

INDICAÇÕES ATUAIS PARA ANTICOAGULAÇÃO EM CRIANÇAS COM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

CURRENT INDICATIONS FOR ANTICOAGULATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

RESUMO

Célia Maria Camelo Silva¹
Luciana Silveira Nina
de Azevedo¹
Antônio Carlos Camargo
de Carvalho¹

1. Universidade Federal de São Paulo/
EPM, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Otávio Tarquínio de Sousa, 1397
AP 61B - 04613-003 Campo Belo,
São Paulo, SP, Brasil.
celiasilv@uol.com.br

Os avanços nas técnicas cirúrgicas e manejo clínico aumentaram a sobrevida das crianças com cardiopatia congênita. Eventos tromboembólicos representam importante causa de morbimortalidade nestes pacientes, principalmente no pós-operatório da cirurgia de Fontan e implante de próteses, acrescido do risco adicional do seu tratamento. Particularidades próprias da idade, fatores hemodinâmicos e limitações na investigação de trombose contribuem para a dificuldade de definir diretrizes para anticoagulação em crianças. Os medicamentos mais usados na fase aguda são: heparina não fracionada e de baixo peso molecular, enquanto em longo prazo os antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina. O manejo seguro de anticoagulação nesta faixa etária é dificultado pela estreita faixa terapêutica, interação alimentar, uso simultâneo de vários medicamentos, além da dificuldade de punção venosa frequente e, com frequência os níveis desejáveis não são atingidos. Ainda faltam dados que deem suporte para recomendação de anticoagulação em crianças. Os novos anticoagulantes como os inibidores diretos da trombina e os inibidores seletivos do fator Xa, são empregados em adultos, principalmente com fibrilação atrial, o uso pediátrico ainda não está definido. Esta revisão sumariza as indicações atuais do uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários em crianças com cardiopatia congênita.

Descritores: Cardiopatias; Crianças; Trombose.

ABSTRACT

Advances in surgical techniques and clinical management have led to increased survival of children with congenital heart disease. Thromboembolic events represent a major cause of morbidity and mortality in these patients, particularly following Fontan surgery and the implantation of prosthesis, added to the risk of their treatment. Characteristics such as age, hemodynamic factors and limitations in the investigation of thrombosis have contributed to the difficulty of defining guidelines for anticoagulation in children. The most commonly used medications in the acute phase are and low molecular weight heparin, and in the long term, vitamin K antagonists, particularly warfarin. The safe management of anticoagulation in this age range is hindered by the narrow therapeutic range, food interactions, simultaneous use of other medications, and the difficulty of frequent venous puncture. As a result, the desired levels are often not reached. There is also a lack of data to support the recommendation of anticoagulation in children. The pediatric use of the new anticoagulants, such as direct thrombin inhibitors and selective factor Xa inhibitors used in adults, particularly with atrial fibrillation, is not yet defined. This review summarizes the current indications of the use of anticoagulants and platelet antiaggregants in children with congenital heart disease.

Descriptors: Heart Diseases; Child; Thrombosis.

INTRODUÇÃO

As crianças portadoras de cardiopatias congênitas apresentam maior risco para desenvolver eventos trombóticos. No entanto, a sua fisiopatologia, incidência, fatores de riscos associados, estratégias para prevenção, bem como sua investigação diagnóstica e tratamento não se encontram bem estabelecidos, e na maioria das vezes proveem de estudos em adultos ou realizados em pediatria geral.

PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NAS CRIANÇAS PORTADORAS DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

As crianças com cardiopatias congênitas apresentam desequilíbrio da hemostasia, o qual pode resultar em trombose, sangramento, ou ambos, principalmente quando se

trata de cardiopatias cianogênicas. A prevalência de trombose no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica segundo estudos clínicos varia de 3,6 a 11%, e eleva a taxa de morbimortalidade deste grupo.

Nas cardiopatias cianogênicas, acredita-se que os distúrbios da coagulação sejam resultante de: hipoxemia, baixo débito cardíaco e predisposição genética. É provável que a hipoxemia ative os neutrófilos, os quais liberam substâncias quimioestáticas e vasoativas, levando a lesão endotelial e subsequente ativação plaquetária e da cascata da coagulação. Somado a isto, o aumento da viscosidade sanguínea com consequente redução da velocidade de fluxo sanguíneo contribui para a trombose¹.

