

Isabel Ayres Pereira<sup>1</sup>

Andreia Ribeiro<sup>2</sup>

Cátia Vilas Boas  
Leitão<sup>3</sup>

Ana Catarina Maia<sup>4</sup>

Isabel Carvalho<sup>5</sup>

Ana Sofia Garrido<sup>6</sup>

# Trombose venosa profunda dos membros inferiores na adolescência – uma perspectiva de 12 anos

*Deep vein thrombosis of the lower limbs in adolescence - a 12 years' perspective*

## RESUMO

**Objetivo do trabalho:** Realizar a análise descritiva clínico-epidemiológica dos casos de Trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores de pacientes internados no serviço de Pediatria de um hospital português nível II entre 2004-2016. Caracterização da apresentação, abordagem diagnóstica e terapêutica e evolução. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo longitudinal. Os casos foram pesquisados através da codificação ICD-10 para trombose venosa, sendo selecionados os casos de trombose venosa profunda dos membros inferiores em crianças com idade maior que 1 mês, internados no hospital em causa entre 2004-2016. **Resultados:** Foram analisados oito casos, todos relativos à adolescentes (média 16,4 anos), sendo 75% sexo feminino. Todos apresentavam ao menos um fator de risco: anticoncepcionais orais (75%), história familiar de trombose venosa (37,5%), trombofilia hereditária (37,5% - déficit de proteína S, mutações do fator V de Leiden e Protrombina), imobilização (25%), tabagismo (25%), Síndrome antifosfolipídico (12,5%), infecção (12,5%), cirurgia recente (12,5%) e obesidade (12,5%). O ecodoppler confirmou trombose proximal em todos os casos, e em 25% foi diagnosticado tromboembolismo pulmonar bilateral à admissão. Iniciou-se enoxaparina e varfarina sem complicações, suspendendo-se a primeira após INR adequado; todos introduziram meia elástica e suspenderam os anticoncepcionais orais, e 37,5% mobilizaram precocemente o membro. O tempo mínimo de tratamento foram seis meses, mantendo-se indefinidamente nos casos de Síndrome antifosfolipídico e déficit PS. A média de seguimento na cirurgia vascular foi de 18 meses; um caso apresentou Síndrome pós-trombótica aos 12 meses, e ocorreu recorrência no caso. A TVP recorreu no caso de Síndrome antifosfolipídico. **Conclusão:** Os adolescentes são um subgrupo com fatores de risco próprios para trombose que devem ser considerados nas consultas de rotina, na orientação de estilos de vida saudáveis e na prescrição de anticoncepcionais orais.

Salientam-se as medidas adjuvantes e o seguimento a longo prazo com pesquisa regular de complicações.

## PALAVRAS-CHAVE

Trombose Venosa; Adolescente; Fatores de Risco; Trombofilia.

## ABSTRACT

**Objective:** Assess a clinical and epidemiological descriptive analysis of Deep venous thrombosis (DVT) cases of lower limbs, of patients admitted to the Pediatric Service Portuguese hospital, between 2004-2016. **Methods:** Observational

<sup>1</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

<sup>2</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

<sup>3</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

<sup>4</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

<sup>5</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

<sup>6</sup>Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria - Vila Nova de Gaia - Portugal.

Maria Isabel Pereira (isabbap@gmail.com) – Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Serviço de Pediatria. Rua Conceição Fernandes, 1079. Vila Nova de Gaia -Portugal. CEP: 4434-502 Vila Nova de Gaia

Submetido em 28/12/2018 - Aprovado em 09/02/2019

retrospective longitudinal study the deep vein thrombosis of the lower limbs in children with over one month old month admitted in a level II hospital from 2004-2016. **Results:** Eight cases were analyzed, all of them related to adolescents (mean age 16.4 years), 75% female. All had = 1 risk factor: oral contraceptive (75%), family history of deep vein thrombosis (37.5%), hereditary thrombophilia (37.5% - protein S deficiency, factor V Leiden and prothrombin mutations), immobility (25.0%), smoking (25%), Antiphospholipid syndrome (12.5%), infection (12.5%), recent major surgery (12.5%) and obesity (12.5%). Doppler sonography confirmed the diagnosis of proximal thrombosis in all; 25% had the diagnosis of a pulmonary embolism at admission. Therapy was started uneventfully with enoxaparin and warfarin, with discontinuation of the first after adjusted INR. Oral contraceptives were discontinued and compression stockings were introduced in all; 37.5% had early ambulation.

