

Caroline Kazue Matida

Trombose venosa profunda dos membros inferiores em crianças e adolescentes tratados em um único centro no Brasil: epidemiologia e evolução

BOTUCATU
2010

Caroline Kazue Matida

Trombose venosa profunda dos membros inferiores em crianças e adolescentes tratados em um único centro no Brasil: epidemiologia e evolução

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia. Área de concentração em Isquemia, Reperusão e Trombose – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP

Orientador: Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei

BOTUCATU
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Matida, Caroline Kazue.

Trombose venosa profunda dos membros inferiores em crianças e adolescentes tratados em um único centro no Brasil: epidemiologia e evolução / Caroline Kazue Matida. – Botucatu, 2010.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientador: Francisco Humberto de Abreu Maffei
Assunto CAPES: 40102009

1. Trombose. 2. Adolescentes – Doenças. 3. Crianças – Doenças.
4. Membros inferiores.

Palavras-chave: Adolescentes; Crianças; Síndrome pós-trombótica;
Trombofilia; Trombose venosa.

À minha Mãe, Mirian Raquel Matida,

Não tenho palavras para expressar a falta que você me faz...

Agradecimentos

Ao meu pai, Alberto Hiroshi Matida, pelos ensinamentos durante toda a minha vida;

Ao meu esposo, Dr. Cristiano Ricardo de Abreu, pelo amor, companheirismo, respeito e dedicação;

Ao Professor Francisco Humberto de Abreu Maffei, pela honra e orgulho de ter sido meu Professor e orientador desta Tese;

Aos colegas Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira e Ana Paula Morbio, pela imensa contribuição na realização dos exames complementares deste trabalho;

Ao Dr. Rendrik França Franco e a Dra. Marinez Matos, pela coordenação da realização da pesquisa de trombofilias;

A minha amiga, Dra. Priscila Nunes Boaventura, pelo companheirismo e dedicação durante os anos de nossa Residência em Cirurgia Vascular no HC-FMB-UNESP;

A Dra. Izolete Aparecida Thomazini Campos, pela coordenação da coleta das amostras de sangue;

Ao matemático Hélio Rubens, pela colaboração na análise estatística deste trabalho;

A funcionária da pós graduação da FMB-UNESP, Regina Célia Stadin, pelo auxílio e orientação.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende.”*

Leonardo Da Vinci

Lista de abreviaturas

AAF -	Anticorpo anti-fosfolípide
AAS -	Ácido acetil salicílico
a-FXa -	Anti-fator X ativado
AT III -	Antitrombina III
AVK -	Antivitamina K
CEAP -	Classificação da doença venosa crônica
CEAP 0 -	Sem sinais de doenças venosas
CEAP 1 -	Telangectasias e veias reticulares
CEAP 2 -	Veias varicosas
CEAP 3 -	Edema
CEAP 4 -	Alterações cutâneas secundárias a doença venosa
CEAP 5 -	Úlcera venosa cicatrizada
CEAP 6 -	Úlcera venosa aberta
CEP -	Comitê de ética em pesquisa
CVC -	Cateter venoso central
EP -	Embolia pulmonar
EV -	Endovenosa
FMB -	Faculdade de Medicina de Botucatu
HBPM -	Heparinas de baixo peso molecular
HC -	Hospital de Clínicas
HNF -	Heparina não fracionada
IMC -	Índice de massa corpórea
Máx -	Máximo
MIE -	Membro inferior esquerdo
MMII -	Membros inferiores
MMSS -	Membros superiores
MTHFR -	Metileno tetra-hidro-folato redutase
NA -	Não avaliado
NPT -	Nutrição parenteral total
PCR -	Reação em cadeia de polimerase
RNI -	Razão de normatização internacional
SAAF -	Síndrome do anticorpo-antifosfolípide
SC -	Subcutânea
SNC -	Sistema nervoso central
SPT	Síndrome pós-trombótica
SVP -	Sistema venoso profundo
SVS -	Sistema venoso superficial
TCE -	Traumatismo cranioencefálico
TCLE -	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEP -	Tromboembolismo pulmonar
TEV -	Tromboembolismo venoso
TIH -	Trombocitopenia induzida pela heparina
TP -	Tempo de protrombina

t-PA -	Ativador do plasminogênio tecidual
TRV -	Tempo de reenchimento venoso
TTPA -	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP -	Trombose venosa profunda
UNESP -	Universidade Estadual Paulista
UTI -	Unidade de terapia intensiva
VSM -	Veia safena magna
VSP -	Veia safena parva

Sumário

Capítulo 1 – Trombose venosa profunda em crianças e adolescentes: Artigo de revisão	1
Lista de figuras	3
Resumo	4
Abstract	5
1. Introdução	6
2. Epidemiologia	6
3. Fisiopatologia	7
4. Fatores associados	7
5. Diagnóstico	9
6. Tratamento	10
6.1. Tratamento anticoagulante	10
6.2. Tratamento com heparina não fracionada	10
6.3. Tratamento com heparinas de baixo peso molecular	12
6.4. Tratamento com antivitamina K	13
6.5. Tratamento fibrinolítico	16
6.6. Tratamento cirúrgico	17
7. Profilaxia	18
8. Evolução	19
9. Referências bibliográficas	21
Capítulo 2 – Trombose venosa profunda dos membros inferiores em crianças e adolescentes tratados em um único centro no Brasil: epidemiologia e evolução	24
Lista de figuras e tabelas	26
Resumo	29
Abstract	31
1. Introdução	32
2. Objetivo	34
3. Pacientes e método	34
3.1. Seleção dos pacientes	34
3.2. Variáveis analisadas	37

3.3. Ecografia vascular com Doppler	39
3.4. Fotopletismografia	40
3.5. Pesquisa de trombofilias	41
3.6. Análise estatística	43
4. Resultados	44
4.1. Caracterização dos 57 pacientes tratados de TVP de MMII, no HC-FMB-UNESP, no período de 1971 – 2005	44
4.2. Caracterização dos 34 pacientes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP que compareceram para reavaliação	50
4.2.1 Dados demográficos	50
4.2.2 Antecedentes pessoais e familiares	51
4.2.3 Fatores desencadeantes	52
4.2.4 Diagnóstico	53
4.2.5 Tratamento	53
4.2.6 Complicações	54
4.2.7 Exame físico	56
4.2.8 Uso de meia elástica	58
4.2.9 Qualidade de vida	58
4.2.10 Pesquisa de trombofilias	59
4.2.11 Ecografia vascular	60
4.2.12 Fotopletismografia	61
4.2.13 Associações estatísticas	62
5. Discussão	67
6. Conclusões	76
7. Referências bibliográficas	77
Anexo	82

Capítulo 1

**Trombose venosa profunda em
crianças e adolescentes:
Artigo de Revisão**

Lista de Figuras

Figura 1 -	Fatores associados à trombose venosa profunda em crianças e adolescentes	8
Figura 2 -	Protocolo para administração de heparina endovenosa em crianças	11
Figura 3 -	Doses de heparinas de baixo peso molecular para crianças, ministradas a cada 12 horas	12
Figura 4 -	Nomograma para ajuste de dose de heparinas de baixo peso molecular em crianças	13
Figura 5 -	Protocolo para tratamento de crianças com varfarina visando à manutenção da RNI entre 2 e 3	14
Figura 6 -	Dose do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) para trombólise de cateter venoso central	16
Figura 7 -	Dose média do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) para trombólise em recém-nascidos e crianças ...	17

Resumo

A importância do estudo da trombose venosa profunda (TVP) em crianças e adolescentes reside no impacto desta doença sobre a qualidade de vida desta população, tendo em vista sua longa expectativa de vida e a morbidade associada ao tromboembolismo venoso. Com o passar dos anos, a síndrome pós-trombótica e a recorrência podem deixar sequelas que vão desde dor crônica nos membros, edema e até úlceras de difícil cicatrização. A TVP em crianças está sendo melhor estudada nos últimos anos. Até então, seu diagnóstico e tratamento eram baseados em experiências individuais, pequenas séries de casos ou extrapolados das recomendações para adultos. Realizamos a presente revisão para melhor compreensão da epidemiologia, fisiopatologia, etiologia, diagnóstico, tratamento desta doença.

Palavras-chave: Trombose venosa; Crianças; Adolescentes; Revisão.

Abstract

The study of deep vein thrombosis (DVT) in children and adolescents assesses the important impact of this disease on the quality of life of this population considering its long life expectancy and morbidity associated to venous thromboembolism. Within the years, the pos-thrombotic syndrome and recurrence can cause sequelae including chronic lower limb pain, edema and even hard cicatrization ulcer. Recently, DVT in children has been studied more appropriately. Previously, its diagnosis and treatment were based on individual experience, some serial cases or comparisons with recommendations to the adult treatments. This present study has been presented to better comprehend the epidemiology, physiopathology, etiology, diagnosis, treatment and prophylaxis of the deep vein thrombosis.

Key words: Deep vein thrombosis; Children; Adolescents; Review.

1. Introdução

A importância do estudo da trombose venosa profunda (TVP) em crianças e adolescentes reside no risco imediato de tromboembolismo pulmonar e no impacto desta doença sobre a qualidade de vida desta população, tendo em vista sua longa expectativa de vida e a morbidade associada a essa afecção.¹ Com o passar dos anos, a síndrome pós-trombótica e a recorrência podem deixar sequelas que vão desde dor crônica nos membros, edema e até úlceras de difícil cicatrização.

A TVP em crianças está sendo melhor estudada nos últimos anos. Até então, seu diagnóstico e tratamento eram baseados em experiências individuais,² pequenas séries de casos ou extrapolados das recomendações para adultos.³⁻⁷ O desenvolvimento de pesquisas e registros internacionais contribuiu para a melhor compreensão da epidemiologia, etiologia, diagnóstico, tratamento e evolução desta doença.⁸⁻¹²

2. Epidemiologia

O tromboembolismo venoso (TEV), tanto espontâneo como desencadeado por situações consideradas de risco em adultos, é raro em crianças, mesmo quando portadoras de trombofilia hereditária.³

A incidência da TVP em crianças tem aumentado com os avanços tecnológicos no tratamento de doenças graves, com a possibilidade de realização de cirurgias mais complexas e com os politraumatismos.^{13, 14} Nas unidades de terapia intensiva e no tratamento de neoplasias, o cateterismo de veias centrais é frequente, também favorecendo seu aparecimento.¹⁵

A incidência anual do TEV durante a infância varia entre 0,07 e 0,14 casos por 10.000 crianças, ou 5,3 por 10.000 internações hospitalares e 24 por 10.000 internações em UTI neonatal.^{8, 11, 16} Há dois picos de incidência, o maior nos recém-nascidos e um segundo na adolescência. Adolescentes do sexo feminino tem duas vezes mais TVP que do sexo masculino, frequentemente desencadeada pelo uso de anticoncepcionais orais e por gravidez ou

puerpério.^{17, 18} A embolia pulmonar (EP) objetivamente confirmada ocorre em 16 a 20% das crianças com tromboembolismo venoso.¹⁰

Não temos informação sobre a frequência de TEV em crianças em nosso país. No Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP), foi encontrada frequência de 5% de EP em autópsias de crianças.¹⁹ De 1971 a 2006, foram tratadas em nosso serviço 57 crianças com diagnóstico de TVP nos membros inferiores.

3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da TVP em crianças, também envolve a clássica tríade de Virchow: lesão da parede vascular (geralmente após cateterização venosa), hipercoagulabilidade (desidratação, inflamação, síndrome nefrótica, quimioterapia, trombofilias) e estase (imobilidade, paralisia).²⁰

A baixa incidência de TEV na infância tem sido atribuída a natureza tromboprotetora do sistema hemostático nesta faixa etária,²¹ devido a uma menor capacidade na geração de trombina,^{22, 23} à presença de anticoagulantes naturais circulantes (maior capacidade da alfa-2-macroglobulina de inibir a trombina)^{24, 25} e a um maior potencial antitrombótico do endotélio vascular.¹⁸

Importante causa de TVP em crianças e recém-nascidos é o cateterismo de veias centrais, cuja fisiopatologia inclui: lesão ao endotélio vascular, diminuição da passagem do fluxo sanguíneo, infusão de substâncias danosas ao endotélio e material trombogênico na confecção do cateter.^{8, 11}

4. Fatores associados

O TEV idiopático é raro na infância, sendo frequente a associação à doenças de base ou fatores de risco. Mais de 90% das crianças com TEV terão dois ou mais fatores associados.¹⁸

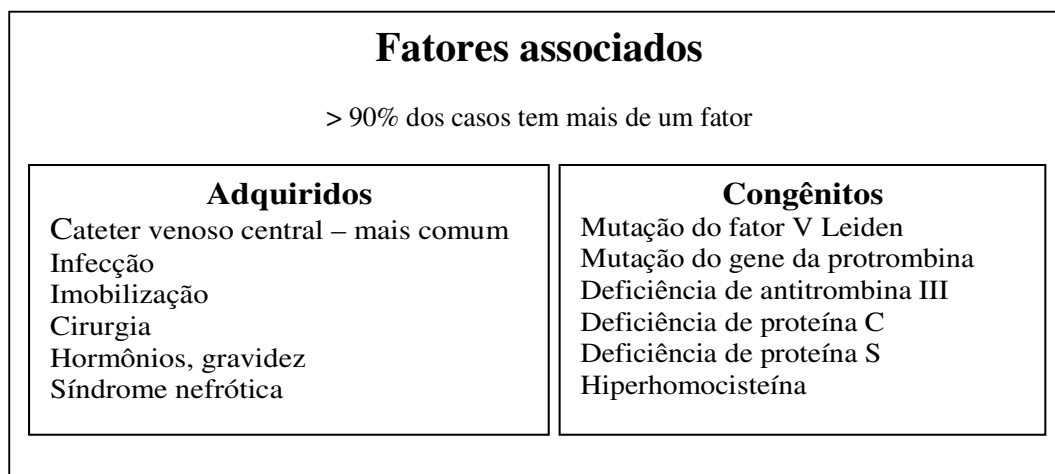
Dentre os fatores adquiridos, a cateterização de veia central é o mais importante, responsável por 50% dos casos de TVP em crianças e 90% dos casos de TVP em recém-nascidos.^{8, 11, 16} É importante salientar que o risco de

trombose é maior quando são cateterizadas as veias femoral e subclávia. Portanto, se houver necessidade de acesso venoso central, e, desde que possível, seu posicionamento deve ser preferencialmente na veia jugular ou braquial.²⁶

Em crianças e adolescentes outros fatores adquiridos incluem: neoplasia maligna (principalmente a leucemia²⁷), trauma, cirurgia, síndrome nefrótica²⁸, infecção grave, lúpus eritematoso sistêmico, terapia hormonal e puerpério. Em recém-nascidos, fatores adicionais são: hipoxia, infecção, policitemia, sepse, cardiopatia congênita e desidratação.¹⁸

Os fatores congênitos incluem: mutação do fator V (fator V Leiden), mutação do gene da protrombina, deficiência de anti-trombina III, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S.^{18, 29} A prevalência do fator V de Leiden é de até 5% na população geral, sendo maior entre caucasianos.^{4, 30} A mutação do gene da protrombina é a segunda trombofilia mais frequente associada ao TEV. Sua prevalência é de aproximadamente 2% na população caucasiana e de 4 a 5% nos mediterrâneos.¹⁸ A prevalência da deficiência de antitrombina III é de 1 a 3%.²⁹ Outras condições potencialmente trombogênicas como hiperhomocisteinemia, níveis elevados dos fatores VII, VIII, IX, XI e lipoproteína-a, ainda não foram estabelecidas na população pediátrica.¹⁸

Figura 1 – Fatores associados à trombose venosa profunda em crianças e adolescentes



5. Diagnóstico

O primeiro passo, indispensável para o diagnóstico clínico da TVP e da EP, tanto em recém-nascidos como em crianças e adolescentes, é lembrar que essas afecções podem ocorrer nessas faixas etárias.⁵

Deve-se suspeitar de TVP sempre que ocorrer edema unilateral, acompanhado ou não de dor e aparecimento de circulação colateral visível no membro acometido. Em casos mais raros, com trombose de veia cava, ocorre edema bilateral acompanhado de circulação colateral visível no abdome. Em alguns casos, especialmente em crianças maiores e adolescentes, o primeiro sintoma é a dor, que deve ser valorizada pelo médico.³¹

Os sinais e sintomas de EP são os mesmos que ocorrem em adultos: dispnéia, dor pleurítica, tosse, taquicardia, hemoptise e cianose.³

Os antecedentes pessoais auxiliam no diagnóstico: história recente de trauma, cirurgia, neoplasia, e, em adolescentes do sexo feminino, o início do uso de anticoncepcional oral, gravidez ou puerpério. A presença de edema em membro com cateter intravenoso ou aparecimento de circulação colateral local são sinais de suspeita de trombose na veia cateterizada. A história familiar de TEV, embora pouco frequente, ajuda no diagnóstico.

Feita a suspeita clínica de TVP e, considerando-se os inconvenientes e o risco do tratamento anticoagulante - indispensável a estes pacientes - a confirmação diagnóstica é fundamental. Essa confirmação é feita por ecografia vascular com Doppler colorido, que permite o estudo dos membros inferiores e superiores, sendo essencial uma boa experiência do ecografista no diagnóstico venoso. Nos casos em que não se consiga realizar a ecografia ou em que seus resultados forem inconclusivos, a flebografia deverá ser realizada. A angiotomografia pode ser utilizada para estudo das veias torácicas, abdominais e pélvicas.³² A confirmação da EP é feita pela cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão ou por angiotomografia, geralmente associada a pesquisa de TVP periférica, com o uso da ecografia. Em casos duvidosos e com grande suspeita clínica, pode-se realizar a arteriografia pulmonar.^{3, 8, 33}

Para o diagnóstico de TVP em membro superior, a ultrassonografia é menos sensível que a flebografia, devendo esta ser realizada quando, frente a uma forte suspeita clínica, aquela se mostrar normal ou duvidosa.³⁴

As dosagens de dímero-D e fator VIII podem auxiliar na determinação do tempo de tratamento.^{34, 35}

6.Tratamento

6.1. Tratamento anticoagulante

Na grande maioria dos casos, salvo em crianças com risco hemorrágico, o tratamento é iniciado com heparina não fracionada (HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e mantido com antivitamina K (AVK). Em alguns casos particulares, pode-se utilizar fibrinolíticos, ser indicada trombectomia venosa ou colocação de filtro de veia cava.

6.2. Tratamento com heparina não fracionada

Em crianças e adolescentes, quando utilizada HNF, o tratamento é iniciado por um “bolus” endovenoso (EV) de 75 a 80 UI/Kg, mantido nas primeiras seis horas com 20 a 30 UI/Kg/hora, EV, sendo depois, corrigida a dose de maneira a manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) na faixa de 1,5 a 2,5 vezes o normal. Alguns autores recomendam padronizar o TTPA de modo que essa faixa equivalha a um nível de anti-fator X ativado (a-FXa) entre 0,3 e 0,7. Esse exame deve ser, posteriormente, repetido a cada seis a doze horas, até que se consiga uma estabilização, sendo então repetido diariamente. Juntamente com a heparina, ou um dia após, inicia-se o tratamento com varfarina, sendo a heparina ministrada por cinco a dez dias e suspensa quando o tempo de protrombina (TP), expresso em razão de normatização internacional (RNI), tiver atingido o nível de 2-3, por no mínimo dois dias consecutivos.³⁶ Por razões não bem determinadas, as crianças menores (com menos de dois meses ou menos de cinco quilos) necessitam de doses um pouco maiores de heparina do que as crianças maiores,^{37, 38} e esse fato deve ser considerado ao iniciar-se o tratamento.

