

PRISCILA GRIZANTE LOPES

**Avaliação do uso de ativador do plasminogênio tipo tecidual
recombinante (rt-PA) no tratamento trombolítico de neonatos e
lactentes com diagnóstico de trombose internados no centro
neonatal do ICR- HCFMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Jorge David Aivazoglou Carneiro

São Paulo

2020

PRISCILA GRIZANTE LOPES

**Avaliação do uso de ativador do plasminogênio tipo tecidual
recombinante (rt-PA) no tratamento trombolítico de neonatos e
lactentes com diagnóstico de trombose internados no centro
neonatal do ICR- HCFMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Jorge David Aivazoglou Carneiro

São Paulo

2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Grizante-Lopes, Priscila

Avaliação do uso de ativador do plasminogênio tipo tecidual recombinante (rt-PA) no tratamento trombolítico de neonatos e lactentes com diagnóstico de trombose internados no centro neonatal do ICR-HCFMUSP / Priscila Grizante-Lopes. -- São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Jorge David Aivazoglou Carneiro.

Descritores: 1. Recém-nascido 2. Terapia trombolítica 3. Recém-nascido prematuro 4. Ativador de plasminogênio tecidual 5. Anticoagulantes 6. Trombose

USP/FM/DBD-133/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada:

Aos meus pais Maria Helena e Décio que me ensinaram a ser feliz com os momentos mais simples da vida, que não mediram esforços para me dar uma educação de qualidade e que sempre foram o meu exemplo de amor e dedicação.

Ao Leonardo meu amor, pela sua inteligência, compreensão, paciência, amor, por estar sempre ao meu lado e por me impulsionar em todos os momentos.

Ao meu filho Lucas que é minha alegria, meu estímulo e meu amor incondicional.

A minha avó Laudia (in memoriam) que me ensinou sua paixão que era estudar, me alfabetizou e que sempre me incentivou a nunca desistir perante as dificuldades.

Aos meus irmãos Décio e Carolina, minha avó Denise e minha família que são minha base e meu alicerce.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador Dr Jorge David Avaizoglou Carneiro, pelos seus ensinamentos desde a especialização, por acreditar em mim e no meu trabalho, por ouvir minha opinião, pela orientação, incentivo, confiança, disponibilidade e por compartilhar seu enorme conhecimento, excelência e pioneirismo no manejo das crianças com distúrbios de coagulação

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me guiar e me iluminar nas minhas decisões e por me abençoar com a minha família, meu filho e amigos, pessoas extremamente importantes para o meu crescimento pessoal e espiritual.

Às crianças e famílias que participaram deste estudo e que receberam os cuidados e tratamento no ICr-HCFMUSP e que possibilitaram a realização deste estudo.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, Dra Paula Ribeiro Villaça, Dra Maria Ester Jufest e Dra Édna Maria de Albuquerque Diniz, agradeço pelas críticas construtivas, sugestões, pelo incentivo e elogios.

À Dra Vera Lucia Jornada Krebs que me guiou e orientou principalmente nos momentos iniciais da dissertação e que sempre me recebeu com muita disposição.

À Dra Marlene Pereira Garanito, por seus ensinamentos durante a especialização em hematologia, por suas sugestões e pontuações importantes para minha dissertação e artigo

À Dra Gabriela Nunes Leal por sua disponibilidade e correções importantes.

À Dra Julia Maimone Beatrice, minha amiga, parceira que me acompanhou desde o início desta jornada e que dividiu as dificuldades e felicidades deste caminho e que segue sempre me apoiando na vida e no manejo de pacientes hematológicos e à Dra Daniele Martins Celeste, minha amiga companheira, também grande incentivadora e parceira desde a residência em pediatria.

À equipe de hematologia pediátrica do Hospital Infantil Sabará, Dra Sandra Regina Loggetto, Dra Janahyna Emerenciano e Dr Thiago S. Vilela,

amigos que sempre me incentivaram e nunca hesitaram em me dar suporte e apoio.

À Monica Alves Souza, Elen Cristina Santos de Brito e toda equipe de pós-graduação pela paciência, orientação e disponibilidade.

À Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa pela sua gentileza prontidão e carinho.

Ao Donizette de Lima Benedito e funcionários do SAME pela paciência, disposição e prontidão em ajudar.

À equipe do departamento de hematologia pediátrica e residentes do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo pelo acolhimento e incentivo.

E a todas as pessoas que participaram diretamente ou indiretamente da construção e desenvolvimento deste trabalho.

“Education is not the learning of facts, but the training of mind to think.”

(Albert Einstein)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. HIPÓTESE.....	4
3. OBJETIVOS.....	6
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4.1 Hemostasia.....	9
4.1.1 Hemostasia na Criança.....	13
4.2 Trombose na Criança.....	15
4.3 Diagnóstico das Tromboses em Crianças.....	18
4.4 Tratamento da Trombose na Criança.....	19
4.5 Terapia Trombolítica em Crianças.....	23
5. MÉTODOS.....	26
5.1 Delineamento da Pesquisa.....	27
5.2 Ética.....	27
5.3 Casuística.....	27
5.4 Seleção do Grupo de Estudo.....	28

5.4.1 Critérios de Inclusão.....	28
5.4.2 Critérios de Exclusão.....	28
5.5 Monitorização.....	30
5.6 Protocolo de Tratamento Trombólico.....	30
5.7 Desfechos Analisados e Descrição de Sangramento.....	32
5.7.1 Desfecho Primário.....	32
5.7.2 Descrição e Classificação dos Sangramentos.....	32
5.8 Análise Estatística.....	33
6. RESULTADOS.....	35
7. DISCUSSÃO.....	47
8. CONCLUSÃO.....	56
9. REFERÊNCIAS.....	58

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A=	Ativado
ADP=	Adenosina bifosfato
ASH=	American Society of Hematology
AT=	Antitrombina
AVK=	Antagonista de vitamina K
CVC=	Cateter venoso central
DIT=	Inibidor direto da trombina
DOACs=	Anticoagulantes orais diretos
FDA=	Food and Drug Administration
FT=	Fator tecidual
FVW=	Fator de Von Willebrand
GP=	Glicoproteína
HBPM=	Heparina de baixo peso molecular
HIT=	Trombocitopenia induzida por heparina
HNF=	Heparina não fracionada
ISTH=	Sociedade internacional de hemostasia e trombose
PAI1=	Inibidor do ativador de plasminogênio 1
PC=	Proteína C
PICC=	Cateter venoso central de inserção periférica
rt-PA=	Ativador do plasminogênio tipo tecidual recombinante
ru-PA=	Ativador do plasminogênio tipo uroquinase recombinante
SK=	Streptoquinase
TAFI=	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina
TFPI=	Inibidor da via do fator tecidual
t-PA=	Ativador do plasminogênio tipo tecidual
UK=	Uroquinase
u-PA=	Ativador do plasminogênio tipo uroquinase
USG=	Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Cascata de coagulação. Fases de iniciação, amplificação e propagação.....	11
Figura 2- Sistema fibrinolítico, ativadores e inibidores.....	13
Figura 3- Eventos tromboembólicos distribuídos por idades nos registos publicados pelo Canadá, Holanda (DPSU) e Britânico (BPSU).....	16
Figura 4- Fluxograma de seleção de pacientes.....	29
Figura 5- Algoritmo utilizado para terapia trombolítica nos neonatos.....	31
Figura 6- Número de pacientes que realizaram trombólise por ano.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Sistema hemostático imaturo.....	15
Tabela 2-	Quadro clínico da trombose venosa e exame radiológico para diagnóstico.....	18
Tabela 3-	Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas.....	37
Tabela 4-	Sinais e sintomas ao diagnóstico de trombose.....	39
Tabela 5-	Características dos pacientes, terapia trombolítica, resolução e sangramentos.....	40
Tabela 6-	Tempo para realizar trombólise e resolução do trombo....	43
Tabela 7-	Sangramento relacionado com o ciclo trombolítico.....	44
Tabela 8-	Descrição do uso de hemocomponentes e ocorrência de sangramento durante os ciclos trombolíticos.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1-** Descrição dos maiores diâmetros do trombo inicial e final e resultado do teste comparativo..... 41
- Gráfico 2-** Doses do tratamento trombolítico, número de ciclos e resposta terapêutica..... 42

Resumo

Grizante-Lopes P. *Avaliação do uso de ativador do plasminogênio tipo tecidual recombinante (rt-PA) no tratamento trombolítico de neonatos e lactentes com diagnóstico de trombose internados no centro neonatal do ICR- HCFMUSP* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

OBJETIVO: Relatar a experiência do ICr-HC FMUSP com terapia trombolítica utilizando o ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) em neonatos com eventos tromboticos graves, em relação à resolução de trombos e complicações hemorrágicas.

MÉTODOS: Este estudo retrospectivo incluiu 23 neonatos com eventos tromboticos venosos graves admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal, identificados na base de dados de farmácia de janeiro de 2001 a dezembro de 2016 e tratados com rt-PA até lise completa ou parcial do coágulo, falha terapêutica ou complicações hemorrágicas. Nosso desfecho primário foi a resolução do trombo. **RESULTADOS:**

Vinte e três neonatos foram tratados com rt-PA por uma média de 2,9 ciclos. Dezenove (82.6%) pacientes apresentaram síndrome da veia cava superior. Todos os pacientes possuíam os seguintes fatores de risco: cateter venoso central, nutrição parenteral, ventilação mecânica e sepse. Quinze pacientes (65.2%) eram extremamente prematuros, onze (47.8%) apresentavam baixo peso ao nascer e sete (30.4%) apresentavam muito baixo peso ao nascer. A taxa de desobstrução do fluxo foi de 86.9%, ocorreu resolução completa em 13 (56,5%) pacientes e resolução parcial em sete (30,4%). Sangramento leve ocorreu em cinco (21.7%) pacientes, quatro pacientes (17.3%) tiveram eventos hemorrágicos não graves clinicamente relevantes e sangramento grave ocorreu em seis (26.0%) pacientes. **CONCLUSÃO:** Neste estudo, a taxa de resolução do trombo em recém-nascidos tratados com rt-PA foram semelhantes às taxas relatadas em crianças e adolescentes, porém com alta taxa de sangramento. Portanto, a terapia trombolítica com rt-PA só deve ser considerada como opção de tratamento em pacientes com trombose grave com risco de morte e nos neonatos em que o benefício do tratamento trombolítico supere os riscos de sangramento.

Descritores: Recém-nascido; Terapia trombolítica; Recém-nascido prematuro; Ativador de plasminogênio tecidual; Anticoagulantes; Trombose.

Abstract

Grizante-Lopes P. *Evaluation of thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in neonates and infants with thrombosis in the neonatal intensive care unit at ICr - HCFMUSP* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

OBJECTIVE: To report a single center experience with thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in neonates with severe thrombotic events, in terms of thrombus resolution and bleeding complications. **METHODS:** This retrospective study included 23 neonates with severe venous thrombotic events admitted to the neonatal intensive care unit, identified in our pharmacy database from January 2001 to December 2016, and treated with rt-PA until complete or partial clot lysis, no-response or bleeding complications. Our primary outcome was thrombus resolution. **RESULTS:** Twenty-three neonates were treated with rt-PA for an average of 2.9 cycles. Nineteen patients (82.6%) had superior vena cava syndrome. All patients had a central venous catheter, parenteral nutrition, mechanical ventilation, and sepsis. Fifteen patients (65.2%) were extremely preterm, eleven (47.8%) were extremely low birth weight, and seven (30.4%) were very low birth weight. The patency rate was 86.9%, complete lysis occurred in 13 (56.5%) patients, and partial lysis in seven (30.4%). Minor bleeding occurred in five (21.7%) patients, four patients (17.3%) had clinically relevant non-major bleeding events and major bleeding occurred in six (26.0%) patients. **CONCLUSION:** In this study the rate of thrombus resolution in neonates treated with rt-PA were similar to the percentages reported in children and adolescents, with high rate of bleeding. Therefore, rt-PA thrombolytic therapy should only be considered as a treatment option for severe life-threatening thrombosis in premature neonates for whom the benefits of the thrombolytic treatment outweigh the risks of bleeding.

Descriptors: Infant; newborn; Thrombolytic therapy; Infant, premature; Tissue plasminogen activator; Anticoagulants; Thrombosis.