Minimum time of anticoagulation was six months, and it was maintained indefinitely in the Antiphospholipid syndrome, and PS deficiency subjects. Meantime of follow-up on vascular surgery consultation was 18 months; one case suggests post-thrombotic syndrome and thrombosis recurred on the Antiphospholipid syndrome case at 12 months of follow-up. **Conclusion:** Adolescents are a population with intrinsic risk factors for deep vein thrombosis and should be consider in regular health consultations, promoting healthy lifestyles and prescribing oral contraceptives. The authors emphasize adjunctive therapies and long-term follow-up.

## > KEY WORDS

Venous Thrombosis; Adolescent. Risk Factors. Thrombophilia

## > INTRODUÇÃO

Apesar de raro na idade pediátrica, o Tromboembolismo venoso (TEV) tem uma incidência crescente e está associado a morbidade e mortalidade significativas<sup>1,2</sup>. A sua etiologia na idade pediátrica é multifatorial e inclui fatores de risco (FR) hereditários e adquiridos, cuja identificação é crucial para a otimização da abordagem terapêutica e estratégia de prevenção de complicações e recorrência<sup>2,3,4,5</sup>.

No entanto, a escassez de estudos dificulta a elaboração de protocolos de atuação, sendo a maioria das recomendações extrapoladas dos adultos, com as limitações inerentes<sup>1,2</sup>.

O objetivo deste trabalho é a análise descritiva clinico-epidemiológica dos casos de Trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores, de pacientes internados no serviço de Pediatria de um hospital Português, entre 2004-2016.

## > MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo longitudinal dos casos de TVP aguda dos membros inferiores (MI), em crianças com idades compreendidas

entre um mês e 17 anos e 365 dias de idade, internadas no Serviço de Pediatria de um hospital Português entre janeiro de 2004 e outubro de 2016. Os casos foram pesquisados através da codificação ICD-10 para trombose venosa, sendo selecionados os casos de trombose venosa profunda dos membros inferiores nessa faixa etária. Os dados clinico-epidemiológicos foram extraídos retrospectivamente através do processo eletrônico individual de cada doente, mantendo o anonimato. Foi incluída a sua evolução clínica até julho de 2017. Analisaram-se variáveis demográficas, história pessoal e familiar de TEV e de trombofilia hereditária, tabagismo, medicação habitual, doenças prévias, história de trauma, cirurgia ou imobilização recentes (até três meses antes da admissão), clínica de TVP, índice de massa corporal, exames laboratoriais e imagiológicos, e tratamento e evolução até à data. Foi utilizado o SPSS v20. na análise dos dados, sendo avaliadas frequências, médias e medianas de acordo com as variáveis em estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital em causa.

## > RESULTADOS

Identificaram-se oito casos, cujas principais características se encontram enunciadas na tabela 1. Todos ocorreram em adolescentes (idade mínima 14,25 anos; média de idades de 16,37 +/- 3,99 anos), sendo 75% do sexo feminino.

Em todos os casos foi identificado mais de um fator de risco (FR) e em 87,50% mais de dois FR para TEV, cuja distribuição por sexo se observa na figura 1 abaixo. Globalmente destacam-se: utilização de anticoncepcional oral (ACO) (100% das adolescentes), história familiar de TEV em familiar do 1º grau (37,5%), trombofilia hereditária "major" (37,5%), imobilização (25%) e tabagismo (25%; sendo 25% sem registro); um caso (12,5%) ocorreu num adolescente com Síndrome anti fosfolipídica (SAFL) e episódios prévios de TVP, hipocoagulado com varfarina, mas com INR subterapêutico à admissão (INR 1,45); identificaram-se casos isolados de infecção aguda e obesidade.

Os ACO eram utilizados há menos de um ano por todas as adolescentes, com média de 5,5 meses (DIQ 1,63-7,5); todos eram ACO combinados: 66,70% de 3ª geração (gestodeno) e 33,3% de 4ª geração (acetato de ciproterona).

A apresentação da TVP foi unilateral em 100% dos casos (75% no MI esquerdo). O tempo médio de evolução até ao diagnóstico foi de 2,18 +/- 1,46 dias (mínimo 12 horas, máximo 5 dias), e os sintomas mais reportados foram a dor (100%), a alteração do volume do membro (75%) e a limitação funcional (37,5%). Objetivamente, destacam-se o edema e a dor à palpação da área afetada (87,5%), a limitação na mobilidade e a diminuição dos pulsos (37,5%). A alteração da cor do membro ocorreu em dois casos (25%), e ocorreu um caso isolado com calor e outro com sinal de Homans positivo.

