

# Trombose de veia porta após cateterismo venoso umbilical: revisão da epidemiologia, profilaxia, diagnóstico e tratamento

## *Portal vein thrombosis after umbilical vein catheterization: review of the epidemiology, prophylaxis, diagnostic and treatment*

José Ricardo Borém Lopes<sup>1</sup>, Thaís Costa Nascentes Queiroz<sup>1</sup>, Bárbara Fonseca Gazzinelli<sup>1</sup>, Eleonora Druve Tavares Fagundes<sup>2</sup>, Alexandre Rodrigues Ferreira<sup>2</sup>, Jayne Rodrigues Santos<sup>3</sup>, Andre Carneiro Rocha<sup>3</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20170036

### RESUMO

A obstrução extra-hepática da veia porta é uma das principais causas de hemorragia digestiva alta em crianças. Estudos sobre sua fisiopatologia revelam que um dos principais fatores de risco é a história de cateterismo umbilical venoso no período neonatal. Existem poucos dados sobre a incidência, a prevalência, os fatores de risco e os efeitos do tratamento da trombose de veia porta nesse período. Foi feita busca nos sistemas de dados MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science, SCIELO e LILACS, sendo incluídos artigos em português e inglês. A incidência de trombose de veia porta após cateterismo umbilical varia de 1-43%, dependendo do desenho do estudo, da população estudada e do momento de realização do ultrassom. Os principais fatores de risco associados são sepse e permanência do cateter por tempo prolongado. Ainda não é claro se o tratamento com anticoagulação interfere no desfecho a longo prazo. Se optado pelo tratamento, este deve ser feito com heparina, reservando-se o ativador tissular do plasminogênio apenas para casos com trombos ameaçadores à vida ou que comprometem algum órgão ou membro. A evolução é em geral benigna, porém cerca de 3% dos casos evoluem com obstrução extra-hepática da veia porta e hipertensão portal.

**Palavras-chave:** Trombose Venosa; Veia Porta; Cateterismo; Recém-Nascido.

### ABSTRACT

*The extrahepatic obstruction of the portal vein is one of the most important causes of upper gastrointestinal bleeding in children. Studies about its physiopathology reveals that umbilical vein catheterization during the neonatal period is one of the most relevant risk factor. There are few data on the incidence, prevalence, risk factors and the effect of treatment of portal vein thrombosis in the newborn. It was conducted a search in the database of the MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science, Scielo e Lilacs and included articles in Portuguese and English. The incidence of portal vein thrombosis after umbilical vein catheterization varies from 1% to 43% depending on the population, the moment of the ultrasound and the design of the study. The main risk factors are sepsis and longtime of catheterization. It is still not clear if the treatment with anticoagulation, either heparin or tissue plasminogen activator, changes the prognosis. If chooses to treat, it should be done with heparin; the thrombolysis reserved for the cases where there is limb, organ, or life threatening thromboses. Spontaneous regression of neonatal portal vein thrombosis is common but about 3% of these patients progress to extrahepatic obstruction of the portal vein and portal hypertension.*

**Key words:** Venous Thrombosis; Portal Vein; Catheterization; Infant, Newborn.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Hospital das Clínicas – HC, Setor de Gastroenterologia Pediátrica. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria; HC, Setor de Gastroenterologia Pediátrica. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> UFMG, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, MG – Brasil.

*Instituição:*  
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG  
Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Autor correspondente:*  
José Ricardo Borém Lopes  
E-mail: jrblopes1@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP) com hipertensão portal é uma das principais causas de hemorragia digestiva alta em crianças e adolescentes. Ela é secundária à transformação cavernomatosa de um trombo na veia porta sem doença hepática associada. É sabido que um dos fatores de risco para seu desenvolvimento é o cateterismo venoso umbilical (CVU) durante o período neonatal.<sup>1,2</sup> Estima-se que cerca 15% de todos os pacientes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e 50% dos prematuros com peso de 1.000g ou menos tenham a veia umbilical cateterizada.<sup>3</sup>

A taxa de complicação do CVU com trombose de veia porta (TVPo) é extremamente variável entre os estudos, chegando a 43% em análise de autópsias.<sup>4,5,6</sup> Aproximadamente 3% dos casos desenvolvem quadro de OEHP com hipertensão portal. Ainda não se sabe quais fatores influenciam um desfecho negativo nem se o tratamento com anticoagulantes no período neonatal modificaria as taxas de hipertensão portal no futuro.<sup>7,8</sup>

A abordagem endoscópica precoce dos pacientes com OEHP com a realização de ligadura elástica das varizes poderia alterar a história da doença com importante ganho em qualidade de vida para esses doentes.<sup>1,2,9</sup>

## MÉTODOS

Foi realizada revisão não sistemática da literatura científica disponível em *sites* que sumarizam as evidências disponíveis (Uptodate, Dynamed) e nas bases de dados MEDLINE, PUBMED, Elsevier, *Web of Science*, Scielo e Lilacs sendo realizada a busca de artigos em língua inglesa e portuguesa. Foram selecionados 30 artigos considerados mais relevantes nos últimos 30 anos.