Andrew *et al.* testaram, em crianças um protocolo utilizado em adultos, obtendo bons resultados.³⁸ Além disso, seu uso facilita a prescrição do

tratamento heparínico por residentes e médicos menos afeitos ao controle da anticoagulação. Com pequenas alterações, a figura 2 mostra este protocolo, visando à obtenção mais rápida de níveis de anticoagulação.

Figura 2 – Protocolo para administração de heparina endovenosa em crianças

I – “Bolus” = 75 UI/kg em 10 minutos

II – Dose inicial de manutenção: < 1 ano: 28 UI/kg/h
> 1 ano: 20 UI/kg/h

III – TTPA 1,5 – 2,0

TTPA	Bolus	Espera	% de Mudança	Repetir TIPA
< 1,5	50	0	+10	4h
1,5 – 1,75	0	0	+10	4h
1,76 – 2,5	0	0	0	Dia seguinte
2,6 – 3,0	0	0	-10	4h
3,1 – 4,0	0	30 min	-10	4h
> 4,0	0	60 min	-10	4h

IV – TTPA 4h após “bolus” e 4h após cada alteração de dose

V – TTPA diário após estabilização

Adaptado de Michelson et al.⁶

A heparina tem como principal complicação a hemorragia. No entanto, quando administrada cuidadosamente em crianças, o risco de hemorragias maiores é baixo, com frequência entre 0 e 2%.^{37, 38} Outra complicação da heparina é a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), descrita em crianças tanto no uso terapêutico como profilático da heparina, mas cuja frequência não é conhecida.³⁷ Tal fato torna obrigatória a contagem de plaquetas, pelo menos, a cada dois dias, quando a heparina for administrada.³⁹ A osteoporose é outra complicação que pode aparecer em crianças, quando a heparina for utilizada por tempo prolongado.³⁷

6.3. Tratamento com heparinas de baixo peso molecular

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) tornaram-se rapidamente os anticoagulantes de escolha em muitos pacientes pediátricos, tanto para profilaxia, como para tratamento do TEV. As vantagens potenciais das HBPM são: a menor necessidade de monitorização (importante em pacientes cujo acesso venoso é difícil ou inexistente), a menor interferência com outras drogas e com a dieta (tal como ocorre com a varfarina), o menor risco de TIH, e o provável risco reduzido de osteoporose com seu uso prolongado. Também no caso das HBPM, a dose parece ser dependente da idade. As crianças menores, em especial as com menos de 5 quilos, necessitam de doses maiores.^{37, 40} As doses iniciais preconizadas para o uso da enoxaparina e da dalteparina em crianças encontram-se na figura 3.

Figura 3 – Doses de heparinas de baixo peso molecular para crianças, ministradas a cada 12 horas

Enoxaparina (mg/kg/12h)	Tratamento	Profilaxia
Dose idade-dependente		
< 2 meses	1,5mg/kg	0,75mg/kg
> 2 meses	1,0mg/kg	0,5mg/kg
Dalteparina (UI /kg/24h)		
Todas as idades	129 ± 43 UI/kg	92 ± 52 UI/kg

Adaptado de Michelson et al.⁹

Diversos autores^{37, 39, 41} propuseram a determinação individual das doses de HBPM, utilizando a determinação do a-FXa que deveria ser mantido entre 0,5 e 1,0 UI/ml, em amostras colhidas 4 a 6 horas seguidas da injeção subcutânea da droga. As justificativas para a necessidade de monitorização das doses de HBPM em crianças foram seu crescimento e ganho de peso, que necessitaram de um novo cálculo das doses empregadas a fim de assegurar níveis ótimos de a-FXa. Inclusive, foi proposto um nomograma para controle das doses administradas para cada criança (Figura 4).^{36, 41} Punzalan et al.,

utilizando 1 mg/kg de enoxaparina a cada 12 horas, referiram ter obtido níveis terapêuticos de HBPM na maioria das crianças, mas preconizaram uma monitorização cuidadosa da atividade a-FXa do plasma no início do tratamento e ajuste da dose para obtenção de nível terapêutico, principalmente em recém-nascidos.⁴²

Figura 4 – Nomograma para ajuste da dose de heparinas de baixo peso molecular em crianças

a-FXa (UI/ml)	Suspender dose	Mudar dose	Repetir a-FXa
< 0,35	Não	+ 25%	4h após dose
0,36 – 0,49	Não	+ 10%	4h após dose
0,5 – 1,0	Não	Não	Dia seguinte → 1 sem → mensal
1,1 – 1,5	Não		Antes da Próxima dose
1,6 – 2,0	3h	- 30%	Antes da Próxima dose → 4h após
> 2,0	Até a-FXa 0,5 UI/ml	- 40%	Antes da próxima dose, se 0,50 – 1,00 UI/ml, repetir após 12h

Adaptado de Massicotte et al.⁴¹

Em crianças com câncer, tem sido recomendado o tratamento com HBPM.^{42, 43}

Nos casos tratados no HC-FMB-UNESP, devido a dificuldade com as vias de acesso, utilizamos doses fixas de enoxaparina com bons resultados e com as vantagens de diminuir o número de punções venosas e a necessidade de controles laboratoriais.

6.4. Tratamento com antivitamina K

O tratamento a longo prazo com AVK segue, de modo geral, a orientação utilizada para adultos. A medicação mais utilizada e com maior experiência em crianças é a varfarina.⁴⁴

Como os recém-nascidos têm deficiência de fatores de coagulação e de vitamina K, levando a um retardo na geração de trombina, a prescrição de AVK deve ser evitada em crianças até um mês de idade, pelo maior risco de sangramento. Nesses casos, deve-se manter o tratamento anticoagulante somente com HNF ou HBPM. A partir de um mês de idade existe uma relação inversa, dose-dependente com a idade, sendo que as crianças menores precisam de doses mais altas que as crianças maiores e adolescentes. A dose inicial é de 0,1 – 0,15mg/kg, sendo depois mantida a RNI entre 2 e 3, na maioria dos casos.

Visando facilitar o monitoramento do tratamento com AVK, foi proposto um nomograma para correção, tanto da dose inicial, como da dose de manutenção do medicamento, que se tem mostrado bastante útil (Figura 5).⁶

Figura 5 – Protocolo para tratamento de crianças com varfarina visando à manutenção da RNI entre 2 e 3

I – Dia = RNI basal 1,00 – 1,30: dose 0,20 mg/kg	
II – Dose inicial dias 2 – 3	
RNI	Ação
1,1 – 1,3	Repetir dose inicial
1,4 – 1,9	50% dose inicial
2,0 – 3,0	50% dose inicial
3,1 – 3,5	25% dose inicial
> 3,5	Suspender até RNI < 3,50 a 50% da dose
III - Correção da dose de manutenção de acordo com RNI	
1,1 – 1,3	+20% da dose
1,4 – 1,9	+10% da dose
2,0 – 3,0	Sem alteração
3,1 – 3,5	- 10% da dose
> 3,5	Suspender até RNI < 3,50 Reiniciar com dose 20% menor

Adaptado de Michelson et al.⁶

A incidência de retrombose durante o tratamento é estimada em 1,3% pacientes/ano. A complicação mais freqüente é a hemorragia, estimada em 20% para os casos considerados leves e em 1,7% pacientes/ano para os casos graves.⁴⁵

O tempo de tratamento anticoagulante depende do fator desencadeante, da extensão da trombose e da persistência de fatores de risco. Nos casos desencadeados por situação superada (por exemplo: cirurgia ou doença clínica), o tempo previsto é de três a seis meses, dependendo da gravidade do quadro e da presença de embolia pulmonar. Nos casos sem uma causa desencadeante e de associação com EP o tratamento é mantido por seis meses; nos casos em que o fator desencadeante permanece, o tratamento é mantido enquanto durar a causa.³⁶

Aproximadamente dois meses após a suspensão da anticoagulação, exceto nas crianças nas quais a TVP foi desencadeada por cateter e/ou crianças portadoras de neoplasias, devem ser realizadas pesquisas de trombofilias. Para crianças com deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, homozigóticas para fator V Leiden ou protrombina 20210, anticorpos anticardiolipina ou portadores de associação de alterações, deve-se pensar na manutenção perene de anticoagulação. Esse uso torna-se mais importante se a trombose for espontânea, associada a EP ou em se tratando de uma recidiva.

Se a trombose for em veia central cateterizada e estiver obstruída, o cateter deve ser removido após 3 a 5 dias de anticoagulação. Se o cateter estiver pérvio e ainda for necessário, pode-se realizar trombólise e manutenção do cateter juntamente com a anticoagulação. Em qualquer caso, o ideal é que a anticoagulação seja mantida por 3 meses.³⁶ No entanto, há relatos de suspensão da anticoagulação após a retirada do cateter ou da administração de dose profilática de anticoagulante após a trombólise se a manutenção do cateter ainda for necessária.

6.5. Tratamento fibrinolítico

Os ativadores do plasminogênio estimulam a fibrinólise e aceleram a dissolução do trombo, podendo ser usados nas crianças em casos graves, com risco de morte ou risco de perda de membro ou órgão.⁴⁶ A maior desvantagem no seu uso é o risco de sangramento, que é maior quando utilizado sistemicamente ao invés de localmente, e aumenta com doses maiores. Melhores resultados, com menores taxas de complicação, foram relatados quando a indicação é minuciosa e a monitorização do paciente é intensificada.⁴⁷

O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) tornou-se o agente de escolha em pacientes pediátricos por várias razões: melhor lise de coagulo *in vitro*, especificidade pela fibrina e baixa imunogenicidade.^{32, 48} No entanto, ainda não há uniformidade quanto as doses recomendadas, sendo as doses usuais de t-PA preconizadas para trombólise de cateteres venosos centrais expostas na Figura 6 e para trombólise sistêmica ou local expostas na Figura 7.⁴⁹

O uso de fibrinolíticos para TVP oclusiva de MMII, com o intuito de reduzir a incidência futura de síndrome pós-trombótica, ainda precisa ser melhor estudado.^{48, 50-52}

Figura 6 – Dose do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) para trombólise de cateter venoso central

t-PA	Dose	Cateter	Port-A-Cath®	Tempo
< 10 Kg	0,5mg/ml	1ml/lúmen	Máx 2ml	0,5-2h
> 10 Kg	1mg/ml	Máx 2ml/lúmen	Máx 2ml	0,5-2h

Adaptado de Albisetti.⁴⁹

Figura 7 – Dose média do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) para trombólise em recém-nascidos e crianças

t-PA	Bolus	Infusão
Uso sistêmico	0,2mg	0,4mg/Kg/h
Cateterismo seletivo	0,5mg	0,08mg/Kg/h

Adaptado de Albisetti.⁴⁹

6.6. Tratamento cirúrgico

Trombectomia: A trombectomia pode ser indicada para crianças, utilizando-se a mesma técnica empregada em adultos. A principal indicação seria a existência de *flegmasea cerulea*. Em crianças maiores com *flegmasea alba*, pode ser indicada quando a história for inferior a quatro dias. Nesses casos, deve-se evitar ao máximo a perda sanguínea, tendo em vista o sangramento abundante que pode ocorrer durante esta cirurgia e os problemas acarretados pela politransfusão. Deve-se também pensar na possibilidade de manter a anticoagulação perene, a fim de evitar uma recorrência da TVP com perda dos benefícios da cirurgia.

No HC-FMB-UNESP foram operadas uma criança e uma adolescente, na época com nove e dezessete anos, obtendo-se bom resultado inicial, mas com recorrência após três e treze anos, respectivamente. No segundo episódio de TVP, as pacientes foram tratadas clinicamente com anticoagulantes, ambas evoluindo tardiamente para síndrome pós-trombótica (SPT).

Interrupção ou filtro de veia cava: As indicações são as mesmas preconizadas para adultos: pacientes com TVP extensa e/ou EP com contraindicação para o uso de anticoagulantes; EP mesmo na vigência de anticoagulação adequada; trombose estendendo-se para a veia cava; e profilaticamente, em pacientes com risco muito alto de EP e contraindicação para profilaxia farmacológica.⁵³

Quando da indicação de colocar o filtro de veia cava, deve-se atentar para o calibre da veia da criança, pois os filtros comerciais têm seu uso limitado

a determinados diâmetros. Em crianças menores, caso a interrupção dessa veia seja imperativa, deve-se pensar na realização de ligadura ou plicatura cirúrgica. Em adolescentes com veia cava já bem desenvolvida, a colocação de um filtro de cava não apresenta problemas especiais. Em crianças menores, há dificuldades em conseguir-se filtros adequados. O problema do crescimento das estruturas com a idade pode ser solucionado com o uso de filtros temporários. Neste caso há recomendação da retirada do filtro tão logo a contraindicação para os anticoagulantes não mais exista.³⁶ Cahn *et al.* referiram boa evolução em 15 crianças e adolescentes, de oito a dezoito anos, nas quais um filtro de Greenfield foi colocado. Após um período de 19 meses a 16 anos, não foram verificadas embolia pulmonar, trombose de veia cava inferior, sinais significantes de SPT ou migração do filtro, concluindo os autores que o uso desse filtro em crianças era tão seguro e eficaz quanto em adultos.⁵⁴

No HC-FMB-UNESP foram colocados filtros de Greenfield em duas adolescentes que na época tinham 15 e 16 anos de idade. Ambas apresentavam TVP de membro inferior e sangramento ativo que contraindicou anticoagulação.

7. Profilaxia

Em geral, a profilaxia para TVP em crianças com cateter venoso central não é recomendada, pois não há evidências comprovando a segurança e eficácia desta conduta.

Anticoagulação profilática deve ser realizada em crianças com trombofilias hereditárias que se exponham a outro fator de risco adquirido como trauma, cirurgia, infecção grave ou presença de cateter venoso central. A dose recomendada de HBPM nesses casos é a metade da utilizada no tratamento. A profilaxia primária em crianças com trombofilia e neoplasia maligna é controversa.⁵⁵

O uso de meias de compressão elástica fabricadas sob medida e o controle de doenças associadas, como a obesidade, previne sequelas como a síndrome pós-trombótica (SPT).⁵⁶

O uso de anticoncepcionais orais combinados deve ser evitado em adolescentes com mutação do fator V Leiden, deficiência de antitrombina III e demais trombofilias.⁵⁶

Consensos atuais orientam a triagem laboratorial de trombofilias, congênitas e adquiridas, quando houver história pessoal de TVP, presença de TVP espontânea, recidiva de TVP, história familiar de TEV ou na presença de trombose venosa em sítios incomuns (veias do abdome ou MMSS).⁵⁷

8. Evolução

Baseados no Registro Canadense de Trombose Venosa, Andrew *et al.*, avaliaram 356 crianças com diagnóstico de TEV de diversos territórios, acompanhadas durante um período de duas semanas a seis anos, encontrando uma mortalidade total de 16%, sendo 2,25% dos óbitos secundários ao TEV. Houve retrombose no mesmo local ou um segundo episódio de trombose em 8,1% das crianças. Cinquenta crianças (12,4%) apresentaram sinais de SPT.⁸

O risco de recorrência do TEV parece ser maior dentre os portadores de trombofilias.⁵⁸ Níveis plasmáticos elevados de fator VIII e dímero D no diagnóstico e a persistência de níveis elevados de pelo menos um destes fatores após o tratamento anticoagulante são marcadores de má evolução clínica em crianças com trombose e sugerem manutenção do tratamento anticoagulante.³⁵ A síndrome pós-trombótica é uma complicação importante do TEV em crianças. Pelo menos um terço dos pacientes desenvolve esta síndrome e sua incidência pode chegar a 60%.^{10, 59}

Pode-se afirmar que, embora raro, o tromboembolismo venoso ocorre em crianças com uma morbimortalidade importante. É indispensável que todo médico que atenda crianças ou adolescentes, tenha o conhecimento dessa doença, pense neste diagnóstico frente a presença de sinais ou sintomas sugestivos e, pelo menos, encaminhe a criança a um especialista, o mais rápido possível, cabendo a este saber confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento.

Outro ponto importante é o conhecimento da existência de predisposição familiar para o TEV (trombofilia). A existência de história familiar de trombose justifica a pesquisa de alterações trombofílicas e deve alertar para a eventual necessidade de profilaxia em situações de risco, além de balizar a prescrição de estrógenos para adolescentes.

9. Referências Bibliográficas

1. Yang J, Paredes N, Chan AK. Antithrombotic therapy in children with venous thromboembolism. *Hamostaseologie* 2009;29(1):80-7.
2. Wise RC, Todd JK. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. *Am J Dis Child* 1973;126(6):766-9.
3. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123(3):337-46.
4. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(6):1283-312, vii.
5. David M, Manco-Johnson M, Andrew M. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism in children and adolescents. On behalf of the Subcommittee on Perinatal Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74(2):791-2.
6. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995;108(4 Suppl):506S-22S.
7. Manco-Johnson MJ. Diagnosis and management of thromboses in the perinatal period. *Semin Perinatol* 1990;14(5):393-402.
8. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-7.
9. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998;133(6):770-6.
10. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
11. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676-81.
12. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):724-8.
13. Price VE, Chan AK. Venous thrombosis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(3):411-8.
14. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1443-55.
15. Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol* 2003;10(5):369-74.
16. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163-7.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563-5.
18. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006;113(2):e12-6.
19. Maffei FHA FA, Venezian LA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Ass Med Bras* 1980;1(26):7-10.
20. Goldenberg NA. Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: a comparative analysis with respect to adult evidence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:236-44.
21. Clark DJ. Venous thromboembolism in paediatric practice. *Paediatr Anaesth* 1999;9(6):475-84.
22. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost* 1990;63(1):27-30.

23. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost* 1994;72(6):836-42.
24. Ling X, Delorme M, Berry L, et al. alpha 2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res* 1995;37(3):373-8.
25. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998-2005.
26. Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003;101(11):4273-8.
27. Nowak-Gottl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22(1):103-14.
28. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(3):271-80.
29. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):66-72.
30. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr* 1998;133(6):777-81.
31. Male C, Kuhle S, Mitchell L. Diagnosis of venous thromboembolism in children. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(4):377-90.
32. Brightwell RE, Osman IS. Iliofemoral deep vein thrombosis in childhood; developing a management protocol. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(6):667-78.
33. Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents. *Am J Dis Child* 1986;140(7):667-71.
34. Young G. Diagnosis and treatment of thrombosis in children: general principles. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):540-6.
35. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351(11):1081-8.
36. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):645S-87S.
37. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(1 Suppl):344S-70S.
38. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994;35(1):78-83.
39. Spadone D, Clark F, James E, Laster J, Hoch J, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg* 1992;15(2):306-11; discussion 11-2.
40. Massicotte MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(3):189-94.
41. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996;128(3):313-8.
42. Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, Scott CA, Gill JC. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(2):137-42.
43. Athale UH, Chan AK. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):416-26.
44. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9):3007-14.
45. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;71(3):265-9.

46. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002;88(1):157-8.
47. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(1):9-14.
48. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139(5):682-8.
49. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res* 2006;118(1):95-105.
50. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007;110(1):45-53.
51. Yamada N, Ishikura K, Ota S, et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis for proximal deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(2):204-11.
52. Augustinos P, Ouriel K. Invasive approaches to treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(9 Suppl 1):I27-34.
53. Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134(6):590-5.
54. Cahn MD, Rohrer MJ, Martella MB, Cutler BS. Long-term follow-up of Greenfield inferior vena cava filter placement in children. *J Vasc Surg* 2001;34(5):820-5.
55. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36(3-4):131-6.
56. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107(1):21-9.
57. Dietrich JE, Hertweck SP. Thrombophilias in adolescents: the past, present and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(5):470-4.
58. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97(4):858-62.
59. Manco-Johnson MJ. Postthrombotic syndrome in children. *Acta Haematol* 2006;115(3-4):207-13.

Capítulo 2

**Trombose venosa profunda dos
membros inferiores em crianças e
adolescentes tratados em um único
centro no Brasil: epidemiologia e
evolução**

Lista de figuras e tabelas

Figura 1 -	Fluxograma dos pacientes que participaram do estudo.	36
Figura 2 -	Distribuição por idade de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP	44
Figura 3 -	Fatores associados identificados no momento da confirmação diagnóstica de TVP de MMII em crianças e adolescentes atendidos no HC-FMB-UNESP	46
Figura 4 -	Distribuição do tratamento com heparinas em crianças e adolescentes com TVP de MMII no HC-FMB-UNESP	47
Figura 5 -	Discriminação dos locais de sangramento apresentados pelas crianças e adolescentes tratados com anticoagulação no HC-FMB-UNESP	49
Figura 6 -	Distribuição das idades no momento do diagnóstico de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP	51
Figura 7 -	Distribuição das condições clínicas associadas a TVP identificadas no momento do diagnóstico em crianças e adolescentes tratados no HC-FMB-UNESP	52
Figura 8 -	Origem do sangramento durante o seguimento no Ambulatório de Anticoagulação do HC-FMB-UNESP após TVP de MMII na infância e/ou adolescência	54
Figura 9 -	Alterações ao exame físico dos MMII após TVP de MMII na infância ou adolescência de pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP	57
Figura 10 -	Classificação CEAP após TVP de MMII na infância ou adolescência de pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP	57
Figura 11 -	Número de trombofilias presentes por paciente reavaliado com diagnóstico de TVP de MMII durante a infância ou adolescência no HC-FMB-UNESP	59

Figura 12 -	Trombofilias encontradas nos pacientes com diagnóstico de TVP de MMII durante a infância ou adolescência no HC-FMB-UNESP	60
Tabela 1 -	Dados demográficos de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP	45
Tabela 2 -	Dados demográficos no momento da entrevista de pacientes tratados de TVP de MMII durante a infância e adolescência no HC-FMB-UNESP	50
Tabela 3 -	Achados ecográficos dos MMII após a TVP na infância ou adolescência nos pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP	61
Tabela 4 -	Associação entre a presença de trombofilia e retrombose	62
Tabela 5 -	Associação entre o índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 e a retrombose	62
Tabela 6 -	Associação entre a presença de trombofilia e complicações da trombose venosa profunda	63
Tabela 7 -	Associação entre retrombose e eventos pós-trombóticos	63
Tabela 8 -	Associação entre o tempo inadequado de tratamento e a presença síndrome pós-trombótica	64
Tabela 9 -	Associação entre o índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)	64
Tabela 10 -	Associação entre o uso da meia elástica e a síndrome pós-trombótica (SPT)	64
Tabela 11 -	Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso profundo à ecografia e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)	65
Tabela 12 -	Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso superficial à ecografia e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)	65

Tabela 13 -	Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso profundo (SVP) à ecografia vascular e o resultado fotopletismográfico	66
Tabela 14 -	Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso superficial (SVS) à ecografia vascular com e o resultado fotopletismográfico	66
Tabela 15 -	Distribuição da TVP e EP em crianças e adolescentes nos registros internacionais e no HC-FMB-UNESP	67

Resumo

Introdução: A trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores (MMII) em crianças é rara mas pode deixar importantes sequelas. Há pouca informação sobre a epidemiologia e evolução da TVP em países em desenvolvimento. **Objetivo:** Avaliar as características e a evolução de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). **Pacientes e Método:** Cinquenta e sete crianças, com idades entre 45 dias e 18 anos, com TVP de MMII confirmada por método objetivo, foram tratadas entre os anos de 1975 e 2005. Dados demográficos e clínicos foram coletados a partir de arquivo médico e protocolos específicos. Trinta e quatro pacientes foram reavaliados, 1 a 37 anos após o episódio inicial de TVP, e foram coletados dados referentes ao tratamento, complicações e qualidade de vida. Foram realizados exames físicos dos MMII para pesquisa de síndrome pós-trombótica (SPT), ecografia vascular com Doppler dos MMII, fotopletismografia e coleta de sangue para pesquisa de trombofilias. **Resultados:** As características dos 57 pacientes foram: idade média de 12,8 anos, 58% do gênero feminino, 65% TVP no membro inferior esquerdo, 91% proximal, 16% embolia pulmonar, 16% TVP idiopática e 96,5% dos pacientes foram anticoagulados. Houve seis casos de sangramentos graves (10,5%). Nove pacientes morreram. Durante o seguimento (34 pacientes), 58% tiveram ao menos uma trombofilia diagnosticada, oito tiveram Síndrome do anticorpo antifosfolípide, cinco pacientes apresentaram retrombose e seis, embolia pulmonar. Foi diagnosticado edema em 33% dos membros, três pacientes apresentavam úlcera cicatrizada e um úlcera aberta. À ecografia vascular, todas as veias do sistema venoso profundo estavam recanalizadas, mas em 25 membros, apenas parcialmente. O refluxo no sistema venoso profundo foi detectado em 15 membros, 7 com SPT. Dor crônica no membro foi referida por 53% dos pacientes, 21 pacientes referiram uso de meia elástica, 32% dos pacientes referiram alguma restrição para realizar as atividades habituais. Um paciente aposentou-se devido a SPT. **Conclusões:** A maioria dos casos foi associada a fatores desencadeantes clínicos ou cirúrgicos. As complicações tardias da TVP foram frequentes, atingindo ao menos um terço das crianças, apesar do

tratamento clínico adequado. A frequência de trombofilias foi alta. Seria válida a realização de um registro prospectivo, brasileiro, para que possamos conhecer melhor a epidemiologia e evolução do tromboembolismo venoso em neonatos, crianças e adolescentes em nosso país.

Palavras-chave: Trombose venosa; Crianças; Adolescentes; Trombofilia; Síndrome pós-trombótica.

Abstract

Background/Aims: Lower extremity deep vein thrombosis (LEDVT) in children is rare but prone to significant complications or sequels. There is little information about epidemiology and outcome of pediatric DVT in developing countries. The aim of the study was to evaluate characteristics and outcome of children treated for DVT in our Hospital. **Patients and Methods:** Fifty seven children, range 45 days to 18 years-old, 58% female, were treated for LEDVT from 1975 to 2005. Demographic and clinical data were collected from patient's records and specific protocols. Thirty four patients were re-evaluated 1 to 37 years after the initial episode. Details of therapy, complications and quality of life were recorded. Physical examination for post thrombotic syndrome (PTS), duplex ultrasound (DU), photoplethysmography and blood collection for thrombophilia tests were performed. **Results:** Baseline prevalence were: a) pulmonary embolism (PE), 16% (n=9/57); b) idiopathic, 16% (n=9); c) left LEDVT: 65% (n=37); proximal DVT: 91% (n=52). Fifty five patients (96,5%) were anticoagulated. There were 6 major bleeding complications (11%). Nine patients died (16%). At follow-up, 58% (n=18/31) had at least one thrombophilic condition, 8 had antiphospholipid syndrome (APS). Five patients (14,7%) had rethrombosis, and 6 (17,6%) had PE. Edema occurred in 33% of the limbs, 3 patients had ulcer scar and 1 open ulcer. DU demonstrated total (n=4, 14%) or partial (n=25, 86%) recanalization. Deep vein reflux was present in 15 (52%) extremities, 7 with PTS. Chronic pain, use of elastic stockings or restriction of activities were mentioned by 18 (53%), 21 (57%) and 11 (32%) of the patients. One patient retired early because of PTS. **Conclusions:** Most cases were associated with clinical or surgical risk factors. Children attended at our hospital had extensive LEDVT with a high prevalence of thrombophilic disorders. Late complications were present in at least one third of the patients. A Brazilian nationally-based prospective study is recommended to better access DVT epidemiology and its outcome in neonates, children and adolescents in our country.

Key words: Deep vein thrombosis; Children; Adolescents; Post thrombotic syndrome; Thrombophilia.

1. Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) em crianças tem aumentado como resultado dos avanços no tratamento de doenças graves, antes fatais.¹⁻⁴ E por conseguinte, nos hospitais de assistência terciária, como é o caso do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HC-FMB-UNESP), esta situação torna-se mais evidente.

Nas últimas três décadas, tem-se atentado mais para as particularidades do tromboembolismo venoso (TEV) na infância. No princípio, sua epidemiologia, diagnóstico, tratamento e profilaxia foram extrapolados de observações realizadas em adultos. Com o passar dos anos, observou-se que a TVP na infância é uma entidade particular.⁵ Nas últimas duas décadas, registros internacionais surgiram para melhor estudar esta doença na infância e adolescência.⁶⁻¹²

Os fatores de risco do TEV incluem a tríade clássica: lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade.¹³ As lesões endoteliais podem ocorrer decorrentes de infecções graves, inflamações, cirurgias de grande porte, traumatismos, uso de medicações (como quimioterápicos) e, principalmente, pela presença de cateter intravascular. Esta última condição também está relacionada a estase venosa, bem como, a imobilidade secundária a internação, aos traumas e cirurgias. A hipercoagulabilidade está presente na desidratação, em algumas doenças sistêmicas, como nas nefropatias e gastroenteropatias perdedoras de proteínas e na presença de trombofilias congênitas (mutação do fator V, mutação do gene da protrombina, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C e S, mutação do gene da metileno-tetra-hidrofolato redutase) ou adquiridas (anticorpos antifosfolípidos, hiper-homocisteínemia). A associação de fatores de risco é muito comum em crianças.¹⁴

Os recém-nascidos e os adolescentes são as principais faixas etárias acometidas.^{2, 15} Adolescentes do sexo feminino são mais propensas a TVP devido ao fator hormonal na gestação ou no uso de estrógeno exógeno através dos anticoncepcionais.¹⁶

Com relação a confirmação diagnóstica, a ecografia vascular com Doppler colorido é o exame mais realizado, tendo boa sensibilidade e

especificidade nos casos de TVP de membros inferiores (MMII), porém sendo limitado nos casos pélvicos. Nestes casos deve-se considerar flebografia, angiogramografia ou angioressonância. O diagnóstico de embolia pulmonar é realizado por angiotomografia, cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão ou angiografia pulmonar.^{2, 17}

O tratamento pode ser realizado com heparina não-fractionada (HNF) ou com hepariana de baixo peso molecular (HBPM) seguidas ou não de varfarina.¹⁷ O tratamento trombolítico está sendo melhor estudado na última década.¹⁸⁻²⁰

As complicações agudas mais frequentes são o tromboembolismo pulmonar (TEP) e sangramentos, secundários ao tratamento anticoagulante. As complicações tardias são a recorrência e o desenvolvimento da síndrome pós-trombótica (SPT).

Pacientes que já apresentaram TVP têm mais chances de desenvolver um novo episódio de trombose, tanto no mesmo sítio da trombose anterior (retrombose), quanto em outro local ou membro (recorrência). Por isso devem ser orientados, caso se exponham a fatores de risco, para que a profilaxia seja instituída. Nos casos de pacientes portadores de alguns tipos de trombofilias, deve-se pensar na possibilidade de anticoagulação perene com o intuito de se evitar a recorrência.

SPT é o termo utilizado para descrever as alterações que podem ocorrer secundárias ao episódio de TVP nos membros, principalmente nos inferiores.²¹ Os sinais e sintomas desta síndrome vão desde dor crônica, câimbras, sensação de peso no membro, parestesias, prurido, edema, presença de varizes, alterações de coloração (atrofia branca, coroa flebectásica, hiperpigmentação) e textura da pele (lipodermatosclerose), até seu estágio mais avançado, o da úlcera venosa.²²

A SPT pode aparecer desde alguns meses até anos que seguem o diagnóstico da TVP. Em adultos, pode ser responsável por redução na qualidade de vida, faltas e afastamento do trabalho, culminando, nos casos mais graves, com a aposentadoria por invalidez. A prevenção da SPT inicia-se com o diagnóstico precoce de TVP, instituição de tratamento com níveis adequados de anticoagulação, seguida pelo uso de meia elástica por pelo menos 2 anos e, finalmente, evitando-se a retrombose.^{23, 24}

O tromboembolismo venoso em crianças é uma doença rara de grande importância clínica, pois a expectativa de vida desta população é longa e, por conseguinte, a chance de desenvolver recorrência e SPT aumenta.

A evolução tardia de crianças e adolescentes que apresentaram TVP dos MMII é pouco conhecida. Os trabalhos sobre o assunto disponíveis na literatura são escassos. Até o presente momento não temos estudos epidemiológicos nacionais sobre a TVP em crianças e adolescentes.

2. Objetivo

Este trabalho tem o objetivo de avaliar os dados epidemiológicos, fatores de risco, quadro clínico, tratamento e evolução (inicial e tardia) de crianças e adolescentes tratados de trombose venosa profunda dos membros inferiores no HC-FMB-UNESP, visando contribuir para o conhecimento desta doença, nessa faixa etária, em nosso país.

3. Pacientes e método

O delineamento deste estudo foi o do tipo coorte retrospectivo, com análise transversal no momento da análise dos prontuários, da entrevista, da realização da ecografia vascular com Doppler colorido e da fotopletismografia.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) em 14/09/1998.

3.1. Seleção dos pacientes:

A disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da FMB realiza, desde 1971, cadastro prospectivo de todos os pacientes tratados no

HC-UNESP de trombose venosa profunda de qualquer localidade. Foram extraídas deste cadastro, as fichas dos pacientes com trombose venosa de membros inferiores, com idade ao diagnóstico igual ou inferior a dezoito anos e com confirmação diagnóstica através de método objetivo (flebografia ou ecografia vascular), totalizando 57 pacientes.

Os critérios de inclusão foram: idade ao diagnóstico de TVP menor ou igual a dezoito anos, TVP de membros inferiores confirmada por método de imagem e, nos casos em que estudamos a evolução, concordância e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão foram: TVP de outra localização que não membros inferiores, idade ao diagnóstico maior que dezoito anos, TVP não confirmada por método de imagem e, para os casos em que estudamos a evolução, não concordância da assinatura do TCLE.

Dos 57 pacientes incluídos, 51 prontuários encontravam-se ativos e puderam ser analisados e 6 prontuários estavam inativos e não se teve acesso. Os dados destes seis últimos pacientes foram coletados da ficha de cadastro dos pacientes arquivada na disciplina.

Com os prontuários e as fichas em mãos realizamos coleta de dados de identificação, demográficos, dados sobre o episódio de trombose venosa (data do diagnóstico, fatores associados, diagnóstico e tratamento clínico inicial) e dados do seguimento clínico no Ambulatório de Anticoagulação.

Foi realizada busca ativa destes pacientes através de dados contidos no prontuário (telefone, endereço, nome e telefone dos pais). Na falta ou alteração destes dados, tentamos contato com serviço social, unidade básica de saúde ou hospital da cidade de origem. Se mesmo assim não conseguíssemos um contato, utilizamos a internet através do *Guia de Assinantes da Telefônica*® - (<http://www.telefonica.com.br/residencial/atendimento/guiadeassinantes>) - cruzando nome/sobrenome do paciente/familiares com a cidade onde morava.

O ano limite para inclusão dos pacientes foi 2005, por tratar-se de estudo evolutivo.

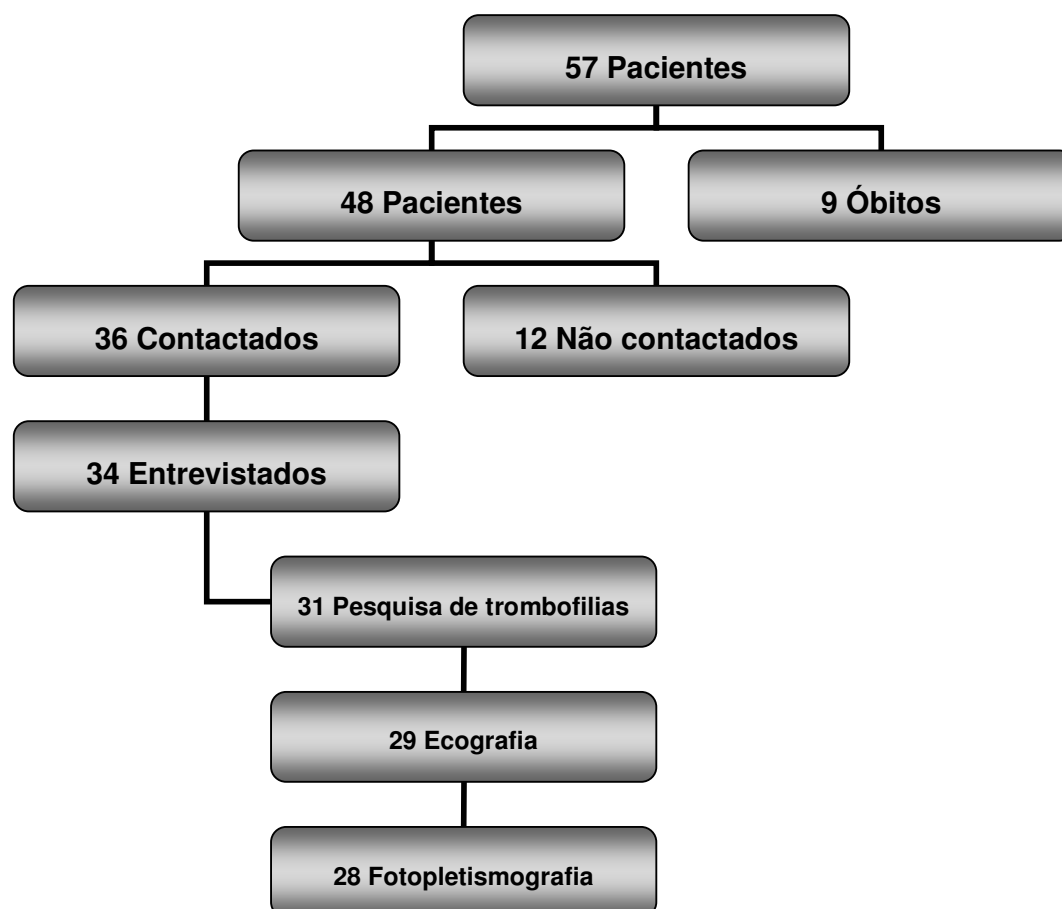
Nove pacientes faleceram após o diagnóstico da TVP. Foram localizados 36 pacientes. Trinta e quatro pacientes contactados compareceram ao Laboratório Vascular da FMB/UNESP para conhecimento do estudo. Todos

assinaram o TCLE e foram submetidos a entrevista e exame físico pela pesquisadora. Uma cópia do TCLE foi arquivada e outra ficou com o paciente.