A ecografia com doppler confirmou o diagnóstico de TVP proximal (atingimento dos segmentos ilíaco, femoral ou poplíteo) em todos os casos, sendo considerada extensa (ílio-femoro-poplíteo) em 75%; a oclusão foi total em 25%, parcial em 25% e mista em 12,5%.

A investigação laboratorial com hemograma,

estudo da coagulação, função renal, ionograma, glicose, TGO/TGP e proteína C reativa (PCR) foi realizada em todos os casos à admissão, ocorrendo após a 1ª dose de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em 37,5%. Foi identificada leucocitose ligeira em 12,5%, neutrofilia ligeira em 50%, e elevação da PCR em 62,5%. Verificou-se diminuição do INR, aumento do aPTT ou PT nos casos já sob anticoagulação e nos casos associados a mutação da protrombina (PT) e défice da PS.

Os D-dímeros foram requisitados na fase aguda em 75% dos casos, revelando-se aumentados em 83%. Os anticorpos antifosfolipídicos estavam normais em todos os casos.

Em todos os casos foram pesquisadas trombofilias hereditárias major na fase aguda (Tabela 2), identificando-se defeitos trombofílicos major em 37,5%: n=1 mutação do FVL em heterozigotia, n=1 mutação PT G20210A em heterozigotia, e n=1 défice de PS com mutação no gene PROS 1 em heterozigotia.

Todos os casos iniciaram dupla anticoagulação com HBPM (1mg/Kg 12/12h via subcutânea) e varfarina (0,2mg/Kg/dia via oral), mantendo-se a primeira por cinco dias e, até INR terapêutico, dois dias consecutivos (mediana nove dias (DIQ: 5,5-12)). A mediana do tempo de internamento foram 11 dias (DIQ 6,25-12,75), e todos tiveram alta com varfarina. A duração total do tratamento variou entre 6-41 meses, mantendo-se à data da última avaliação em três casos. Em nenhum caso foram verificadas complicações associadas ao tratamento. Para além do tratamento farmacológico, todos iniciaram meia de contenção elástica no internamento, 37,5% mobilizaram precocemente o membro e os ACO foram suspensos.

Em relação às complicações agudas, foram identificados à admissão dois casos de TEP em adolescentes do sexo feminino (25%). Não ocorreu nenhuma morte, hemorragia, recorrência precoce, ou insuficiência venosa aguda do membro. A angioTC torácica foi realizada à admissão em 37,5% dos casos, confirmando TEP em um caso sintomático e um caso assintomático com extensão intra-abdominal da TVP, e excluindo-o no adolescente sem clínica sugestiva, mas com

SAFL e TVP prévia. Em ambos os casos o TEP era bilateral, afetando três ou mais vasos em ramos lobares/segmentares, e num caso as artérias pulmonares principais. Os sintomas referidos foram a dor torácica, a dispneia e a tosse.

À data de alta, todos os casos foram orientados para a consulta de imuno-hemoterapia e cirurgia vascular, e 50% foram orientados para a

consulta de pediatria. O tempo médio de seguimento na consulta de cirurgia vascular foi de 17,75 +/- 3,16 meses. Aos 12 meses, um caso apresentou sintomas e sinais de Síndrome pós-trombótico (SPT) (edema e vasos colaterais no membro afetado) e a TVP recorreu no membro contralateral no adolescente com SAFL, com INR terapêutico (2.4).

**Tabela 1.** Tabela resumo dos casos estudados, com as principais características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais.