## HEMOSTASIA NO RECÉM-NASCIDO

O período neonatal é o de principal risco de eventos tromboembólicos durante toda a infância. A hemostase neonatal é diferente da criança maior e do adulto.<sup>3,10</sup> A função plaquetária é reduzida, o que é compensado pelo hematócrito elevado e pela expressiva concentração de fator de von Willebrand e do fator tecidual. Todos os fatores de coagulação são reduzidos, com exceção do fator V e VIII, sendo mais significativa a redução dos fatores dependentes de

vitamina K. No RN pré-termo essa diferença é ainda maior, porém atinge níveis equivalentes aos do RN termo em torno de seis meses após o nascimento.<sup>3,5</sup>

Com exceção da alfa-2- macroglobulina, todos os fatores anticoagulantes estão reduzidos, sendo que nos primeiros dias de vida os níveis de antitrombina encontram-se em 30% dos adultos e os de proteína C e proteína S em 50%. No prematuro essas porcentagens são ainda mais baixas, chegando a níveis 95% mais baixos. Não existe estudo avaliando os níveis dessas proteínas em RN abaixo de 30 semanas. Essa redução da antitrombina tem grandes implicações clínicas, uma vez que pode ser o motivo pelo qual recém-nascidos precisam de doses elevadas de heparina para atingir uma anticoagulação terapêutica.<sup>3,5</sup>

O RN termo apresenta níveis de plasminogênio cerca de 60% do adulto, que se mantêm reduzidos por todo o período neonatal. Não se sabe quanto a prematuridade afeta o plasminogênio. Apesar disso, os valores de dímero-D que indicam fibrinólise ativa são aumentados cerca de oito vezes em relação aos valores encontrados em adultos, o que impede sua utilização para diagnóstico de trombose no RN.<sup>3</sup>

Apesar de todas as diferenças relatadas, o RN encontra-se em um estado de equilíbrio. Para que ocorra a formação do trombo na veia porta é necessário que haja desequilíbrio na hemostase. De acordo com Virchow, esse distúrbio pode ser de três etiologias diferentes que interagem: dano endotelial, redução do fluxo portal e um estado pró-coagulante.<sup>2</sup>

O RN com CVU é um paciente de alto risco para a TVPo, pois ele apresenta o dano endotelial pela passagem do cateter, a redução do fluxo portal devido a dispositivo dentro do lúmen vascular que reduz consideravelmente sua luz e, além disso, pode ter várias comorbidades como sepse e outros estados pró-coagulantes.

## EPIDEMIOLOGIA

Os estudos mostram diferentes incidências de trombose após CVU, variando de 0 a 43%. Essa grande variabilidade é explicada pelas diferenças entre os estudos: se são prospectivos ou retrospectivos, momento de realização do ultrassom (US), método diagnóstico utilizado e variáveis relacionadas ao cateter. A Tabela 1 sumariza os principais estudos que avaliam a TVPo pós-CVU.

**Tabela 1** - Incidência e prevalência de TVPo ou OEHVP após CVU de acordo com os estudos prospectivos e retrospectivos

Estudo	Número de pacientes	Desenho do estudo	Incidência/Prevalência
Schwartz <i>et al.</i> <sup>11</sup>	100	Prospectivo	1%
Guimarães <i>et al.</i> <sup>12</sup>	40	Prospectivo	2,5%
Kim <i>et al.</i> <sup>13</sup>	100	Prospectivo	43%
Morag <i>et al.</i> <sup>7</sup>	3626	Retrospectivo	3,6%*
Sakha <i>et al.</i> <sup>14</sup>	50	Prospectivo	34%
Turebylu <i>et al.</i> <sup>15</sup>	53	Prospectivo	7,1%
Nemati <i>et al.</i> <sup>16</sup>	164	Prospectivo	3,04%
Farahmand <i>et al.</i> <sup>17</sup>	40	Prospectivo	5%
Gharehbaghi <i>et al.</i> <sup>18</sup>	256	Prospectivo	4,7%
Chandrashekhar <i>et al.</i> <sup>19</sup>	30	Prospectivo	10%
Maamouri <i>et al.</i> <sup>20</sup>	38	Retrospectivo	2,6%

\* em admissões na unidade de cuidados intensivos neonatais.