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso na população pediátrica ocorre principalmente no período neonatal e na adolescência¹⁻⁵. A incidência de trombose no período neonatal é de 5,1 / 100 000 nascimentos⁶ e 2,4/ 1000 admissões hospitalares em unidades de terapia intensiva⁷ e a taxa de mortalidade relacionada ao tromboembolismo venoso é cerca de 2,2 a 5,5%^{1,8}. Nas crianças as trombooses são geralmente secundárias ao uso de cateter venoso central, sepse, traumas, cirurgias, cardiopatias congênitas, câncer e outras condições adquiridas agudas, sendo que na maioria das vezes há o envolvimento de múltiplos fatores de risco simultâneos^{5,92}. O neonato, cujo sistema hemostático ainda não está plenamente desenvolvido¹⁰⁻¹⁸, é ainda mais susceptível a eventos tromboembólicos¹⁹. Neste grupo populacional destacam-se como fatores de risco adicionais a prematuridade, o baixo peso ao nascer^{20,21}, a asfixia^{6,19,22} e fatores de risco maternos^{19,21,22}.

O diagnóstico é realizado preferencialmente por métodos não invasivos, como ecocardiograma e ultrassonografia, porém a sensibilidade destes exames é mais baixa em relação à venografia^{23,24}.

As principais diretrizes para tratamento de trombose na população pediátrica recomendam o uso de anticoagulantes como heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou antagonista de vitamina K²⁵⁻³¹ e tem como objetivos evitar propagação da trombose e reduzir os riscos de embolização e de recorrência^{26,35}. A trombólise é indicada apenas em casos de risco de morte ou de perda de membros e/ou órgãos^{25,30,32-34}. O agente fibrinolítico recomendado pelas diretrizes do American College of Chest

Physicians (CHEST) é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) na dose de 0,1mg/Kg/h a 0,6 mg/Kg/h^{25,29-31}. No entanto, alguns estudos demonstraram que os trombolíticos utilizados em doses baixas, de 0,01 a 0,06 mg/kg/h, reduzem as complicações hemorrágicas mantendo alta taxa de resolução do trombo^{35,36,37}.

A trombólise pode ser sistêmica ou direcionada por cateter de acordo com experiência da instituição^{25,32}. O rt-PA age catalisando a conversão do plasminogênio em plasmina, apresenta meia vida curta (3 e 24 minutos)³⁸ e tem baixa afinidade pelo plasminogênio na ausência da fibrina, tornando a fibrinólise um processo localizado e não sistêmico³⁸⁻⁴⁰.

A utilização da trombólise tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, principalmente devido à restauração rápida do fluxo sanguíneo e melhora dos sinais e sintomas da trombose, além da possibilidade de evitar complicações como a síndrome pós-trombótica que tem incidência estimada de 26% na população pediátrica com trombose de extremidade^{34,41,42}.

Nos neonatos e prematuros não há protocolos bem definidos para tratamento trombolítico. A experiência nesta faixa etária é principalmente baseada que relatos e séries de caso, sendo assim, faltam dados sobre taxa de resolução da trombose, mortalidade e complicações hemorrágicas.

2. HIPÓTESE

O melhor conhecimento dos efeitos do tratamento trombolítico poderá proporcionar o desenvolvimento de um protocolo específico para trombólise terapêutica em neonatos e lactentes visando reduzir as complicações e sequelas desta faixa etária.

3. OBJETIVOS

Principal

1. Analisar a evolução clínica e o efeito do tratamento com rt-PA em neonatos e lactentes até 3 meses de idade com diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou intracardíaca, submetidos a trombólise terapêutica no Centro Neonatal do ICr – HC FMUSP.

Secundário

2. Descrever a ocorrência de sangramento e as características dos neonatos e lactentes jovens até 3 meses internados no centro neonatal do ICr-HC FMUSP submetidos à trombólise terapêutica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Hemostasia

A Hemostasia é o processo que mantém a integridade do sistema circulatório mesmo após lesão vascular, esta resposta dinâmica da coagulação envolve uma série de reações celulares e bioquímicas interligadas, resultando na formação do trombo restrito ao sítio do ferimento^{43,44}. Quando tais reações estão desequilibradas há um aumento do risco de trombose ou de sangramentos⁴⁴.

A hemostasia primária consiste na formação do tampão plaquetário, enquanto a hemostasia secundária é responsável pela formação da fibrina que estabiliza o tampão plaquetário. Em seguida, a fibrinólise promove a degradação do coágulo de fibrina, além disso, atuam também os reguladores da coagulação que limitam o processo hemostático ao local de injúria vascular.

Após a lesão vascular, as plaquetas aderem ao colágeno do sub-endotélio através do receptor GP Ib/V/IX e do Fator de Von Willebrand (FVW) em locais de alta força de cisalhamento e por intermédio do receptor GP VI nos locais de baixa força de cisalhamento. Há secreção de substâncias dos grânulos plaquetários como adenosina difosfato (ADP), FVW, tromboxano A₂, fibrinogênio, P-selectina, cálcio, entre outros. Posteriormente ocorre a agregação plaquetária por intermédio da interação do FVW e do fibrinogênio com o receptor GP IIb/IIIa, o primeiro em locais de alta força de cisalhamento e o segundo em locais de baixa força de cisalhamento^{45,46,47}.

Estudos realizados em 2006 por Monroe e Hoffman, descreveram o modelo de hemostasia celular dividida em três estágios: iniciação, amplificação e propagação⁴⁵.

A fase de iniciação começa com o estímulo da cascata de coagulação através da exposição do Fator Tecidual (FT), glicoproteína expressa nas células do endotélio vascular lesado e na superfície celular de células como os monócitos, que se liga ao fator VII ativado formando o complexo tenase extrínseco (FT/VIIa) que ativa pequenas quantidades de fator X e fator IX. O fator X ativado, forma um complexo com o fator V ativado catalisando a transformação da protrombina em trombina^{48,49}.

Na fase de amplificação a trombina gerada na fase inicial em pequenas quantidades ativa fator V, fator VIII, fator XI e as plaquetas.

A fase de propagação ocorre na superfície plaquetária e se inicia com a ligação entre o fator IX ativado e fator VIII ativado e cálcio formando o complexo tenase intrínseco que ativa o fator X, que se associa ao fator V ativado e ao cálcio formando o complexo protrombinase resultando numa explosão de geração de trombina, que transforma fibrinogênio em fibrina, estes monômeros de fibrina se polimerizam e o fator XIII, ativado pela trombina, estabiliza o coagulo^{44,48,49}. (Figura 1)

O sistema fibrinolítico é regulado por cofatores, receptores e inibidores e tem como principais ativadores o ativador do plasminogênio tipo tecidual (t-PA) e o ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA)^{38,49-5}.

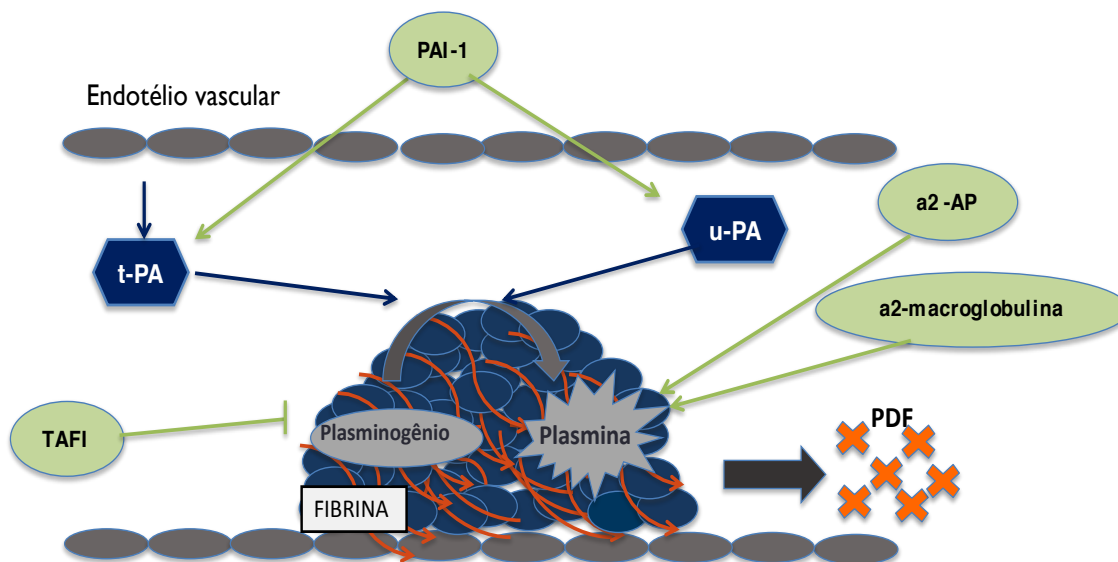
O t-PA, serinoprotease sintetizada pelas células endoteliais, é liberado na circulação por estímulo de diversas substâncias como trombina, histamina, adrenalina, vasopressina e gonadotrofinas e tem a função de ativar o plasminogênio.

É importante destacar que o t-PA tem baixa afinidade pelo plasminogênio na ausência da fibrina e esta afinidade aumenta significativamente na presença da mesma, por este motivo a fibrinólise é um processo localizado e específico, não sistêmico, o plasminogênio e o t-PA se incorporam na fibrina formando um complexo ternário que amplifica a ação do t-PA^{38,49-51}.

O u-PA é liberado pelos macrófagos, fibroblastos e células epiteliais e tem a função ativar o plasminogênio, porém tem menos afinidade pela fibrina em comparação ao t-PA^{38,49-51}.

A fibrinólise também é controlada por um sistema de inibidores como o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) que inibe a ação do t-PA e u-PA, a alfa 2 anti-plasmina que inibe diretamente a plasmina e o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) que catalisa a remoção dos resíduos de lisina da molécula de fibrina reduzindo os sítios de ligação com o plasminogênio e assim inibindo a geração de plasmina e a fibrinólise^{38,45,47-51}.

(Figura 2)



t-PA, ativador do plasminogênio tipo tecidual; u-PA, ativador do plasminogênio tipo uroquinase; PAI- 1, inibidor do ativador do plasminogênio 1; a2-AP, alfa 2 anti-plasmina; TAFI, inibidor da fibrinólise ativado pela trombina

Figura 2- Sistema fibrinolítico, ativadores e inibidores

4.1.1 Hemostasia na Criança

A hemostasia é um sistema dinâmico e seu desenvolvimento se inicia no período fetal, mais precisamente próximo a décima semana de gestação. Diversos estudos já destacaram, que as proteínas envolvidas no processo hemostático nas crianças têm diferenças quantitativas e funcionais, idade dependentes, em comparação com o sistema hemostático dos adultos, consolidando o conceito da “hemostasia em desenvolvimento”^{10-13,15,16,52}.

Alguns estudos também sugerem que há diferenças na concentração plasmática dos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes nos recém-nascidos pré-termos em relação aos recém-nascidos a termo^{12,15,52}, e descrevem a influência de fatores perinatais, complicações maternas e neonatais, como

descolamento prematuro de placenta, asfixia e hemorragia intraventricular, nos parâmetros de coagulação⁵².

Os neonatos apresentam níveis dos fatores vitamina K dependentes (fatores II, VII, IX, X) e de fatores de contato (XI, XII, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular) reduzidos em cerca de 50% dos valores dos adultos. No entanto, apresentam maior atividade FVW e redução dos anticoagulantes naturais como PC, PS e AT. Também há redução da capacidade fibrinolítica, devido à redução da concentração e função do plasminogênio^{10,13,16,18,53} (Tabela 1).

Este contraste mantém o equilíbrio do sistema hemostático nesta população, porém os deixa mais susceptíveis a eventos tromboembólicos e aos sangramentos^{10,53}.

Um estudo comparou por intermédio do teste de geração de trombina, adultos e crianças saudáveis e verificou redução da velocidade de geração de trombina, no pico de geração de trombina e potencial endógeno de trombina nas crianças em comparação aos adultos. Além disso, verificou-se que o coágulo formado é mais fraco, mais poroso e permeável e menos resistente à fibrinólise em relação aos adultos. Contudo, o mecanismo que leva a tais diferenças ainda não foi completamente elucidado⁵⁴.

É importante destacar que parâmetros de coagulação na população pediátrica não são facilmente obtidos e podem ser difíceis de interpretar principalmente por médicos não familiarizados com o conceito do sistema hemostático imaturo.