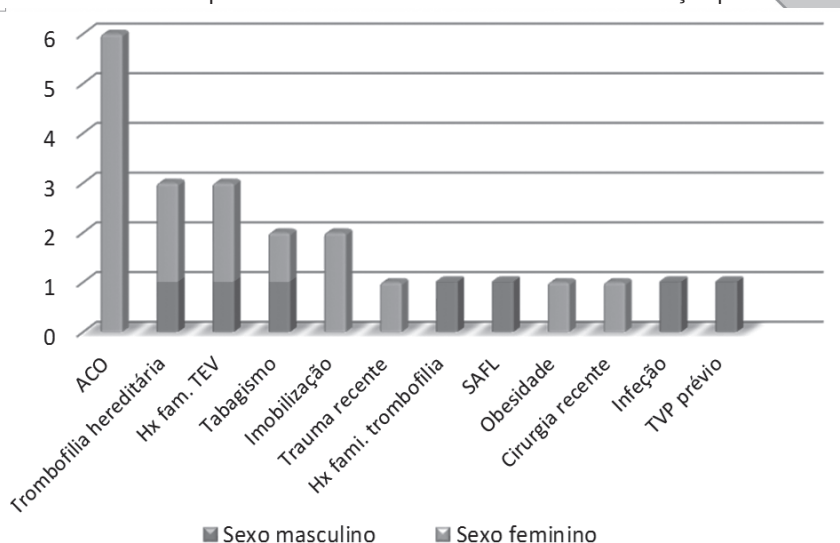
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Ano internamento	2015	2016	2016	2012	2013	2014	2013	2016
Idade (anos)	16	16	17	17	17	16	14	15
Sexo	F	F	M	F	F	M	F	F
TVP	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
TEP	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
FR adquiridos	Cirurgia "major" com imobilização prolongada Traumatismo menor <3meses ACO 4ºG 6 meses (não suspendeu para cirurgia)	ACO 4ºG 5 meses	SAFL TVP MI prévia	Trissomia 21 ACO 3º G 2 meses	ACO 3ºG 6 meses	Faringite Tabagismo	ACO 3ºG 2 semanas Imobilização (citopatia mitocondrial)	Obesidade (IMC24Kg/m2) ACO 3ºG 12 meses Tabagismo 3 meses 5cigarros/dia
História familiar TEV (1º grau)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
História familiar Trombofilia hereditária	Não	Não	Não	Não	Não	Sim (Défice PS)	Não	Não
Diagnóstico trombofilia Hereditária major		(Atividade PC, PS e ATIII protelada)	(Atividade PC, PS e ATIII protelada)	Mutação FVL R506Q heterozigotia (Diminuição PS na fase aguda, normal depois)	(Diminuição PS na fase aguda, normal depois)	Défice PS mutação gene PROS1 (p.Cys639Phe)	Mutação gene PT heterozigotia	

continua

Continuação da Tabela 1

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<b>Segmentos afetados</b>	Íliaca (externa)-femoro-poplíteo (esquerdo)	Íliaca (comum)-femoro-poplíteo (esquerdo)	Íliaca (externa)-femoro-poplíteo (direito)	Íliaca (externa)-femoro-poplíteo (esquerdo)	Poplíteia (esquerda)	Femoral comum (esquerda)	Íliaca (externa)-femoro-poplíteo (esquerdo)	Íliaca (externa)-femoro-poplíteo (direito)
<b>Sinais TVP</b>	Edema Dor palpação Limitação função	Edema Dor palpação	Dor palpação Edema Diminuição pulsos	Edema	Dor palpação Palidez Diminuição pulsos	Edema Dor palpação Limitação função Diminuição pulsos	Edema Dor palpação	Edema Dor palpação Limitação função Calor Rubor Sinal Hommans
<b>Clínica TEP</b>	Dispneia, dor torácica, tosse	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Score Wells TEP</b>	NA (sintomático)	Baixo risco	Elevado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
<b>D-dímeros</b>			N	Não pesquisados	Não pesquisados			
<b>AngioTC</b>	Sim, alterada	Sim, alterada	Sim, normal	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Tempo total tratamento (Varfarina)</b>	6 meses	16 meses (mantém)	13 meses (mantém)	6 meses	6 meses	41 meses (mantém)	6 meses	14 meses
<b>Tempo cirurgia vascular</b>	12 meses (mantém)	16 meses (mantém)	13 meses (mantém)	34 meses	26 meses	20 meses	6 meses	15 meses (mantém)
<b>Tempo follow-up pediatria</b>	19 meses (mantém)	Sem seguimento	Sem seguimento (Medicina Interna adultos)	Sem seguimento	6 meses	Sem seguimento	Mantém seguimento Hospital área	15 meses (mantém)
<b>ACO</b>	Suspendeu fase aguda	Suspendeu fase aguda	NA	Suspendeu fase aguda	Suspendeu fase aguda	NA	Suspendeu fase aguda	Suspendeu fase aguda
<b>SPT</b>	Sintomas ocasionais SPT «12meses	Sem estigmas	Sem estigmas	Sem estigmas	Sem estigmas	Sem estigmas	Sem estigmas	Sem estigmas
<b>Recorrência</b>	Não	Não	Aos 12 meses	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Síndrome pós trombótico</b>	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Legenda: F- feminino; M- masculino; HBPM – heparina de baixo peso molecular; ACO – anticoncepcionais orais; SAFL – Síndrome antifosfolipídico; TVP MI – Trombose venosa profunda dos membros inferiores; TEV – Tromboembolismo venoso; MTHFR – metil-tetra-hidro-folato-redutase; PAI-1 – inibidor do ativador do plasminogênio 1; PC – proteína C; PS – Proteína S; ATIII – antitrombina III, FVL – fator V de Leiden; NA – não aplicável; SPT – síndrome pós trombótico.

