu coração.

À Profa. Dra. Helena Ayako Sueno Goldani e à equipe da Gastropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela dedicação e cuidados aos pacientes deste estudo.

Ao Dr. Adriano Nori Rodrigues Taniguchi e a Dra. Fernanda Fetter Scherer, por quem tenho imensa admiração, respeito e carinho. Obrigada por estarem sempre à disposição para me auxiliar e colaborar com seus ensinamentos!

Ao meu colega Felipe Schirmer, pelo companheirismo e amizade, e à minha colega Daniela Dias Morales, pela ajuda na coleta de dados.

À Dra. Daniela Benzano, pelo apoio na análise estatística.

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

Às famílias e crianças em reabilitação intestinal.

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil clínico, laboratorial e epidemiológico dos pacientes pediátricos com falência intestinal que apresentaram diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao uso de cateter venoso central (CVC). **Métodos:** Estudo de coorte, envolvendo crianças e adolescentes com falência intestinal, com indicação do uso de nutrição parenteral total (NPT), que tiveram diagnóstico ou não de trombose venosa, em acompanhamento no programa de Reabilitação Intestinal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, dentre o período de julho de 2014 a julho de 2019. **Resultados:** Foram revisados prontuários de 52 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino e com mediana de idade de 4 meses (IIQ 2-8.75 meses). Vinte e quatro pacientes foram diagnosticados com trombose durante o seguimento, com uma taxa de incidência de 0,9 tromboembolismos por 1.000 cateteres-dia (Intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,57-1,33/1000 cateteres/dia). Houve uma associação significativa entre trombose e o tempo de internação ($p = 0,022$) e o número de cateteres inseridos ($p = 0,001$). Evoluíram a óbito dez pacientes, vinte e dois ficaram em uso de NPT domiciliar, dezenove foram reabilitados e um foi encaminhado para transplante intestinal. **Conclusão:** Crianças com falência intestinal necessitando de nutrição parenteral total por longo prazo apresentam alto risco de desenvolver TEV associado ao uso de CVC, sendo importante desenvolver protocolos e estratégias visando a redução desta complicação.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso. Criança. Cateteres. Nutrição parenteral total.

ABSTRACT

Objective: Analyze the clinical, laboratory and epidemiological profile of pediatric patients with intestinal failure who presented a diagnosis of venous thromboembolism (VTE) associated with central venous catheter (CVC) use. **Methods:** Cohort study involving children and adolescents with intestinal failure, with indication of total parenteral nutrition (TPN) use, who were diagnosed or not with venous thrombosis. All considered patients were part of the Intestinal Rehabilitation program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from July 2014 to July 2019. **Results:** The medical records of 52 patients were reviewed, being the majority male and with median age of 4 months (IQR 2-8.75 months). Twenty-four patients were diagnosed with thrombosis during follow-up, with an incidence rate of 0.9 thrombosis per 1.000 catheter-days (95% confidence interval [CI]: 0.57-1.33/1000 catheters/day). There was a significant association between thrombosis and length of stay in hospital ($p=0.022$) and the numbers of catheters inserted ($p=0.001$). Ten patients died, twenty-two maintained the use of TPN at home, nineteen were rehabilitated and one patient was referred for intestinal transplantation. **Conclusion:** Children with intestinal failure requiring TPN for a long term presented high risk of developing VTE associated with the use of CVC. Therefore it is important to develop protocols and strategies aimed at reducing this complication.

Key words: Venous Thromboembolism. Child. Catheters. Parenteral Nutrition, Total.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Porcentagem de trombose por ano de entrada dos pacientes no Programa de Reabilitação Intestinal de Crianças e Adolescentes..... Error! Bookmark not defined.

Gráfico 2 – Porcentagem de veias centrais com trombose com base na localização.. Error! Bookmark not defined.

Gráfico 3 – Curva de Sobrevida Global Error! Bookmark not defined.

Gráfico 4 e 5 – Curva de Sobrevida associado a SVCS e Trombose ≥ 2 sítios venosos no ingresso do programa..... Error! Bookmark not defined.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|--|
| ATIII | Antitrombina III |
| CVC | Cateter Venoso Central |
| DP | Desvio padrão |
| FI | Falência Intestinal |
| IC | Intervalo de confiança |
| IIQ | Intervalo interquartil |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| HBPM | Heparina de baixo peso molecular |
| HNF | Heparina não fracionada |
| NPT | Nutrição Parenteral Total |
| PICC | Cateter central de inserção periférica |
| PC | Proteína C |
| PRICA | Programa de Reabilitação Intestinal de Crianças e Adolescentes |
| PS | Proteína S |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| SVCS | Síndrome da Veia Cava Superior |
| TEP | Tromboembolismo pulmonar |
| TEV | Tromboembolismo venoso |
| TI | Transplante intestinal |