Como pode ser observado, a trombose neonatal não pode ser considerada rara. As maiores incidências foram encontradas em estudos com angiografia ou doppler precoces.<sup>13,14,16,18,19</sup> Diferenças também foram encontradas quando o exame ultrassonográfico era realizado por causa de sintomas ou se era feito por rastreamento, sendo a incidência maior naqueles em que o US era realizado devido ao desenho do estudo. As menores incidências foram encontradas nos estudos com tempo de permanência do CVU inferior a 24 horas.<sup>15</sup>

## FATORES DE RISCO PARA TROMBOSE DE VEIA PORTA

### Sepse

A relação entre a sepsse e eventos tromboembólicos já é bem firmada. A infecção altera a hemostasia tanto por estimular a coagulação quanto por reduzir o efeito anticoagulante e a fibrinólise. Depois do cateter central a sepsse é o principal fator de risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos em recém-nascidos. Está presente em torno de 60% dos casos de trombose venosa.<sup>6,21</sup>

### Posição do cateter e tempo de permanência

É uma questão polêmica se a posição da ponta do cateter umbilical exerce impacto no desenvol-

vimento do trombo. Fisiologicamente, um cateter em posição de alto fluxo sanguíneo teria menos probabilidade de dar origem a um evento tromboembólico, porém os resultados dos estudos são conflitantes, pois enquanto alguns indicam uma relevância,<sup>8,13</sup> outros não encontraram diferenças estatísticas.<sup>11,22</sup> As revisões da literatura publicadas até o momento divergem sobre o fato, sendo que Willians e Chan em 2011 relataram relevância para o posicionamento do CVU<sup>6</sup> e Saxonhouse em revisão publicada em 2015 considerou que a posição não era importante.<sup>10</sup>

Já em relação ao tempo de permanência, existe concordância de que cateteres presentes por tempo prolongado aumentam o risco de tromboembolismo.<sup>6,10</sup> Guimarães *et al.* não encontraram paciente com TVPo quando o cateter ficou, em média, 120 minutos.<sup>12</sup> A presença do CVU por mais de seis dias foi definida como fator de risco independente para o evento tromboembólico em um estudo.<sup>13</sup>

### Trombofilia

Em revisão publicada em 2015, Klaassen *et al.* chegaram à conclusão de que o tromboembolismo neonatal é uma doença multifatorial cujos fatores clínicos são mais importantes do que trombofilia, não se indicando a pesquisa de distúrbios de coagulação de rotina, especialmente no trombo relacionado ao cateter.<sup>23</sup> Esses dados corroboram o estudo de Heller *et al.*, que encontraram mais chance de trombofilia apenas em pacientes com trombose não relacionada a cateter.<sup>24</sup> Em estudo multicêntrico conduzido na Itália houve uma relação entre trombofilia e evento tromboembólico nas primeiras 24 horas de vida.<sup>21</sup> Apesar de ainda não estar totalmente claro o papel que a trombofilia tem na TVPo neonatal, ele parece ser significativo apenas em trombos precoces ou não relacionados a cateteres.

### Outros

Outros fatores de risco já relacionados à trombose neonatal, mas com risco relativo menor, são: diabetes gestacional, crescimento intrauterino restrito, mãe com trombofilia, pré-eclâmpsia, desidratação, peso ao nascer abaixo de 1.250 g e hematócrito acima de 55%.<sup>5,6,10</sup>

## DIAGNÓSTICO

É consenso entre os estudos que os casos de TVPo relacionados a cateter umbilical são em sua grande maioria assintomática na fase aguda.<sup>4,5,6,10</sup> Os pacientes com manifestações agudas relevantes da TVPo são raros e se resumem a relatos de caso. Os sinais clínicos já relacionados à TVPo são inespecíficos e pouco confiáveis, como: infecção persistente relacionada ao cateter e obstrução do dispositivo. Entre as alterações laboratoriais documentadas estão plaquetopenia e alterações em transaminases.<sup>6,8</sup>

O diagnóstico da TVPo é essencialmente realizado por meio de US com doppler, mas outros métodos de imagem também podem ser realizados, como: angiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.<sup>4,5,6,10</sup>

O US com doppler, apesar de ter algumas desvantagens como ser operador dependente e apresentar algumas dificuldades técnicas que atrapalham a interpretação do exame, por exemplo, paciente não cooperativo, gás no intestino e variações anatômicas do sistema portal, tem grandes vantagens, como: ser menos invasivo, menos traumático para o paciente, disponível à beira do leito e financeiramente mais viável.<sup>5,6</sup> Em crianças apresenta alta sensibilidade e especificidade, 94-100% e 90-96%, respectivamente.<sup>1</sup>

Na avaliação pelo doppler pode ser vista a interrupção ou alteração no fluxo sanguíneo devido ao trombo. Além dos sinais do doppler, o US também permite a visualização direta do trombo no interior da veia porta.<sup>1,2</sup>

Na tomografia sem contraste, o trombo é visibilizado como uma imagem isodensa ou hiperdensa (se ocorrida com menos de um mês) aderida ao tecido. Após a injeção do contraste é observada falha de enchimento, com redução do lúmen do vaso na região. Apresenta sensibilidades e especificidades semelhantes ao US sem o prejuízo de ser examinador dependente, porém com a grande desvantagem da exposição à radiação e ao contraste intravenoso além do alto custo. A ressonância apresenta sensibilidade e especificidade superiores tanto ao US com doppler quanto à tomografia, com sensibilidade de 100% e especificidade de 98%, bem próximo do padrão-ouro, que é a angiografia. Tem como desvantagens a necessidade de sedação e intubação orotraqueal, alto custo e a exposição a contraste intravenoso.<sup>2,6</sup>