Tabela 1- Sistema hemostático imaturo

Iguais	Reduzidos	Aumentados
Plaquetas	Fatores de coagulação dependentes da vitamina K	FVW
Fator V	Função do fibrinogênio	
Fator VIII	Anticoagulantes naturais (AT, PS, PC)	
	Plasminogênio	

FONTE: Kenet G et al. 2018¹⁰; Appel IM et al. 2012¹³; Toulon P et al 2016¹⁶; Cantor AB.2015¹⁸; Kenet G et al. 2019⁵³

FVW, fator de von Willebrand; AT, antitrombina; PS, proteína S; PC, proteína C

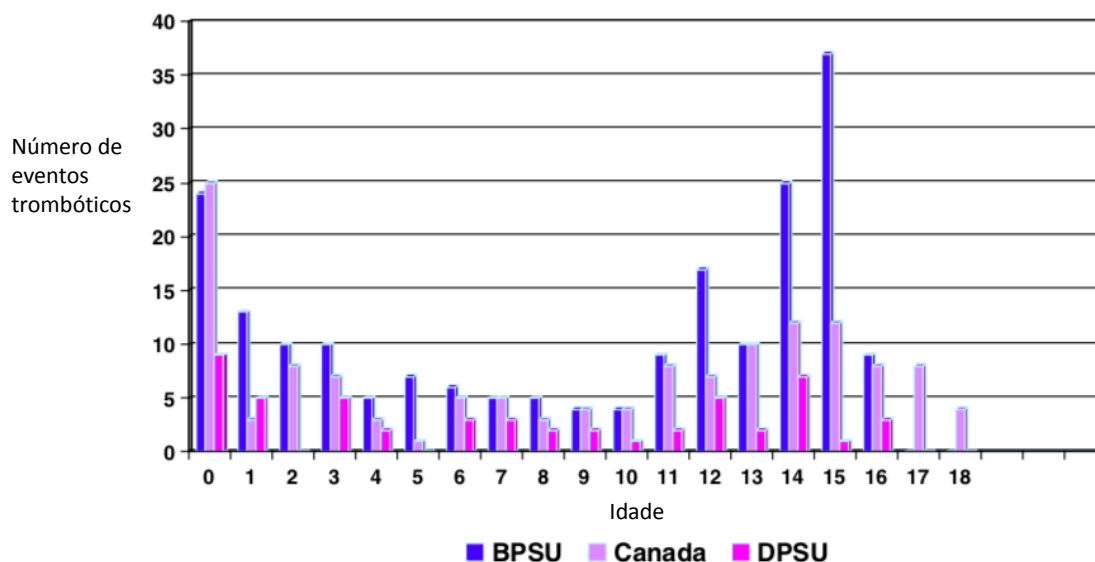
4.2 Trombose na Criança

Trombose é a presença de um coágulo anormal na circulação arterial, venosa ou câmaras cardíacas⁴⁵. Os fatores de risco para trombose venosa diferem na maioria das vezes daqueles que levam à trombose arterial. Em 1856, Rudolf Virchow determinou três principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da trombose: estase, injúria vascular e estado de hipercoagulabilidade. Tais fatores de risco são classificados em genéticos e adquiridos⁵⁵.

Nas crianças as principais causas de trombose são secundárias às doenças pré-existentes, como trauma, cirurgia, cardiopatias congênitas, câncer, sepse e principalmente o uso do cateter venoso central, sendo que na maioria das vezes há o envolvimento de múltiplos fatores de risco simultâneos^{2,5,19,56}. No período neonatal outros fatores como asfixia, policitemia, corioamnionite, fatores maternos, como pré eclampsia, diabetes

mellitus associados ao sistema hemostático em desenvolvimento e ao diâmetro reduzido dos vasos, torna esta população mais vulnerável aos eventos tromboembólicos, especialmente os prematuros^{2,10,53,19,56}.

A incidência do tromboembolismo venoso está aumentando na população pediátrica nas últimas décadas devido à melhora das tecnologias, maior sobrevivência de crianças com doenças mais graves e a maior detecção da trombose pelos profissionais da saúde. A trombose venosa ocorre com maior frequência do período neonatal até 1 ano de idade e nos adolescentes de acordo com informações extraídas dos principais registros pediátricos como mostra a Figura 3^{1,3,6,19,56,57}.



FONTE: E A Chalmers et al.2006⁵⁶

BPSU, Unidade de Vigilância Pediátrica Britânica; DPSU, Unidade de Vigilância Pediátrica da Holanda

Figura 3- Eventos tromboembólicos distribuídos por idades nos registros publicados pelo Canadá, Holanda (DPSU) e Britânico (BPSU)

O registro Canadense coletou dados de cerca de 15 hospitais terciários canadenses na década de 90 e mostrou incidência estimada de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) de 0,07 para cada 100.000 crianças e 5,3 para cada 10.000 admissões hospitalares¹.

O registro holandês (DPSU) coletou dados enviados por pediatras de hospitais primários, secundários e terciários, avaliou crianças de 0 a 18 anos entre os anos 1997 e 1999, incluiu TEV inclusive de sistema nervoso central e parte dos eventos neonatais assintomáticos, verificou a incidência de TEV 0,14 para cada 10.000 crianças⁶.

O registro britânico (BPSU) avaliou eventos venosos e arteriais com exceção do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico entre os anos 2001 e 2003, estimou a incidência de 0,07 eventos para cada 10.000 crianças, sendo 89% com envolvimento venoso⁵⁷.

Um estudo mais recente, multicêntrico retrospectivo realizado em hospitais pediátricos terciários nos Estados Unidos demonstrou um aumento importante no diagnóstico de TEV em hospitais pediátricos 2001-2007. A taxa anual de TEV aumentou em 70 %, de 34 para 58 casos por 10.000 internações hospitalares³.

A incidência de trombose sintomática nos neonatos é de 24 por 10.000 internações em unidades de terapia intensiva, e as taxas de mortalidade relacionada ao tromboembolismo venoso variam de 2,2 a 5,5%^{58,59}.

4.3 Diagnóstico das Tromboses em Crianças

O quadro clínico e o exame radiológico pertinente para diagnóstico da trombose venosa dependem de alguns fatores, como localização anatômica, tipo de vaso acometido e grau de oclusão conforme descrito na Tabela 2⁶⁰. Porém sabemos que a trombose assintomática também é uma complicação comum em crianças internadas em unidades de terapia intensiva⁶¹.

Tabela 2- Quadro clínico da trombose venosa e exame radiológico para diagnóstico

Local da trombose	Quadro Clínico	Exame radiológico
Membro superior ou inferior	Edema, dor, hiperemia, calor local, empastamento.	USG com doppler, Venografia
Veias intratorácicas, veia cava superior, veias jugulares	Edema do polo cefálico e/ou membros superiores, dor, hiperemia	Angio RNM, Angio TC, USG com doppler, Venografia, Ecocardiograma
Embolia pulmonar	Taquipnéia, dor torácica, hemoptise, tosse, taquicardia	TC helicoidal, Cintilografia V/Q, angiografia pulmonar, AngioRNM
Veia cava inferior e veia ilíaca comum	Dor abdominal, edema, hiperemia em membro inferior	USG com doppler, Venografia, Angio TC, Angio RNM
Trombo átrio direito	Arritmias, sopro cardíaco, insuficiência cardíaca, taquipnéia	Ecocardiograma
Trombo veia porta, hepática, mesentérica e esplênica	Dor abdominal, hepatoesplenomegalia, aumento da circunferência abdominal	USG com doppler, Angio TC, Angio RNM
Trombose de veia renal	Dor abdominal, hematúria, oligúria, massa abdominal, plaquetopenia	USG com doppler

FONTE: Rizzi et al. 2013⁶⁰

Nas crianças, o diagnóstico é realizado preferencialmente por métodos não invasivos, como ecocardiograma e ultrassonografia com doppler, porém a sensibilidade destes exames é mais baixa em relação à venografia^{23,24}.

4.4 Tratamento da Trombose na Criança

As principais diretrizes para tratamento de trombose na população pediátrica recomendam o uso de anticoagulantes como heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou antagonista de vitamina K e tem como objetivos evitar propagação da trombose, promover a recanalização vascular, reduzir os riscos de embolização, de recorrência e de síndrome póstrombótica^{25-27-31,33,59}.

Tais diretrizes de diagnóstico e tratamento de trombose em crianças são baseadas em estudos realizados em adultos, além disso as evidências das principais recomendações para tratamento de trombose publicado pelo American College of Chest Physicians (CHEST) e American Society of Hematology (ASH) são fracas (nível de evidência 2C), por este motivo são necessários mais estudos clínicos voltados para esta faixa etária para melhor determinação de métodos para diagnóstico e tratamento^{25-27-31,33,59}.

Sabemos que o tratamento de trombose nas crianças, difere do tratamento dos adultos por inúmeros motivos, entre eles: diferenças epidemiológicas e no sistema hemostático, dificuldade na realização dos exames para diagnóstico e monitoramento do TEV, a frequência de coleta de exames e possibilidade de acesso venoso influencia muitas vezes a escolha do anticoagulante, ausência de formulações de medicamentos anticoagulantes

específicas para população pediátrica disponíveis no mercado até o momento²⁵.

A Heparina Não Fracionada (HNF) é um anticoagulante que age por intermédio da ligação com a AT potencializando seu efeito e inibindo o fator Xa e IIa. Tem como vantagens: meia vida curta, rápido início de ação e possibilidade de reversão através do sulfato de protramina. É muito utilizada em crianças em unidade de terapia intensiva e para manutenção da permeabilidade de circuitos extracorpóreos, cateteres venosos e arteriais. As desvantagens são a necessidade de acesso venoso exclusivo e monitorização frequente através da atividade do anti Xa com alvo terapêutico entre 0,35 e 0,70 unidades/ml ou TTPA entre 60 e 85 segundos. Os principais efeitos colaterais são sangramento, trombocitopenia induzida pela heparina (HIT - raro em crianças), e osteoporose^{2,5,19,25,33,62-65}.

A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) age por intermédio da ligação com a AT e tem maior ação inibidora ao fator Xa que ao fator IIa. As HBPM tem sido mais utilizadas que as HNFs nas últimas décadas, devido à farmacocinética e dose/resposta mais previsíveis, meia vida mais longa e necessidade de monitorização menos frequente através da atividade anti Xa entre 0,5 e 1,0 unidades/ml. Não existe agente reversor específico, porém o sulfato de protramina neutraliza a droga parcialmente^{2,5,19,25,33,62-65}.

Os Antagonistas da Vitamina K (AVK) interferem na gama carboxilação do ácido glutâmico impossibilitando ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X e dos anticoagulantes naturais proteína C e S, impedindo que ocorra a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de membrana e ao cálcio. A principal vantagem do medicamento é a administração via oral, porém apresenta uma

serie de limitações principalmente para os neonatos. Não há formulação adequada para esta faixa etária, há necessidade de monitorização e coleta de amostras de sangue frequentes para ajustes de dose. (devido alvo terapêutico estreito INR 2-3), tem meia vida longa e lento início de ação. Além disso, apresentam diversas interações medicamentosas e dietéticas, as crianças já possuem níveis reduzidos de fatores dependentes de vitamina K e as fórmulas infantis têm suplementação de vitamina K o que pode dificultar ainda mais a manutenção da dose terapêutica. Os cumarínicos tem como principais efeitos colaterais o sangramento, osteopenia e necrose de pele^{2,5,19,25,33,62-66}.

A vitamina K pode ser utilizada como reversor por via oral ou intravenosa. A dose via oral deve reduzir o INR em até 24h, em casos de sangramentos graves ou onde há indicação de cirurgia de emergência, pode ser utilizada a transfusão de plasma fresco congelado, concentrado de complexo protrombínico ou fator VII ativado^{2,5,19,25,33,62-66}.

O fondaparinux é um inibidor sintético indireto do fator Xa, que tem como vantagem a posologia uma vez ao dia, com eficácia e segurança similar a HBPM^{26,60,63,65}.

Os inibidores diretos da trombina parenterais (DIT), argatroban e bivalirrudina, inibem a trombina circulante e a ligada ao coágulo de fibrina, são muito utilizados como alternativa em casos de trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) e resistência à heparina, no Brasil estes medicamentos ainda não estão disponíveis^{26,62,64,66}.

Os DOACs, inibidores orais diretos, são inibidores dos fatores Xa e IIa, que se tornaram uma alternativa para tratamento anticoagulante em diversas indicações nos adultos, entre elas, o tratamento e prevenção do

tromboembolismo venoso, devido eficácia e segurança ao menos similar ao tratamento padrão^{28,62,63,65,67}.

Os DOACs ainda não foram aprovados pelas agencias regulatórias na faixa etária pediátrica, porém muitos estudos randomizados, bem desenhados foram desenvolvidos para avaliar tais medicamentos, que tem como vantagem formulações específicas orais ajustadas pela idade e peso para crianças e neonatos^{28,62,63,65,67}.