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------------------------------|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 13 |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CRIANÇAS | 13 |
| 2.2 PATOGÊNESE DA TROMBOSE..... | 14 |
| 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE TROMBOSE | 16 |
| 2.4 FATORES DE RISCO | 17 |
| 2.5 TROMBOFILIAS..... | 19 |
| 2.6 MANEJO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO..... | 20 |
| 2.7 FALÊNCIA INTESTINAL | 20 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 22 |
| 4 OBJETIVOS | 23 |
| 4.1 GERAL..... | 23 |
| 4.2 ESPECÍFICOS | 23 |
| 5 METODOLOGIA..... | 24 |
| 5.1 DELINEAMENTO..... | 24 |
| 5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO | 24 |
| 5.3 AMOSTRA..... | 24 |
| 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 24 |
| 5.5 LOCAL DE ESTUDO..... | 24 |
| 5.5 COLETA DE DADOS | 25 |
| 5.6 ANÁLISE LABORATORIAL..... | 26 |
| 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 26 |
| 5.8 ASPECTOS ÉTICOS | 27 |
| REFERÊNCIAS | 28 |
| 6 RESULTADOS..... | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1 ARTIGO..... | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| 7 CONCLUSÕES..... | 33 |

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, tromboembolismo venoso (TEV) era uma condição conhecida apenas em pacientes adultos, porém com o avanço da medicina nos cuidados de pacientes pediátricos graves, como o uso de cateter venoso central (CVC), as taxas de TEV infantil vem ascendendo.

O uso de CVC é fundamental em pacientes que necessitam de nutrição parenteral total (NPT), administração de medicamentos e frequente amostras de sangue (SMITHERMAN *et al.*, 2015). E para pacientes pediátricos que apresentam malformações gastrointestinais ou dificuldades de absorção, o uso de NPT a curto ou longo prazo é primordial para o seu crescimento e desenvolvimento (GONZALEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2016). Embora estes dispositivos sejam essenciais no tratamento destes pacientes portadores de falência intestinal (FI), o seu uso está associado a importantes complicações, como trombose venosa, infecções e oclusões de cateter (SMITHERMAN *et al.*, 2015).

Algumas diferenças fazem com que as crianças apresentem menos eventos tromboembólicos comparados com adultos, como características hemodinâmicas, vasculares e da coagulação (ANDREW *et al.*, 1992). Entretanto, o risco individual de trombose relacionada a CVC depende da combinação de fatores relacionados ao paciente, como idade, presença de trombofilias; e extrínsecos, como tipo e tempo de uso do cateter venoso central (GONZALEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2016; RÜHLE; STOLL, 2017).

Apesar das taxas de eventos tromboembólicos serem raras em crianças, são clinicamente significativos. A maioria dos TEV associado ao uso de cateter são assintomáticas (MITCHELL *et al.*, 2003) e podem levar a importantes complicações, contribuindo para um aumento na morbimortalidade dos pacientes com falência intestinal, tanto de forma aguda ou quanto a longo prazo. Segundo Kaufmann *et al.* (2001) a perda de

acessos venosos ao longo do tratamento decorrente de trombose venosa é uma importante complicação e pode ser uma indicação para transplante intestinal (TI) se ocorrer a perda de dois ou mais vasos venosos centrais (jugular, subclávia e femoral).

Diante do exposto, torna-se fundamental conhecer o perfil dos pacientes pediátricos com falência intestinal que necessitem do uso prolongado de CVC, visando aprimorar o cuidado destes pacientes frente às possíveis complicações tromboembólicas que os mesmos podem apresentar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CRIANÇAS

Tromboembolismo venoso provém da formação de um coágulo em veias profundas, resultando em obstrução ao fluxo sanguíneo (TETSUHARA *et al.*, 2016). Trombos venosos centrais com maiores repercussões podem acometer a veia cava, assim como veias ilíacas, femorais, subclávias e jugulares (YOUNG, 2017). Esta enfermidade se configura como uma das possíveis complicações entre pacientes pediátricos que utilizam cateter venoso central, visto que a presença de qualquer tipo de CVC demonstra ser o principal fator de risco associado ao TEV (GONZALEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2016).

A trombose venosa em crianças é uma doença rara que tem se tornado mais frequente, em virtude do aumento de taxas de sobrevivência em pacientes com doenças graves, através de melhorias no suporte intensivo, como o uso de cateteres venosos centrais e procedimentos invasivos, assim como no aprimoramento dos métodos diagnósticos de trombose venosa, por meio do uso de procedimentos não invasivos (p.ex. ultrassonografia doppler, tomografia computadorizada, angiografia) (YOUNG 2017; ORKIN *et al.*, 2015). Além disso, atualmente vem se buscando maior conhecimento, desenvolvimento de estratégias eficazes no manejo destes pacientes e conscientização em relação a esta doença.