A angiografia esplenoportal é considerada o padrão-ouro para detecção de TVPo, porém é um procedimento invasivo que necessita de intubação

orotraqueal com sedação e exposição ao contraste.<sup>4,5</sup> Devido aos avanços das outras técnicas diagnósticas já é considerado um método obsoleto em adultos.<sup>2</sup>

## PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO NO PERÍODO NEONATAL

Poucos trabalhos avaliam a profilaxia do tromboembolismo no período neonatal. Entre os dispositivos estudados há mais dados na literatura sobre os cateteres centrais de inserção periférica e do cateterismo umbilical arterial do que do cateterismo umbilical venoso.<sup>25</sup>

Sobre o cateter umbilical arterial, metanálise da Cochrane de 2000 mostrou benefício no uso de heparina não fracionada contínuo na dose de 0,25 – 1,0 UI/mL com o objetivo de evitar oclusão do dispositivo. Não foi constatada diferença nas taxas de tromboembolismo, porém não é recomendada a utilização de heparina em *bolus*. Essa revisão baseou-se principalmente em cinco trabalhos randomizados.<sup>26</sup>

Em 2008, a Cochrane fez revisão sobre o uso de heparina contínuo em cateter central de inserção periférica e não foi evidenciado benefício na profilaxia de tromboembolismo. Porém, mostrou que havia redução na taxa de oclusão do dispositivo e nenhum óbito devido aos fenômenos hemorrágicos. Com isso, concluiu-se que utilizar heparina não fracionada contínua na dose de 0,5IU/kg/h aumenta o tempo útil do cateter, mas não tem impacto na prevenção de tromboembolismo.<sup>27</sup>

Em relação ao CVU, ainda não existe recomendação sobre a utilização ou não da heparina. Se for possível uma extrapolação dos resultados achados para cateter central de inserção periférica e cateter umbilical arterial, dificilmente seria recomendada sua utilização, visto que essa via de acesso venoso é considerada temporária e deve ter duração máxima de cinco dias.<sup>28</sup> Nas revisões publicadas que abordam o tema, a orientação é para que não seja feita a heparinização.<sup>4,6</sup>

Outro mecanismo tentado para evitar a ocorrência de tromboembolismo é o uso de filtro na linha intravenosa. Em metanálise sobre o tema publicada em 2015 pela Cochrane, não houve diferença estatística entre o uso ou não de filtros na linha intravenosa para os seguintes desfechos: mortalidade, septicemia suspeita ou comprovada, flebite local, trombo, enterocolite necrotizante, duração de patência do dispositivo, tempo de permanência no hospital, números de cateteres inseridos e custos financeiros. Porém, fez a ressalva de

que os estudos em que se baseia a recomendação tem qualidade baixa a muito baixa. Em conclusão, afirma que são necessários mais estudos para recomendar a utilização de filtros na linha intravenosa.<sup>29</sup>

## Tratamento

O papel da anticoagulação na trombose neonatal e principalmente da trombose da veia porta ainda não é claro. Grande quantidade dos casos resolve-se espontaneamente e outros levam apenas à atrofia do lobo hepático esquerdo, com quadro assintomático. A anticoagulação ou a trombólise só seriam benéficas se levassem à redução da porcentagem dos pacientes que evoluem para OEHP.<sup>4,6,10</sup>

É consenso entre as diferentes revisões sobre o tema que as trombozes neonatais devem ser acompanhadas por equipe multidisciplinar, composta de neonatologistas, um cirurgião pediátrico e hematologista pediátrico experiente ou, quando não for possível, que a equipe conte com hematologista de adultos com suporte, mesmo que a distância, de um hematologista pediátrico. O serviço ainda deve ser equipado com laboratório adequado, equipe de radiologia e banco de sangue.<sup>10,25</sup>

O primeiro passo após a identificação do trombo é decidir se o benefício da intervenção é maior que os riscos. As recomendações do “*American College of Chest Physicians*” para anticoagulação em recém-nascidos e crianças é de que, após feito o diagnóstico de trombose relacionado ao cateter venoso umbilical, sejam realizados 3-5 dias de anticoagulação seguida pela remoção do cateter. O objetivo dessa intervenção é evitar que ocorra embolismo ao se remover o dispositivo com um trombo aderido.<sup>25</sup>

Se a trombose for observada apenas após a remoção do dispositivo, os casos assintomáticos podem ser acompanhados com suporte clínico e acompanhamento radiológico ou com anticoagulação. Nos episódios em que não foi iniciada anticoagulação e ocorre extensão do trombo, a anticoagulação deve ser considerada. Se for decidido pela anticoagulação, ela deve ser realizada com heparina não fracionada substituída por heparina de baixo peso molecular ou iniciada com heparina de baixo peso molecular e mantida por seis semanas a três meses. As recomendações, porém, são baseadas basicamente em extrapolação de princípios da terapia em adultos, relatos de caso, estudos observacionais e experiência da prática clínica.<sup>25</sup>