Além destes, outros fatores favorecem a formação de trombos dentre eles, o fluxo turbulento através de vasos estenóticos, tubos (Rastelli), fluxo não pulsátil, e situações que levam a estase como nos casos de vasos dilatados e nas miocardiopatias. Por outro lado, existe predisposição para sangramentos, como consequência da redução dos níveis de fatores coagulantes, do aumento da fibrinólise ou diminuição do número e função das plaquetas².

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS ASSOCIADAS COM CIRURGIA CARDÍACA

A incidência total de eventos trombóticos apresenta tendência a elevação nos trabalhos mais recentes. A idade média de apresentação ocorre por volta do terceiro mês, podendo ocorrer desde o pós-operatório imediato. Em uma das séries, no seguimento médio de dois anos, metade dos pacientes foi a óbito, sendo que em 20%, este foi diretamente relacionado a trombose³⁻⁴.

MANLIOT E MC CASTER IDENTIFICARAM COMO FATORES DE RISCO⁴:

- Idade < 31 dias;
- Saturação basal de oxigênio <85%;
- Trombose prévia;
- Transplante cardíaco;
- Uso de hipotermia profunda para parada circulatória;
- Tempo prolongado de cateter central;
- Uso pós-operatório de circulação assistida.

ANTICOAGULAÇÃO EM CRIANÇAS

Muitas crianças requerem profilaxia antitrombótica principalmente após cirurgias cardíacas como: *shunt* sistêmico-pulmonar, cirurgias paliativas para coração univentricular (Glenn ou Fontan) e próteses valvares⁵⁻⁸. O uso de anticoagulantes orais em criança requer monitoramento de perto para evitar complicações, sejam elas trombóticas ou hemorrágicas⁹⁻¹⁰.

O mecanismo de ação da varfarina se faz pela redução plasmática funcional dos fatores da coagulação dependente da vitamina K (FII, FVII, FIX, FX). Particularidades que dificultam a terapia com varfarina em crianças¹¹:

- Problemas de saúde concomitantes e complexos que resultam na necessidade de reversão frequente para intervenções, modificações nas medicações em uso pela

cardiopatias específicas ou rotina pediátrica.

- Medicamentos simultâneos múltiplos que interferem com o metabolismo da varfarina.
- Ingestão nutricional e flutuações normais apropriadas para a idade.
- Predisposição a infecções das vias aéreas.
- Monitoração mais frequente do RNI.

Streif et al. avaliaram o uso de varfarina em 319 crianças, onde 52% eram portadores de cardiopatia congênita e observaram que somente durante metade do tempo elas se encontravam na faixa terapêutica. Por outro lado, neonatos e lactentes devido aos níveis fisiológicos baixos de fatores dependente de vitamina K, maior variabilidade na ingestão de alimentos e variabilidade de peso¹¹.

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE ANTICOAGULAÇÃO NAS CIRURGIAS PARA CORREÇÃO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Algumas cirurgias cardíacas pediátricas, apresentam situações especiais que elevam o risco para trombose, como por exemplo: nos *shunts* sistêmicos-pulmonares, nas cirurgias com fisiologia de Fontan, e nos implantes de próteses valvares⁵⁻⁷.

SHUNT SISTÊMICO-PULMONAR

O *shunt* sistêmico-pulmonar Blalock-Taussig, pode ser indicado, como ponte para correção total na Tetralogia de Fallot e suas variantes ou como primeiro estágio nos pacientes com coração univentricular e para os portadores de síndrome hipoplásica do coração esquerdo a cirurgia de Norwood-Sano¹².

A trombose é a principal causa de falência destes *shunts* seja no pós-operatório imediato ou entre o período entre a cirurgia paliativa e a corretiva. Situações clínicas que levam a depleção de volume, drenagem persistente de derrames pleurais ou infecção, predispoem a trombose¹²⁻¹⁴.

O quadro clínico sugestivo de oclusão parcial do *shunt* se caracteriza pela incapacidade de melhora da hipoxemia com o aumento da fração inspirada de oxigênio, enquanto na oclusão total do *shunt* em pacientes que dependem do mesmo como única fonte de suplência de fluxo pulmonar, o quadro é dramático, ameaça a vida e requer conduta de emergência para restabelecer a sua patência¹⁴.