É possível estimar a incidência de trombose venosa em crianças e adolescentes através de registros internacionais e estudos epidemiológicos, e suas modificações ao longo de décadas. A taxa de incidência anual de TEV encontrada no Canadá foi 0,07 (ANDREW *et al.*, 1994); na Holanda 0,14 (VAN OMMEN *et al.*, 2018); na Dinamarca 0,20 (TUCKUVIENE *et al.*, 2018) e nos Estados Unidos 0,49 (STEIN *et al.*, 2004) por 10.000 crianças-ano. No Canadá, através de registros hospitalares coletados entre 1990-1992, foi relatado uma

incidência cumulativa de trombose de 5,3 para cada 10.000 internações (ANDREW *et al.*, 1994) e, em uma coorte realizada entre 1990-1996, dentre os pacientes com uso de CVC, foi descrito uma incidência de TEV de 3,5 para cada 10.000 internações (MASSICOTTE *et al.*, 1998).

No Brasil, há poucos estudos de trombose em pacientes pediátricos. Taniguchi (2012) conduziu um estudo retrospectivo em que avaliou a incidência de TEV e as condições clínico-laboratoriais associadas e foi encontrado uma taxa de incidência de 43,3 trombozes para cada 10.000 internações.

Em uma metanálise realizada sobre estudos referentes a nutrição parenteral domiciliar, a taxa global de trombose foi de 0,027 episódios por cateter-ano (RICHARDS, 1997). Entre estudos apenas com pacientes pediátricos com falência intestinal, a taxa de incidência é maior, sendo descrito uma incidência de trombose associada ao uso de cateter de 0,2 a 0,4/1.000 cateter-dias ou 20-32% (DIAMANTI *et al.*, 2007; VEGTING *et al.*, 2009 *apud* SMITHERMAN *et al.*, 2015; CHOI *et al.*, 2016). Em uma recente metanálise sobre trombose associada a CVC em pacientes pediátricos demonstrou que 1 em cada 5 crianças com cateter venoso central irão desenvolver trombose relacionada ao uso do cateter (VIDAL *et al.*, 2014).

2.2 PATOGÊNESE DA TROMBOSE

Através da tríade de Virchow é possível compreender os principais fatores envolvidos na formação do trombo, que consiste em estase venosa, lesão endotelial e alterações na constituição do sangue (ORKIN *et al.*, 2015). Após ocorrer uma lesão endotelial, há uma vasoconstrição, seguida do recrutamento de plaquetas circulantes para o local da injúria, e concomitantemente inicia-se o processo de coagulação sanguínea, através da ativação do fator tecidual, que culmina na geração de trombina e fibrina. Quando há descompensação dos

sanguíneo, devido ao pequeno tamanho do calibre do vaso sanguíneo e um aumento na proporção entre o diâmetro do cateter e o lúmen do vaso (KAKZANOV *et al.*, 2008). Ocorre também lesão vascular durante a inserção, provocando um estado pró-coagulante no local da ruptura vascular (GEERTS, 2014). A trombose associada ao uso de CVC pode se apresentar em diferentes maneiras: presença de bainha de fibrina ao redor da ponta do cateter; oclusão trombótica do lúmen do cateter; e trombose venosa, que pode ocorrer tanto separadamente ou em combinação (GEERTS, 2014; BASKIN *et al.*, 2009).

Entretanto, nem todos os pacientes em uso de cateter venoso central apresentam trombose, e alguns fatores corroboram para uma menor incidência de TEV em crianças, como: baixa concentração plasmática de fatores da coagulação (II, V, VII, IX, XI e XII), menor geração de trombina devido reduzidos níveis plasmáticos de protrombina e níveis elevados de alfa-2-macroglobulina resultando melhor regulação de trombina (ANDREW *et al.*, 1992; IGNJATOVIC *et al.*, 2011).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE TROMBOSE

A maioria das trombozes relacionadas ao uso de cateter se desenvolvem nos membros superiores, visto que esta localização é a mais utilizada para colocação do cateter. A trombose venosa pode ser sintomática, com sinais inflamatórios, de obstrução venosa ou disfunção do CVC, ou sem sinais/sintomas clínicos, sendo esta diagnosticada apenas com exames de imagem (MITCHELL *et al.*, 2003; FAUSTINO *et al.*, 2013; STEIGER, 2006; VAN OMMEN; TABBERS, 2010; BAUMANN; JAFFRAY, 2017). A trombose venosa assintomática é significativamente mais comum que TEV clinicamente aparente (MITCHELL *et al.*, 2003; VIDAL *et al.*, 2014), sendo importante realizar rastreamento nos pacientes em uso de CVC, que necessitarão de cateter venoso por longos períodos (GONZALEZ-

HERNANDEZ *et al.*, 2016). O estudo de Faustino *et al.* (2013) avaliou a incidência e complicações agudas de TEV assintomática relacionada ao cateter, e registrou uma taxa de 24,7 casos por 1.000 cateteres/dia.