**Tabela 2** - Contraindicações a anticoagulação e trombólise

Contraindicações absolutas e relativas para iniciar anticoagulação ou trombólise em recém-nascidos	
Absolutas	1. Cirurgia em sistema nervoso central ou isquemia (incluído isquemia perinatal) nos últimos 10 dias
	2. Sangramento ativo
	3. Procedimentos invasivos em 3 dias ou menos
	4. Convulsões há menos de 48 horas
Relativas	1. Plaquetas <50.000/mm <sup>3</sup> ou 100.000/mm <sup>3</sup> para pacientes críticos
	2. Concentração de fibrinogênio <100 mg/dL
	3. RNI>2
	4. Grave deficiência de coagulação
	5. Hipertensão arterial sistêmica

Fonte: adaptado de Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol. 2015;42(3):651-73.<sup>10</sup>

A medicação mais utilizada para anticoagulação é a heparina de baixo peso molecular, com destaque para enoxaparina. Os cumarínicos não são utilizados na trombose neonatal devido à dificuldade na monitorização da dose, da administração – por não ser comercializado em solução –, pelo fato de que as fórmulas infantis são ricas em vitamina K e todos os fatores dependentes de vitamina K estão reduzidos no período neonatal.<sup>6,25</sup>

Quando comparado a crianças mais velhas, os recém-nascidos necessitam de doses mais altas de enoxaparina para atingir anticoagulação terapêutica. A dose inicial indicada é de 1,5 mg/kg a cada 12 horas.<sup>10,25</sup> Estudos mais recentes indicam que uma dose maior seria necessária, sendo 1,7 mg/kg para RN termo e 2,0 mg/kg para RN prematuro. Mais estudos, porém, ainda são necessários para fazer essa recomendação.<sup>4</sup> A taxa de hemorragia significativa em menores de três meses devido à enoxaparina é de 3%.<sup>6</sup>

A monitorização deve ser feita com a atividade de antiXa, o exame deve ser colhido 4-6 horas após a injeção subcutânea, devendo ser mantido entre 0,5 e 1 UI/mL. A enoxaparina deve ser suspensa 24 horas antes de qualquer procedimento invasivo, especialmente punção lombar.<sup>3,25</sup>

A heparina não fracionada, apesar de ser pouco utilizada no contexto da unidade de cuidados intensivos neonatais, tem algumas vantagens em relação à enoxaparina. Tem meia-vida curta, o que pode ser benéfico em pacientes críticos que apresentam quadro clínico instável, permitindo melhor controle de acordo com a condição clínica e seu efeito pode ser completamente revertido com protamina, se necessário.<sup>25</sup>

Antes do início da terapia devem ser obtidos hemograma completo, atividade de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado e fibrinogênio. As plaquetas e o fibrinogênio devem ser repetidos diariamente nos primeiros três dias e então pelo menos duas vezes por semana após atingir a dose terapêutica.<sup>10</sup> A heparina não fracionada deve ser iniciada com um *bolus* de 75-100 UI/kg e depois mantida em infusão contínua na velocidade de 28 UI/kg/hora. A monitorização da dose deve ser feita com atividade de antiXa, sendo indicado manter essa atividade entre 0,35 e 0,7 UI/mL. Ela deve ser dosada quatro horas após a dose de ataque e quatro horas após a modificação da dose contínua.<sup>25</sup>

Apresenta taxa de hemorragia e de trombocitopenia induzida por heparina superiores à da enoxaparina. Além disso, ao contrário da última, necessita de acesso venoso, por ser uma droga de infusão contínua.<sup>10,25</sup> Em caso de sangramento ativo, deve-se interromper a infusão de heparina e, caso seja necessário, aplicar sulfato de protamina conforme a quantidade de heparina utilizada.<sup>25</sup> Devido ao risco de osteoporose e osteopenia, não deve ser utilizada por tempo prolongado. Se for indicado seu uso no início da terapia, deve ser substituída por heparina de baixo peso molecular após no máximo 30 dias.<sup>25</sup>

A trombólise deve ser realizada apenas em casos de trombose de grandes vasos com comprometimento de órgãos ou membros, ou seja, a não ser que o trombo se estenda aos vasos adjacentes, veia cava inferior, veias renais ou átrio direito com sintomas, o risco da trombólise é maior que o benefício. Ela deve ser realizada com ativador do plasminogênio tecidual recombinante, com administração prévia de plasma fresco congelado.<sup>25</sup>

A dose a ser utilizada é de 0,5 mg/kg/h por seis horas e deve ser feita monitorização do fibrinogênio com menor concentração tolerada de 1 g/L. O tempo de tromboplastina parcial ativado não deve ser utilizado para o controle da dose e é recomendado manter as plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>. É indicada a administração de heparina não fracionada em baixas doses (10 UI/kg/hora) concomitante e deve ser mantida nessa dose por 48 horas seguida de heparinização plena.<sup>25</sup>