Todos os pacientes foram orientados a retornar ao Laboratório Vascular para realização da ecografia e da fotopletismografia e a procurar o Laboratório de Anticoagulação do HC/FMB/UNESP, em data pré-determinada, para coleta de sangue para pesquisa de trombofilias. Vinte e nove pacientes compareceram para ecografia vascular com Doppler colorido, 28 para fotopletismografia e 31 para coleta de sangue.

O fluxograma dos pacientes que participaram do estudo está na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes que participaram do estudo



3.2. Variáveis analisadas

Foram extraídas dos prontuários as seguintes variáveis:

- Identificação: idade, gênero, etnia, procedência (urbana ou rural), estado civil, profissão e hábitos de vida;
- Antecedentes pessoais: antecedentes obstétricos, comorbidades, uso crônico de medicações e antecedentes de tromboembolismo;
- Diagnóstico de TVP: data, confirmação com ecografia vascular ou flebografia, membro inferior acometido e veias acometidas;
- Fatores de risco de TEV;
- Complicações agudas da trombose venosa: embolia pulmonar;
- Tratamento inicial: data de início, tratamento hospitalar ou domiciliar, medicação utilizada, dados laboratoriais de alta e do primeiro retorno ambulatorial;
- Tratamento ambulatorial: número de retornos e níveis do RNI;
- Complicações do tratamento: hemorragias e recorrência.

Durante a entrevista foram registrados em protocolo (Anexo) os seguintes dados:

- Antecedentes pessoais e familiares: tempo de seguimento após a TVP, antecedentes obstétricos, doenças e uso crônico de medicações, internações prévias;
- Antecedentes familiares de tromboembolismo venoso e trombose arterial;
- Complicações do tratamento: hemorragias;
- Dados finais do tratamento: anticoagulação suspensa ou mantida;
- Complicações tromboembólicas: recorrência/retrombose, embolia pulmonar;
- Complicações crônicas no membro acometido: dor, inchaço, escurecimento, feridas, erisipelas, internações por alterações no membro;
- Qualidade de vida: limitações, afastamento do trabalho, aposentadoria pela doença;

- Uso de meia elástica: uso atual, período de utilização, tipo de meia e tempo de utilização;

No exame físico foram avaliados os seguintes dados:

- Índice de massa corpórea (IMC),²⁵
- Volume do membro;
- Presença ou não de: edema, hiperpigmentação, dermatofibrose, varizes, úlcera aberta ou cicatrizada. Cada membro avaliado foi classificado clinicamente conforme orientação do American Venous Fórum 2004 – CEAP.²⁶

Definiu-se como:

- a) Trombose venosa profunda:
 - Proximal - acometimento de pelo menos uma das veias: cava inferior, ilíacas, femorais ou poplítea;
 - Distal - acometimento de pelo menos uma das veias: tibiais posteriores, fibulares, gastrocnêmias ou soleares.
- b) Hemorragia:
 - Leve: equimoses, nasal, gengival;
 - Moderada: urinária macroscópica, genital;
 - Grave: sistema nervoso central, retroperitoneal, derrame pericárdico ou com necessidade de transfusão de hemoderivados..
- c) Valores da razão de normatização internacional (RNI):
 - Adequado: 1,8 – 3,2;
 - Baixo: menor que 1,8;
 - Acima: maior que 3,2.
- d) Tempo adequado de tratamento anticoagulante:
 - Três meses: TVP distal com fator de risco identificado;
 - Seis meses: TVP proximal e/ou embolia pulmonar com fator de risco identificado ou primeiro episódio de TVP espontânea;
 - Perene: TVP recidivada ou paciente com trombofilia de alto risco para recorrência.
- e) Ao exame físico:
 - Volume do membro: aumentado - se maior que o sem TVP, medindo-se a circunferência da perna 10cm abaixo da crista da tíbia;

- Edema: formação de godê ou cacifo visível a compressão digital na face pré-tibial do terço inferior da perna;
- Hiperpigmentação: coloração acastanhada ou purpúrica;
- Dermatofibrose: atrofia e endurecimento da pele;
- Varizes: veias dilatadas e tortuosas;
- Úlcera de estase: úlcera no terço distal do membro inferior acompanhada por hiperpigmentação e/ou dermatofibrose e/ou varizes.

3.3. Ecografia vascular com Doppler colorido

A ecografia vascular com Doppler colorido dos membros inferiores foi realizada no Laboratório Vascular do HC/FMB/UNESP, por cirurgião vascular com Título de Especialista e Área de Atuação em Ecografia Vascular com Doppler, certificados pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Foi utilizado o equipamento da marca *General Eletrics*, modelo *Logik 7*, com transdutor linear multifrequencial de 4-7MHz e os modos B, *Color Doppler*, *Power Doppler* e *B Flow*.

O exame foi realizado com o paciente em decúbito e em posição ortostática. Primeiramente, foi realizada pesquisa de sinais de TVP pregressa e recanalização. Com o paciente em decúbito dorsal horizontal, com rotação externa do membro, discreta flexão do joelho e com a maca em proclive (20 graus), foram avaliadas as veias: ilíaca externa, femoral comum, femoral superficial, tibiais posteriores, gastrocnêmias mediais, soleares e safena magna. Posteriormente, com o paciente em decúbito lateral, foram avaliadas as veias poplítea, fibulares, gastrocnêmias laterais e safena parva. Na posição ortostática foi avaliada a competência valvular dos sistemas venosos superficial, profundo e das veias perforantes, por meio da manobra de compressão e descompressão brusca manual da panturrilha. Foram mensurados o tempo e a velocidade de pico de refluxo. Consideramos significativas para o sistema venoso superficial e profundo as velocidades de pico de refluxo maiores que 30cm/s e o tempo de refluxo para o sistema

venoso superficial maior que meio segundo e para o sistema venoso profundo maior que um segundo.²⁷

Considerou-se: *vaso de aparência normal* aquele totalmente compressível, com paredes lisas e regulares, fluxo sanguíneo preservado e sem imagens ecogênicas em seu interior; *recanalização parcial* quando havia compressibilidade parcial, irregularidades parietais e/ou presença de imagem ecogênica no interior, porém com fluxo parcial; *vaso ocluído* aquele não compressível e sem fluxo no seu interior.

3.4. Fotopletismografia

A fotopletismografia foi realizada no Laboratório Vascular do HC/FMB/UNESP, por biomédica qualificada. Foi utilizado o equipamento *Medacord PVL Enhanced*, da marca *Medasonics*.

O fotopletismógrafo é um aparelho composto por um transdutor, um amplificador e um registrador de papel termossensível. O transdutor emite uma luz, através de um diodo emissor de luz infravermelha, para os tecidos subcutâneos e um sensor fotoelétrico detecta a luz refletida no sangue dos capilares da pele.²⁸⁻³⁰ A luz infravermelha é predominantemente usada por ser relativamente bem absorvida no sangue e fracamente absorvida nos tecidos. Isso permite que mudanças no volume sanguíneo sejam observadas com razoável contraste.³¹

Para a realização da fotopletismografia, o paciente foi posicionado sentado em uma maca, com as pernas pendentes. O transdutor fotopletismográfico foi conectado à pele na região medial do terço distal da perna (região supra-maleolar).^{28, 32, 33} Posicionado o sensor, foi solicitado ao paciente que realizasse cinco movimentos de flexão e extensão do pé, deixando, após estes movimentos, o membro em posição de relaxamento. Durante esses procedimentos o aparelho registrou um traçado que, quando estabilizado, significa o término do reenchimento do leito venoso da perna. Para uma maior precisão no diagnóstico, o sensor também foi colocado abaixo

do joelho, em sua face medial, posteriormente ao trajeto da veia safena magna.³²

O tempo de reenchimento venoso (TRV) foi medido e registrado numa curva, a partir de uma linha de base. O valor do TRV é uma medida indireta do retorno venoso e da incompetência de válvulas.³¹ Foi considerado um valor de TRV normal aquele igual ou superior a 20 segundos.^{28, 32}

3.5. Pesquisa de trombofilias

A pesquisa de trombofilias foi realizada no Laboratório Fleury aos cuidados do Dr. Rendrik França Franco e da Dra. Marinez Matos. Foram utilizados os seguintes métodos:

a) Dosagem de Proteína C Funcional

Foi utilizado método amidolítico, funcional, quantitativo e automatizado, realizado no equipamento *StarEvolution*, utilizando o reagente *Stachrom Protein C*, fabricado pela *Diagnostica Stago*.

b) Resistência a Proteína C Ativada

Foi utilizado método funcional, realizado com a adição de plasma deficiente em Fator V e ativação específica do fator X pelo veneno de cobra *Crotalus viridis helleri*.

c) Dosagem de Proteína S Total

Foi utilizado método semi-automatizado, realizado por enzima-imunoensaio, no equipamento *Gênese RSP* da *Tecan*, utilizando o reagente: Kit *Asserachrom Total Protein S*, fabricado pela *Diagnostica Stago*.

d) Proteína S Livre

Foi utilizado método semi-automatizado, realizado por enzima-imunoensaio, no equipamento *Gênese RSP* da *Tecan*, utilizando o reagente: Kit *Asserachrom Free Protein S*, fabricado pela *Diagnostica Stago*.

e) Anticorpos Anticardiolipina IgG e IgM

Foi utilizado método semi-automatizado, realizado por enzima-imunoensaio, no equipamento *Gênese* da *Tecan*, utilizando o reagente: Kit *in-house*.

f) Dosagem de Antitrombina III

Foi utilizado método amidolítico, funcional, quantitativo e automatizado no equipamento *StarEvolution*, utilizando o reagente: *Stachrom ATIII*, fabricado pela *Diagnostica Stago*.

g) Anticoagulante Lúpico

Foi realizado método automatizado, no equipamento *StarEvolution*, utilizando os reagentes dos Kits:

- *STA-STACLOT DRW SCREEN*, *Diagnostica Stago*;
- *STA-STACLOT DRW CONFIRM*, *Diagnostica Stago*;
- *PTT-LA*, *Diagnostica Stago*;
- *STA-CaCl₂ 0,025M*, *Diagnostica Stago*;
- *STA CONTROL LA 1 + 2*, *Diagnostica Stago*;
- *STA-COAG CONTROL N + P*, *Diagnostica Stago*;
- *STACLOT LA*, *Diagnostica Stago*.

h) Pesquisa da Mutação Q506 do Fator V (Fator V Leiden) e G20210A do Gene da Protrombina

Foi utilizado método semi-automatizado, por reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real (multiplex), utilizando o princípio *Quenched-Fret* (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*).

i) Pesquisa da Mutação C677T do Gene da Metilenotetrahidrofolato Redutase

Foi utilizado método manual, por amplificação da região gênica de interesse por PCR, seguido por digestão com enzima de restrição *Taq I*, revelado por meio de eletroforese em gel de agarose, utilizando-se corante *GelRed*.

j) Dosagem de Homocisteína

Foi realizada análise por cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada à espectrometria de massa em tandem e quantificação pelo *software MassLynx* da *Micromass*.

3.6. Análise estatística

Foram utilizados os testes exato de Fisher e Qui-quadrado para estimar a associação entre:

- a presença de trombofilia e retrombose;
- a presença de IMC aumentado e retrombose;
- a presença de trombofilia e complicações da TVP;
- a presença de retrombose e eventos pós-trombóticos;
- o tempo inadequado de tratamento e a presença de SPT;
- a presença de IMC aumentado e SPT;
- o uso da meia elástica e SPT;
- a presença de refluxo nos sistemas venosos profundo e superficial e a SPT;
- a presença de refluxo nos sistemas venosos profundo e superficial e o resultado fotopletismográfico.

Considerou-se para efeito significativo do ponto de vista estatístico $p < 0,05$.

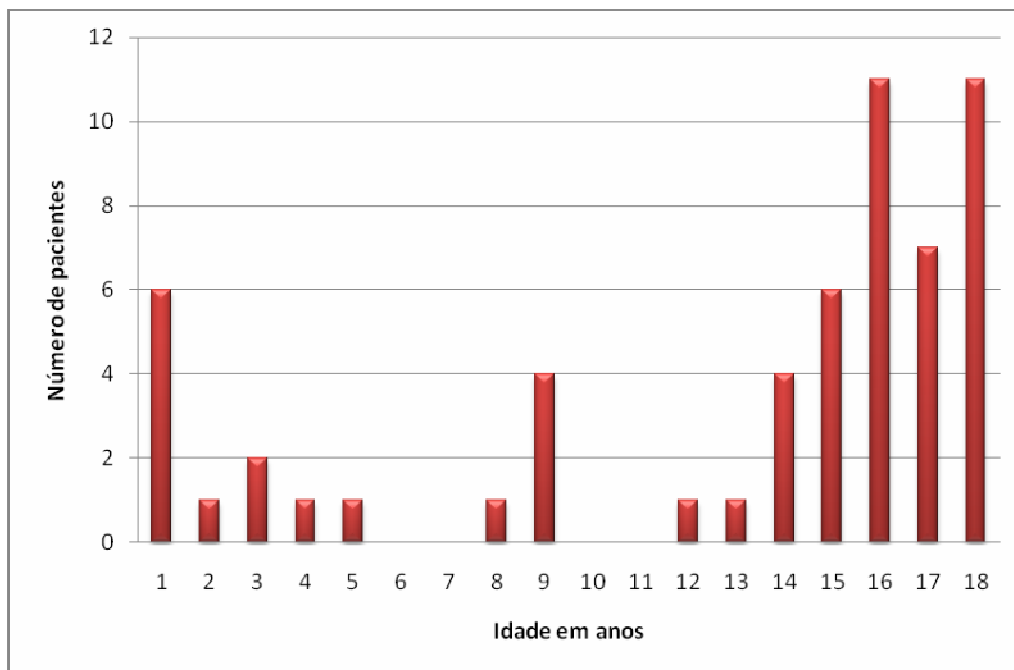
4. Resultados

4.1. Caracterização dos 57 pacientes tratados de TVP de MMII, no HC-FMB-UNESP, no período de 1971-2005

No Hospital de Clínicas da FMB/UNESP foram tratados, entre os anos de 1971 e 2005, 57 pacientes com diagnóstico confirmado de trombose venosa profunda de membros inferiores.

As idades ao diagnóstico variaram entre 45 dias a 18 anos, com média de 12,8 anos, mediana de 16 anos e pico de incidência na adolescência.

Figura 2 – Distribuição por idade de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP



Houve um predomínio do gênero feminino (57,9%), da etnia caucasiana (87,7%) e da procedência urbana (86%). Os dados demográficos destes pacientes encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP

Dados	n	%
Gênero		
<i>Masculino</i>	24	42,1
<i>Feminino</i>	33	57,9
Etnia		
<i>Caucasianos</i>	50	87,7
<i>Afrodescendentes</i>	7	12,3
Procedência		
<i>Urbana</i>	49	86
<i>Rural</i>	8	14

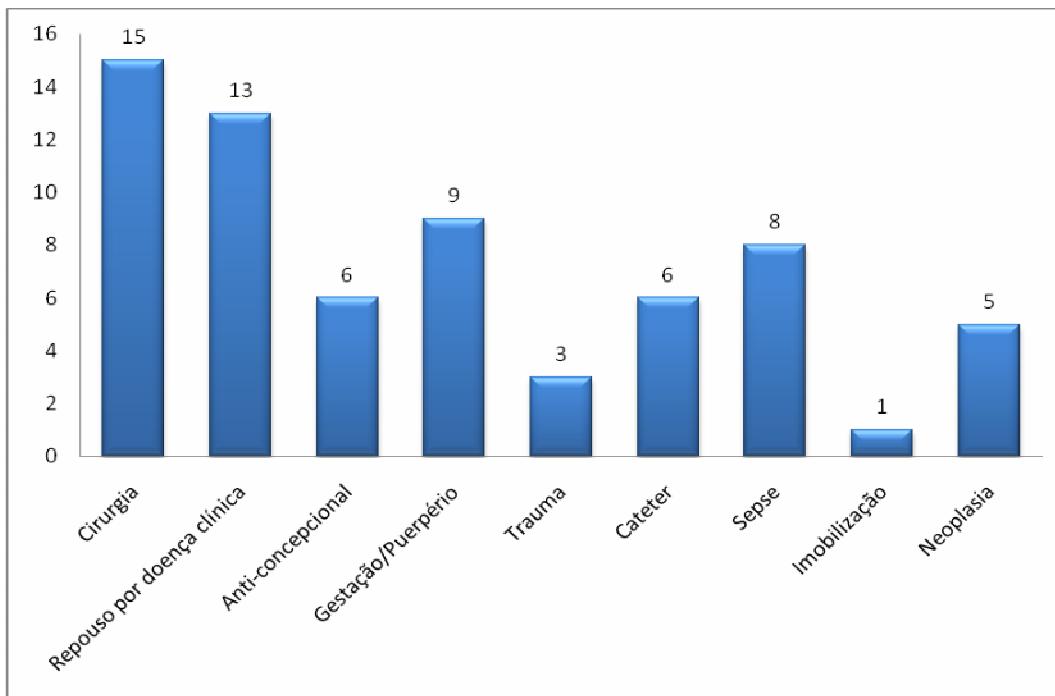
Das 33 pacientes do sexo feminino, 8 tiveram filhos e uma apresentou aborto antes do episódio de TVP estudado.

O diagnóstico de TVP foi confirmado por ecografia vascular em 37 casos (64,9%) e por flebografia em 20 (35%). O membro inferior mais acometido foi o esquerdo (37 membros – 64,9%). Observamos 3 casos de TVP bilateral (5,2%). Houve predomínio de acometimento proximal (52 casos - 91,2%).

Nove pacientes (15,8%) apresentaram sintomas clínicos de TEP e tiveram o diagnóstico confirmado por cintilografia pulmonar.

Com relação aos fatores associados, 9 pacientes (15,8%) não os apresentavam, 33 pacientes (57,9%) apresentaram um fator associado, 12 pacientes (21%) dois fatores e 3 pacientes (5,2%) três fatores associados. Os fatores associados identificados no momento da confirmação diagnóstica de TVP de MMII estão na figura 3.

Figura 3 – Fatores associados identificados no momento da confirmação diagnóstica de TVP de MMII em crianças e adolescentes atendidos no HC-FMB-UNESP



Abscissa = x = Fatores associados; Ordenada = y = Número de pacientes.

As cirurgias relacionadas ao episódio de TVP foram: apendicectomia (3), cirurgias ortopédicas (3), cesárea (3), artroscopia de joelho (2), transplante renal (1), cirurgia cardíaca (1), colectomia total (1) e curetagem uterina (1).

As doenças clínicas relacionadas ao episódio de TVP foram: pneumonia (5), diarreia (3), osteomielite (2), síndrome nefrótica (1), estafilococcia (1) e encefalite (1).

Os traumas relacionados ao episódio de TVP foram: trauma raquimedular (1), fratura de tíbia e fíbula (1) e traumatismo cranioencefálico (1).