Os pacientes com trombose venosa podem apresentar sinais e sintomas como dor, edema e descoloração do braço, sensibilidade à palpação e aparecimento de veias superficiais na área circundante em que está o cateter (STEIGER, 2006; VAN OMMEN; TABBERS, 2010). O diagnóstico de TEV pode ser realizado através de ultrassonografia ou venografia (MITCHELL *et al.*, 2003). Apesar da venografia ser considerada padrão ouro para o diagnóstico de TEV, esta técnica não é tão utilizada por ser um procedimento invasivo que demanda exposição a contraste e radiação (BASKIN *et al.*, 2009) e crianças em reabilitação intestinal geralmente não apresentam acesso venoso calibroso para a injeção de contraste. Ao realizar diagnóstico de trombose venosa, há vários dilemas acerca do tratamento, como manter ou não o CVC, tipo de terapia anticoagulante e duração da anticoagulação (BAUMANN; JAFFRAY, 2017).

O TEV em crianças pode levar a severas complicações, como síndrome pós-trombótica, tromboembolismo pulmonar (TEP), síndrome da veia cava superior (SVCS), aumento de risco para infecções e perda de acessos venosos (VAN OMMEN; TABBERS, 2010; DUERKSEN, 2008). E dentre as principais sequelas a longo prazo estão recorrência de trombose e síndrome pós-trombótica (JAFFRAY; YOUNG, 2018).

2.4 FATORES DE RISCO

O risco para TEV em crianças inclui diversos fatores adquiridos ou hereditários, causas que podem estar relacionados a sua doença de base e seu tratamento ou mutações hereditárias que podem predispor o desenvolvimento de trombose. O tromboembolismo

venoso é mais frequente em determinadas doenças como câncer, trauma, cirurgia, prematuridade, infecções, doenças inflamatórias e desidratação (RÜHLE; STOLL, 2017); pode estar relacionado a fatores referentes ao paciente, como idade (crianças menores que 1 ano e maiores que 11 anos de idade são mais propensas a desenvolver trombose), anormalidades anatômicas, como Síndrome de May-Thurner e Paget-Schroetter (JAFFRAY; YOUNG, 2018), presença de trombofilias (YOUNG, 2017) e condições associadas ao tratamento como uso de cateter venoso central, natureza das substâncias infundidas e hospitalização prolongada (VAN OMMEN; TABBERS, 2010; JAFFRAY; YOUNG, 2018).

Em relação às patologias associadas com maior risco de TEV, as duas principais doenças relacionadas são: câncer e cardiopatia congênita (JAFFRAY; YOUNG, 2018). Já no tocante à prematuridade, em uma grande coorte sueca foi evidenciado que baixa idade gestacional ao nascer está associado ao aumento de risco para trombose venosa não apenas em lactentes, mas também em crianças e adultos jovens (ZOLLER *et al.*, 2014). Estudos demonstram que os níveis de proteínas da coagulação apresentam diferenças nas concentrações plasmáticas conforme a idade gestacional. Salonvaara *et al.* (2003) investigaram os fatores de coagulação de prematuros entre 24 e 36 semanas de vida e os efeitos da prematuridade e eventos perinatais na coagulação, e relataram níveis reduzidos de fator II, V, VI e X conforme a idade gestacional, estando menores nos prematuros extremos. Além disso, alguns fatores extrínsecos podem promover alterações na coagulação, como hipóxia, acidose e restrição de crescimento intrauterino, levando a uma desregulação na hemostasia do prematuro e com isso, predispondo o paciente a maiores riscos de sangramento e eventos tromboembólicos (ANDREW; OBRODOVICH; MITCHELL, 1988; MAUTONE *et al.*, 1997).

O mais importante fator de risco relacionado ao tratamento é o uso de cateter venoso central, principalmente em neonatos e lactentes (RÜHLE; STOLL, 2017). O uso de CVC é

frequente na pediatria, principalmente para o uso de NPT, quimioterapia, terapia antimicrobiana prolongada, necessidade frequente de coletas de sangue (SMITHERMAN *et al.*, 2015). Os CVCs mais utilizados são os não tunelizados, que inclui o cateter central de inserção periférica (PICC) e CVC do tipo percutâneo (Intracath®), os tunelizados, do tipo Broviac e Hickman e o totalmente implantável (Port-a-cath®), entretanto o tipo ideal que leva menos ocorrência de TEV ainda é desconhecido (YOUNG *et al.*, 2008). Entretanto, sabe-se que há maior risco de trombose quando o cateter é introduzido no lado esquerdo do corpo, na veia subclávia (em comparação com a veia jugular) e inserção percutânea do CVC (JAFFRAY *et al.*, 2017, MALE *et al.*, 2003).