O tempo de tratamento recomendado pela diretriz do ASH para trombose venosa profunda e embolia pulmonar provocadas é de cerca de 3 meses. Em neonatos, a diretriz do CHEST considera uma duração entre 6 semanas e 3 meses para tromboes relacionadas ao cateter venoso central²⁵. O tratamento da trombose idiopática varia de 6 meses a 12 meses ponderando o risco de sangramento de cada indivíduo²⁸.

Um estudo retrospectivo avaliou pacientes com trombose venosa associada ao cateter venoso central e comparou o tratamento com HBPM por 6 semanas e 3 meses e verificou resultados podem ser similares nos 2 grupos, porém um estudo randomizado internacional (Kids-Dott) em andamento, foi desenhado para tentar elucidar o tempo de tratamento necessário nas crianças⁶⁸⁻⁷⁰.

A trombose de átrio direito deve ser tratada com anticoagulantes, porém é necessário avaliar tamanho do trombo, mobilidade, estado hemodinâmico para ponderar a necessidade de terapia trombolítica em cada caso²⁸.

4.5 Terapia Trombolítica em Crianças

A trombólise é recomendada em crianças com diagnóstico de TEV apenas em casos de risco de morte ou de perda de membros e/ou órgãos, porém o uso desta terapêutica está aumentando progressivamente nas últimas décadas, principalmente devido à restauração rápida do fluxo sanguíneo e melhora dos sinais e sintomas, além da possibilidade de evitar complicações futuras como a síndrome pós-trombótica que tem uma incidência estimada de 26% na população pediátrica com trombose de extremidade^{25,32,34,41,71-73}.

A trombólise pode ser sistêmica ou endovascular de acordo com a experiência da instituição, a disponibilidade de equipamentos e de profissionais com expertise pediátrica.

Na trombólise sistêmica, a administração do trombolítico ocorre distante do local de trombose. A trombólise endovascular pode ser farmacológica direcionada por cateter, mecânica percutânea ou fármaco-mecânica percutânea. Na trombólise direcionada por cateter o trombolítico é administrado diretamente no sítio em que está localizado o trombo, na trombólise mecânica ou trombectomia o trombo é removido através de dispositivos de aspiração e na trombólise fármaco-mecânica ocorre a administração do trombolítico associada a aspiração mecânica do trombo^{28,34,74}. Não há estudos randomizados específicos em criança que compare tais metodologias.

Os agentes trombolíticos são ativadores do plasminogênio que catalisam a conversão do plasminogênio em plasmina, sendo a estreptoquinase, uroquinase e o rt-PA, os principais medicamentos utilizados nos adultos. Um estudo comparou os três agentes *in vitro*, e verificou que a estreptoquinase

(SK) teve uma dissolução do coágulo mais lenta em relação à uroquinase (UK) e rt-PA⁷⁴.

A estreptoquinase é um polipeptídeo de cadeia única produzido pelo estreptococo beta hemolítico do grupo C, devido à sua origem bacteriana, pode haver estímulo humoral e celular e produção de anticorpos que se ligam à SK e reduzem sua atividade. Além disso, podem ocorrer reações alérgicas e anafilaxia, discute-se ainda que os títulos dos anticorpos podem estar aumentados devido à exposição prévia à estreptoquinase ou às infecções estreptocócicas anteriores^{69,40,39,75,76}.

A uroquinase é uma serinoprotease inicialmente isolada a partir da urina humana e de cultura de células renais de fetais^{39,40,75}. Em 1999 houve redução importante da utilização deste medicamento, devido ao alerta de infecção emitido pelo FDA (*Food and Drug Administration*), sendo recentemente mais utilizada após desenvolvimento da uroquinase recombinante (r-UK), porém poucos estudos utilizaram a r-UK em crianças^{32,39,77,78}.

O medicamento de escolha na faixa etária pediátrica é o rt-PA que age catalisando a conversão do plasminogênio em plasmina, tem a meia vida curta que varia entre 3 e 24 minutos de acordo com a formulação utilizada, tem baixa afinidade pelo plasminogênio na ausência da fibrina, tornando a fibrinólise um processo localizado e não sistêmico.

As recomendações de trombólise em crianças são muito restritas pois fundamentam-se em estudos pequenos e em recomendações derivadas de estudos realizados em adultos. Os protocolos de tratamento ainda não são bem definidos, além disso não há estudos específicos de trombólise terapêutica na população brasileira nesta faixa etária, portanto a decisão

quanto ao uso de trombolítico deve ser criteriosa, individualizada, ter abordagem multidisciplinar e ser realizada por profissional experiente.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento da Pesquisa

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo

5.2 Ética

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Pediatria pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq do Hospital das Clínicas da FMUSP em 06/04/2017 Número: 2. 003. 637.

Não foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de um estudo retrospectivo, entretanto, foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário.

5.3 Casuística

Foram avaliados prontuários de pacientes entre 0 e 3 meses, internados no Centro Neonatal do ICr-HC FMUSP com diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou intracardíaca confirmados por exame radiológico pertinente, que foram submetidos à trombólise terapêutica com rt-PA no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2016.

5.4 Seleção do Grupo de Estudo

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Neonatos com diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou intracardíaca com risco de óbito, confirmados por ecocardiograma ou ultrassonografia com doppler que foram submetidos a trombólise terapêutica com rt-PA

5.4.2 Critérios de Exclusão

- Trombose arterial
- Pacientes que receberam rt-PA para desobstrução de cateter venoso central
- Prontuários incompletos ou não disponíveis

Os casos foram selecionados através da identificação do uso do rt-PA na base de dados da farmácia do ICr-HC FMUSP e os pacientes foram selecionados conforme Figura 4.

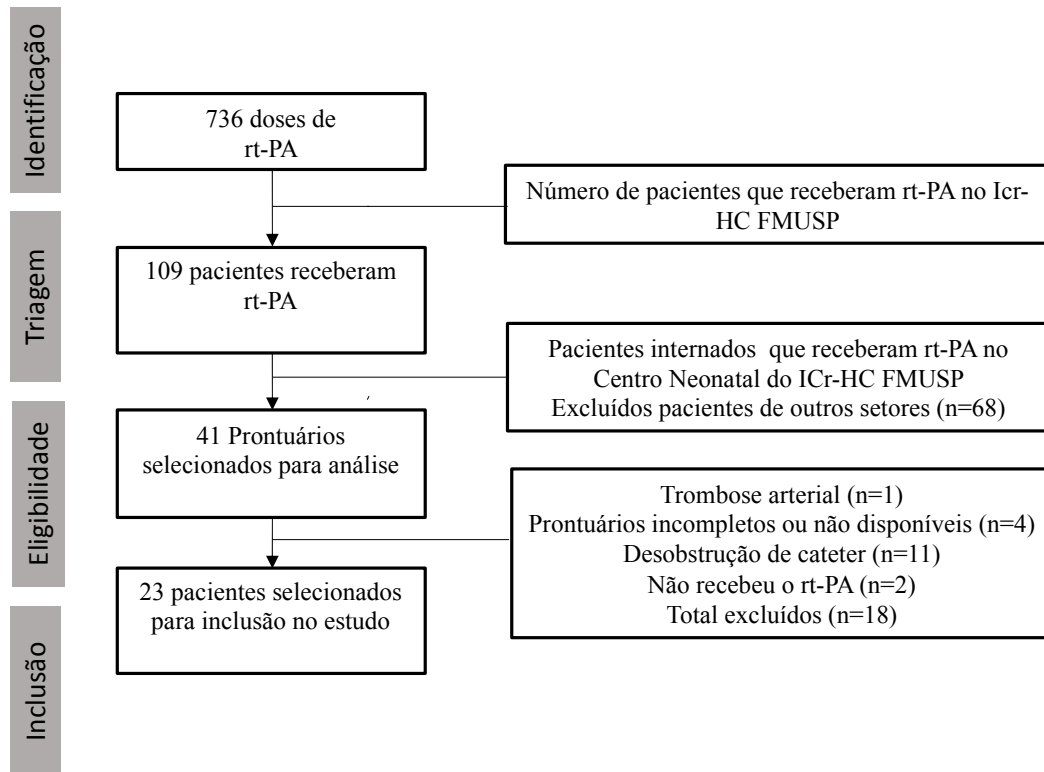


Figura 4- Fluxograma de seleção de pacientes

As características dos pacientes como sexo, idade, idade gestacional e peso de nascimento, uso de cateteres, nutrição parenteral, drogas vasoativas, intubação oro traqueal, sepse neonatal com agente isolado em hemocultura ou cultura de cateter foram descritas.

A trombose tratada em até 2 semanas do diagnóstico foi classificada como aguda e aquela que foi tratada com mais que 2 semanas de diagnóstico como crônica, foram descritos alguns sinais de cronicidade como veias colaterais e calcificação da trombose

5.5 Monitorização

Todos os pacientes foram monitorizados em unidades de terapia intensiva. Antes do início do tratamento trombolítico e pelo menos uma vez ao dia foram realizadas avaliações laboratoriais através do Tempo de Protrombina (TP), Atividade da Protrombina (AP), Tempo de Trombina (TT), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa), hemograma, fibrinogênio e D- dímero para avaliação do risco de sangramento. Durante o tratamento recomendou-se manter plaquetas $> 100\ 000/\text{mm}^3$, fibrinogênio $> 100\text{mg/dl}$, RTTPa $< 1,5$ e AP $> 60\%$ por intermédio de transfusão de plaquetas, crioprecipitado ou plasma respectivamente.

A ultrassonografia de crânio foi realizada antes do início e após última dose da terapia trombolítica e o grau do sangramento era determinado pela classificação de Papile⁷⁹.

5.6 Protocolo de Tratamento Trombólico

As doses do rt-PA variaram entre 0,2 a 0,7 mg/kg/h por 4 a 6h administrados através do cateter venoso central de acordo com a avaliação conjunta do médico hematologista e neonatologista responsáveis pelo paciente. Foi recomendada a administração de plasma fresco congelado 10ml/kg antes de cada ciclo do trombolítico para reposição de plasminogênio. Não foi associado anticoagulação durante a infusão do rt-PA, porém era recomendado iniciar heparina de baixo peso molecular 1,5mg/kg/dose 12/12h

mantendo anti Xa 0,5 a 1 após o final do tratamento trombolítico por mais 3 a 6 meses conforme algoritmo da Figura 5.

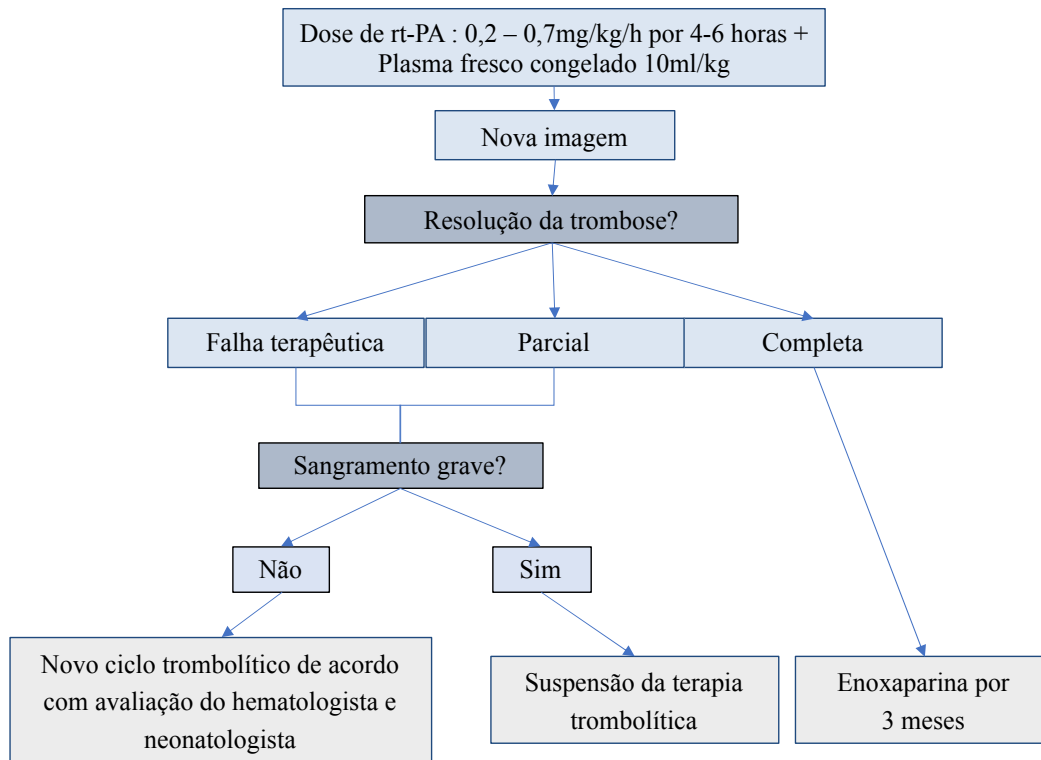


Figura 5- Algoritmo utilizado para terapia trombolítica nos neonatos

A resposta terapêutica foi avaliada através de ecocardiograma ou ultrassonografia com doppler após cada ciclo de trombolítico para determinação da necessidade de novo ciclo de trombólise.