O período de maior risco para trombose ocorre no pós-operatório recente, Al Jubair et al. mostraram a partir de um estudo retrospectivo que a taxa de falência do *shunt* foi de 9,3%, com 20% ocorrendo logo após a cirurgia⁵.

Os neonatos apresentam maior o risco, chegando a uma taxa de reintervenção no *shunt* de até 20% antes da alta hospitalar, seja por cirurgia ou por cateterismo. O mecanismo de disfunção do *shunt* pode ser por: trombose distorção, ou combinação de ambos⁵.

No estudo de O'Connor et al. a sobrevida aos 5 anos foi de 41,2% para os que necessitaram de reintervenção precoce no *shunt* comparado com 76,8% daqueles que não necessitaram (p=0,002)¹⁴.

O uso de anticoagulação no pós-operatório de *shunt* sistêmico-pulmonar permanece controverso. Alguns centros

usam heparina não fracionada no intraoperatório e por 48 horas de pós-operatório⁵. A longo prazo o *shunt* apresenta redução progressiva da sua luz secundária a trombo organizado e proliferação microfibrilárica, tendo como fator de risco principal o diâmetro do *shunt*¹⁵⁻¹⁶.

A profilaxia antitrombótica ainda não está clara, estudos do passado e os atuais ainda deixam dúvidas quanto ao tempo da profilaxia antitrombótica nestes pacientes.

O uso de antiplaquetários é considerado essencial a longo prazo em pacientes pediátricos com *shunt* sistêmico-pulmonar. Aspirina em baixa dose (3 a 5mg/kg/dia) é usada para prevenção de complicações trombóticas a longo prazo devido a percepção do balanço risco-benefício¹⁶.

Um grande estudo observacional multicêntrico no qual crianças com *shunt* sistêmico-pulmonar foram prospectivamente monitorizados para resultado clínico, demonstrou que aqueles que receberam aspirina tiveram um risco menor de trombose no *shunt* ($p = 0,008$) e óbito quando comparado com aqueles que não receberam.

Recentemente outro agente antiplaquetário, o clopidogrel, passou a ser utilizado. Um estudo multicêntrico, prospectivo que usou um *composite* primário de óbito, trombose de *shunt*, ou trombose relacionada à cirurgia até 120 dias de vida. No total 906 crianças com *shunt* sistêmico-pulmonar foram randomizados para clopidogrel *versus* placebo, associado à anticoagulação convencional (aspirina). O uso concomitante de aspirina e clopidogrel ocorreu em 88% dos pacientes. Nenhuma diferença no resultado do desfecho primário foi observada entre os dois grupos (19,1% para clopidogrel e 20,5% para o placebo), bem como na mortalidade (11,8% para clopidogrel, 13,9% para placebo) ou trombose do *shunt* (5,8% para clopidogrel, 4,8% para o placebo).

A ocorrência de eventos hemorrágicos foi semelhante nos dois grupos (18,8% para clopidogrel, 20,2% placebo)¹⁷.

TERAPIA TROMBOLÍTICA

A terapia trombolítica é relatada em séries pequenas. A dose usada de alteplase (tPA) é variável, de baixa (0,01 mg/kg/h) a alta (0,1 a 0,6 mg/kg/h).

Após cirurgia, a terapêutica trombolítica apresenta um risco elevado para sangramento, que varia de 3 a 27%, e a eficácia varia de 0 a 97%, nas séries publicadas¹⁸⁻²¹.

TRATAMENTO DA OCLUSÃO TOTAL DO SHUNT

A oclusão completa do *shunt* deve ser reconhecida de imediato e tratada como emergência com:²²

- Anticoagulantes (bolus de heparina 50-100 UI/Kg, seguido de infusão contínua na dose 20 a 25 UI/Kg/h);
- Aumento da pressão sistólica (fenilefrina ou epinefrina) para maximizar a pressão de perfusão do *shunt*;
- Ventilação controlada (para otimizar a liberação e diminuir o consumo de oxigênio);

Cateterismo de urgência (para esmagamento do trombo com balão ou trombolítico local), ou cirurgia de emergência para remoção do trombo.