2.5 TROMBOFILIAS

A trombofilia hereditária é definida como uma predisposição geneticamente determinada de um paciente desenvolver tromboembolismo venoso inapropriadamente (ZOLLER *et al.*, 2014). Uma mutação homozigótica ou combinação de duas ou mais condições heterozigóticas podem acarretar em eventos trombóticos já na primeira infância (VAN OMMEN; NOWAK-GÖTTL, 2017). Os tipos específicos de trombofilias hereditárias testadas são mutação do fator V de Leiden e da protrombina, deficiência da antitrombina III (ATIII) e proteínas C (PC) e S (PS) (KHAN; DICKERMAN, 2006), além de anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina para as trombofilias adquiridas (MIDDELDORP, 2011). Apesar de ser uma condição rara, com uma prevalência menor que 10% na população em geral, pacientes pediátricos portadores de alterações hereditárias ou adquiridas protrombóticas em uso de CVC apresentam risco aumentado para TEV, especialmente deficiência da proteína C da coagulação e mutação do fator V de Leiden (MIDDELDORP, 2011; MIYAKIS *et al.*, 2006; NESHAT-VAHID *et al.*, 2016).

2.6 MANEJO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tratamento de TEV em pacientes pediátricos tem por objetivo inicial parar a progressão do coágulo, evitando assim a expansão do trombo para outros segmentos venosos, além de prevenir a embolização do trombo para áreas como sistema nervoso central e pulmão. Para pacientes pediátricos que necessitam do uso de CVC por períodos prolongados, um objetivo adicional do uso da anticoagulação é a prevenção da recorrência de TEV, condição esta que limita o acesso venoso e pode elevar a mortalidade destes pacientes (MALEC; YOUNG, 2017).

As opções de tratamento farmacológico mais comum para trombose em pediatria são heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulante oral (Warfarina). As recomendações da *American College of Chest Physicians* (MONAGLE *et al.*, 2012) para o tempo de uso total do anticoagulante nas trombozes relacionadas ao CVC varia entre 6 semanas a três meses.

Os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso da anticoagulação incluem sangramento, trombocitopenia induzida por heparina, osteoporose e osteopenia secundária ao uso prolongado de heparina (MALEC; YOUNG, 2017).

2.7 FALÊNCIA INTESTINAL

Falência intestinal é definida como uma importante remoção de parte do intestino necessário para uma eficaz digestão e absorção dos nutrientes e fluidos corporais, levando a uma incapacidade em manter o equilíbrio energético-proteico, de fluidos, eletrólitos e micronutrientes, que são indispensáveis para o crescimento e desenvolvimentos das crianças e

adolescentes e a manutenção em adultos. Para o tratamento destes pacientes, é primordial o uso de nutrição parenteral total, por vezes, por períodos indeterminados. Possíveis causas de falência intestinal são síndrome do intestino curto, doenças congênitas do desenvolvimento dos enterócitos e distúrbios graves da motilidade gastrointestinal (MENENDEZ *et al.*, 2016).

Dentre os pacientes com FI, $\geq 80\%$ conseguem sair completamente da NPT entre o período de 1 a 2 anos, entretanto em torno de 10% dos pacientes evoluem a óbito devido complicações (KAUFMANN *et al.*, 2001). Assim, se o paciente apresentar falência intestinal irreversível ou deveras complicações decorrentes do uso de NPT, uma terapia alternativa existente é o transplante intestinal (GOULET; RUEMMELE, 2006). Uma das possíveis complicações com indicação de TI é a perda de acesso venoso central resultante de trombose venosa recorrente, e em crianças menores pode ser indicado quando houver perda de dois dos quatros principais acessos venosos centrais (veias jugulares e subclávias direita e esquerda) em decorrência de TEV; e em crianças maiores, quando há perda de três dos seis acessos venosos centrais (veias jugulares, subclávias e femorais direita e esquerda) (KAUFMANN *et al.*, 2001).

3 JUSTIFICATIVA

Há poucos dados na literatura acerca de tromboembolismo venoso em crianças, e especialmente no Brasil, não há trabalhos avaliando incidência de trombose venosa e fatores de risco entre pacientes pediátricos com falência intestinal que necessitem do uso de NPT prolongada. O conhecimento do perfil epidemiológico destes pacientes, tanto clínico quanto laboratorial, e a identificação de potenciais fatores de risco que podem contribuir no desenvolvimento de trombose venosa é importante e essencial para traçar estratégias que possam auxiliar no manejo destes pacientes, minimizando o risco de possíveis complicações e de recorrência da trombose. Assim, propõe-se o presente trabalho a fim de descrever o perfil clínico e epidemiológico destes pacientes que desenvolveram trombose relacionado ao uso de cateteres central.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes pediátricos com falência intestinal, necessitando do uso de NPT prolongada, que apresentaram diagnóstico de tromboembolismo venoso associado ao uso de cateter no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – RS.