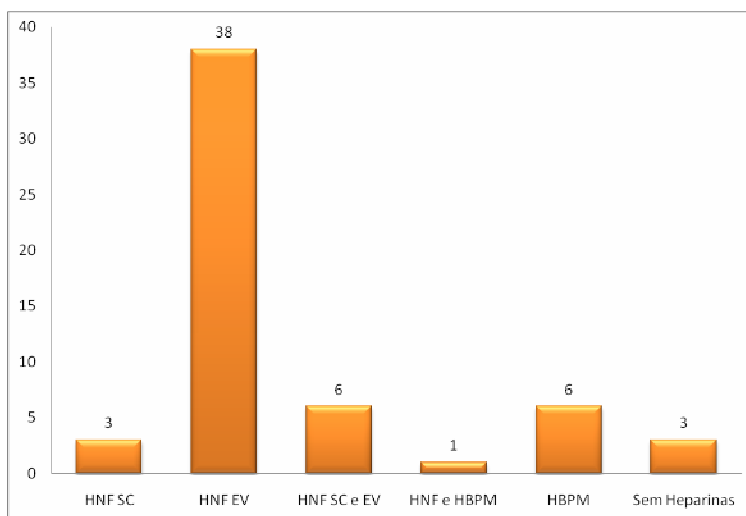
As neoplasias relacionadas ao episódio de TVP foram: craniofaringeoma (1), rabdomyossarcoma (1), hepatocarcinoma (1), melanoma (1) e tumor de seio endodérmico (1).

O tratamento inicial foi realizado com o paciente hospitalizado em 55 pacientes (96,5%). Uma paciente recebeu HBPM em domicílio e um paciente teve o diagnóstico de TVP realizado por flebografia 3 anos após os sintomas e

não foi anticoagulado. Quarenta e sete pacientes (82,4%) realizaram o tratamento com HNF, seis pacientes (10,5%) com HBPM e uma paciente (1,75%) com HNF seguida de HBPM. Três pacientes (5,2%) não receberam heparinas, o paciente que teve diagnóstico tardio, uma paciente que foi a óbito por sepse puerperal e coagulação intravascular disseminada antes de receber heparina e um paciente submetido a cirurgia pélvica de grande porte por tumor de células germinativas que fora transferido a outro serviço especializado em oncologia.

A varfarina sódica foi administrada a 50 pacientes (87,7%). Sete pacientes (12,3%) não receberam varfarina - dois pacientes foram a óbito durante a internação antes de receberem anticoagulante oral, dois pacientes foram transferidos para outro serviço (especializado em oncologia), um paciente com TVP associada a piartrite de quadril e uma paciente com TVP associada a cateter e sepse receberam HNF somente durante a internação, e um paciente teve diagnóstico tardio de TVP e não foi anticoagulado. A distribuição do tratamento com heparinas em crianças e adolescentes com TVP de MMII no HC-FMB-UNESP está na figura 4.

Figura 4 – Distribuição do tratamento com heparinas em crianças e adolescentes com TVP de MMII no HC-FMB-UNESP



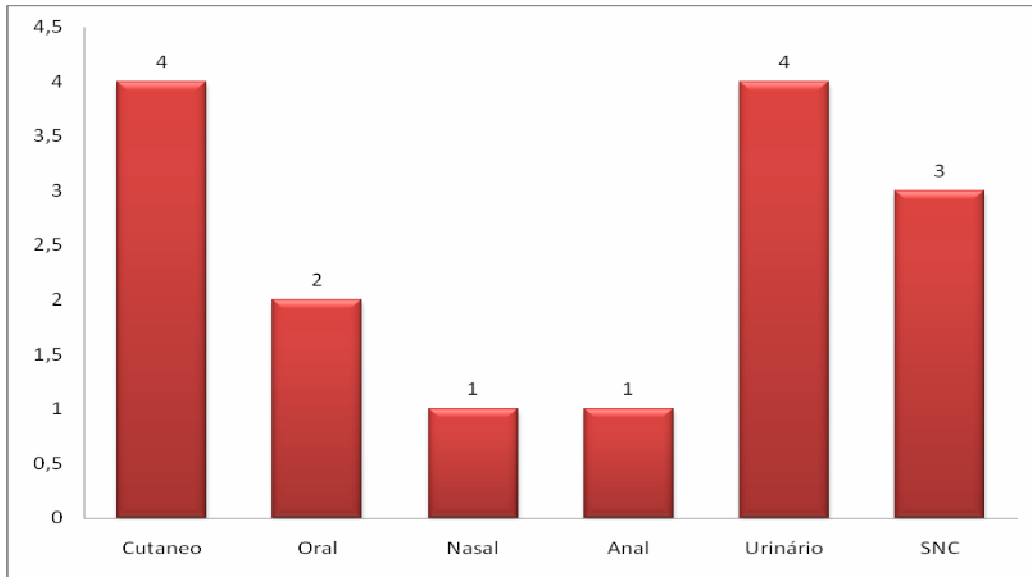
HNF SC – Heparina não fracionada subcutânea, HNF EV – Heparina não fracionada endovenosa, HNF SC e EV – Heparina não fracionada subcutânea e endovenosa, HNF e HBPM – Heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular, HBPM – heparina de baixo peso molecular. Abscissa = x = Heparinas; Ordenada = y = Número de pacientes.

A alta hospitalar ocorreu entre o quarto e o quinquagésimo sétimo dias de internação (média de 16 dias; mediana de 11 dias). Dentre os pacientes que receberam varfarina sódica, 72% receberam alta com o RNI adequado.

Obtivemos os dados do retorno no Ambulatório de Anticoagulação do HC-FMB-UNESP de trinta e oito pacientes. O primeiro retorno ambulatorial ocorreu entre o segundo e o vigésimo primeiro dias após a alta (média de 7,6 dias; mediana de 6 dias). O total de retornos ambulatoriais variou de 1 a 202 (média de 19,2 retornos; mediana de 6 dias).

Onze pacientes apresentaram sangramentos (19,3%): seis casos de sangramentos graves (10,5%), um caso de sangramento moderado (1,75%) e quatro casos de sangramentos leves (7%). Dos seis casos de sangramentos graves, quatro pacientes estavam com nível adequado de anticoagulação no momento do sangramento – uma paciente apresentava retocolite ulcerativa e necessitou realizar colectomia, outra malformação vascular vesical associada a *Klippel-Trenaunay* e necessitou realizar embolização, uma paciente puérpera apresentou sepse, seguida de coagulação intravascular disseminada e hemorragia cerebral e a outra paciente apresentou encefalite puerperal seguida de hemorragia cerebral. Como consequência dos sangramentos graves dois pacientes faleceram: a paciente com encefalite puerperal e um paciente que estava anticoagulado há um mês, sofreu queda de árvore seguido de traumatismo cranioencefálico e hematoma intraparenquimatoso. Os locais dos sangramentos apresentados pelas crianças e adolescentes tratados com anticoagulação no HC-FMB-UNESP estão na figura 5.

Figura 5 – Discriminação dos locais de sangramento apresentados pelas crianças e adolescentes tratados com anticoagulação no HC-FMB-UNESP



SNC – Sistema nervoso central. Abscissa = x = Locais de sangramento; Ordenada = y = Número de pacientes.

Houve nove óbitos (15,8%), cinco em decorrência de neoplasia maligna, dois por sepse (uma puerperal e outra abdominal) e dois, já referidos, como complicação do tratamento anticoagulante.

4.2. Caracterização dos 34 pacientes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP que compareceram para reavaliação

4.2.1. Dados demográficos

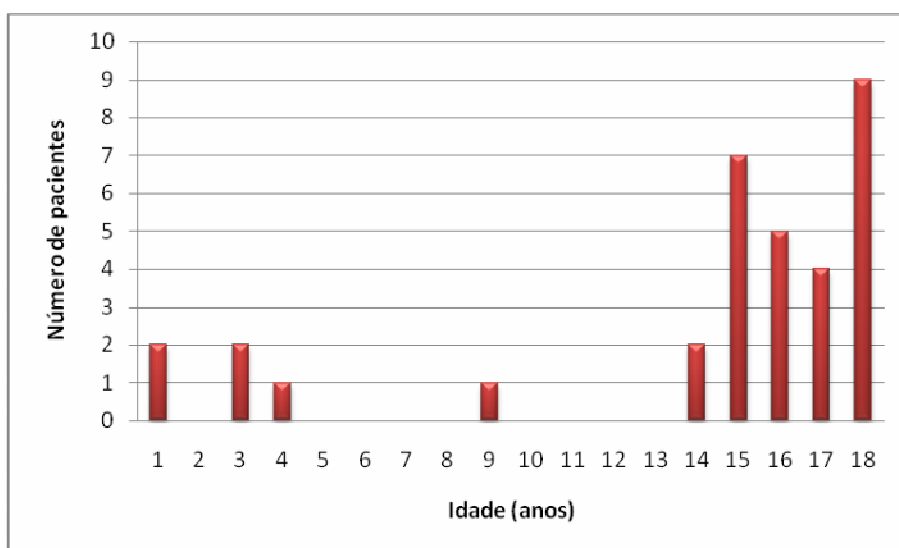
Os dados demográficos no momento da entrevista dos 34 pacientes que aceitaram retornar ao hospital para participar do estudo encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Dados demográficos no momento da entrevista de pacientes tratados de TVP de MMII durante a infância e adolescência no HC-FMB-UNESP

Dados	n	%
Gênero		
<i>Masculino</i>	11	32,3
<i>Feminino</i>	23	67,7
Etnia		
<i>Caucasianos</i>	28	82,3
<i>Afro-descendentes</i>	6	17,6
Procedência		
<i>Urbana</i>	30	88,2
<i>Rural</i>	4	11,8
Estado civil		
<i>Solteiro</i>	21	61,8
<i>Casado / Amasiado</i>	12	35,3
<i>Divorciado</i>	1	2,9
Ocupação		
<i>Estudante</i>	14	41,2
<i>Comerciante</i>	5	14,7
<i>Atividades domésticas</i>	4	11,8
<i>Escriturário</i>	3	8,8
<i>Operário</i>	3	8,8
<i>Lavrador</i>	2	5,9
<i>Manicure</i>	1	2,9
<i>Policia militar</i>	1	2,9
<i>Nenhuma</i>	1	2,9

As idades no momento do diagnóstico da TVP variaram entre 5 meses e 18 anos, com média de 13,9 anos e mediana de 16 anos. As idades no momento da entrevista variaram entre 5 e 50 anos, com média de 23,2 anos e mediana de 22,5 anos. O tempo de seguimento desde o diagnóstico TVP até a convocação para participar da pesquisa variou entre 1 e 37 anos, com média de 9,2 anos e mediana de 7,5 anos. A distribuição das idades no momento do diagnóstico de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP está na figura 6.

Figura 6 – Distribuição das idades no momento do diagnóstico de crianças e adolescentes tratados de TVP de MMII no HC-FMB-UNESP



4.2.2. Antecedentes pessoais e familiares

Das pacientes do sexo feminino, 6 tiveram filhos antes do episódio de TVP e 11 depois. Não foram relatados abortos antes do episódio de TVP e foram relatados 3 abortos após o episódio.

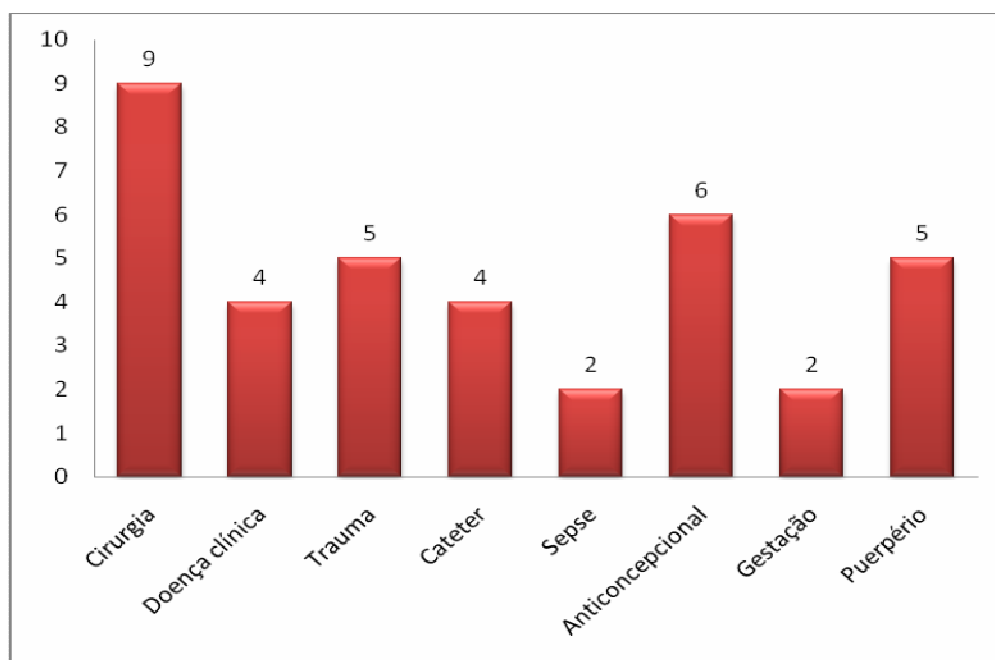
Com relação aos antecedentes familiares, seis pacientes (17,6%) tinham familiares com história de TVP, sendo dois parentes de primeiro grau e quatro demais parentescos. Nenhum paciente apresentou histórico familiar de TEP e

dois pacientes apresentaram antecedentes familiares de trombose arterial (5,9%). Dos seis pacientes com história familiar de TVP, quatro apresentaram algum tipo de trombofilia. Os dois pacientes com história familiar de trombose arterial tiveram algum tipo de trombofilia.

4.2.3. Fatores desencadeantes

Sete pacientes (20,6%) apresentaram TVP na ausência de condições clínicas associadas. Vinte e dois pacientes (64,7%) apresentaram uma condição clínica associada, quatro pacientes (11,8%) apresentaram duas condições clínicas associadas e um paciente (2,9%) apresentou três condições clínicas associadas a TVP. As condições clínicas associadas a TVP identificadas no momento do diagnóstico de TVP de MMII estão na figura 7.

Figura 7 – Distribuição das condições clínicas associadas a TVP identificadas no momento do diagnóstico em crianças e adolescentes tratados no HC-FMB-UNESP



Abcissa = x = Condições clínicas associadas; Ordenada = y = Número de pacientes.

4.2.4. Diagnóstico

O diagnóstico de TVP foi confirmado por ecografia vascular em 27 pacientes (79,4%) e por flebografia em 7 pacientes (20,6%). O lado mais acometido foi o esquerdo (22 pacientes - 64,7%) e verificamos 2 casos de TVP bilateral (5,9%). Houve um predomínio no acometimento proximal (31 pacientes - 91,2%) em relação ao distal (3 pacientes - 8,8%).

4.2.5. Tratamento

Trinta e três pacientes (97%) receberam o tratamento inicial hospitalizados. Uma paciente de quinze anos recebeu tratamento domiciliar com fraxiparina. A heparina não fracionada (HNF) foi a heparina mais utilizada (28 casos - 82,3%). A heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi utilizada em 7 casos (20,6%) – enoxaparina em 6 casos e fraxiparina em 1 caso. Quanto ao uso de anticoagulantes orais, 97% dos pacientes receberam varfarina no tratamento inicial, uma paciente gestante, recebeu HNF até o momento do parto e varfarina após.

O tempo médio de internação foi de 16,2 dias, variando entre 0 e 57 dias (mediana de 10 dias). O primeiro retorno após a alta ocorreu em média após 7,5 dias, variando entre 2 e 21 dias (mediana de 5 dias). A média do número de retornos ambulatoriais foi de 20,4, variando entre 3 e 202 retornos (mediana 7 dias). A média dos retornos com nível adequado de anticoagulação foi de 13,1 retornos, variando entre 0 e 157 retornos (mediana 4 dias). A média de retornos abaixo do nível adequado de RNI foi de 4,6 retornos, variando de 0 a 27 retornos (mediana 3 dias). A média do número de retornos acima do nível adequado de RNI foi de 2,5 retornos, variando entre 1 e 20 retornos (mediana 1 dia).

Oito pacientes (23,5%) continuam em tratamento atualmente, seis são portadores de SAAF (três apresentaram retrombose), dois tem deficiência de proteína C e S.

Três pacientes tiveram o acompanhamento ambulatorial interrompido antes do período programado (um por não aderência ao tratamento, uma perdeu o seguimento por mudar de cidade e um por sangramento).

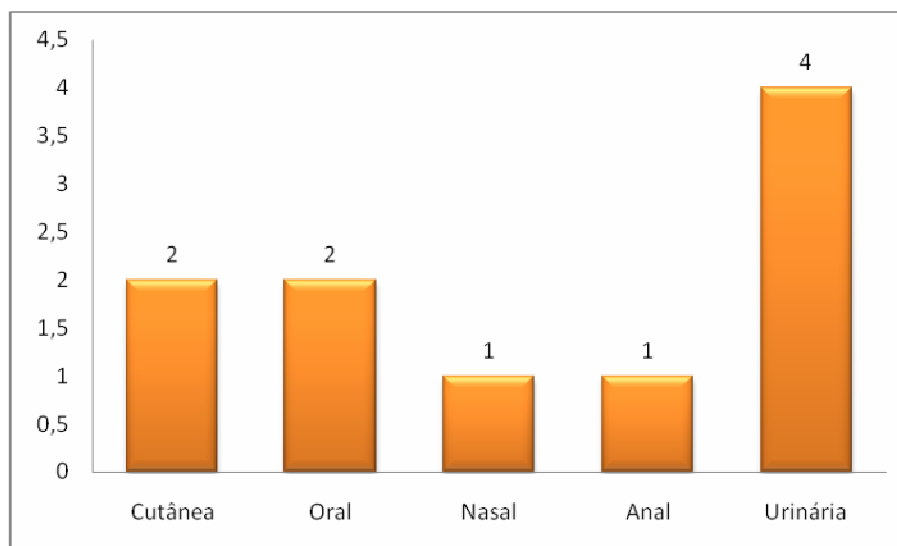
4.2.6. Complicações

a) Sangramentos

Seis pacientes (17,6%) apresentaram hemorragias, sendo grave em dois pacientes (5,9%) – os casos de retocolite ulcerativa e de malformação vascular vesical já referidos - moderado em uma paciente (2,9%) e leve em 3 pacientes (8,8%).

A figura 8 mostra a origem dos sangramentos durante o seguimento no Ambulatório de Anticoagulação do HC-FMB-UNESP.