A terapia trombolítica está associada a altos índices de complicações. Sangramentos pequenos ocorrem em 22% dos casos, hemorragia com necessidade de transfusão em 15% e óbito secundário a hemorragia em 1,25%.<sup>30</sup> Se houver sangramento menor é indicada apenas pressão sobre o local, mas em casos

de hemorragia maciça está indicada a interrupção da infusão associada à administração de crioprecipitado na dose de 5-10 mL/kg ou 1 U/5 kg.<sup>25</sup>

Importante salientar que a conduta frente à TVPo deva ser individualizada levando-se em consideração os riscos de sangramento, condição clínica do paciente e possível benefício do tratamento.<sup>25</sup>

**Tabela 3 - Monitorização da terapia trombolítica em neonatos**

Imagem da trombose	Antes do início da terapia e a cada 12-24 horas depois.
Fibrinogênio	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24 horas
Plaquetas	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24 horas
Imagem do SNC	Antes do início do tratamento e diariamente após
Coagulograma	Antes do início da terapia e a cada 4-6 horas durante a infusão e depois 12-24 horas
Plasminogênio	Antes do início do tratamento e a cada 12-24 horas.

Fonte: adaptado de Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol. 2015;42(3):651-73.<sup>10</sup>

## PROGNÓSTICO

Após o diagnóstico de TVPo são reportados três principais desfechos: recanalização do vaso com desaparecimento do trombo, atrofia do lobo hepático esquerdo e obstrução extra-hepática da veia porta com hipertensão portal.<sup>4,6,10</sup>

Os estudos mais importantes sobre o prognóstico da TVPo foram conduzidos por Morag *et al.* O primeiro, contendo a análise retrospectiva de 133 casos de TVPo no período neonatal, relatou inicialmente 73% de resolução com 27% de desfechos desfavoráveis (atrofia de lobo esquerdo responsável em 83% e hipertensão porta por 17%), sendo a mediana de tempo para recanalização de 63 dias (2-626 dias)<sup>7</sup>. No segundo, foram obtidos dados após 2-8 anos (média de cinco anos) de 70 desses 133 pacientes iniciais e encontrou-se hipertensão portal associada à atrofia de lobo esquerdo em dois, atrofia de lobo esquerdo isolado em 16, esplenomegalia sem hipertensão portal isolada em três e esplenomegalia com atrofia de lobo esquerdo em dois. No estudo foi considerada hipertensão portal a identificação de vasos colaterais portossistêmicos. Todos os pacientes com atrofia do lobo esquerdo isolada eram hígidos, sem alterações clínicas ou laboratoriais.<sup>8</sup>

Pode-se concluir que não é comum a TVPo no período neonatal evoluir com hipertensão portal. Isso provavelmente é devido ao alto índice de recanalização encon-

trado e ao fato de que a maioria dos trombos se situa no ramo esquerdo da veia porta, que sem propagação para o ramo direito ou principal não desenvolve OEHPV.<sup>6</sup>

Caso ocorra a transformação cavernomatosa da veia porta com subsequente hipertensão portal, as consequências podem ser catastróficas. É estimado que 90 a 95% dos pacientes com OEHPV tenham varizes de esôfago. Cerca de 70% apresentarão pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta devido ao rompimento das varizes com taxa de mortalidade de 2-5% devido ao rompimento das varizes. O primeiro episódio de sangramento habitualmente ocorre durante a primeira década de vida.<sup>1,2,9</sup>

As varizes anorretais atingem prevalência de 80 a 90%, seu sangramento é mais raro, porém pode levar à hemorragia maciça. Esplenomegalia é praticamente universal nesses pacientes, podendo ser assintomática ou se manifestar com dor abdominal ou hipersplenismo. O retardo de crescimento manifesta-se em até 50% dos pacientes. Ascite e encefalopatia são incomuns e geralmente transitórias, desencadeadas por sangramento gastrointestinal.<sup>1,2,9</sup>

Devido ao risco dessas complicações graves, é indicada monitorização rigorosa da trombose de veia porta neonatal para acompanhamento de sua evolução. Caso evolua para OEHPV, é possível intervenção precoce. Essa intervenção pode ser com realização de profilaxia do sangramento digestivo por meio de procedimento endoscópico ou cirúrgico, terapia nutricional e suporte psicológico ao paciente e familiares.<sup>1,2,9</sup>

## PROPOSTA DE RASTREIO E MANEJO DA TVPO PÓS-CVU

Baseado nas evidências mais recentes, sugere-se que o rastreio de TVPo deve ocorrer em todo RN com CVU e pelo menos um fator de risco para evento tromboembólico: sepse mesmo que presumida, CVU por mais de seis dias, desidratação, hematócrito superior a 55%, diabetes gestacional, crescimento intrauterino restrito, mãe com trombofilia, e pré-eclâmpsia e peso ao nascer < 1.250 g. Deve ser realizado com US com doppler um dia antes da retirada do CVU. Se não houver trombo associado ao cateter não é necessária mais alguma terapia ou exame de imagem. Se houver trombo na veia porta é indicada heparinização com enoxaparina na dose de 1,5 mg/kg de 12 em 12 horas por três dias seguida pela retirada do CVU e suspen-

são da heparinização. Antes de iniciar a heparina, avaliar contraindicações à anticoagulação (Tabela 2).