4.2 ESPECÍFICOS

- Descrever características sociodemográficas dos pacientes (sexo, idade, raça);
- Analisar a frequência e a incidência de trombose em pacientes pediátricos que realizam reabilitação intestinal no serviço de gastroenterologia pediátrica;
- Detalhar dados quanto a doença de base;
- Avaliar ocorrência de fatores de risco associados ao uso de cateter e trombose venosa;
- Analisar a prevalência de trombofilia associados nos pacientes que desenvolveram trombose venosa;
- Avaliar o tratamento realizado entre os pacientes com trombose venosa profunda e a sobrevida global dos pacientes.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo de coorte observacional longitudinal analítico.

5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população em estudo foi composta por crianças e adolescentes em reabilitação intestinal, em uso de nutrição parenteral por cateter venoso central, internados nas Unidades de Internação Pediátrica do HCPA dentre o período de julho de 2014 a julho de 2019.

5.3 AMOSTRA

A amostra foi por conveniência.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com idade inferior a 18 anos completos, com falência intestinal devido doença benigna gastrointestinal, com necessidade de NPT a longo prazo.

5.5 LOCAL DE ESTUDO

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através das unidades de Pediatria, recebe crianças e adolescentes com falência intestinal para iniciar o processo de reabilitação intestinal desde janeiro de 2014. Assim, a unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA conta com um programa institucional, o Programa de Reabilitação Intestinal de Crianças e Adolescentes (PRICA).

5.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através do prontuário online do paciente, conforme o termo de compromisso para utilização de dados do HCPA. O instrumento de coleta de dados contempla questões fechadas que abordam aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes.

Os dados demográficos coletados foram: data de nascimento, sexo, raça. Em relação às características clínicas e laboratoriais foram coletadas informações referentes à doença de base, pesquisa de trombofilia, desfecho e óbito.

As informações coletadas quanto ao uso de cateter venoso central foram número e tipo de cateteres inseridos, local de inserção, motivo da retirada do CVC e tempo do uso do cateter venoso central.

Ultrassonografia com doppler dos vasos foi realizada em todos os pacientes ao ingressarem para o programa de Reabilitação Intestinal e após conforme avaliação clínica da equipe assistente e/ou fosse observado qualquer sintoma clínico que sugerisse trombose venosa. Nos casos em que a trombose venosa relacionada ao cateter venoso central se estendeu ou embolizou em várias áreas, foi realizado o registro separadamente.

Foram pesquisados dados no que diz respeito a trombose, como presença de ultrassonografia com doppler dos vasos no início da internação, se presente sinais ecográficos de trombose aguda, sequela de TEV e número de sítios acometidos na primeira ecografia, diagnóstico novo de trombose venosa aguda, local anatômico acometido (jugular direita, jugular esquerda, subclávia direita, subclávia esquerda, veia cava superior, veia cava inferior, femoral direita e femoral esquerda), método diagnóstico, tipo de tratamento realizado (uso de anticoagulantes, trombolíticos) e tempo de uso de anticoagulantes.

5.6 ANÁLISE LABORATORIAL

Foram registrados os exames de investigação de trombofilias os quais são indicados como rotina pela equipe de hematologia para todos os pacientes pediátricos que apresentem diagnóstico de trombose venosa aguda. É orientado coletar estes exames antes do uso da anticoagulação, visto que as dosagens de PC, PS, ATIII podem reduzir ao uso da medicação. Para os exames de PC, PS e ATIII, foram considerados anormais conforme os valores de referência para a faixa etária, ao apresentar 2 desvios padrões abaixo da média para a idade (ERENFORTH et al, 1999). Os resultados alterados foram registrados, porém não foram computados como presença de trombofilia, pois é necessário um novo exame de confirmação por pelo menos 2 meses após o diagnóstico de TEV.

Os exames de reação em cadeia da polimerase para mutação da protrombina e mutação Fator V de Leiden foram considerados alterados quando positivos. E os exames de anticardiolipina IgG e IgM, os limites superiores para considerar alterados, foram estabelecidos como: anticardiolipina IgG, 19 U/L; anticardiolipina IgM, 19 U/L; homocisteína, 8,3 μ M/L (KOCH et al, 1999).