Figura 8 – Origem do sangramento durante o seguimento no Ambulatório de Anticoagulação do HC-FMB-UNESP após TVP de MMII na infância e/ou adolescência



Abscissa = x = Locais de sangramento; Ordenada = y = Número de pacientes.

b) Embolia pulmonar

A embolia pulmonar sintomática ocorreu em seis pacientes (17,6%), em todos os casos associada a TVP e não como recorrência isolada. Destes, quatro pacientes apresentaram algum tipo de trombofilia (uma SAAF; um SAAF e hiper-homocisteinemia; uma SAAF, deficiência de proteína S e mutação do gene da MTHFR em heterozigose; e um deficiência de proteína C, S e hiper-homocisteinemia).

c) Retrombose

A retrombose ocorreu em 5 pacientes (14,7%). Destes, dois pacientes (5,9%) apresentaram também episódio isolado de TVP no membro inferior contralateral durante o seguimento e três pacientes (8,8%) apresentaram algum tipo de trombofilia. Seguem as descrições dos casos de retrombose:

Um paciente apresentou TEP no primeiro episódio de TVP e na retrombose, três anos após. Era portador de deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e hiper-homocisteinemia e foi optado por manter seu RNI entre 3-4. Uma paciente que havia sido submetida a trombectomia venosa aos 9 anos por apresentar *phlegmasea cerulea* no MIE associada a TEP, foi mantida por seis meses anticoagulada. Apresentou retrombose quatro anos após o primeiro episódio e apresentou trombose no membro inferior contralateral associada a embolia pulmonar na vigência de anticoagulação seis anos após a retrombose. Nesta paciente foi colocado filtro de veia cava inferior e mantido RNI entre 3-4 associado a ácido acetil-salicílico (AAS). Esta paciente é portadora de SAAF, deficiência de proteína S e mutação do gene da MTHFR heterozigota. Os outros três pacientes tiveram retrombose após a suspensão da anticoagulação. Uma paciente teve o primeiro episódio de TVP associado a TEP aos 18 anos em uso de anticoncepcional oral, foi anticoagulada por seis meses e apresentou retrombose oito meses após o primeiro episódio, sendo diagnosticada SAAF. Os outros dois pacientes, nos quais não foi diagnosticada trombofilia, apresentaram retrombose dois anos e treze anos após o primeiro episódio de TVP. Os cinco pacientes com retrombose, apresentaram SPT.

d) Síndrome pós-trombótica

Dor crônica nos MMII foi referida por 18 pacientes (53%). A dor foi referida como diária em 6 pacientes (17,6%), esporádica em 11 pacientes (32,3%) e rara em um paciente (2,9%). Com relação a intensidade da dor, foi referida como intensa em 3 pacientes (8,8%), moderada em 4 pacientes (11,8%) e leve em 11 pacientes (32,3%). Os três pacientes com dor intensa tinham dor diária. Dois pacientes com dor diária a referiram como moderada e um como leve.

O edema dos MMII foi relatado por 21 pacientes (61,8%). Três pacientes referiram úlceras venosas (8,8%). Destes, dois apresentavam retrombose e trombofilia e a outra paciente tem Klippel- Trenaunay.

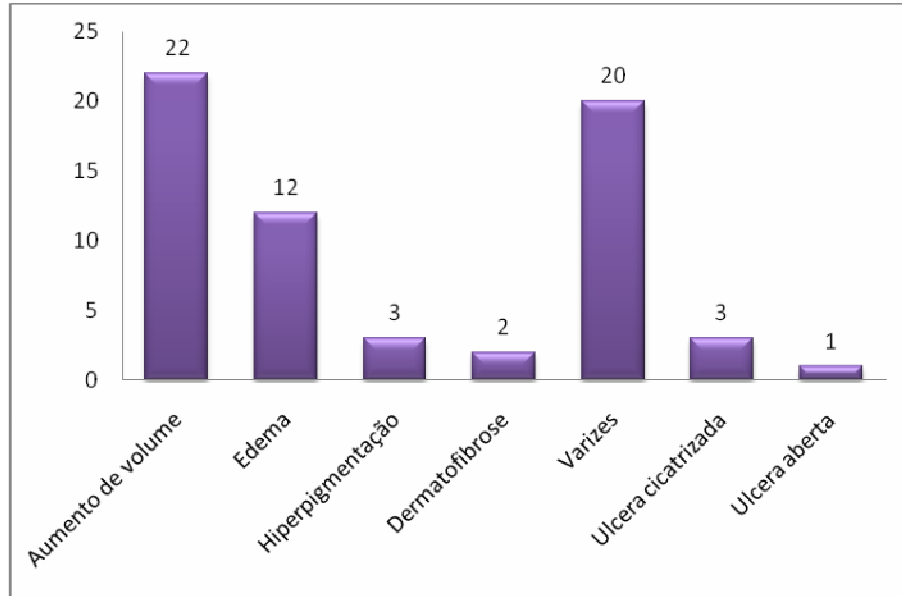
Dois pacientes foram internados por alterações nas pernas – um paciente internou quatro vezes para tratamento de erisipela e outro, uma vez para tratamento de úlcera.

4.2.7. Exame físico

Ao exame físico, a média IMC foi de 23,5 (variando de 13 a 39, mediana 25,1). Nove pacientes (26,4%) apresentaram IMC maior que 25.

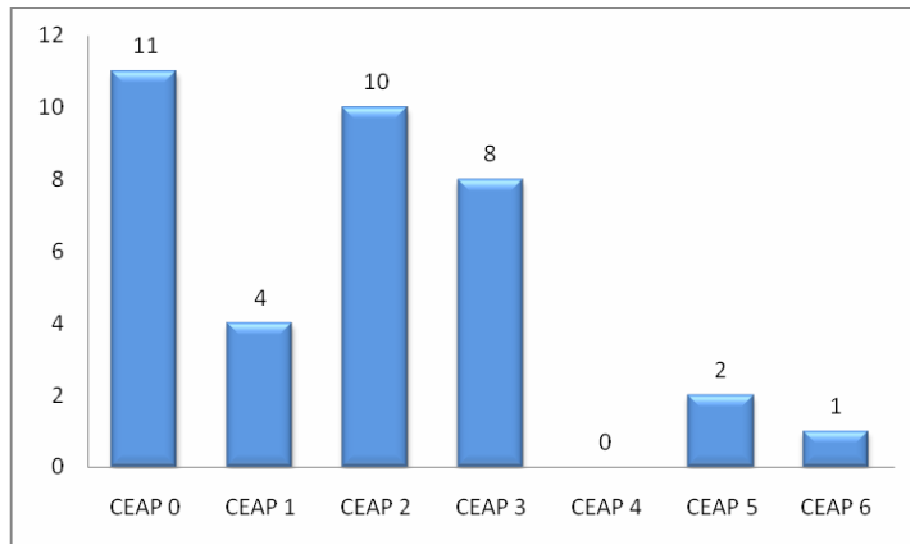
O número total de membros inferiores com trombose foi de 36. O aumento de volume foi verificado em 22 membros (61,1%). O edema estava presente em 12 membros (33,3%). A hiperpigmentação estava presente em 3 membros (8,3%) e a dermatofibrose em 2 membros (5,5%). As varizes estavam presentes em 20 membros (55,5%). Três pacientes apresentaram cicatrizes de úlcera venosa e um tinha úlcera aberta. As alterações encontradas ao exame físico dos MMII e a classificação CEAP destes membros, após a TVP na infância ou adolescência, nos pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP estão nas figuras 9 e 10.

Figura 9 – Alterações ao exame físico dos MMII após TVP de MMII na infância ou adolescência de pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP



Abscissa = x = Alterações ao exame físico; Ordenada = y = Número de pacientes.

Figura 10 – Classificação CEAP após TVP de MMII na infância ou adolescência de pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP



CEAP 0 – sem sinais de doenças venosas, CEAP 1 – telangiectasias e veias reticulares, CEAP 2 – veias varicosas, CEAP 3 – edema, CEAP 4 – alterações cutâneas secundárias a doença venosa, CEAP 5 – úlcera venosa cicatrizada, CEAP 6 – úlcera venosa aberta. Abscissa = x = CEAP; Ordenada = y = Número de pacientes.

Tendo como referência o conceito de insuficiência venosa crônica do American Venous Fórum, 11 pacientes (32,3%) apresentaram esta síndrome, cinco estavam com algum grau de sobrepeso/obesidade tendo em vista o IMC.

4.2.8. Uso da meia elástica

Com relação ao uso de meia elástica, no momento da entrevista, 7 pacientes (20,6%) relataram usá-las regularmente. Quatorze pacientes utilizaram-nas previamente mas não as utilizavam mais. Treze pacientes nunca haviam usado as meias de compressão graduada. Quando interrogados sobre os motivos que levaram ao uso irregular das meias, obtivemos as seguintes justificativas: intolerância (10 casos), falta de orientação médica (2 casos) e alergia (1 caso). Dos 21 pacientes que utilizaram as meias elásticas em algum período do tratamento, doze (57,1%) referiram melhora da dor nas pernas com o seu uso. O número médio de dias/semana com a meia elástica foi de 6,1 dias, variando de 3 a 7 dias. E a quantidade média de horas/dia com a meia foi de 10,4 horas, variando entre 10 e 14 horas. Quanto ao tipo de meia elástica utilizado, 10 pacientes utilizam três quartos, 10 pacientes utilizaram meia calça e 1 utilizou meia sete oitavos. Quanto a compressão da meia elástica, 14 utilizaram média compressão, 5 pacientes alta compressão e 2 pacientes extra-alta compressão.

4.2.9. Qualidade de vida

A quase totalidade dos pacientes (32 pacientes - 94,1%) considera-se apta para realizar suas atividades diárias após a TVP. Porém onze pacientes (32,3%) consideram ter alguma restrição após a TVP. Destes, sete pacientes apresentaram sinais objetivos de SPT, dois referiram dor diária, um dor esporádica e um referiu presença de edema.

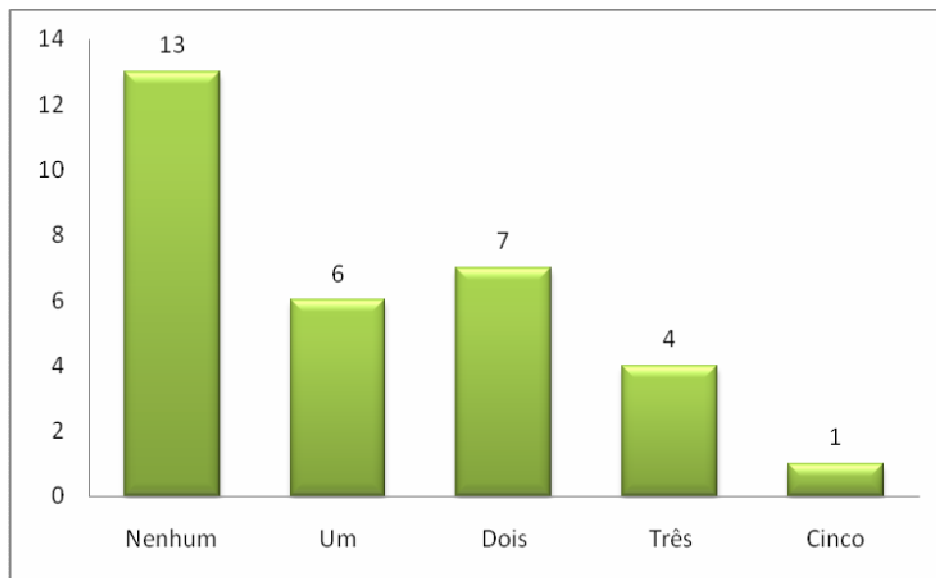
Três pacientes necessitaram de afastamento do trabalho relacionado a TVP por algum período durante o seguimento: dois por internações

relacionadas a infecção ou úlcera de perna e uma por dor. Um paciente aposentou-se por invalidez.

4.2.10. Pesquisa de trombofilias

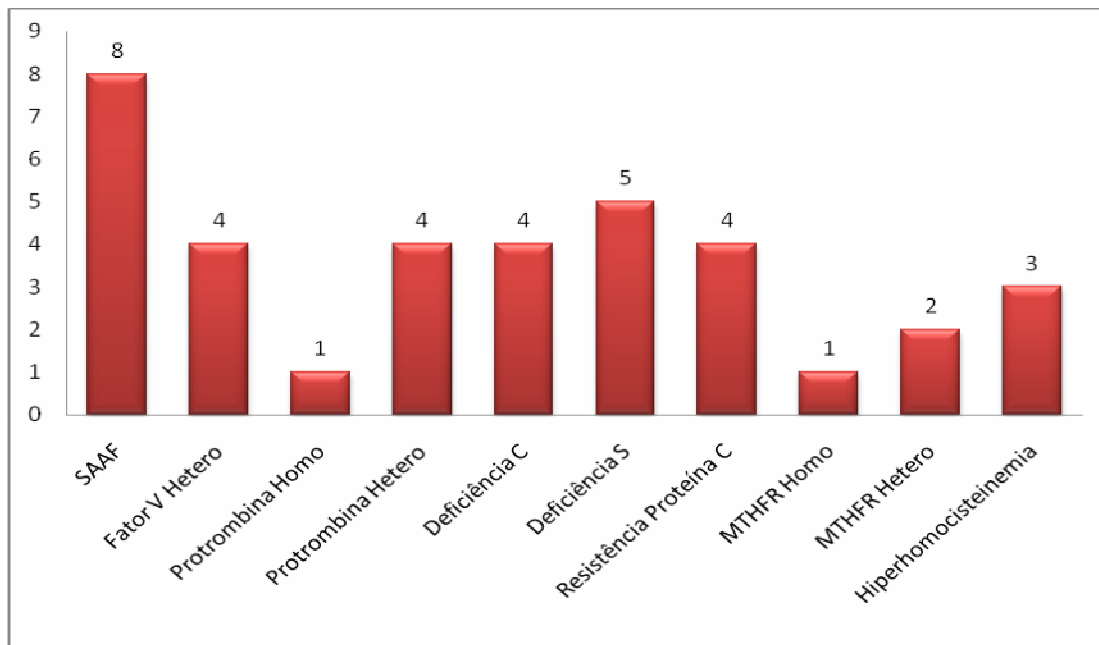
Compareceram ao Laboratório de Anticoagulação do HC-FMB-UNESP, para coleta de sangue para pesquisa de trombofilias, 31 pacientes. Em 18 pacientes (58%) foi diagnosticada ao menos uma alteração. As figuras 11 e 12 estratificam estas alterações.

Figura 11 – Número de trombofilias presentes por paciente reavaliado com diagnóstico de TVP de MMII durante a infância ou adolescência no HC-FMB-UNESP



Abcissa = x = Número de trombofilias por paciente; Ordenada = y = Número de pacientes.

Figura 12 – Trombofilias encontradas nos pacientes com diagnóstico de TVP de MMII durante a infância ou adolescência no HC-FMB-UNESP



SAAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípide, Fator V Hetero – Fator V Leiden Heterozigoto, Protrombina Homo – homozigoto para mutação do gene da protrombina, Protrombina Hetero – heterozigoto para mutação do gene da protrombina, Deficiência C – deficiência de proteína C, Deficiência S – deficiência de proteína S, MTHFR Homo – homozigoto para mutação do gene da metileno-tetra-hidro-folato redutase, MTHFR Hetero – heterozigoto para mutação do gene da metileno-tetra-hidro-folato redutase. Abscissa = x = Trombofilias; Ordenada = y = Número de pacientes.

4.2.11. Ecografia vascular

A ecografia vascular com Doppler foi realizada em 29 pacientes. Os achados ecográficos dos MMII após a TVP na infância ou adolescência, nos pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 – Achados ecográficos dos MMII após a TVP na infância ou adolescência nos pacientes acompanhados no HC-FMB-UNESP

Dados	n	%
<i>Sistema venoso profundo</i>		
Aparência normal	4	13,8
Oclusão	0	0
Recanalização parcial	25	86,2
Refluxo	15	51,7
<i>Veias perforantes</i>		
Refluxo	2	6,9
<i>Sistema venoso superficial</i>		
VSM		
Aparência normal	24	82,7
Oclusão	0	0
Recanalização parcial	5	17,2
Refluxo	3	10,3
VSP		
Aparência normal	26	89,6
Oclusão	2	6,9
Recanalização parcial	1	3,4
Refluxo	4	13,8

VSM – veia safena magna, VSP – veia safena parva

4.2.12. Fotopletismografia

A Pletismografia foi realizada em 28 pacientes, sendo considerada normal em 22 membros (78,5%) e alterada em seis (21,4%).

4.2.13. Associações estatísticas

As associações de fatores que poderiam influenciar no aparecimento da re-trombose estão nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Associação entre a presença de trombofilia e retrombose

	Trombofilia		p ⁽¹⁾
	Não (13)	Sim (18)	
Retrombose	15,4% (2)	16,7% (3)	1,000

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

Tabela 5: Associação entre o índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 e retrombose

	IMC		p ⁽¹⁾
	<25 (25)	>25 (9)	
Retrombose	8%	33,3%	0,102

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, IMC – índice de massa corpórea

As associações de fatores que poderiam influenciar no aparecimento da SPT estão nas tabelas 6 a 12.

Tabela 6 - Associação entre a presença de trombofilia e complicações da trombose venosa profunda

	Trombofilia		P
	Presença (n=18)	Ausência (n=13)	
TEP (%)	22,2	15,3	1,000 ⁽¹⁾
Retrombose (%)	16,6	15,3	1,000 ⁽¹⁾
Úlcera (%)	11,1	7,6	1,000 ⁽¹⁾
SPT CEAP (%)	33,3	38,4	0,931 ⁽²⁾
SPT dor (%)	56,0	69,2	0,462 ⁽¹⁾
SPT edema (%)	84,6	76,9	0,589 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, ⁽²⁾ Teste de Qui-quadrado, SPT – síndrome pós-trombótica

Tabela 7 - Associação entre retrombose e eventos pós-trombóticos

	Retrombose		p ⁽¹⁾
	Não	Sim	
Refluxo SVP	50% (24)	75% (4)	0,600
Refluxo SVS	44,4% (27)	75% (4)	0,333
SPT CEAP	20,7% (29)	100% (5)	0,002*
SPT dor	44,8% (29)	100% (5)	0,046*
SPT edema	52,2 (29)	100% (5)	0,132
Úlcera	0% (29)	60% (5)	0,002*

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, SVP – sistema venoso profundo, SVS – sistema venoso superficial, SPT – síndrome pós-trombótica

Tabela 8 – Associação entre o tempo inadequado de tratamento e a presença síndrome pós-trombótica

	Tempo adequado		P ⁽¹⁾
	Não (3)	Sim (23)	
SPT CEAP	33,3%	26,1%	1,00
SPT dor	100%	43,5%	0,220
SPT edema	100%	47,8%	0,225

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, SPT – síndrome pós-trombótica

Tabela 9 - Associação entre o índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)

	IMC		p ⁽¹⁾
	<25 (25)	>25 (9)	
SPT CEAP	24%	55,6%	0,111
SPT dor	40%	88,9%	0,019*
SPT edema	52%	88,9%	0,107

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher, IMC – índice de massa corpórea, SPT – síndrome pós-trombótica

Tabela 10 – Associação entre o uso da meia elástica e a síndrome pós-trombótica (SPT)

	Meia elástica		P
	Não (12)	Sim (22)	
SPT CEAP	33,3%	33,8%	1,00 ⁽¹⁾
SPT dor	41,7%	59,1%	0,331 ⁽²⁾
SPT edema	41,7%	72,7%	0,075 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

⁽²⁾ Teste do Qui-quadrado

Tabela 11 – Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso profundo à ecografia e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)

	Refluxo SVP		P
	Ausente (14)	Presente (15)	
SPT CEAP	21,4%	46,7%	0,245 ⁽¹⁾
SPT dor	42,9%	66,7%	0,198 ⁽²⁾
SPT edema	35,7%	93,3%	0,002 ⁽¹⁾ *

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

⁽²⁾ Teste do Qui-quadrado

Tabela 12 – Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso superficial à ecografia e a presença de síndrome pós-trombótica (SPT)

	Refluxo SVS		p ⁽¹⁾
	Ausente (23)	Presente (6)	
SPT CEAP	26,1%	66,7%	0,143
SPT dor	52,2%	66,7%	0,663
SPT edema	60,9%	83,3%	0,633

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

A associação entre a presença de refluxo nos sistemas venosos superficial e profundo e o resultado fotopletismográfico estão ilustradas nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso profundo (SVP) à ecografia vascular e o resultado fotopletismográfico

	Refluxo no SVP		p ⁽¹⁾
	Presente (15)	Ausente (13)	
Fotopletismografia alterada	26,4%	15,4%	0,655

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

Tabela 14 - Associação entre a presença de refluxo no sistema venoso superficial (SVS) à ecografia vascular com e o resultado fotopletismográfico

	Refluxo no SVS		p ⁽¹⁾
	Presente (6)	Ausente (22)	
Fotopletismografia alterada	66,7%	9,1%	0,01*

⁽¹⁾ Teste exato de Fisher

5. Discussão

Durante 34 anos foram diagnosticados mais de dois mil casos de TVP de MMII, confirmados por exame de imagem, no HC-FMB-UNESP, dos quais 57 em crianças e adolescentes, mostrando a raridade da doença. Na literatura a maior casuística em um único centro é do grupo inglês com 160 casos de TEV, porém apenas 101 de MMII.⁶

Não encontramos nenhum trabalho estudando especificamente a TVP de MMII com confirmação diagnóstica nesta faixa etária, cuja epidemiologia, fatores de risco e evolução diferem de outros territórios venosos. Os trabalhos publicados analisam conjuntamente as tromboes venosas nos diversos territórios. Desta maneira, fica difícil correlacionar nossos dados aos da literatura.