O tratamento trombolítico era descontinuado se houvesse resolução completa da trombose, recanalização parcial com melhora dos sinais clínicos da trombose, falha terapêutica ou se houvesse sangramento grave.

5.7 Desfechos Analisados e Descrição de Sangramento

5.7.1 Desfecho Primário

O desfecho primário analisado, foi o nível de resolução do trombo confirmado através de exame de imagem e classificados como:

- Trombo inalterado: Definido como ausência de alteração no tamanho do trombo da veia ocluída;
- Resolução parcial: Definida como melhora do fluxo sanguíneo com persistência de trombo residual;
- Resolução completa: Ausência do trombo e recanalização completa do fluxo sanguíneo.

Foram avaliados como parâmetros adicionais os diâmetros maiores e menores do trombo descritos na ultrassonografia ou no ecocardiograma prévios à infusão do trombolítico em comparação com os diâmetros após a última infusão do mesmo.

5.7.2 Descrição e Classificação dos Sangramentos

Para descrição dos sangramentos utilizamos as seguintes definições de acordo com os critérios utilizados pelo ISTH.⁸⁰

Sangramento Grave:

- Sangramento fatal;
- Sangramento associado à redução de hemoglobina de pelo menos 2g/dl em 24h;

- Sangramento retro peritoneal, pulmonar, intracraniano ou que envolva o sistema nervoso central;
- Sangramento que necessite de procedimento cirúrgico.

Sangramento Não Grave Clinicamente relevante:

- Sangramento que necessite de transfusão de hemocomponentes, porém que não seja atribuível a doença preexistente do paciente;
- Sangramento que necessite de intervenção médica ou cirúrgica para reestabelecimento da hemostasia.

Sangramento leve:

- Sangramento evidente que não preenche os critérios acima determinados

Foram considerados sangramentos relacionados à terapêutica trombolítica, todos aqueles que ocorreram durante a infusão do trombolítico ou até 24 horas após o término da infusão.

5.8 Análise Estatística

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (mínimo, máximo e desvio padrão) para as numéricas.

As características qualitativas avaliadas foram descritas segundo resolução do trombo dos pacientes com uso de frequências absolutas e

relativas e verificada a associação através do teste exato de Fisher ou testes da razão de verossimilhança.

As características quantitativas avaliadas foram descritas segundo resolução do trombo com uso de medidas resumo (médias e desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas com uso de testes t-Student ou teste Mann-Whitney (Kirkwood e Sterne, 2006).

Foram descritas as doses de trombolítico, o uso de dose de ataque, uso de hemocomponentes e exames laboratoriais segundo sangramento para aos ciclos trombolíticos realizados (tentativas) e verificado a relação do sangramento com essas mesmas características nos ciclos trombolíticos através de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição binomial e função de ligação logito, supondo matriz de correlações permutável entre as tentativas (McCullagh e Nelder, 1989).

Os diâmetros de trombo foram descritos segundo momentos de avaliação e comparadas entre os momentos com uso de teste Wilcoxon pareado, sendo ilustrado os resultados com uso de gráfico *box-plot*.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

6. RESULTADOS

Entre 6200 neonatos internados na UTI durante o período de estudo, 23 neonatos foram diagnosticados com trombose venosa grave sendo tratados com rt-PA (0.3% / 3.7:1000 pacientes), 13 do sexo masculino e 10 do sexo feminino. A Figura 6 descreve o número de pacientes que receberam a terapia trombolítica por ano.

Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
n	0	1	1	0	1	3	2	0
Ano	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
n	1	1	0	2	3	2	3	3

n, número de pacientes

Figura 6- Número de pacientes que realizaram trombólise por ano

A média de idade ao diagnóstico de trombose foi 38.9 dias (variação de 18 a 83 dias de vida) e a idade gestacional de nascimento variou de 23.3 a 40.0 semanas (média de 29.4 semanas). Quinze (65.2%) eram recém nascidos pré-termo extremo (< 28 semanas de gestação⁴⁰), 4 (17.4%) muito pré-termo (28 a 31^{6/7} semanas de gestação⁴⁰) 2 (8.7%) pré-termo moderado-tardio (32 a 36^{6/7} semanas de gestação⁴⁰) e 2 (8,7%) nasceram a termo (> 37 semanas de gestação⁴⁰). Doze (52.2%) neonatos apresentaram extremo baixo peso ao nascer, 6 (26.1%) muito baixo peso, 2 (8.7%) baixo peso e 3 (13.0%) peso normal.

Todos os pacientes tiveram infecção, necessitaram de cateter venoso central, receberam nutrição parenteral e necessitaram de intubação oro-

traqueal, 20 (87.0%) necessitaram de drogas vasoativas e somente 2 apresentavam cardiopatias congênitas. (Tabela 3)

Todos os pacientes tiveram trombose relacionada ao cateter, sendo em 82.0% dos casos relacionada ao cateter de inserção central (CVC) e em 9.0% relacionada ao cateter de inserção periférica (PICC) e 9.0% ambos. O número de cateteres por paciente no período do nascimento até diagnóstico de trombose variou de um a 4 com média de 2.6 e mediana de 2.

Tabela 3- Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas

Variável	Descrição (N = 23)
Sexo, n (%)	
Feminino	10 (43.5)
Masculino	13 (56.5)
Idade gestacional (semanas)	
média ± DP	29.3 ± 4.4
mediana (mín.; máx.)	28.7 (23.3; 40)
Peso ao nascer (g)	
média ± DP	1289.7 ± 827.0
mediana (mín.; máx.)	970 (570; 3285)
SVCS, n (%)	19 (82.6)
TGAD + IH n (%)	4 (17.3)
Cirurgia, n (%)	
Sim	5 (21.7)
Não	18 (78.3)

SVCS, síndrome de veia cava superior; DP, desvio padrão; TGAD, trombo grande em átrio direito; IH, instabilidade hemodinâmica

Cinco pacientes necessitaram de cirurgia: dois realizaram ligadura de canal arterial (10 e 44 dias antes da trombólise respectivamente), um necessitou de correção de gastrosquise (38 dias antes da trombólise), um

correção de atresia de esôfago (15 dias antes da trombólise) e um drenagem de pioartrite de joelho (8 dias antes da trombólise).

Quase todos os pacientes (95.6%) apresentavam sepse neonatal até o momento do diagnóstico de trombose, sendo identificada bactéria em hemocultura em 91.3% dos casos. O *Staphylococcus aureus* foi identificado em 33.3% dos pacientes com hemocultura positiva. Em 30.4% dos casos foi identificado fungo na hemocultura, principalmente *Candida parapsilosis* (57.1% dos casos). Somente em um dos casos não foi identificado microrganismo na hemocultura, sendo que este paciente apresentou *Bordetella pertussis* em swab de nasofaringe.

Em relação ao local de trombose, identificamos veia cava superior em 34.8% dos pacientes, átrio direito em 21.7%, veia cava superior e átrio direito em 26.1%, veia cava superior e veia inominada em 17.4%.

Todos os pacientes eram sintomáticos ao diagnóstico conforme tabela 4 e a maioria apresentava sinais de síndrome de veia cava superior (82.6%) no momento da trombólise, com edema de polo cefálico e/ou cervical e 17.4% (n=4) apresentavam instabilidade hemodinâmica causada por trombo grande localizado em átrio direito (AD).

Tabela 4- Sinais e sintomas ao diagnóstico de trombose

Sintomas	Nº de pacientes
Plaquetopenia	4
Oligúria	4
Instabilidade hemodinâmica	8
Piora clínica	9
Quedas de saturação	9
Edema de face	8
Edema cervical	19
Edema de tronco	5
Bradycardia	3

Em 65.2% dos pacientes foi introduzida anticoagulação prévia à trombólise, em média por 5.1, dias com variação de 0 a 15 dias. Destes, 14 (93.3%) utilizaram heparina de baixo peso molecular e somente 1 (6.6%) heparina não fracionada.

As doses do rt-PA variaram entre 0.2 a 0.7 mg/kg/h por 4 às 6h e somente 3 pacientes receberam doses de ataque que variaram de 0.2 a 0.7 mg/kg em 10 a 30 minutos. O número de tentativas de trombólise foi de 4.84 ± 3.01 variação de 1 a 10 dias e cerca de 73.9% dos pacientes receberam até 3 ciclos trombolíticos. (Gráfico 3 e Tabela 6)

Somente um paciente recebeu os primeiros 3 ciclos de terapia trombolítica através do acesso periférico e todos os outros paciente receberam via cateter venoso central.

Tabela 5- Características dos pacientes, terapia trombolítica, resolução e sangramentos

P	IG	Peso (g)	Doenças pré-existent	LT	IT	B	rt-PA mg/kg/h	T (h)	Ciclos	Resolução do trombo	Sangramento
1	26	690	Sepse + Insuficiência renal	AD	SVCS	Não	0,3	6	4	Completa	CR (SOG e boca)
2	30	890	Sepse+ pneumonia	VCS	SVCS	Não	0,3	6	2	Parcial	Sem sangramento
3	26	860	Sepse	VCS +AD	SVCS	Não	0,3	6	1	Completa	Sem sangramento
4	42	3285	Coqueluche	VCS +VI	SVCS	Não	0,3 a 0,5	6	3	Completa	Leve (COT leve) Grave (HP, Óbito)
5	29	1520	Sepse	VCS +VI	SVCS	Não	0,5	6	3	Falha terapêutica	Grave (USGTC)
6	27	670	Sepse	VCS +VI	SVCS	Sim	0,4 - 0,7	4- 6	7	Parcial	CR (CVC)
7	28	1155	Sepse + piodrite de joelhos + Abscesso axilar	RA	SVCS	Sim	0,4 - 0,7	4	10	Parcial	Leve (CVC)
8	25	800	Choque septico + Correção de CA	RA	TG+IH *	Não	0,4 - 0,5	6	4	Completa	Grave (USGTC)
9	31 5/7	1120	Choque septico + meningite	VCS +AD	SVCS	Não	0,5	6	1	Completa	Sem sangramento
10	29 4/7	1260	Choque septico	VCS	SVCS	Não	0,3	6	3	Falha terapêutica	Leve (CVC) Grave (HP)
11	35 5/7	1940	Correção de gastrosquise + colestase+ seps + tamponamento cardíaco parada cardiorespiratória	VCS +AD	TG+IH	Não	0,4	6	1	Completa	Sem sangramento
12	23 2/7	800	Sepse + enterocolite necrotizante	VCS +VI	SVCS	Não	0,3	6	2	Falha terapêutica	Sem sangramento
13	28 2/7	1250	Choque séptico + quilotórax	VCS	SVCS	Não	0,5	6	3	Completa	Sem sangramento
14	31 1/7	1140	Choque séptico	VCS	SVCS	Não	0,4	6	1	Completa	Grave (USGTC)
15	31 3/7	1250	Sepse+ Abscesso MS+ pneumonia	VCS +AD	SVCS	Não	0,3	6	1	Completa	Sem sangramento
16	34 6/7	3108	Cardiopatia congênita + choque cardiogênico +seps + correção de atresia de esofago	VCS	SVCS	Não	0,4	6	2	Completa	Leve (Coto umbilical e epistaxe)
17	23 2/7	580	Choque séptico+ meningite+ correção de CA	AD	TG+IH **	Não	0,5	6	2	Parcial	Grave (USGTC)
18	26 2/7	875	Sepse+ pneumonia	VCS	SVCS	Não	0,5	6	8	Parcial	Leve (CVC)
19	376/7	3270	Síndrome genética + Cardiopatia congênita+ Seps	VCS	SVCS	Não	0,5		1	Completa	Sem sangramento
20	26 4/7	870	Sepse	VCS +AD	SVCS	Não	0,3	6	2	Parcial	Grave (USGTC)
21	28 5/7	570	Sepsis	SVC + RA	TG+IH **	Não	0,4	6	1	Parcial	Sem sangramento
22	29 2/7	970	Sepse+ pneumonia+ derrame pleural	VCS	SVCS	Sim	0,2 - 0,5	6	5	Complete	CR + Leve (CVC)
23	24 4/7	790	Sepse + pneumonia	AD	SVCS	Não	0,2	6	1	Complete	Sem sangramento

P, paciente; IG, Idade gestacional em semanas; LT, Local da trombose; B, bolus; T, tempo; Ciclos, numero de ciclos trombolíticos; AD, trombose de átrio direito; VCS, trombose de veia cava superior; VI, trombose de veia inominada; CVC, cateter venoso central; CR, sangramento clinicamente relevante não grave; USGTC, hemorragia intracraniana detectada por ultrassonografia transcraniana; HP, hemorragia pulmonar; IT, indicação da trombólise; SVCS, síndrome de veia cava superior; TG, trombo grande; IH, instabilidade hemodinâmica

*Risco de obstrução da valva tricúspide

** Protrusão do trombo no ventrículo direito durante a diástole

Houve redução significativa entre o diâmetro maior inicial do trombo e o diâmetro maior final, após última tentativa de trombólise (Gráfico 2). O diâmetro inicial do trombo foi 9.71 ± 4.74 mm e variou de 3 a 18 mm e o diâmetro final foi de 2.34 ± 4.24 mm e variou de 0 a 14 mm. ($p < 0,001$).