Foram considerados os resultados positivos de hemoculturas coletadas do cateter central e sangue periférico, conforme rotina do serviço e indicação médica. A Infecção da Corrente Sanguínea relacionada ao Cateter foi definida como o crescimento do mesmo micro-organismo em amostras de sangue coletada pelo CVC e pela veia periférica (HORAN et al., 2008).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A digitação e análise dos dados foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 20.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e as variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão

ou mediana e intervalo interquartil, conforme seguiram ou não distribuição normal. A incidência de tromboembolismo venoso associado ao uso de cateter venoso foi expressa por 1.000 cateteres-dia, com seu respectivo intervalo de 95% de confiança. Para avaliação da sobrevida global, foi utilizado o método de Kaplan-Meier e para estudar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado com correção de continuidade (correção de Yates) ou teste exato de Fischer. Para comparar variáveis quantitativas com distribuição assimétrica entre os grupos que desenvolveram trombose ou não foi utilizado o teste de Mann Whitney e para variáveis com distribuição normal foi utilizado o teste t de Student. Foi considerado para todas as análises um nível de significância de 5%.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – CEP e Plataforma Brasil (CAAE 70655217.9.0000.5327).

Não foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido, mas os pesquisadores assinaram o termo de compromisso para utilização dos dados.

REFERÊNCIAS

- ANDREW, M.; O'BRODOVICH, H.; MITCHELL, L. Fetal lamb coagulation system during birth asphyxia. **American Journal Of Hematology**, v. 28, n. 3, p. 201-203, jul. 1988.
- ANDREW, M. *et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. **Blood**, v. 80, n. 8, p. 1998-2005, out.1992.
- ANDREW, M. *et al.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. **Blood**, v. 83, n. 5, p. 1251-1257, mar. 1994.
- BASKIN, J. L. *et al.* Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. **The Lancet**, v. 374, n. 9684, p. 159-169, jul. 2009.
- CHOI, S. J. *et al.* Poor Prognostic Factors in Patients with Parenteral Nutrition-Dependent Pediatric Intestinal Failure. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 44-53, mar. 2016.
- DIAMANTI, A. *et al.* Prevalence of Life-Threatening Complications in Pediatric Patients Affected by Intestinal Failure. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 5, p. 1632-1633, jun. 2007.
- DUERKSEN, D. R. Central venous thrombosis in patients receiving long-term parenteral nutrition. **Applied Physiology, Nutrition, And Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 32-38, fev. 2008.
- EHRENFORTH, S. *et al.* Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. **Eur J Pediatr**, v. 158, n. 1, p. 97-104, dec. 1999.
- FAUSTINO, E. V. S. *et al.* Incidence and Acute Complications of Asymptomatic Central Venous Catheter-Related Deep Venous Thrombosis in Critically Ill Children. **The Journal Of Pediatrics**, v. 162, n. 2, p. 387-391, fev. 2013.
- FURIE, B.; FURIE, B. C. Mechanisms of Thrombus Formation. **New England Journal Of Medicine**, v. 359, n. 9, p. 938-949, ago. 2008.

GEERTS, W. Central venous catheter–related thrombosis. **Hematology**, v. 2014, n. 1, p. 306-311, dez. 2014.

GONZALEZ-HERNANDEZ, J. *et al.* Central venous thrombosis in children with intestinal failure on long-term parenteral nutrition. **Journal Of Pediatric Surgery**, v. 51, n. 5, p. 790-793, maio 2016.

GOULET, O.; RUEMMELE, F. Causes and management of intestinal failure in children. **Gastroenterology**, v. 130, n. 2, p. 16-28. fev. 2006.

IGNJATOVIC, V. *et al.* Age-Related Differences in Plasma Proteins: How Plasma Proteins Change from Neonates to Adults. **Plos One**, v. 6, n. 2, p. 1-10, fev. 2011.

JAFFRAY, J.; BAUMAN, M.; MASSICOTTE, P. The Impact of Central Venous Catheters on Pediatric Venous Thromboembolism. **Frontiers In Pediatrics**, v. 5, p. 1-6, jan. 2017.

JAFFRAY, J.; YOUNG, G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n. 3, p. 1-9, nov. 2017.

KAKZANOV, V.; MONAGLE, P.; CHAN, A. K. C. Thromboembolism in Infants and Children With Gastrointestinal Failure Receiving Long-Term Parenteral Nutrition. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 88-93, jan. 2008.

KAUFMAN, S. S. *et al.* Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. **Pediatric Transplantation**, v. 5, n. 2, p. 80-87, abr. 2001.

KHAN, S.; DICKERMAN, J. D. Hereditary thrombophilia. **Thrombosis Journal**, v. 4, n. 1, p. 1-17, set. 2006.

KOCH, H. G. *et al.* The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. **Eur J Pediatr**, v. 158, n. 1, p. 113-6, dez. 1999.