Chalmers publicou em 2006 uma análise comparativa dos registros canadense, holandês e inglês, fazendo uma revisão sobre a epidemiologia do TEV em neonatos e crianças.⁶ Acrescentamos nossos dados a esta análise e construímos a tabela 15.

Tabela 15 – Distribuição da TVP e EP em crianças e adolescentes nos registros internacionais e no HC-FMB-UNESP

Local da TVP	Canadense	Inglês	Holandês	HC-UNESP
MMSS	47 (34%)	48 (30%)	5 (14%)	-
MMII	68 (50%)	95 (59%)	21 (60%)	48 (84,2%)
TEP	8 (6%)	5 (3%)	4 (11%)	-
MMSS + TEP	3 (2%)	6 (4%)	2 (6%)	-
MMII + TEP	11 (8%)	6 (4%)	3 (9%)	9 (15,8%)
Total	137	160	35	57

TVP – trombose venosa profunda; MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores; TEP – tromboembolismo pulmonar.

Adaptado de Chalmers, EA.⁶

Em nossos casos as idades ao diagnóstico variaram entre 45 dias e 18 anos, com média de 12,8 anos e pico de incidência na adolescência. Em revisão sistemática de TEV em diversos territórios, as idades no momento do diagnóstico variaram entre 3 meses e 18 anos, com média de 13 anos e também com pico de incidência na adolescência.³⁴

O predomínio do gênero feminino, especialmente na adolescência, foi também observado por outros autores e pode ser explicado pela associação com fatores desencadeantes como o uso de anticoncepcionais e gestação/puerpério nesta faixa etária.^{17, 35}

A etnia caucasiana parece ser a predominante na região estudada o que talvez justifique o maior número de casos desta etnia entre os nossos pacientes.

O membro inferior esquerdo foi o mais acometido pela TVP, o que também foi observado em adultos.³⁶

O predomínio do acometimento proximal em nossos casos talvez seja explicado por se tratarem de pacientes sintomáticos, podendo as trombozes menos extensas das veias distais terem passado despercebidas pelos não especialistas. Os três pacientes com acometimento distal em nossa casuística tiveram sintomas exuberantes e evoluíram para SPT.

A embolia pulmonar sintomática foi confirmada em 15,8% dos casos. Os registros internacionais mostraram um número inferior de casos de EP conforme mostra a tabela 1. Todavia, outros autores, também considerando o TEV nos diversos territórios, encontraram incidência de TEP de até 28%.²

Encontramos em nossa casuística a presença de fator desencadeante identificado em 84,2% dos casos. Wise *et al.* estudaram 28 casos de TVP de MMII na infância, nem todos confirmados por método objetivo, ocorridos entre 1952 e 1972, verificaram que infecção, trauma e imobilização foram os fatores de risco mais importantes.³⁷ David e Andrew, em 1993, publicaram uma revisão sistemática de artigos em inglês e francês publicados entre 1975 e 1991 totalizando 308 crianças com TVP de MMII, MMSS e/ou EP. Destas, 98% apresentaram pelo menos um fator de risco identificado e em 26% estava associada a cateter venoso.³⁴ Talvez, o menor número de casos de TVP associados a cateter em nossa casuística (10,5%), esteja relacionado a inclusão apenas de casos de TVP de MMII, e geralmente, deve-se preferir o

acesso venoso nos MMSS.¹¹ Apesar de encontrarmos na literatura internacional um predomínio na associação do TEV com leucemias e linfomas³⁸, em nossa casuística não houve casos de TVP associadas a neoplasias hematológicas. Este achado possivelmente se deve ao fato de o HC-FMB-UNESP não ser referência em oncologia pediátrica.

Dos sete pacientes reavaliados na fase evolutiva do estudo em que não foram encontrados fatores clínicos desencadeantes, seis apresentavam algum tipo de trombofilia, evidenciando a importância de se pesquisar trombofilias nestes casos.

Três de seis pacientes que apresentaram TVP de MMII em uso de anticoncepcional oral apresentavam história familiar de TEV. Isto justifica a prévia investigação de história familiar de TEV antes da administração de estrógenos exógenos para adolescentes, conforme sugerem Caprini *et al.*³⁹

O diagnóstico de TVP em nossa amostra foi confirmado por ecografia em 65% dos casos. Desde 1994, quando foi instalado o primeiro aparelho de ecografia vascular no Laboratório Vascular no HC-FMB-UNESP, não houve mais necessidade de realizar flebografia para confirmar o diagnóstico de TVP de MMII, com a grande vantagem de ser um método não invasivo com sensibilidade e especificidade semelhantes a flebografia. Esta substituição do método diagnóstico é também referida em outros registros de TEV na infância e adolescência.^{7, 10, 11}

A maioria dos nossos pacientes foi tratada HNF (84,2%). No entanto a preferência pela HBPM tem sido sugerida por alguns autores pela maior facilidade na forma de administração.⁴⁰⁻⁴³ A maior utilização da HNF em nossos casos deu-se devido a grande parte dos pacientes terem sido tratados antes da comercialização das HBPM e pelo custo elevado desta medicação em hospitais públicos.

Verificamos dois casos de sangramentos graves associados a distúrbio de anticoagulação (3,5%), número acima da literatura em que varia entre 0 e 2%.^{44, 45} Streif *et al.* analisaram prospectivamente 319 pacientes pediátricos e observaram sangramento maior em 2 crianças (0,6%).⁴⁶ Uma possível explicação para esta diferença entre o número de casos de sangramentos em nossa casuística e na literatura pode ser devido ao grande número de TVP associado a cateter nestes casos, cujo tratamento dá-se por um tempo menor.

Por outro lado, estes nossos dois casos apresentaram outros fatores associados ao distúrbio de coagulação que podem ter contribuído com o sangramento (trauma e encefalite).

Houve 9 óbitos (15,8%), dois (3,5%) como complicação do tratamento anticoagulante, cinco em decorrência de neoplasia maligna e dois secundários a sepse. Como não temos dados de necropsia destes pacientes, não podemos afirmar que não houve evento tromboembólico final associado ao óbito. Na literatura, a mortalidade varia entre 16 e 23% após 2-3 anos de seguimento, sendo a *causa mortis* associada ao TEV em 2,2 a 4,2%.^{11, 12, 47}

Tivemos a oportunidade de reavaliar 34 pacientes com tempo de seguimento entre 1 a 37 anos (média de 9,2 e mediana de 7,5 anos). Não existe na literatura trabalho com tão longo tempo de seguimento.

História familiar de TVP foi relatada por seis destes 34 pacientes (17,6%), número maior que o relatado na literatura. *Van Ommen* et al. em trabalho realizado num único centro na Holanda, estudaram 100 casos de TEV em crianças, incluindo sistema nervoso central (SNC), MMSS e MMII, e relataram história familiar positiva para TEV em 8% dos casos.⁴⁸ O menor número de casos nesta publicação internacional talvez seja devido a inclusão de TVP de MMSS relacionadas ao trauma por cateterismo venoso.

A recorrência ocorreu em 5 pacientes (14,7%) tratados no HC-UNESP: os cinco apresentaram trombose ipsilateral (retrombose); dois destes pacientes apresentaram também trombose no membro contralateral. Em adultos a incidência cumulativa de recorrência da TVP em MMII foi de 11% após 1 ano, 19,6% após três anos, 29,1% após cinco anos e 39,9% após 10 anos de seguimento. Em crianças, a recorrência variou entre 8,1 a 21% em até sete anos de seguimento, porém incluindo TEV de outros territórios além dos MMII.¹²

Colhemos provas de trombofilias de 31 pacientes. Encontramos algum tipo de trombofilia em 58% dos pacientes e em 38,7% estavam presentes associações. Em populações pediátricas com TEV, a presença de trombofilias varia de 10 a 59%⁴⁹⁻⁵⁵ e as associações estão presentes em 3 a 21%.^{48-50, 53, 55} A trombofilia mais prevalente em nossa amostra (25,8%) foi a presença de anticorpos antifosfolípides (AAF), fato também referido na literatura.^{56, 57} Como em adultos, estudos em crianças sugerem que os AAF estão associados com

risco aumentado de recorrência de TEV. Na época em que foram diagnosticados os primeiros casos de TVP na infância em nosso serviço, a pesquisa de AAF não era realizada. Neste período, de cinco pacientes em que o diagnóstico não fora realizado, dois apresentaram retrombose, sendo então mantidos anticoagulados. Numa fase posterior, em que a pesquisa de AAF começou a ser realizada rotineiramente, quatro pacientes tiveram este diagnóstico e foram mantidos anticoagulados, como propõem a literatura^{58, 59} não apresentando recorrência.

A análise da presença de trombofilias genéticas na TVP de MMII em crianças é difícil pois, conforme descrito previamente, os trabalhos presentes na literatura não separam os tipos de TEV. Assim, temos num mesmo grupo de pacientes as trombooses de veia renal, de seio venoso, de MMII e de MMSS. No entanto, observamos uma prevalência maior de mutação do gene da protrombina e das deficiências de proteínas C e S nos pacientes do HC-UNESP com relação ao restante da literatura.⁴⁸

Com relação à maior probabilidade de retrombose entre os pacientes portadores de trombofilias, não encontramos em nossa amostra associação estatisticamente significativa entre a presença de trombofilia e a presença de retrombose, TEP, úlcera ou SPT. No entanto a associação entre trombofilias e retrombose é bem estabelecida em adultos.^{60, 61} O fato de quatro pacientes com AAF terem sido mantidos anticoagulados pode ter influenciado no número de recorrências observado.

Dos 5 pacientes que apresentaram retrombose, uma tinha SAAF; uma tinha SAAF associada a deficiência de proteína S e mutação do gene da MTHFR em heterozigose e um tinha deficiência de proteínas C, S e hiperhomocisteinemia. Um risco aumentado de recorrência foi encontrado em neonatos e crianças que apresentavam duas ou mais trombofilias quando comparadas com uma ou nenhuma, com probabilidade cumulativa de recorrência em dois anos de aproximadamente 20%, 10% e 0% respectivamente.⁶² Nowak-Göttl *et al.* encontraram risco relativo de recorrência de TEV 10,6 vezes maior para crianças e adolescentes com associações de trombofilias em relação aos não trombofílicos e 2,7 vezes maior para os portadores de um único tipo de trombofilia. A deficiência de proteína C e o fator V de Leiden em heterozigose foram associados ao aumento em 4 vezes no

risco de recorrência do TEV, enquanto o fator V de Leiden em homozigose foi associado ao aumento de 6 vezes.⁵³ Nenhum caso de retrombose em nossa amostra estava associada ao fator V de Leiden. É importante lembrar que neste estudo internacional TEV de outros territórios que não MMII foram incluídos.

Cinco pacientes em nossa amostra apresentaram mutação do gene da protrombina (1 em homozigose e 4 em heterozigose). Nenhum caso estava associado a recorrência. O risco de recorrência do TEV em homozigotos ou heterozigotos para a mutação do gene da protrombina não está bem estabelecida na literatura. Enquanto uma meta-análise não encontrou associação entre esta mutação em heterozigose e o risco aumentado de recorrência,⁶³ outra sugere um risco aumentado de 1,4 vezes.⁶⁴ Young *et al.* verificaram que a mutação do gene da protrombina em crianças está mais associado a trombozes arteriais e a trombozes no sistema nervoso central.⁶⁵

Nenhum estudo estabeleceu o risco de recorrência do TEV em crianças associado a hiper-homocisteíнемia.¹³ No entanto, em adultos, pode aumentar em 3 vezes a chance de desenvolver o primeiro episódio de TEV,⁶⁶ e em 2 a 3 vezes a chance de recorrência.⁶⁷ Encontramos 3 casos de hiper-homocisteíнемia em nossa amostra, um em paciente com retrombose, porém associado a deficiência de proteínas C e S.

Não tivemos a oportunidade de dosar os fatores VIII e o dímero-D em nossa amostra. No entanto, a persistência de fator VIII e dímero-D aumentados estão associados a recorrência em adultos⁶⁸⁻⁷⁰ e a recorrência e a SPT em crianças.⁷¹

Analisamos a dor como um sintoma constituinte da SPT. Encontramos associação estatisticamente significativa entre a presença de retrombose e o IMC aumentado e a dor referida. Embora a classificação sugerida pelo American Venous Fórum (CEAP) não leve em conta os sintomas, mas apenas sinais clínicos em sua classificação, Villalta considera importantes para o diagnóstico da SPT os sintomas relatados pelos pacientes como dor, câimbras, sensação de peso, parestesias e prurido nos MMII.⁷²

A dor crônica nos MMII foi referida por 53% dos pacientes. O edema dos MMII foi relatado por 61,8% dos pacientes, porém confirmado por exame físico em 33,3%. Este achado pode estar relacionado com o fato de o maior

número de exames físicos ter sido realizado no período matutino, o que pode ter subestimado a presença de edema, uma vez que o edema venoso tem seu clímax no final do dia. Isto nos levou a avaliar o edema referido como componente da SPT (SPT edema). Não encontramos associação significativa entre a presença de edema e trombofilia, retrombose, tempo inadequado de tratamento, IMC aumentado e uso da meia elástica.

O IMC variou entre 13 a 39 (média de 23,5 e mediana de 25,1). Encontramos IMC maior que 25 em 26,4% dos pacientes. Observamos associação estatisticamente significativa entre o IMC maior que 25 e a presença de dor no membro acometido pela TVP, um sintoma inicial de SPT. Não encontramos associação entre o IMC aumentado com presença sinais objetivos de SPT (CEAP) ou com retrombose. A associação entre o IMC aumentado e a SPT foi observada em adultos.⁷³ Em crianças não há estudos relacionando o IMC aumentado com a SPT, sendo sugeridos por Manco-Johnson em artigo de revisão sobre o assunto.⁷⁴

Houve associação estatisticamente significativa entre a SPT detectada objetiva e subjetivamente e a retrombose. Esta associação foi também descrita em adultos.⁷⁵⁻⁷⁷

O uso da meia elástica foi relatado por 21 pacientes (58,8%), porém apenas 7 (20,6%) ainda as usavam no momento da entrevista. A maioria dos pacientes que usou a meia elástica referiu melhora dos sintomas com seu uso. Não encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o uso da meia-elástica e o não desenvolvimento da SPT, desde suas formas leves até as mais graves. No entanto há uma dificuldade para se avaliar a eficácia do uso da meia, uma vez que a maioria dos pacientes não utilizou a meia elástica de acordo com as recomendações atuais.²³ Deve-se lembrar da dificuldade de se conseguir no mercado meias elásticas de tamanhos reduzidos para crianças, devendo estas serem feitas sob medida e trocadas conforme o crescimento. Vários autores observaram em adultos, redução de até 50% no risco de desenvolver SPT com o uso correto da meia elástica.⁷⁸⁻⁸⁰

Tentamos avaliar a interferência da TVP dos MMII na infância e adolescência na qualidade de vida dos pacientes, levando em conta a interferência nas atividades diárias e suas restrições. Apesar de 94,1% dos pacientes considerarem-se aptos a realizar suas atividades diárias, 32,3%

consideraram ter alguma restrição após a TVP. A principal queixa foi a de permanecer longos períodos em ortostatismo.

Dois pacientes foram internados para tratamento de erisipela ou úlcera dos MMII, três pacientes permaneceram um período afastados de suas atividades laborais e um paciente aposentou-se por invalidez. Isto evidencia o impacto sócio-econômico da TVP na infância e adolescência.

A ecografia vascular com Doppler evidenciou sinais de recanalização parcial em 86,2%, presença de refluxo no SVP em 51,7%, presença de refluxo no SVS em 24,1% dos pacientes. Dos 34 pacientes que retornaram para reavaliação, apenas 3 apresentaram TVP distal e destes um apresentou sinais objetivos de SPT, dois referiram edema vespertino e os três queixaram-se de dor crônica, indicando a importância clínico-evolutiva da TVP nesta localização. Entretanto, como a amostra é muito pequena não encontramos associação estatisticamente significativa entre o local da TVP (proximal ou distal) e a presença da SPT. Asbeutah *et al* publicaram em 2004 estudo prospectivo de 51 adultos (102 membros) 5 anos após o episódio de TVP tratado com HBPM e varfarina. Encontraram recanalização ou veias normais em 96% dos membros acometidos e refluxo em 36%. A recanalização completa foi maior nos pacientes com TVP distal e pacientes com TVP proximal apresentaram SPT mais severa.⁸¹

Não encontramos em nossa amostra associação significativa entre a presença de SPT ou dor no membro inferior pós TVP e a presença de refluxo na ecografia vascular, tanto no sistema venoso profundo quanto no superficial. No entanto, encontramos associação entre a presença de refluxo nos dois sistemas e o edema referido pelo paciente. Kahn *et al.* não encontraram associação entre a presença de refluxo venoso e o desenvolvimento da SPT.⁸²

Labropoulos *et al.* em 2009 publicaram estudo prospectivo comparando a evolução da insuficiência venosa crônica (IVC) em 3 grupos de pacientes: assintomáticos, com varizes primárias e com varizes secundárias. Concluíram que a progressão da IVC é mais rápida em pacientes com varizes secundárias e que os fatores de mau prognóstico são: combinação de refluxo e obstrução, recidiva da TVP e envolvimento de múltiplas veias (femoral comum, superficial e poplítea).⁸³ Em nosso estudo, o número de veias acometidas não foi associado a presença da SPT. Posteriormente estes autores publicaram

avaliação ecográfica prospectiva de 77 membros após TVP de MMII proximal em adultos e concluíram que o fator preditivo mais importante para o desenvolvimento da SPT é a recorrência,⁸⁴ fato também observado neste nosso estudo no qual a retrombose foi fator preditivo para SPT, presença de dor crônica e úlcera.