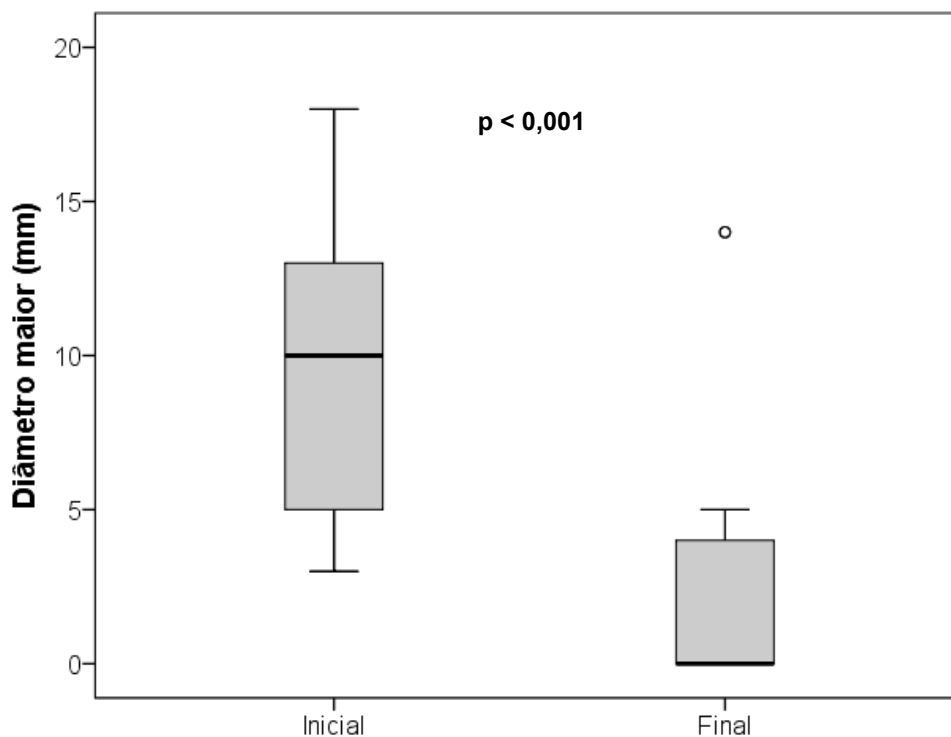
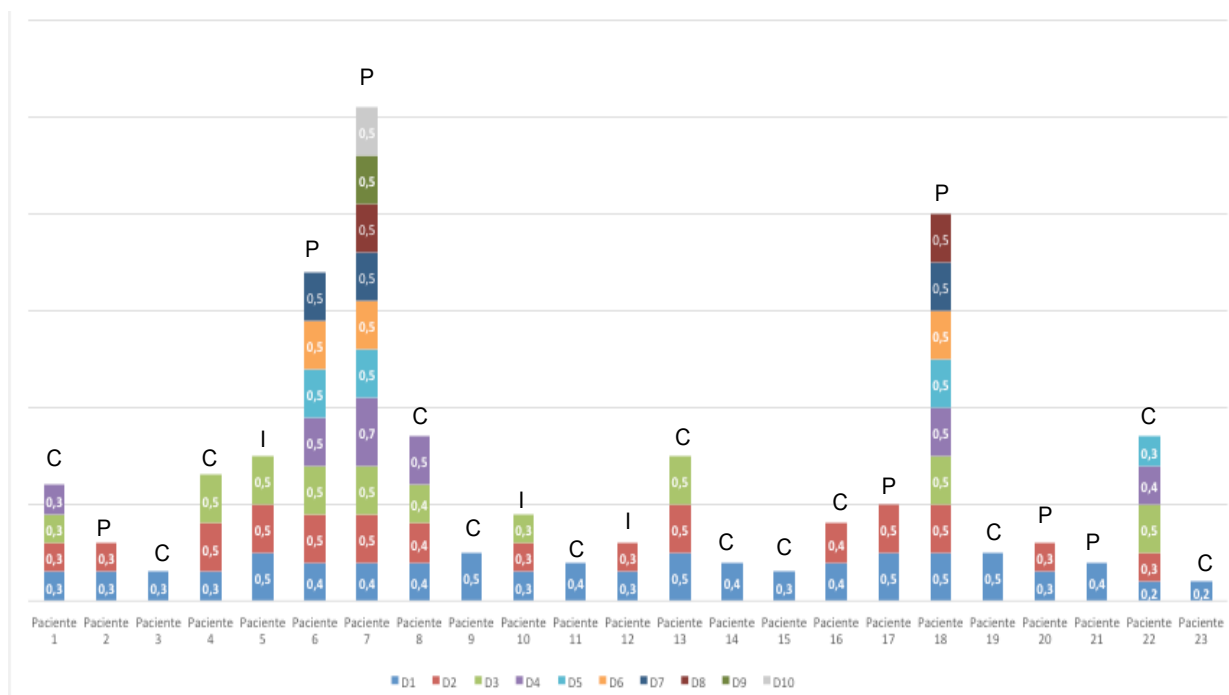


Gráfico 1- Descrição dos maiores diâmetros do trombo inicial e final e resultado do teste comparativo

A Tabela 5 resume os resultados relativos à análise de evolução do trombo e incidência de sangramento após trombólise.

A taxa de desobstrução do fluxo foi de 86.9% sendo que em 13.1% dos casos o trombo permaneceu inalterado, em 30,5% houve resolução parcial da trombose e em 56,5% dos casos houve resolução total da trombose. Dos

pacientes que tiveram resolução completa da trombose, 30.4% (n=7) realizaram somente 1 ciclo trombolítico. (Gráfico 2)



C, resolução completa; P, resolução parcial; I, falha terapêutica; D, número de doses; Número dentro dos retângulos, dose em cada ciclo trombolítico

Gráfico 2- Doses do tratamento trombolítico, número de ciclos e resposta terapêutica

O tempo para realização da trombólise foi em média 7.0 ± 8.3 dias a partir do momento do diagnóstico radiológico com variação entre 0 e 36 dias. Quando avaliamos a resolução da trombose em relação ao tempo para realização da trombólise e classificamos a trombose em aguda e crônica, observamos que todos os 13 casos com resolução completa realizaram trombólise com tempo inferior ou igual a 14 dias e 4 casos do grupo inalterado

ou resolução parcial realizaram trombólise com mais que 14 dias ($p=0.024$, Tabela 7). Além disso quando avaliamos sinais de cronicidade (veias colaterais, calcificação ou ambos), notamos que no grupo com resposta completa nenhum dos 13 pacientes apresentava sinais de cronicidade, enquanto 4 casos do grupo inalterado ou parcial apresentavam algum sinal de cronicidade. ($p=0.024$) (Tabela 6).

Tabela 6- Tempo para realizar trombólise e resolução do trombo

Variável	Resolução do trombo		p
	Falha terapêutica + Parcial (N = 10)	Completa (N = 13)	
Tempo para trombólise, n (%)			0,024
Agudo (<14 dias)	6 (60)	13 (100)	
Crônico (>14 dias)	4 (40)	0 (0)	
Sinal de cronicidade, n (%)			0,024
Não	6 (60)	13 (100)	
Sim	4 (40)	0 (0)	
Teste exato de Fisher			

Sete (30.4%) pacientes apresentaram sangramento grave, 3 com diagnóstico de hemorragia pulmonar e 4 hemorragias intracranianas. Houve 1 óbito devido hemorragia pulmonar 72h após o uso do trombolítico.

Quatro pacientes tiveram piora da classificação do sangramento intracraniano nas ultrassonografias transcranianas realizadas alguns dias após o término da terapia trombolítica. Dois pacientes apresentaram hemorragia intracraniana grau 1, três e cinco dias após o término da terapia trombolítica, respectivamente e 2 pacientes apresentaram piora do sangramento intracraniano (grau 1 para grau 2), quatro e 14 dias após o término na terapia

trombolítica, respectivamente e dois pacientes não realizaram ultrassonografia transcraniana. Oito pacientes (34.7%) apresentavam algum grau de hemorragia intracraniana antes da trombólise e não apresentaram piora do grau de hemorragia intracraniana após a terapia trombolítica.

Em 4 (17.3%) pacientes os sangramentos foram classificados como não graves clinicamente relevantes, sendo 2 sangramentos no sítio de punção do cateter venoso central, 1 sangramento oral e pela sonda oro gástrica e 1 pela cânula oro traqueal.

Cinco pacientes apresentaram 6 sangramentos leves sendo que 1 paciente apresentou sangramento de coto umbilical e epistaxe leve, 4 sangramentos no local da inserção do cateter venoso.

A dosagem de D-dímero foi superior ao valor normal em todos os pacientes em que o exame foi coletado (60.8% dos casos).

Os potenciais fatores de risco para sangramento foram analisados e observamos que exames laboratoriais (plaquetas, TP, TTPa, fibrinogênio), uso de dose de ataque de rt-PA, dose de rt-PA, número de ciclos trombolíticos não apresentaram relação estatisticamente significativa em relação aos sangramentos. (Tabela 7)

Tabela 7. Sangramento relacionado com o ciclo trombolítico

Variável	Sangramento		Total (N = 67)	p
	Não (N = 55)	Sim (N = 12)		
Dose de ataque, n (%)				0,578
Não	41 (74,5)	9 (75)	50 (74,6)	
Sim	14 (25,5)	3 (25)	17 (25,4)	
Dose, n (%)				0,526
0.2	2 (3,6)	0 (0)	2 (3)	
0.3	14 (25,5)	4 (33,3)	18 (26,9)	
0.4	7 (12,7)	4 (33,3)	11 (16,4)	
0.5	30 (54,5)	4 (33,3)	34 (50,7)	
0.7	2 (3,6)	0 (0)	2 (3)	
Número de ciclos trombolíticos				0,319
média ± DP	5,04 ± 3,17	3,92 ± 1,98	4,84 ± 3,01	
mediana (mín.; máx.)	4 (1; 10)	3 (2; 8)	4 (1; 10)	

Equações de estimação generalizadas (EEG)

Verificamos, como esperado, que os pacientes que apresentaram mais sangramento durante os ciclos trombolíticos, necessitaram de mais administração de hemocomponentes como plasma, concentrado de hemácias e crioprecipitado que os pacientes que não sangraram. ($p < 0,05$). (Tabela 8).

Tabela 8- Descrição do uso de hemocomponentes e ocorrência de sangramento durante os ciclos trombolíticos

Variável	Sangramento		p
	Não (N = 55)	Sim (N = 12)	
Concentrado de hemácias, n (%)			0,010
Não	40 (72,7)	4 (33,3)	
Sim	15 (27,3)	8 (66,7)	
Plasma, n (%)			<0,001
Não	48 (87,3)	4 (33,3)	
Sim	7 (12,7)	8 (66,7)	
Plaquetas, n (%)			0,109
Não	45 (81,8)	7 (58,3)	
Sim	10 (18,2)	5 (41,7)	
Crioprecipitado, n (%)			0,010
Não	50 (90,9)	7 (58,3)	
Sim	5 (9,1)	5 (41,7)	

Equações de estimação generalizadas (EEG)

Ocorreu 1 óbito secundário a hemorragia pulmonar após tratamento trombolítico e 4 (19,0%) óbitos por outras causas, 3 choques sépticos, 1 paciente com síndrome da veia cava superior com pneumomediastino, pneumotórax e piora da trombose.