O exame de imagem deve ser repetido a cada 3-7 dias para acompanhamento. Se o trombo estiver no ramo esquerdo da veia porta, estiver estável ou reduzindo de tamanho é indicado apenas o acompanhamento clínico. Caso o trombo esteja aumentando ou com propagação para o ramo direito ou comum da veia porta, está indicado o início de enoxaparina ou heparina não fracionada em paciente crítico, nas doses de 1,5 mg/kg de 12 em 12 horas e 75-100 UI/kg de dose de ataque e manutenção com 28 UI/kg/h, respectivamente. No caso do uso inicial da heparina não fracionada ela deve ser substituída pela heparina de baixo peso molecular no prazo máximo de 30 dias.

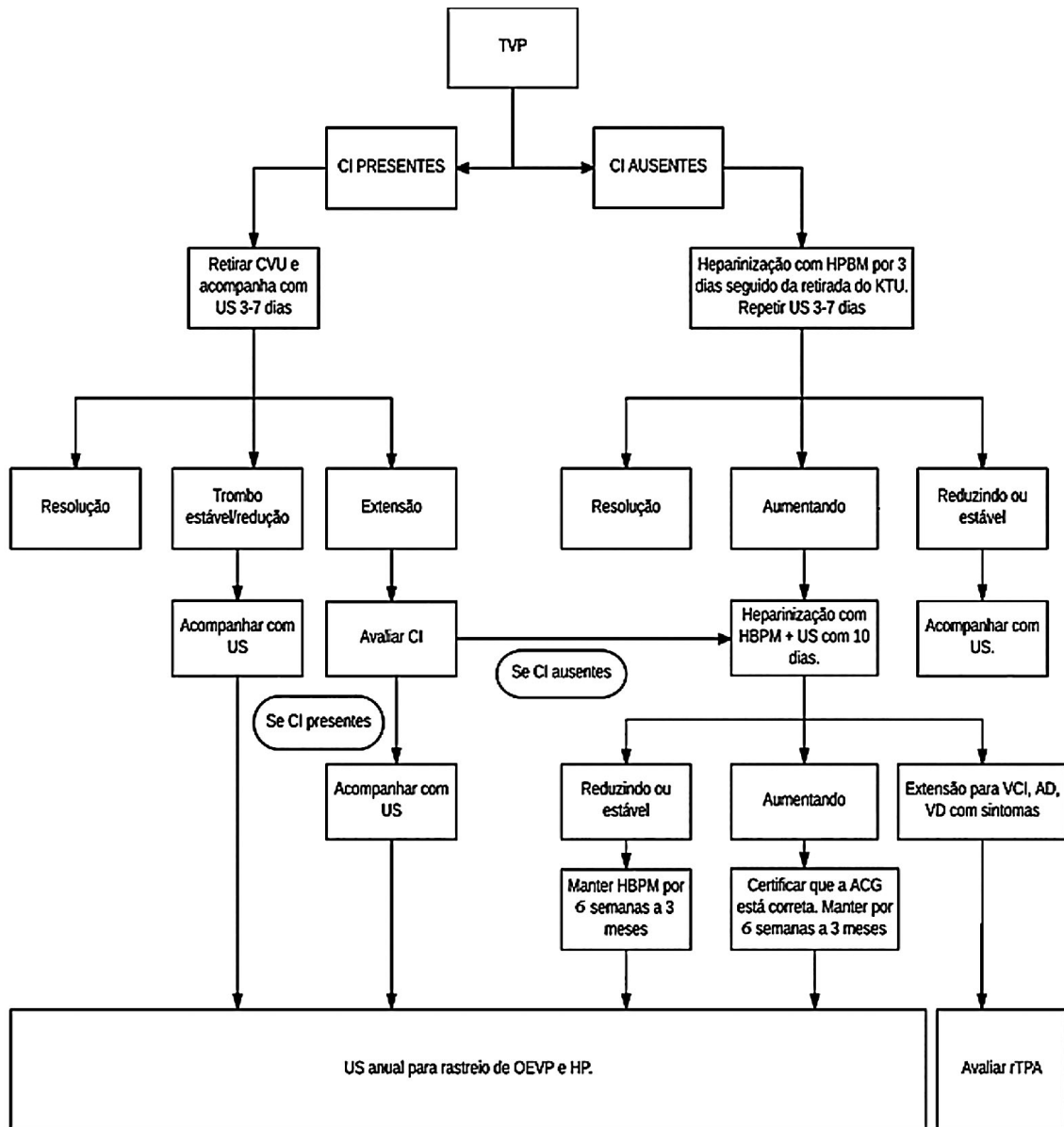
A monitorização do tratamento deve ser realizada com a atividade antiFXa. O nível terapêutico é entre 0,5 e 1 unidade/mL. A heparinização deve ser mantida pelo período mínimo de seis semanas e máximo de três meses.