Caso estas manobras não apresentem sucesso imediato, a ECMO (do inglês *Extracorporeal Membrane Oxygenation*) se disponível pode ser indicada para estabilização (Figura 1).

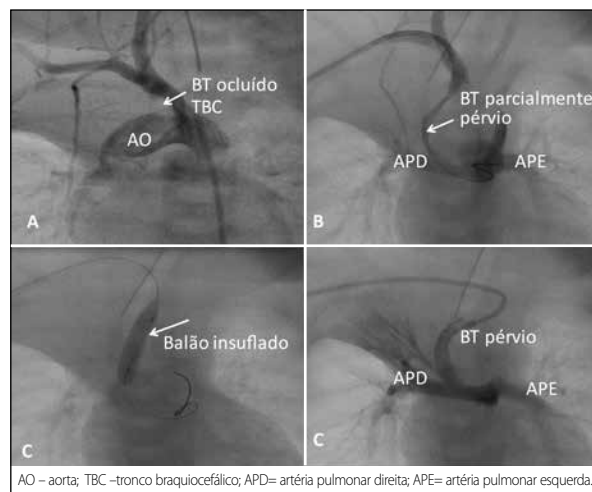


Figura 1. *Shunt* sistêmico-pulmonar ocluído (Blalock-Taussig) em recém-nascido no quarto dia de pós-operatório.

INDICAÇÕES DE ANTICOAGULAÇÃO NA ANASTOMOSE CAVOPULMONAR- GLENN BIDIRECIONAL E FONTAN

A trombose é uma causa importante de morbidade e mortalidade para pacientes que foram submetidos à anastomose cavopulmonar (Glenn, Fontan, Kawashima). Estudos de revisão mostram que nestes pacientes: os eventos tromboembólicos ocorrem tanto precoce quanto tardiamente, e contribuem para a falência da fisiologia de Fontan.

A predisposição para tromboembolismo ocorre por interação de múltiplos fatores, sejam eles intrínsecos e adquiridos. Dentre as possíveis causas estariam: inflamação, disfunção ventricular, baixo débito cardíaco, pressão venosa elevada, fluxo sistêmico venoso não pulsátil, dilatação de cavidades, disfunção hepática subclínica e hipoxemia sistêmica²³⁻²⁴.

Complicações frequentes como derrame pleural incluindo quilotórax no pós-operatório não somente levam a um estado de hipercoagulabilidade, desidratação e consequente hipotensão sistêmica relativa, e está associada a pressão elevada da veia cava superior pode comprometer a perfusão cerebral, e como consequência resultar em trombose. Cavidades cardíacas pequenas, com pouco fluxo de entrada e saída, configuram pontos importantes para formação de trombos²⁵⁻²⁷.

O risco de trombose após Glenn bidirecional é baixo, entretanto podem ocorrer em áreas de estase, como nas anastomoses das artérias pulmonares ou na extremidade cega do tronco pulmonar. A prevalência de eventos tromboembólicos varia de 1 a 12 % para a cirurgia de Fontan e depende, dentre outras coisas, do método diagnóstico, do período de observação e se a revisão foi focada em trombose²⁸.

Kaulitz et al. em 2005²⁹ e Canter em 2011³⁰, consideraram que o risco de trombose em pacientes pós-Fontan podem alterar com o decorrer do tempo e fatores de risco adicional passariam a ter papel, como: disfunção ventricular, arritmia, imobilização prolongada, enteropatia perdedora de proteínas, derrame pleural. O período de 3 a 12 meses após o Fontan é considerado o de maior risco, o qual é seguido por um período de risco baixo e constante, voltando a aumentar após 5 a 10 anos^{27,31,32}.

Pacientes com história prévia de trombose ou eventos relacionados apresentam alto risco de recorrência.

O ecocardiograma transtorácico é realizado de rotina no seguimento de pacientes pós-Fontan para pesquisa de trombose. Maior acurácia pode ser obtida com ecocardiograma transesofágico, principalmente nos pacientes com janela acústica ruim, e na avaliação das áreas posteriores. Nos casos inconclusivos pode ser necessária confirmação com RNM, angiotomografia, cintilografia pulmonar³³ (Figura 2).