- KREUZIGER, L. B.; JAFFRAY, J.; CARRIER, M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. **Thrombosis Research**, v. 157, p. 64-71, set. 2017.
- MALE, C. *et al.* Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. **Blood**, v. 101, n. 11, p. 4273-4278, jun. 2003.
- MALEC, L.; YOUNG, G. Treatment of Venous Thromboembolism in Pediatric Patients. **Frontiers In Pediatrics**, v. 5, p. 1-6, fev. 2017.
- MASSICOTTE, M. P. *et al.* Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. **The Journal Of Pediatrics**, v. 133, n. 6, p. 770-776, dez. 1998.
- MAUTONE, A. *et al.* Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. **Acta Paediatrica**, v. 86, n. 10, p. 1100-1104, out. 1997.
- MENÉNDEZ, J. J. *et al.* Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 14, n. 11, p. 2158-2168, out. 2016.
- MIDDELDORP, S. Is Thrombophilia Testing Useful? **Hematology**, v. 2011, n. 1, p. 150-155, dez. 2011.
- MITCHELL, L. G. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. **Cancer**, v. 97, n. 2, p. 508-516, jan. 2003.
- MIYAKIS, S. *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 4, n. 2, p. 295-306, fev. 2006.
- MONAGLE, P. *et al.* Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. **Chest**, v. 141, n. 2, p. e737S-e801S, fev. 2012.

- NESHAT-VAHID, S. et al. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 14, n. 9, p. 1749-1758, jul. 2016.
- ORKIN, S. H. *et al.* **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**. 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2015. 2 v.
- REZENDE, S. M. Distúrbio da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534-553, out. 2010.
- RICHARDS, D.M. *et al.* Home parenteral nutrition: a systematic review. **Health Technology Assessment**, v. 1, n. 1, p. 1-59, fev. 1997.
- RÜHLE, F.; STOLL, M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. **British Journal Of Haematology**, v. 180, n. 5, p. 654-665, dez. 2017.
- SALONVAARA, M. *et al.* Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. **Archives Of Disease In Childhood - Fetal And Neonatal Edition**, v. 88, n. 4, p. F319-F323, jul. 2003.
- SMITHERMAN, A. B. *et al.* The Incidence of Catheter-Associated Venous Thrombosis in Noncritically Ill Children. **Hospital Pediatrics**, v. 5, n. 2, p. 59-66, fev. 2015.
- STEIGER, E. Dysfunction and Thrombotic Complications of Vascular Access Devices. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 30, n. 1, p. 70-72, jan. 2006.
- STEIN, P. D.; KAYALI, F.; OLSON, R. E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the National Hospital Discharge Survey. **The Journal Of Pediatrics**, v. 145, n. 4, p. 563-565, out. 2004.
- TANIGUCHI, A. N. R. **Características clínico-laboratoriais de pacientes pediátricos com tromboembolismo**. 2012. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, 2012.

TETSUHARA, K. *et al.* Pediatric Thromboembolism in Japan. **The Indian Journal Of Pediatrics**, v. 83, n. 10, p. 1077-1081, abr. 2016.

TUCKUVIENE, R. *et al.* Pediatric Venous and Arterial Noncerebral Thromboembolism in Denmark: A Nationwide Population-Based Study. **The Journal Of Pediatrics**, v. 159, n. 4, p. 663-669, out. 2011.

VAN OMMEN, C. H. *et al.* Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. **The Journal Of Pediatrics**, v. 139, n. 5, p. 676-681, nov. 2001.

VAN OMMEN, C. H.; NOWAK-GÖTTL, U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. **Frontiers In Pediatrics**, v. 5, p. 1-6, mar. 2017.

VAN OMMEN, C. H.; TABBERS, M. M. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: How to treat and to prevent? **Thrombosis Research**, v. 126, n. 6, p. 465-470, dez. 2010.

VEGTING, I.L. *et al.* Catheter-related thrombosis and infection in children with long-term total parenteral nutrition. **J Thromb Haemost**, v. 7, n. 2, p. 468, 2009.

VIDAL, E. *et al.* Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 12, n. 7, p. 1096-1109, jun. 2014.

YOUNG, G. How I treat pediatric venous thromboembolism. **Blood**, v. 130, n. 12, p. 1402-1408, set. 2017.

YOUNG, G. *et al.* Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. **Circulation**, v. 118, n. 13, p. 1373-1382, set. 2008.

ZOLLER, B. *et al.* Gestational Age and Risk of Venous Thromboembolism From Birth Through Young Adulthood. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 473-480, jul. 2014.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo traz dados importantes em relação ao perfil das crianças e adolescentes com falência intestinal que evoluem com tromboembolismo venoso relacionado ao uso de cateter, mostrando uma alta incidência de TEV, associado ao número de cateteres venosos inseridos e tempo de hospitalização prolongado. Além disso, a alta prevalência de trombose venosa ao início da internação quando os pacientes realizam ultrassonografia doppler de vasos de rotina demonstra a importância de realizar exames de rastreamento nestes pacientes, mesmo os pacientes não apresentando clínica de trombose venosa.

Não foi possível identificar a presença de trombofilias nos pacientes com exames laboratoriais alterados, visto que são necessários exames confirmatórios após o evento agudo da trombose e o uso da anticoagulação, entretanto esta informação é um fator importante na decisão sobre anticoagulação e tempo de uso de anticoagulantes.