**Figura 1.** Gráfico resumo dos FR para TEV identificados na amostra e sua distribuição por sexo.**Tabela 2.** Tabela resumo dos defeitos trombofílicos pesquisados e identificados na amostra em estudo.

Defeito trombofílico	Pesquisado	Resultados
Mutação FVL	100% (n=8)	12,5% (n=1) em heteroz.
Mutação PT	100% (n=8)	12,5% (n=1) em heteroz.
Atividade PC	75% (n=6)	Normal 100%
Atividade PS	75% (n=6)	Diminuída fase aguda 37,5% (n=3) Diminuída após Tx 12,5% (n=1) – mut. gene PROS1 heteroz.
Atividade ATIII	75% (n=6)	Normal 100%
Nível FVIII	37,5% (n=3)	Aumentado em 100% fase aguda Repetido pós Tx n=1 (normal)
Nível homocisteína	37,5% (n=3)	Normal 100%
Mutação MTHFR	100% (n=8)	C.677C>T: n=2 homoz., n=4 heteroz.; C1298A>C: n=4 heteroz.; n=2 tinha as duas mutações.
Mutação PAI-1	100% (n=8)	100% heterozigotia

## DISCUSSÃO

Depois do período neonatal, a adolescência constitui o segundo pico da distribuição etária do TEV pediátrico, com uma incidência estimada de 1,1/10000 adolescentes/ano<sup>1,2,6,7,8</sup>, cerca de três vezes superior ao restante da população pediátrica<sup>9</sup>. Apesar de raro, a sua incidência tem

aumentado devido à melhoria dos cuidados a crianças criticamente doentes, o uso mais frequente de procedimentos invasivos, a melhoria das técnicas de diagnóstico, e ao maior alerta para esta patologia<sup>1,4,5,6,7,8,9,10</sup>. Esta tendência parece mais expressiva na adolescência, para a qual está descrito um incremento de 49% na prevalência de TEV entre 2001-2007<sup>11</sup>. Nesta faixa etária, o taba-



gismo, os ACO, e a gravidez são fatores adicionais para este fenômeno<sup>3</sup>, e por isso mais prevalente no sexo feminino (incidência de 1,49 vs 0,81/10000 adolescentes/ano no sexo masculino)<sup>1,2,4</sup>.

Ao contrário dos adultos, em que 40% do TEV é idiopático<sup>4,6</sup>, na idade pediátrica ele é habitualmente multifatorial, estando descrito  $\geq 1$  FR em 90%<sup>2</sup> e apenas 0-5% dos casos idiopáticos<sup>4</sup>, tal como nesta amostra. Depois do cateter venoso central, responsável por 50-60% do TEV na idade pediátrica, as doenças crônicas são o FR adquirido mais prevalente (70%), destacando-se a doença cardiovascular, a neoplasia, a doença neuromuscular, a síndrome nefrótica, e os estados inflamatórios crônicos, como a doença inflamatória intestinal e a artrite reumatoide<sup>3,5,9,12</sup>. Na adolescência, por sua vez, as condições agudas - como infecção/sépsis, trauma/cirurgia major com imobilização prolongada, desidratação e gravidez/puerpério -, e a utilização de ACO, a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo parecem assumir particular importância<sup>1,3,4,7,8,11</sup>, tal como representado na população estudada. Os anticorpos antifosfolípidos (Lúpus anticoagulante,  $\beta 2$  microglobulina e anticardiolipina), presentes de forma isolada no SAFL primário ou no contexto de doença sistêmica, como no Lúpus eritematoso sistêmico, aumentam significativamente o risco de TEV e sua recorrência, devendo ser pesquisados de forma sistemática em todos os casos<sup>3,12</sup>.

Os ACO, representados de forma significativa nesta amostra, aumentam cerca de 3-4 vezes o risco de TEV, com incidência de 1:12500/mulheres/ano sem ACO vs 1:3500/mulheres/ano com ACO<sup>6,12</sup>. O risco parece superior nos primeiros 6-12 meses de tratamento<sup>6</sup> e é 2-4 vezes superior para os de 3ª e 4ª geração em relação aos de 2ª geração<sup>6,13</sup>. A coexistência de outros FR como o tabagismo, a mutação do FVL, a obesidade e a cirurgia major, aumentam substancialmente este risco<sup>7,11</sup>, estando presentes em 50% das adolescentes. Neste contexto, foram desenvolvidas orientações práticas para a sua prescrição. Estas contraindicam os ACO combinados se TEV agudo ou prévio, história pessoal/familiar de trombofilia hereditária e/ou cirurgia com imobilização

prolongada, sendo os ACO progestativos e o dispositivo intra-uterino (DIU) com progestativo uma opção de menor risco, e considerado seguro apenas o DIU de cobre. Nos casos assintomáticos com história familiar (1º grau) de TEV os ACO combinados/progestativos poderão ser utilizados embora seja preferido o DIU cobre/progestativo. Em mulheres obesas é desaconselhada a contraceção com estrogênios, devendo ser preferidos ACO progestativos ou DIU<sup>14</sup>. Para além disso, é recomendada a suspensão de ACO pelo menos quatro semanas antes de cirurgia major com imobilização prolongada<sup>2</sup>, o que não ocorreu no caso da nossa amostra.