Três pacientes (14,2%) foram transferidos para outro hospital e perderam o seguimento e 15 pacientes (66,6%) receberam alta do hospital e foram acompanhados por cerca de 3 meses a 1 ano no ambulatório de hematologia.

7. DISCUSSÃO

A trombose no período neonatal é rara mas a incidência desta complicação em crianças está aumentando, principalmente devido aos avanços tecnológicos e maior sobrevivência de crianças prematuras e com doenças graves.⁸¹ A trombólise é indicada nos pacientes com diagnóstico de trombose quando há necessidade da restauração rápida do fluxo sanguíneo e quando o risco de sangramento pelo uso do trombolítico é menor do que os riscos decorrentes das complicações, como embolia, progressão da trombose, infecção, recorrência, risco de morte e de síndrome pós trombótica^{25,27-32,34,41,42}.

A trombose com risco de morte é rara nos neonatos e a utilização de trombolíticos tem sido mais frequente nos últimos anos, porém ainda não há protocolos específicos nesta população e doses utilizadas do rt-PA variam amplamente entre as instituições^{36,69,82,83}.

Já é bem descrito a natureza multifatorial da trombose^{43,55}, sendo que em crianças a trombose é na maioria das vezes secundária a múltiplos fatores de risco transitórios^{1-3,5,10}. Neste estudo verificamos que todos os pacientes apresentavam pelo menos 3 fatores de risco simultâneos para trombose como presença de cateter venoso central, nutrição parenteral, sepse ou infecção, todos necessitaram de ventilação mecânica e a maioria destes pacientes eram prematuros. A mortalidade neonatal em prematuros é elevada, principalmente quando associada à infecção e sepse, a presença de trombose venosa profunda pode associar ainda mais um fator de gravidade para estes pacientes^{84,45}.

O rt-PA é o medicamento mais utilizado em crianças devido sua baixa imunogenicidade e maior especificidade pela fibrina^{34,35,39}. Em nosso estudo foram avaliados neonatos e lactentes que utilizaram o rt-PA na dose padrão

recomendada pela diretriz do CHEST^{25,28-31}, sendo que 3 pacientes receberam dose de ataque de acordo com orientação do médico responsável, tendo como resultado apenas 13.0% de falha terapêutica e 30.4% de sangramentos graves utilizando os critérios definidos pelo ISTH, ferramenta não validada para neonatos e prematuros.

Sabemos que a redução da hemoglobina e indicação de transfusão de concentrado de hemácias em neonatos, e principalmente em prematuros, pode ser decorrente do excesso de amostras para exames, redução da capacidade de produção da eritropoietina, doenças pré-existentes e adquiridas, e não somente decorrente de sangramentos⁸⁶.

Estudos que avaliaram o uso da terapia trombolítica para trombozes arteriais e venosas em crianças de 0 a 18 anos tiveram índices de resolução completa da trombose de 17 a 100%^{34,36,37,39,87-95}, falha terapêutica de 0 a 39%^{34,36,37,39,87-95}, e as taxa de sangramento grave de 0 a 40%^{34,36,37,39,87-95}. Esta variação se deve provavelmente a diferença das populações avaliadas, local de trombólise, se a trombose é arterial ou venosa, diferentes protocolos, indicações e definições de sangramento diferentes. Além disso, poucos estudos avaliaram a resposta desta terapia em neonatos e lactentes com trombose venosa profunda.

Um estudo prospectivo realizado por Hartmann et al⁸², avaliou 14 pacientes de 3 a 6 meses de vida com diagnóstico de trombose arterial e intracárdica que receberam rt-PA 0,7mg/kg/h na primeira hora 0,1 a 0,3mg/kg/hora por 1 a 5 dias associado à heparina não fracionada na dose 4-10 UI/Kg/h, tendo como resultado 94.0% de resolução parcial e completa das trombozes e ausência de sangramentos graves. Porém, se avaliarmos os

prematuros separadamente, verificamos que somente 2 eram prematuros extremos.

Farnoux et al⁹⁵, avaliaram 16 neonatos de 1 a 44 dias de vida utilizando a dose rt-PA de 0,1mg/kg/h em 10 minutos e 0,3mg/kg/h por 3 horas tendo como resultado somente 2 (12.5%) de falha terapêutica e 1 (6.2%) de sangramento grave que resultou em óbito. Neste estudo não foram incluídos prematuros extremos. Weiner et al⁸⁹, avaliaram 7 neonatos de 1 a 33 dias de vida com trombose arterial utilizando a dose de rt-PA de 0,1mg/kg/h por 6h, dose era aumentada 0,1mg/kg/h a cada 6h (máximo 0,5mg/kg/h) tendo 6 (85.7%) pacientes com resolução parcial ou total da trombose e 2 (28.5%) casos de sangramento grave; porém neste estudo houve 2 episódios de hemorragia pulmonar que não foram definidos como sangramento grave. Ferrari et al⁹⁶, avaliaram 4 neonatos prematuros, com muito baixo peso ao nascimento que utilizaram rt-PA na dose 0,4 a 0,5mg/kg/h 20 a 30 minutos tendo 100% de resolução da trombose sem complicações hemorrágicas; porém, neste estudo a ecocardiografia foi realizada precocemente sendo identificadas as trombozes com 3h a 4 dias de vida.

Neste estudo 65.2% eram pretermos extremos e 82.6% tiveram síndrome de veia cava superior, que no período neonatal é associada a alta taxa de complicações devido à reserva fisiológica limitada, aumentando a morbidade e mortalidade destes pacientes⁹⁸.

Somado a isso, 33.3% dos casos apresentavam *Staphylococcus aureus*, um agente associado a maior mortalidade nos países em desenvolvimento e um modulador do sistema de coagulação, identificado em hemocultura⁹⁹.

Alguns pacientes com trombose em átrio direito, apresentavam clínica de síndrome de veia cava superior, tais pacientes, pré-termos com extremo baixo peso tinham trombo de grandes dimensões dentro do átrio direito que levavam a impacto severo no estado hemodinâmico e prejuízo na pré carga cardíaca com aumento da necessidade de drogas vasoativas, por este motivo foi optado pela terapia trombolítica.

Anshah et al⁹⁴, avaliaram a eficácia do tratamento e incidência de sangramento em 46 pacientes que utilizaram trombolíticos sistêmicos, verificaram que altas doses de rt-PA estão mais relacionadas aos sangramentos não aumentando o sucesso na resolução do trombo. Porém, neonatos não foram incluídos no estudo. Não verificamos essa correlação em nosso estudo.

Wang et al³⁶, avaliaram doses baixas de trombolíticos sendo selecionados 35 pacientes com trombose arterial e venosa tratados com trombolíticos na dose padrão (0,1 a 0,5mg/kg/h) e baixa dose (0,01 a 0,06mg/kg/h) e verificaram que a baixa dose teve eficácia e segurança similar a alta dose de rt-PA. Leary et al³⁷, avaliaram 23 pacientes que receberam rt-PA na dose 0,03 a 0,06mg/kg/h por 24h em média, tendo 30.4% de resolução parcial ou total da trombose com a baixa dose e posteriormente 8 pacientes receberam 0,12mg/kg/h por mais 24h tendo cerca de 59.0% de taxa de resolução final parcial ou total da trombose. Houveram 2 sangramentos graves com a baixa dose de trombolítico.

A definição de baixa dose para realização da trombólise ainda não foi bem estabelecida e pode variar de 0,01mg/kg/h até 1,00mg/kg/h³⁵, sendo

assim, mais estudos com fracionamento das doses devem ser realizados para melhor interpretação dos resultados.

Em uma revisão de literatura Tarango e Manco-Johnson sugerem algumas precauções e contraindicações para realização da trombólise⁶⁹, muitas delas já utilizadas como critérios de exclusão em estudos anteriores, como prematuridade extrema, ressuscitação pulmonar dentro de 7 dias, procedimentos invasivos recentes, dissecação venosa para implante de cateter venoso central, hemorragia intracraniana e plaquetopenia refratária à administração de plaquetas. Porém, não há estudos randomizados que avaliaram este tipo de terapia, sendo esta revisão baseada em series de casos e opinião de especialistas.

Em nosso estudo os pacientes que evoluíram com sangramentos graves apresentavam algumas destas contraindicações e a decisão de realizar trombólise foi individualizada, os riscos e benefícios da terapia eram ponderados e a decisão era dividida com a família que assinava o termo de consentimento para início do medicamento, nestes pacientes foi optado por realizar trombólise devido a instabilidade hemodinâmica, síndrome de veia cava superior e risco de óbito relacionado a trombose.

Um destes pacientes apresentava o diagnóstico de coqueluche com hipertensão pulmonar de difícil controle, necessidade de altos parâmetros ventilatórios, plaquetopenia refratária à transfusão de plaquetas e necessidade de drenagem torácica evoluindo a óbito após cerca de 79h após a última administração do rt-PA. Neste paciente foi realizada autópsia que evidenciou hemorragia pulmonar bilateral, derrame pleural hemorrágico e trombose de

veia cava superior na junção com a veia inominada, com cerca de 4mm de extensão, apesar de ecocardiograma anterior sem sinais de trombose.

Outro paciente, pré-termo, muito baixo peso, apresentou sangramento no local de dissecação venosa para implante de cateter venoso central e após intubação oro traqueal descrita como difícil. O outro paciente prematuro extremo permaneceu sem anticoagulação por 29 dias pois apresentava hemorragia intracraniana grau III e plaquetopenia, evoluiu com parada cardiorrespiratória e necessidade de ressuscitação cardiopulmonar. Optado por realizar trombólise pois evoluiu com aumento da trombose e protrusão do trombo no interior do ventrículo direito durante a diástole. Evoluiu com sangramento em cânula oro-traqueal após primeira dose de rt-PA sem necessidade de hemoderivados tendo recebido a segunda dose sem intercorrências.

A hemorragia intracraniana tem incidência que varia entre 0,3 a 5.0% entre os estudos nos pacientes que recebem a terapia trombolítica⁹⁷. Os prematuros, devido à imaturidade do sistema vascular cerebral, têm alta incidência de hemorragia intracraniana espontânea, portanto quando associamos a terapia trombolítica o risco de hemorragia intracraniana parece ser ainda maior⁹⁷. Neste estudo 2 pacientes não realizaram a ultrassonografia transcraniana controle após trombólise e 4 pacientes realizaram este controle 3 a 14 dias após trombólise, devido à dificuldade de determinar se a piora do sangramento foi relacionada ao tratamento trombolítico ou ao uso da enoxaparina, ventilação mecânica ou doença pré-existente, optamos por considerar como sangramento grave.

Em nosso estudo verificamos que os sangramentos graves parecem estar mais associados aos procedimentos e doenças pré-existentes dos pacientes que com as altas doses do trombolítico e número de ciclos trombolíticos como publicado na literatura⁹⁴. Além disso os critérios de exclusão e definições de sangramento grave e não grave também variam entre os estudos, tornando difícil a comparação dos resultados.

Alguns estudos relacionam o sucesso da trombólise com a idade e estrutura do trombo, verificado em imagem de ressonância nuclear magnética, como uma tentativa de identificar o trombo responsivo ao tratamento para evitar complicações hemorrágicas desnecessárias^{56,57}. Em estudo realizado por Ferrari et al demonstrou-se que quando o trombo é detectado precocemente há uma resposta melhor e mais rápida ao trombolítico⁵², no estudo de Wang et al³⁶, também foi verificado que as trombozes classificadas como crônica tiveram resolução parcial do trombo e enquanto as classificadas como agudas tiveram resolução completa³², assim como foi constatado em nosso estudo.

Devido à ausência de estudos randomizados e controlados na população de neonatos em especial em prematuros, muito do nosso entendimento em relação a farmacocinética do rt-PA é extrapolado de estudos realizados em adultos, desta forma são necessários novos estudos para verificar a dose ideal para os neonatos, além disso é necessário melhor definição dos critérios de sangramento específicos para esta faixa etária, que devem ser cuidadosamente analisados pois a repercussão do sangramento pequeno pode ser mais importante nestes pacientes.