Se houver propagação do trombo para veia cava inferior, átrio direito ou ventrículo direito com repercussão clínica, avaliar possibilidade de trombólise com ativador do plasminogênio tecidual recombinante com transfusão prévia de plasma e uso concomitante de heparina não fracionada. Manter US seriados para acompanhamento do trombo até seu desfecho.

## CONCLUSÃO

O período neonatal é o de maior risco para fenômeno tromboembólico durante toda a infância. A trombose de veia porta após o cateterismo umbilical é complicação bem mais comum do que se supunha anteriormente. Ainda não se sabem ao certo todos os fatores que influenciam sua formação - a sepse e o longo tempo de permanência do cateter são os fatores mais estudados. A profilaxia com heparina não parece reduzir a incidência dessa complicação, sendo necessários mais estudos para descobrir como evitar a formação do trombo.

A maioria dos casos evolui para regressão ou atrofia do lobo hepático esquerdo, porém uma porcentagem desses pacientes irá evoluir para OEHPV com hipertensão portal e todas as suas consequências. É fundamental a elaboração de estudos para descobrir quais são os fatores que influenciam essa evolução desfavorável. Devido ao elevado risco de efeitos colaterais com o tratamento com anticoagulantes ou trombolíticos, é imprescindível que se obtenha mais evidências sobre a eficácia da anticoagulação no prognóstico.



**Figura 1** - Manejo da trombose de veia porta aguda neonatal.

Legenda: TVP: trombose de veia porta; CI: contraindicações à anticoagulação; CVU: cateter venoso umbilical; US: ultrassom com doppler; ACG: anticoagulação; HBPM: heparina de baixo peso molecular; VCI: veia cava inferior; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; rTPA: ativador tissular do plasminogênio recombinante; OEVP: obstrução extra-hepática da veia porta.

Fonte: modificado de Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(6):329-39.

## REFERÊNCIAS

- Schettino GCM, Fagundes EDT, Roquete MLV, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. J Pediatr (Rio J) .2006;82:171-8.
- Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. J ClinExpHepatol. 2015;5(1):22-40.
- Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. Br J Haematol. 2015 Jan;169(1):324-32.
- Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. BloodCoagulFibrinolysis. 2014;25(2):97-106.
- Rajagopal R, Cheah FC, Monagle P. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med .2015;21(1):50-6.



6. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):329-39.
7. Morag I, Epelman M, Daneman A, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(6):735-9.
8. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(6):356-60.
9. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duch M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology.* 2016;63(4):1368-80.
10. Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):651-73.
11. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr [Internet].* 1997;131(5):760-2.
12. Guimaraes H, Castelo L, Guimaraes J, Cardoso A, d'Orey C, Mateus M, et al. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? *Eur J Pediatr.* 1998;157(6):461-3.
13. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee S, Lim MK, Kim HS. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis? Prospective US evaluation of 100 neonates. *Radiology.* 2001;219(3):645-50.
14. Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(6):283-4.
15. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol.* 2007;27:490-5.
16. Nemati M, Gharehbaghi MM, et al. Vein thrombosis associated with umbilical vascular catheters with color doppler. *Journal of Biological Sciences.* 2013;13 (8):722-6
17. Farahmand F, Kiani MA, Alizadeh H, Mahdizadeh M, Behjati M, Khatami SF, et al. Prevalence of Portal Vein Thrombosis Following Umbilical Catheterization in Neonatal Period. *Iran J Neonatol.* 2012;3(2):51-5.
18. Gharehbaghi MM, Nemati M, Hosseinpour SS, Taei R, Ghargharechi R. Umbilical vascular catheter-associated portal vein thrombosis detected by ultrasound. *Indian J Pediatr.* 2011;78(2):161-4.
19. Chandrashekhar C, Krishnegowda S, Vm V, Bhaktavatsala HR. Portal vein thrombosis following umbilical vein catheterization in neonates. 2015;2(4):174-6.
20. Maamouri G, Sayedi SJ, Davachi B, Kiani MA. The Prevalence of Portal Vein Thrombosis in Children under 3 Years Old with History of Neonatal Umbilical Vein Catheterization in the Neonatal Intensive Care Unit. 2016;4(33):3415-9.
21. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60-6e1.
22. Junker P, Egeblad M, Nielsen O, Kamper J. Umbilical vein catheterization and portal hypertension. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65(4):499-504.
23. Klaassen ILM, Van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood.* 2015;125(7):1073-7.
24. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: Role of prothrombotic risk factors - A multicentre case-control study. *Br J Haematol.* 2000;111(2):534-9.
25. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. 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.* 2012;141(2 suppl.).
26. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000. CD000507.
27. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. CD002772.
28. Neto T, Henriques G, Horta A, Casella P, Ventura R. Colocação e manutenção de cateteres venosos centrais no recém-nascido. In: Valido AM, Guimarães H, Amaral JMV, Januário L, Carrapato R, Tomé T, Martins V, Consensos Nacionais em Neonatologia. Coimbra : Sociedade Portuguesa de Pediatria ; 2004. p. 199-205.
29. Foster JP, Richards R, Showell MG, Jones LJ. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Ver.* 2015 CD005248.
30. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):95-105.