Os defeitos trombofílicos hereditários ocorrem em cerca de 10-78% do TEV pediátrico<sup>2</sup>. Apesar de aumentarem o risco de TEV e sua recorrência, a sua identificação não afeta a abordagem aguda do mesmo<sup>2,5</sup>, e o risco global conferido é muito baixo (0,07/100000 crianças/ano), dependendo do defeito em causa, e não parece ser significativo na ausência de outros FR adquiridos<sup>2,12</sup>. No entanto, a potencial implicação no tempo de tratamento, na profilaxia anti-trombótica em situações de risco, no esclarecimento da situação aguda, e no aconselhamento familiar e de estilos de vida saudáveis, parece justificar a sua pesquisa sistemática nos casos não provocados, particularmente na adolescência<sup>2,10,11,12,15,16</sup>. Os defeitos trombofílicos hereditários mais comuns são a mutação do FVL e a mutação do gene da PT G20210A, presentes respetivamente em 5% e 2% dos caucasianos. O déficit de PC, PS e ATIII são mais raros e associam-se a um risco mais elevado de TEV e recorrência<sup>15</sup>. A elevação do fator VIII e a hiperhomocisteinemia podem ser hereditárias ou adquiridas e aumentam também esse risco<sup>2,3,9</sup>. Exceto as mutações genéticas e o FVIII, cujo aumento na fase aguda e pós tratamento tem valor prognóstico, a restante avaliação deverá ser protelada para evitar falsos positivos relacionados com a fase aguda da doença e tratamento<sup>6,12,16</sup>, como ocorreu nesta amostra. Foram identificados defeitos trombofílicos hereditários em 37,5% dos casos, todos associados a FR adquiridos, o que está de acordo com a literatura<sup>10</sup>. Apesar de frequentes

na população em geral, o risco de TEV associado às mutações MTHFR e PAI-1 isoladamente não está comprovado, não sendo recomendada a sua pesquisa por rotina<sup>16</sup>. A história de TEV em familiares de 1º grau estava presente em 37,5% dos casos e constitui um FR independente para TEV, salientando a importância desse dado na colheita da história clínica<sup>6</sup>.

A fisiopatologia multifatorial do TEV e o perfil de FR identificados nesta amostra salientam assim a importância da sua avaliação sistemática nas consultas de rotina a adolescentes, particularmente no planejamento de situações de risco como internamento e/ou cirurgia maior com imobilização, e nas candidatas a ACO<sup>3</sup>. Nesta população, uma abordagem antecipada e adaptada ao risco poderia ter conduzido a uma mudança de atitude e eventualmente do risco de TEV em 37,5% dos casos, a não prescrição de ACO em adolescentes obesas, fumadoras ou submetidas a cirurgia maior e/ou imobilização prolongada, bem como a profilaxia antitrombótica prolongada nas últimas.

Em relação à clínica, a apresentação unilateral da TVP com predomínio do segmento proximal do MIE está de acordo com a literatura<sup>6</sup>, assim como a sintomatologia e o tempo médio até ao diagnóstico<sup>1</sup>. A ecografia com doppler é o exame de diagnóstico recomendado, permitindo ainda avaliar extensão e o grau de oclusão e controle no *follow-up*<sup>2,6</sup>. O hemograma e estudo da coagulação estão preconizados antes do início do tratamento para despiste de distúrbios da coagulação evitando os falsos negativos associados à terapêutica<sup>2</sup>, como verificado nos três casos em que a colheita ocorreu nessas condições.

Para além dos anticorpos antifosfolipídicos, a avaliação bioquímica básica é indicada para excluir patologia sistêmica que possa estar na base do TEV e para orientar a escolha do anticoagulante<sup>2</sup>, tendo sido normal em todos os casos. A elevação da PCR em 62,5% dos casos, apenas um dos quais com infeção comprovada, poderá relacionar-se com o estado de inflamação local e sistêmico associado à TVP.