A fotopleletismografia foi realizada em 28 membros, sendo considerada normal em 78,5% e alterada em 21,4%. Realizamos este exame com o intuito de avaliar as alterações funcionais das válvulas venosas após a TVP, na tentativa de buscar associação entre o resultado fotopleletismográfico e ecográfico. No entanto, esta associação foi encontrada somente nos pacientes com refluxo no SVS. Não podendo, portanto, ser considerado um bom método para avaliação de pacientes tratados de TVP.

Nossos dados chamam atenção para a existência da TVP de MMII em crianças e adolescentes em nosso meio, apesar de ser uma doença rara. É importante que os pediatras, em especial os que trabalham com terapia intensiva, fiquem atentos quanto a possibilidade desta doença nesta faixa etária, para que o diagnóstico e tratamento sejam instituídos o mais breve possível, reduzindo o aparecimento de complicações.

6. Conclusões

1. Nossos dados chamam atenção para a existência da TVP de MMII em crianças e adolescentes em nosso meio, apesar de ser uma doença rara.
2. A maior parte dos casos foi associada a fatores desencadeantes cirúrgicos ou clínicos; e na adolescência, associados ao uso de anticoncepcionais, gestação e puerpério.
3. A maioria dos casos diagnosticados foi de TVP proximal.
4. Pelo menos um terço das crianças que tiveram TVP em MMII evoluiu para insuficiência venosa crônica, o que repercute na qualidade de vida destes pacientes.
5. A maioria das crianças, quando usou a meia elástica, o fez por um tempo insuficiente, o que pode ter contribuído para a alta prevalência da SPT.
6. A prevalência de trombofilia foi alta, em especial nos pacientes sem condição clínica associada, justificando sua pesquisa pelo menos nestes casos.
7. Os casos mais graves, associados a retrombose e embolia pulmonar, foram dos pacientes com SAAF e associação de deficiências de proteínas C e S, justificando que estas trombofilias devam ser investigadas para se determinar a duração do tratamento anticoagulante.

Nosso trabalho indica que seria válida a realização de um registro prospectivo, brasileiro, para que possamos conhecer melhor a epidemiologia e evolução do tromboembolismo venoso em neonatos, crianças e adolescentes em nosso país.

7. Referências Bibliográficas

1. Gerotziafas GT. Risk factors for venous thromboembolism in children. *Int Angiol* 2004;23(3):195-205.
2. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1443-55.
3. Donnelly KM. Venous thromboembolic disease in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(3):213-7.
4. Price VE, Chan AK. Venous thrombosis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(3):411-8.
5. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):724-8.
6. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006;118(1):3-12.
7. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-7.
8. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
9. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(3):F163-7.
10. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676-81.
11. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998;133(6):770-6.
12. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
13. Goldenberg NA. Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: a comparative analysis with respect to adult evidence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:236-44.
14. Manco-Johnson MJ. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78(1):710-4.
15. Tuckuviene R, Johnsen SP, Helgestad J, Ingerslev J, Kristensen SR. [Venous thromboembolism in children]. *Ugeskr Laeger* 2008;170(43):3424-9.
16. Dietrich JE, Hertweck SP. Thrombophilias in adolescents: the past, present and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(5):470-4.
17. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006;113(2):e12-6.
18. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(1):9-14.
19. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007;110(1):45-53.

20. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res* 2006;118(1):95-105.
21. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009;49(2):498-501.
22. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. Int Angiol* 1999;18(2):83-102.
23. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
24. Kahn SR, Shbaklo H, Shapiro S, et al. Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome (the SOX Trial and Bio-SOX biomarker substudy): a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:21.
25. Tzamaloukas AH, Murata GH, Hoffman RM, et al. Classification of the degree of obesity by body mass index or by deviation from ideal weight. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(5):340-8.
26. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1248-52.
27. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg* 2003;38(4):793-8.
28. Evangelista SSM. Pletismografia no estudo das doenças venosas. In: Maffei FHA LS, Yoshida WB, Rollo HA, ed. *Doenças Vasculares Periféricas*. 3 ed. Rio de Janeiro; 2002.
29. Gerlock A, Giyanani, VL., Krebs, C. Applications of noninvasive vascular techniques. In. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1988:181-205.
30. Kempczinski RY, *JST Practical Noninvasive Vascular Diagnosis*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987.
31. Nectoux Filho JC, SS.; Paglioti, SA.; Souza, GG.; Pereira, AH. *Ultra-sonografia Vascular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
32. Evangelista SSM, Fonseca, FP. Fotopletismografia no terço superior da perna no estudo de pacientes com varizes tronculares dos MMII: uma nova técnica. *Cir Vasc Angiol* 1996;12:77-80.
33. Evangelista S, Fonseca, FP. O valor da fotopletismografia no pré e pós-operatório das varizes tronculares primárias dos MMII. *Cir Vasc Angiol* 1996;12:59-62.
34. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123(3):337-46.
35. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4):563-5.
36. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000;31(5):895-900.
37. Wise RC, Todd JK. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. *Am J Dis Child* 1973;126(6):766-9.
38. Athale UH, Chan AK. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):416-26.
39. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):I4-8.

40. Nowak-Gottl U, Bidlingmaier C, Krumpel A, Gottl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol* 2008;153(6):1120-7.
41. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107(1):21-9.
42. Jilma B, Kamath S, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *Bmj* 2003;326(7380):93-6.
43. Massicotte MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(3):189-94.
44. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:358-74.
45. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(1 Suppl):344S-70S.
46. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9):3007-14.
47. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(3):159-64.
48. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003;1(12):2516-22.
49. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):66-72.
50. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S97-104.
51. Junker R, Koch HG, Auberger K, Munchow N, Ehrenforth S, Nowak-Gottl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(10):2568-72.
52. Kosch A, Junker R, Kurnik K, et al. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thromb Res* 2000;99(6):531-7.
53. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97(4):858-62.
54. Schobess R, Junker R, Auberger K, Munchow N, Burdach S, Nowak-Gottl U. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis--evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S105-8.
55. Lawson SE, Butler D, Enayat MS, Williams MD. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single centre. *Arch Dis Child* 1999;81(2):176-8.
56. Manco-Johnson MJ, Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1995;48(4):240-3.
57. Male C, Lechner K, Eichinger S, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999;134(2):199-205.
58. Montes de Oca MA, Babron MC, Bletty O, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a French collaborative study. *Arch Dis Child* 1991;66(6):713-7.

59. Berkun Y, Padeh S, Barash J, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):850-5.
60. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(6):742-8.
61. van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157(19):2227-32.
62. Nowak-Gottl U, Kotthoff S, Hagemeyer E, et al. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease. a prospective study. *Thromb Res* 2001;103(2):93-101.
63. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999;81(5):684-9.
64. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(7):729-36.
65. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost* 2003;1(5):958-62.
66. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158(19):2101-6.
67. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345(8954):882-5.
68. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87(1):7-12.
69. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-9.
70. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *Jama* 2003;290(8):1071-4.
71. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351(11):1081-8.
72. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):884-8.
73. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2003;89(2):305-9.
74. Manco-Johnson MJ. Postthrombotic syndrome in children. *Acta Haematol* 2006;115(3-4):207-13.
75. Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent Deep Vein Thrombosis: Long-Term Incidence and Natural History. *Ann Surg*.
76. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006;134(4):357-65.
77. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):41-8.

78. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaides AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006;96(4):441-5.
79. Partsch H, Flour M, Smith PC. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol* 2008;27(3):193-219.
80. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145(3):286-95.
81. Asbeutah AM, Riha AZ, Cameron JD, McGrath BP. Five-year outcome study of deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1184-9.
82. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):907-8.
83. Labropoulos N, Gasparis AP, Pefanis D, Leon LR, Jr., Tassiopoulos AK. Secondary chronic venous disease progresses faster than primary. *J Vasc Surg* 2009;49(3):704-10.
84. Labropoulos N, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Prospective evaluation of the clinical deterioration in post-thrombotic limbs. *J Vasc Surg* 2009;50(4):826-30.

Anexo

Anexo – Protocolo de Atendimento

Evolução tardia de crianças e adolescentes tratados de trombose venosa profunda no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Ficha número:

1. Identificação

Nome:

(V01) RG:

(V02) Gênero: **1**- Masculino () **2**- Feminino ()

Data de nascimento: (V03) Dia..... (V04) Mês..... (V05) Ano.....

(V06) Etnia:

1-Caucasiano ()

2-Afrodescendente ()

3-Asiático ()

4- Outra ()

(V07) Procedência atual: Zona: **1**-Urbana () **2**-Rural ()

Na época do 1º episódio de TVP: Zona: Urbana () Rural ()

(V08) Estado civil:

1-Solteiro () **3**-Viúvo () **5**-Outros ()

2-Casado () **4**-Amasiado ()

Mora com:

(V09) Ocupação:

1-Aposentado () **4**-Escriturário() **7** - Estudante ()

2-Lavrador () **5** -Operário () **8** – Comerciante ()

3-Atividades domésticas() **6** -Motorista () **9** - Outras ().....

Ocupações desde o 1º episódio:

(V10) Trabalha a maior parte do tempo: **1** -em pé ()

2 -sentado ()

3 –andando ()

Endereço atual:

Telefone de contato:

2. Antecedentes Pessoais

Tempo de seguimento – Data da entrevista: (V11) Dia.....(V12) Mês..... (V13) Ano.....

(V14) Número de gravidezes antes da TVP :

(V15) Número de gravidezes depois da TVP:

(V16) Número de abortos antes:

(V17) Número de abortos depois:

Outras doenças antes da TVP

Outras doenças depois da TVP:

(V18) Toma algum remédio continuamente?

0-Não () 3-Corticóide() 6- Anticonvulsivante ()

1-Anti-hipertensivo() 4-Antitiroidianos () 7- Outros:()

2-Hipoglicemiante () 5- AVK ()

(V19) Número de internações para tratamento clínico ou cirúrgico: _____

(V20) Familiares com TVP: ()

(V21) Familiares com EP: ()

(V22) Familiares com Trombose arterial: ()

0-Não 3-mãe

1-irmão 4-avós

2-pai 5-outros

3. Episódio de TVP: nº

(V23) Fatores de risco:

0-Não identificado () 5-Trauma ()

1-Cirurgia () 6-Reposição Hormonal ()

2-Repouso por doença clínica() 7-Puerpério ()

3-Anticoncepcional () 8-Cateter venoso ()

4-Gravidez () 9- Outro:.....()

4. Diagnóstico da TVP

(V24) Dia: (V25) Mês (V26) Ano

(V27) Mapeamento duplex: 0-Não () 1-Sim ()

(V28) Flebografia: 0-Não () 1-Sim ()

(V29) **1**-Bilateral () **2**- Direito () **3**- Esquerdo ()

(V30) Nível: **1-Distal**: () **2-Proximal**: ()

(V31) Veias acometidas:

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 6 - tibiais posteriores () |
| 2 - ilíaca () | 7 - fibulares () |
| 3 - fem. comum () | 8 - musculares () |
| 4 - fem.superficial () | 9 - VSM () |
| 5 - poplítea () | 10 – VSP () |

5. Tratamento Inicial

(V32) Dia (V33) Mês (V34) Ano

(V35) Internado: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V36) Tratamento com heparina: **0**-Não () **1**-SC () **2**-EV ()

(V37) HBPM **0**-Não () **1**-Sim () qual:

(V38) AVK: **0**-Não () **1**- Marevan () **2**- Coumadin () **3**- Outros:()

(V39) RNI da alta:

- 1**- Adequado (entre 1,8 e 3,2) ()
- 2**- < 1,8 ()
- 3**- > 3,2 ()

(V40) Dia de tratamento no momento da alta:

(V41) 1º retorno: (dias após alta)

(V42) Complicações: **0**-Não () **1**-Sim () qual:

Outras observações:

6. Tratamento no Ambulatório de Anticoagulação

(V43) Nº de tratamentos: (V44) Nº total de retornos:

(V45) Nº retornos com nível adequado (RNI 1,8 – 3,2): (%)

(V46) Nº retornos abaixo do nível: (%) (V47) abaixo de 1,5 (%)

(V48) Nº retornos acima do nível:(%) (V49) acima de 5,0 (%)

7. Complicações do tratamento:**(V50) Hemorragia:**

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 0 -Ausente/ Não () | 5 -Anal () |
| 1 -Cutânea () | 6 -Urinária () |
| 2 -Oral () | 7 -Ferimentos () |
| 3 -Nasal () | 8 -Outros () |
| 4 -Gástrica () | |

(V51) Número de episódios:**(V52)** Com nível adequado: **0**-Não () **1**-Sim () Nível:**(V53)** Intensidade:

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1 -pequena () | 3 -grave () |
| 2 -moderada () | 4 -óbito () |

(V54) Tomou sangue: **0**-Não () **1**-Sim ()**(V55)** Motivo conhecido: **0**-Não () **1**-Sim () Qual:**Outras:****(V56) Continua em tratamento atualmente?** **0**-Não () **1**-Sim ()

Por que?

(V57) Tratamento completo: **0**-Não () **1**-Sim ()Data do término: **(V58)** Dia **(V59)** Mês..... **(V60)** Ano**(V61)** Tempo adequado: **0**-Não () **1**-Sim ()**(V62)** Motivos da suspensão:

- 1**-Não aderência ao tratamento ()
- 2**-Complicações ()
- 3**-Difícil controle dos níveis adequados ()
- 4**-Outra () Qual:

8. Complicações da TVP**(V63) Retrombose:** **0**-Não () **1**-Sim ()**(V64)** Durante tratamento: **0**-Não () **1**-Sim ()**(V65)** Quantas vezes? Datas:**(V66)** Com nível adequado: **0**-Não () **1**-Sim () Qual:**(V67)** Motivo: **1**-Não conhecido () **2**-Conhecido () Qual:**(V68) Embolia Pulmonar:** **0**-Não () **1**-Sim () **2**-Não sabe ()

9. Complicações Crônicas

(V69) Dor:

0-Não () **2**-Diário ()

1-Esporádico () **3**-Raro ()

(V70) Intensidade: **1**-Leve () **2**-Moderada () **3**- Intensa ()

Tipo da dor:

(V71) Inchaço:

0-Não () **2**-Diário ()

1-Esporádico () **3**-Raro ()

(V72) A perna ficou escura? **0**-Não () **1**-Sim ()

(V73) Teve úlcera (ferida) na perna? **0**-Não () **1**-Sim ()

(V74) Quantas vezes abriu:

(V75) Maior tempo de cicatrização:

1- Até 6 meses () **3**- > 1 ano ()

2- até 1 ano () **4**- não cicatriza ()

(V76) Quantas vezes teve erisipela/celulite?

(V77) Quantas vezes ficou internado pelas alterações na perna?.....

10. Qualidade de Vida

(V78) Leva vida normalmente após a TVP: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V79) Trabalha normalmente: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V80) Quantas vezes ficou afastado do trabalho por algum período:

Motivo:

Tempo:

(V81) Aposentou-se por causa da trombose ou complicações: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V82) Tem limitações: **0**-Não () **1**-Sim () Quais?.....

11. Uso de Meia Elástica

(V83) Usa atualmente: **0**-Não () **1**-Sim () Por quê?

(V84) Já usou: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V85) Motivo de não usar a meia

1-alergia ()

2-intolerância ()

3-condições financeiras ()

4-outra ()

(V86) Uso:

1-regular ()

2-esporádico()

3-raro ()

(V87) Quantas dias/semana:.....

(V88) Horas/dia:.....

(V89) Tipo de meia:

1-baixa compressão ()

2-média compressão ()

3-alta compressão ()

4-extra alta compressão ()

(V90) Tipo:

1- $\frac{3}{4}$ ()

2- $\frac{7}{8}$ ()

3-meia calça ()

4-Outra ()

(V91) Com uso da meia, houve melhora dos sintomas: **0-Não** () **1-Sim** ()

Tolerância da meia elástica:

Observações:

12. Trombofilia: (V92)

0-Não ()

1-SAAF ()

2-Fator V Leiden hetero () **3-Fator V Leiden Homo** ()

4-Protrombina hetero () **5-Protrombina homo** ()

6-Deficiencia Prot. C ()

7-Deficiencia Prot. S ()

8- Resistência a Ptot. C ()

9- Deficiência de AT III ()

10-MTHFR hetero () **11- MTHFR homo** ()

12- Hiper-homocisteinemia ()

13. Exame físico especial

Peso **Altura** (V93) **IMC**

Membro esquerdo

(V94) Aumento do volume do membro: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V95) Edema: **0**-Não () **1**-Sim () Intensidade: 1 – 4+

(V96) Hiperpigmentação:

0-Não ()

1-Localizada()

2-Extensa ()

(V97) Dermatofibrose: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V98) Varizes:

0-Não () **2**- Moderadas ()

1- Leves () **3**-Intensas ()

(V99) Úlcera cicatricial: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V100) Úlcera aberta: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V101) CEAP:

Membro direito

(V102) Aumento do volume do membro: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V103) Edema: **0**-Não () **1**-Sim () Intensidade: 1 – 4+

(V104) Hiperpigmentação:

0-Não ()

1-Localizada()

2-Extensa ()

(V105) Dermatofibrose: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V106) Varizes:

0-Não () **2**- Moderadas ()

1- Leves () **3**-Intensas ()

(V107) Úlcera cicatricial: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V108) Úlcera aberta: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V109) CEAP:

14. Mapeamento Duplex

1. Sistema venoso profundo:

(V110) P rvio: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V111) Locais de oclusão: **0**-Não ()

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem.superficial () | 8 - musculares () |

(V112) Sinais de recanaliza o: **0**-N o ()

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V113) Refluxo: **0**-N o ()

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V114) Local de maior velocidade de pico de refluxo:

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V115) Maior velocidade:.....

(V116) Local de maior tempo de refluxo:

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V117) Maior tempo:

2. Sistema venoso superficial:

(V118) P rvio: **0**-Não () **1**-Sim ()

(V119) Locais de oclusão: **0**-Não () **1**-VSM () **2**-VSP () **3**-Vv.Perfurantes ()

(V120) Sinais de recanaliza o: **0**-Não () **1**-VSM () **2**-VSP () **3**-Vv.Perfurantes ()

(V121) Refluxo: **0**-Não () **1**-VSM () **2**-VSP () **3**-Vv.Perfurantes ()

(V122) Local de maior velocidade de pico de refluxo

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V123) Maior velocidade:.....

(V124) Local de maior tempo de refluxo:

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 - cava () | 5 - poplítea () |
| 2 - ilíaca () | 6 - tibiais posteriores () |
| 3 - fem. comum () | 7 - fibulares () |
| 4 - fem. superficial () | 8 - musculares () |

(V125) Maior tempo:

13. Fotopletismografia:

(V126): **1**-Normal () **2**-Alterada ()