Nosso estudo tem como limitações o desenho retrospectivo, com número limitado de pacientes, doses variáveis da terapia trombolítica, em um único

centro de tratamento, sendo por estes motivos difícil realizar comparações com resultados significativos. Porém, devemos destacar que a utilização da terapia trombolítica é escassa.

8. CONCLUSÃO

Em nosso estudo verificamos que taxa de resolução do trombo em neonatos e pretermos enfermos tratados com rt-PA foram similares as taxas reportadas nos estudos publicados em crianças e adolescentes, porém com uma alta taxa de sangramento. Os protocolos de tratamento ainda não são bem definidos nem uniformes, além disso não há estudos randomizados específicos de trombólise terapêutica na população neonatal. Devemos ponderar sempre os riscos e benefícios da terapêutica, pois ao contrário dos adultos as crianças têm maior expectativa de vida após trombose, sendo esta decisão importante para qualidade de vida, morbidade e despesas com a saúde. Portanto, a terapia trombolítica com rt-PA só deve ser considerada como opção de tratamento em pacientes com trombose grave com risco de morte e nos neonatos em que o benefício do tratamento trombolítico supere os riscos de sangramento. Portanto, a decisão deve ser criteriosa, individualizada, ter abordagem multidisciplinar e a trombólise deverá ser realizada por profissional experiente.

9. REFERÊNCIAS

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
2. Chan AKC, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:439-43.
3. Raffini L, Huang YS, Char W, Feudtner C. Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-1008.
4. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24:151-166.
5. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicote PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003; 1:1443-55.
6. Nowak-Gottl U, Von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two-year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.1997;76: F163-F167.
7. Schimidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96 (5 Pt 1):1251-7.
8. Chadha R, Goel R, Takemoto CM. Mortality Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Pediatric Patients: A Single Tertiary Care Institute Experience. *Blood* 2015 126: 629.
9. Batensky M, Bittles MA, Colombani P, Goldenberg NA. How we manage pediatric deep venous thrombosis. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34:35-49

-
10. Kenet G, Barg AA, Nowak-Gottl U. Hemostasis in very young. *Semin Thromb Haemost.* 2018;44(7):617-623.
 11. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992;80:1998-2005.
 12. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM et al. Development of human coagulation system in healthy premature infant. *Blood.* 1988;72:1651-1657.
 13. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:2254-63.
 14. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:294-300.
 15. Poralla C, Traut C, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Bartmann P, Heep, A. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. *J Perinatol.* 2012;32(11):869-873.
 16. Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, et al. Age dependency for coagulation parameters in pediatric populations. Results of a multicenter study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost.* 2016;116(1)9-16.
 17. Van Ommen CH. Antithrombotic treatment in neonates and children. *Minerva Pediatr.* 2018;70(1):67-78.
 18. Cantor AB. Hemostasis in the Newborn and Infants. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. *Nathan and Oski's*

-
- Hematology of infancy and childhood. Eighth Edition Philadelphia: ElsevierSaunders;2015. 128-150.
- 19.Haley KM. Neonatal venous thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2017;5:136.
- 20.Bhat R, Monagle P. The preterm infant with thrombosis. *Arch Sis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 Nov;97(6):F423-8.
- 21.Rajagopal R, Cheah FC, Monagle P. Thromboembolism and coagulation management in preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb; 21(1):50-6.
- 22.Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al. 2004. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost*, 92:729–33.
- 23.Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, et al. 2002. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr*, 140:131–4.
- 24.Male C, Chait P, Ginsberg, J et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic antithrombin replacement in kids with ALL treated with asparaginase. *Thrombosis haemostasis* 2002;87:593-598.
- 25.Monagle P, Chan, AK, Goldenberg NA, Ichord, RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.*Chest.*2012;141(2_suppl):e737S-801S.

-
26. Chamers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Hematol* (2011) 154 (2):196-207.
27. Giglia TM, Massicote MP, Tweddell JS, Bast RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. On behalf of the American Heart Association Congenital, Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2611-2703.
28. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, Chan AKC. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316.
29. Monagle P, Chamers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
30. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chamers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):645S-687S.
31. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):344S-370S.

-
32. Williams MD. Thrombolysis in children. *Br J Haematol* 2010;48(1):26-36
 33. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107(1): 21-29.
 34. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Front. Pediatr* 2017;5:260.
 35. Crystal MA. Thrombolytic use in children: Breaking down Barriers. *JPediatr*.2016;171:12-13.
 36. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson M. Low-Dose Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis in Children. *Journal of pediatric hematology/oncology*.2003;25, 379-386.
 37. Leary SE, Harrod, VL, Alarcon PA, Reiss UM. Low-dose systemic thrombolytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*.2010;32(2):97-102.
 38. Collen D, Lijnen HR. The Tissue-Type Plasminogen Activator Story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(8):1151-1155.
 39. Albisetti M. Thrombolysis in children. *Thromb Res*.2006;118(1):95-105
 40. Ouriel K, Welch EL, Shortell CK, Geary K, Fiore WM, Cimino C. Comparison of streptokinase, urokinase and recombinant tissue plasminogen activator in an in vitro model of venous thrombolysis. *J Vasc Surg*. 1995;22(5):593-7.
 41. 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;110:45-53.

-
42. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, Crowter M, Kenet G, Nowak-Gottl U, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcomes measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010 95(11):1952-9.
43. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008; 359:938-49.
44. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol* .2019;186(1):24-36.
45. Monroe, D.M. & Hoffman, M. What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.2006;26:41–48.
46. Newman PJ, Newman DK. Platelets and the Vessel Wall. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Eighth Edition Philadelphia: ElsevierSaunders;2015. 951-963.
47. Revel-Vilk S, Rand ML, Israels S. Primary and Secondary Hemostasis, Regulators of Coagulation, and Fibrinolysis: Understanding the Basics. Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. Sick kids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Germany:Karger;2013.5-13.
48. Mann KG, Brummel-Ziedins, K. Blood Coagulation. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Eighth Edition Philadelphia: ElsevierSaunders;2015. 964-983.
49. Hajjar KA. Molecular Basis of Fibrinolysis. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's

- Hematology of infancy and childhood. Eighth Edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 984-998.
50. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl.1): S98-S105.
51. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015;29(1):17-24.
52. Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Ogasawara K, Chishiki M et al. Perinatal factors affecting coagulation parameters at birth in preterm and term neonates: A retrospective cohort study. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1464-1470.
53. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Gottl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S33-S36.
54. Ignjatovic V, Pelkmans L, Kelchtermans H, Al Dieri R, Hemker C, Kremers R. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res* 2015.136(6) 1303-9.
55. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-73.
56. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118:3-12.
57. Gibson BES, Chalmers EA, Bolton-Maggs P, Henderson DJ, Lynn R. Thromboembolism in childhood: a prospective two-year BPSU study in the United Kingdom. February 2001 - February 2003. *Thromb Haemost* 2003;1(Suppl. 1):OC422.

-
58. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83:1251-7.
59. Witmer CM, Takemoto CM. Pediatric Hospital Acquired Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017;5:198.
60. Rizzi M, Barnes C. A diagnostic approach to a child with thrombosis. In: Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. *Sick kids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Germany:Karger;2013.157-175.
61. Jones S, Monagle P, Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res*. 2020;189:24-34.
62. Young G, Male C, Van Ommen HC. Anticoagulation in children: Making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:48-53
63. Young G. Anticoagulants in children and adolescents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:111-6.
64. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):15-31.
65. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2018;30 (1):399-404.
66. Tie, JK Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *J Thromb Haemost*.2016;14: 236–247.
67. Albisetti M. Use of direct oral anticoagulants in children and adolescents. *Hemostaseologie*.2020;40(1):64-73.

-
68. Rowenne S, Jones S, Newall F. Six weeks versus 3 months of anticoagulant treatment for pediatric central venous catheter-related venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(7):518-523.
69. Tarango C, Schulman S, Betensky S, Goldenberg NA. Duration of anticoagulant therapy in pediatric venous thromboembolism: Current approaches and updates from randomized controlled trials. *Expert Rev Hematol.* 2018; 11(1): 37–44.
70. Goldenberg NA, Abshire T, Blatchford PJ, Fenton LZ, Halperin JL, Hiatt WR et al. Multicenter randomized controlled trial on duration of therapy for thrombosis in children and young adults (the Kids-DOTT trial): pilot/feasibility phase findings. *J Thromb Haemost.* 2015; 13:1597–1605.
71. Rivkin MJ, deVerber G, Ichord RN, Kirton A, Chan, A, Hovinga CA, Gill JC, Szabo A, Hill MD, Scholz K, Amilie-Lefond C. Thrombolysis in Pediatric Stroke (TIPS) study. *Stroke.* 2015 March;46(3):880-885.
72. Andrew M. Anticoagulation and thrombolysis in children. *Tex Heart Int J.* 1992;19(3):168-177.
73. Goel R, Vedantham S, Goldenberg NA. Antithrombotic therapies: anticoagulation and thrombolysis. *Pediatr Clin N Am.* 2013;60:1463-1474.
74. Greene LA, Goldenberg NA. Deep vein thrombosis: Thrombolysis in the pediatric population. *Semin Intervent Radiol.* 2012;29(1): 36-46.
75. Lynch M, Pentecost BL, Littler WA, Stockley RA. The significance of anti-streptokinase antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;96:427–31.
76. McGrath K, Hogan C, Hunt D, O'Malley C, Green N, Dauer R, et al. Neutralizing antibodies after streptokinase treatment for myocardial infarction: a persisting puzzle. *Br Heart J* 1995;74:122–3.

-
77. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):9-14.
78. Husain S, Gurewich V, Lipinski B. Purification and partial characterization of a single-chain high-molecular-weight form of urokinase from human urine. *Arch Biochem Biophys* 1983;22:31-8.
79. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 Apr;92(4):529-34.
80. Mitchell LG, Goldenberg NA, Male C, Kenet G, Monagle P, Nowak-Gottl U et al. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. *J Thromb Haemost* 2011;9(9):1856-8.
81. Aschner JL, Patrick SW, Stark AR, Lee SK. The scope and organization of neonatology: North American and global comparisons. In: Avery GB. *Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn*. Seventh Edition. Wolters Kluwer 2016.1-19.
82. Hartmann J, Hussein A, Tromwitzsch E, Becker J, Hennecke K-H. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years' experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F18-F22.
83. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:68-80.
84. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:135-140

-
85. Weiner GM, Castle VP, DiPietro MA, Faix RG. Successful treatment of neonatal arterial thromboses with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 1998;133:133-6.
86. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002;42:1398-413.
87. Levy M, Benson LN, Burrows PE, Bentur Y, Strong DK, Smith J et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of thromboembolism in infants and children. *J Pediatr* 1991;118:467-72.
88. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, Riccabona M, Gamillscheg A. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterization in infants and children. *Br Heart J* 1993;70:382-385.
89. Weiner GM, Castle VP, DiPietro MA, Faix RG. Successful treatment of neonatal arterial thromboses with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 1998;133:133-6.
90. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu Li, Benson LN et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139:682-8.
91. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:269-273.

-
92. Evim MS, Bostan O, Baytan B, Semizel E, Gunes AM. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in 7 children. *Thromb Hemost* 2013;19:574-577.
93. Olgun H, Buyukavci M, Ceviz N, Sahin IO, Yildirim ZK, Colak A et al. Clinical experience with recombinant tissue plasminogen activator in the management of intracardiac and arterial thrombosis in children. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:726-730.
94. Ansah, DA, Patel KN, Montegna L, Nicholson GT, Ehrlich AC, Petit CJ. Tissue Plasminogen Activator Use in Children: Bleeding Complications and Thrombus Resolution. *J Pediatr* 2016;171:67-72.
95. Farnoux C, Camard O, Piquier D, Hurtaud-Roux M-F, Sebag G, Schlegel N, Beaufils F. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombosis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998;133:137-40.
96. Ferrari F, Vagnarelli F, Gargano G, Roversi MF, Biagioni O, Ranzi A, et al. Early intracardiac thrombosis in preterm infants and thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F66-69.
97. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral Hemorrhage During Fibrinolytic therapy in children: A review of the literature of last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(3):321-32.
98. Nossair F, Schoettler P, Starr J, Chan AKC, Kirov I, Paes B et al. Pediatric superior vena cava syndrome: An evidence-based systematic review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(9):e27225.

99. Liesenborghs L, Verhamme P, Vanassche T. Staphylococcus aureus, master manipulator of the human hemostatic system. *J Thromb Haemost* 2018;16:441-54.