A maioria das recomendações atuais de tratamento da TVP na idade pediátrica é extrapolada

dos adultos, com as limitações inerentes<sup>2,3,5,6</sup>. Os objetivos são o alívio sintomático, a promoção da resolução do trombo e a prevenção da sua extensão, embolização, recorrência e complicações<sup>2,6</sup>. O regime de primeira linha preconizado é a HBPM (1mg/Kg 12/12h) dada a sua elevada biodisponibilidade, estabilidade sanguínea e utilização subcutânea, com menor necessidade de monitorização laboratorial<sup>2,6</sup>. Esta deve ser iniciada com a varfarina (dose inicial 0,2mg/Kg oral), mantendo-se a combinação no mínimo cinco dias e até INR entre 2-3 dois dias consecutivos<sup>2,6</sup>. Na população adolescente, a frequente má adesão ao tratamento, a medicação habitual concomitante, as variações na dieta, e o consumo ocasional mas potencialmente pesado de álcool, podem dificultar o controle dos níveis de anticoagulação com varfarina. Assim, enquanto a eficácia e segurança das novas terapias orais (ex.inibidores diretos do fator Xa) não são comprovadas em idade pediátrica, estes são aspectos a ter em particular atenção na sua vigilância regular<sup>1,3</sup>.

O tempo de tratamento depende da etiologia<sup>2,5,15</sup>. Para a TVP no contexto de FR reversíveis estão recomendados 3-6 meses de anticoagulação<sup>2,3,5,15</sup>. Na nossa amostra dois casos realizaram mais de 12 meses tendo em conta fatores clínicos e epidemiológicos, salientando a importância de uma decisão caso-a-caso e baseada na experiência. Dado o risco aumentado de TEV e da sua recorrência ao longo da vida, o SAFL é considerado uma trombofilia major que preconiza anticoagulação indefinida<sup>2,3,5,12,15</sup>, como nesta amostra. Quando o TEV ocorre no contexto de um FR irreversível está preconizada anticoagulação indefinida, sendo que se idiopático esta deverá ser mantida 6-12 meses<sup>3</sup>. No contexto de TEP é aconselhada anticoagulação seis meses<sup>3</sup>. Dado o papel ainda pouco esclarecido da trombofilia hereditária no risco de TEV e sua recorrência, o tempo de anticoagulação nesse contexto não está formalmente definido e poderá depender do defeito em causa e da presença concomitante de outros FR<sup>10,12</sup>. Assim, dado existirem em heterozigotia, os casos associados às mutações dos genes da PT e FVL realizaram seis meses de tratamento. Para o caso associado



a déficit de PS, dado o maior risco de recorrência e sua coexistência com tabagismo persistente e história de TEV familiar, foi decidido manter o tratamento indefinidamente. Em nenhum caso foram verificadas complicações do tratamento, reforçando a segurança destes fármacos na idade pediátrica<sup>3</sup>.

Para além do tratamento farmacológico, outras medidas gerais são recomendadas para prevenir a recorrência precoce e complicações tardias de TVP, destacando-se a mobilização precoce do membro afetado e deambulação, e a utilização de meia de contenção elástica para alívio sintomático<sup>3,6</sup>. Nesta amostra, a deambulação e mobilização precoce do membro afetado ocorreram em apenas 37,5% dos casos, sendo uma importante medida à reforçar. Por outro lado, embora todos os casos tenham iniciado meia de contenção elástica durante o internamento, não foi possível aferir a sua utilização a longo prazo em 37,5%, e em um caso a adesão foi esporádica.

Apesar da prevalência de TEP como complicação de TVP estar de acordo com a literatura (16,0-31,0%), ela pode estar subestimada já que a sua pesquisa não foi sistemática. A suspeita clínica de TEP nas crianças é difícil por ser frequentemente assintomático<sup>3,17,18</sup>; para além disso, ao contrário dos adultos, a utilização dos D-dímeros e escores para determinação da probabilidade pré-teste de TEP não estão comprovados na idade pediátrica<sup>1,2,3,17,18</sup>. Assim, o seu diagnóstico continuará a exigir um elevado índice de suspeição e a depender de fatores clínicos, imagiológicos e da experiência da equipe<sup>18</sup>.

O SPT e a recorrência são as principais comorbidades associadas a TVP, revestindo-se de particular importância na idade pediátrica devido à maior esperança de vida após evento com potencial incapacidade e deterioração da qualidade de vida na idade adulta<sup>5</sup>. Assim, a identificação e modificação dos FR para as mesmas, e o seu diagnóstico precoce e tratamento precoce são cruciais nas consultas de seguimento<sup>19</sup>.

A recorrência do TEV pediátrico é estimada entre 5-10%<sup>2,5,8</sup>, sendo maior nos adolescentes (19-22%)<sup>4,5,7,11</sup> e nos casos idiopáticos<sup>15</sup>. Além

disso, depende do tempo de seguimento e grau de oclusão<sup>4</sup>. Nesta amostra, ela ocorreu no caso de SAFL (12.5%) um ano após o evento índice, que mantinha hipocoagulação embora em níveis terapêuticos.

O SPT é a complicação crônica mais comum de TVP e caracteriza-se por insuficiência venosa crônica do membro afetado<sup>5,19</sup>. Tem uma prevalência estimada de 10-70% (média ponderada 26%)<sup>2,15,19</sup>, sendo leve-moderado na maioria dos casos<sup>2,19</sup>. O maior número de vasos afetados, maior tempo de seguimento após TVP, oclusão completa de veia, elevação de D-dímeros e fator VIII ao diagnóstico e após anticoagulação, e a não resolução completa ou extensão do trombo parecem aumentar o risco de SPT<sup>19</sup>. A sua fisiopatologia pressupõe alterações crônicas vasculares não devendo a clínica confundir-se com a sintomatologia da fase aguda; assim, o diagnóstico pressupõe a sua presença em duas avaliações com pelo menos três meses de intervalo e (6-)12 meses após o evento inicial<sup>20</sup>. A sua pesquisa deve ser feita em cada consulta de seguimento através da aplicação de uma das duas escalas validadas e modificadas para a idade pediátrica - Escala de Villalta modificada e Instrumento de Manco-Johnson<sup>20</sup>. Na amostra estudada apenas um caso apresentou algum sinal/sintoma de SPT, reforçando o seguimento regular a longo-prazo.

A orientação dos doentes à data de alta salienta a importância do seguimento em consulta de imunohemoterapia para controle da anticoagulação, de cirurgia vascular para avaliação da resolução do trombo e vigilância regular de complicações, e de Pediatria para uma centralização e abordagem holística de cada caso com aconselhamento e intervenção nos FR modificáveis. O seguimento em consulta de Pneumologia dos casos de TEP é importante na vigilância de complicações como hipertensão pulmonar.

## > REFERÊNCIAS

1. Biss TT. Challenges in adolescent venous thromboembolism. *Lancet Haematol* 2016;3:e264-6.
2. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154:196-207.
3. Radulescu VC, D'Orazio JA. Venous Thromboembolic Disease in Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2017;906:149-65.
4. Ishola T, Kirk SE, Guffey D, Voigt K, Shah MD, Srivaths L. Risk factors and co-morbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res* 2016;141:178-82.
5. Kerlin BA. Current and future management of pediatric venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S68-74.
6. Sequeira AI BM, Teles A, Costa M, Sousa B, Ramalho H. Trombose venosa profunda em idade pediátrica - estudo retrospectivo de 10 anos. *Nascer e Crescer* 2016;XXV:147-53.
7. Biss T, Alikhan R, Payne J, Alamelu J, Williams M, Richards M, et al. Venous thromboembolism occurring during adolescence. *Arch Dis Child* 2016;101:427-32.
8. Radulescu VC. Anticoagulation Therapy in Children. *Semin Thromb Hemost* 2017.
9. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:305-22, vii.
10. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015;125:1073-7.
11. Srivaths L, Dietrich JE. Prothrombotic Risk Factors and Preventive Strategies in Adolescent Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:512-9.
12. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1443-62.
13. Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, Hashemi B, Rahmati F, Motamedi M, et al. The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg (Tehran)* 2014;2:1-11.
14. Neto STB, Arriaga C, Almeida MdC, Moleiro P. Contraception in Adolescence: recommendations for counselling. *Acta Pediatr Port* 2014;45:51-63.
15. Kenet G, Nowak-Gottl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:333-44.
16. Raffini L. Diagnosis of inherited thrombophilia in pediatrics. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:734-7.
17. Zaidi AU, Hutchins KK, Rajpurkar M. Pulmonary Embolism in Children. *Front Pediatr* 2017;5:170.
18. Agha BS, Sturm JJ, Simon HK, Hirsh DA. Pulmonary embolism in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 2013;132:663-7.
19. Kumar R, Rodriguez V, Matsumoto JM, Khan SP, Weaver AL, McBane RD, et al. Prevalence and risk factors for post thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. *Thromb Res* 2015;135:347-51.
20. Goldenberg NA, Brandao L, Journeycake J, Kahn S, Monagle P, Revel-vilk S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome following lower extremity deep venous thrombosis and standardization of outcome measurement in pediatric clinical investigations. *J Thromb Haemost* 2012;10:477-80.