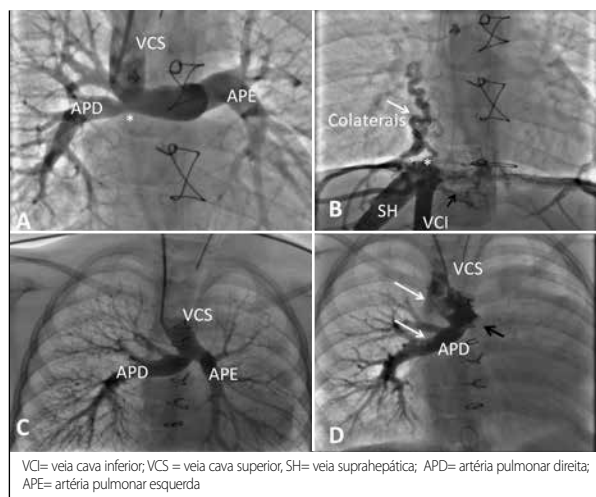


Figura 2. Angiografias de trombose em pós-operatório de Fontan (Quadros A e B) e Glenn bidirecional (Quadros C e D). A e B: Injeções em veia cava superior e inferior mostram oclusão completa de tubo extracardiaco(*) pós-Fontan e intensa rede de circulação colateral (setas). Quadro C: Mostra angiografia prévia com ramos pulmonares de bom calibre e sem obstruções. Angiografia seis meses após – quadro D: Mostra trombose intensa em pós-operatório de Glenn bidirecional - em VCS, APD (setas brancas) e obstrução total da APE (seta preta).

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Considerando que a trombose tenha um impacto importante sobre a morbidade e mortalidade de pacientes com ventrículo único, a terapia preventiva com antitrombóticos tem papel importante.

A época do início, a escolha do agente e o alvo da terapia antitrombótica deve ser individualizada de acordo com a presença, a magnitude dos fatores de riscos e o estado clínico do paciente (Tabela 1). A terapia com antiplaquetários (aspirina e/ou clopidogrel) pode ser considerada razoável após a cirurgia paliativa inicial com *shunt* sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig) e após a anastomose cavopulmonar bidirecional (Glenn). Considerando evidências de maior risco de trombose no período de 3 a 12 meses após a complementação de Fontan, na prática clínica a tendência tem sido de utilizar varfarina ou heparina de baixo peso molecular, principalmente para os pacientes de alto risco. Pelo aumento do risco de trombose na adolescência e na fase adulta, preconiza-se escalonamento terapia antiplaquetária ou anticoagulação plena. De maneira geral, as decisões quanto à terapia antitrombótica devem ser tomadas após um balanço entre o potencial de risco *versus* benefício.

O primeiro estudo multicêntrico randomizado foi publicado por Mongale et al. comparando a aspirina (5 mg/kg/dia) com varfarina (iniciada dentro de 24 horas após heparina levando o RNI a uma faixa de 2-3) por dois anos

em pacientes após cirurgia de Fontan. As crianças selecionadas tinham entre três meses a dois anos de idade e foram acompanhadas com ecocardiograma transtorácico e transesofágico. De 111 pacientes participantes, 13 do grupo da heparina/varfarina apresentaram trombose (três diagnósticos clínicos e 10 por ecocardiograma de rotina) e 12 trombooses foram diagnosticadas no grupo da aspirina (quatro diagnósticos clínicos e oito por ecocardiograma de rotina). O risco cumulativo para trombose foi similar em ambos os grupos ($p=0,045$). Sangramento importante ocorreu em um paciente de cada grupo, todavia sangramentos menores foram significativamente maior no grupo da heparina/varfarina. Ocorreram dois óbitos, um em cada grupo e ambos pacientes tinham trombos, todavia no julgamento dos autores não foram relacionados a trombose. Apesar de não ter havido diferença significativa entre os grupos de heparina/varfarina e aspirina, os autores concluíram que devido ao resultado terapêutico sub-ótimo nos dois grupos, novas terapias alternativas terapêuticas necessitam serem investigadas³⁴.

ANTICOAGULAÇÃO PARA PRÓTESES VALVARES EM CRIANÇAS

Diferente dos adultos com cardiopatia adquirida, onde quase toda troca valvar envolve as valvas do lado esquerdo, em criança as valvas de ambos os lados podem requerer troca sendo a troca das valvas tricúspide e pulmonar mais comuns em crianças. A troca da valva tricúspide (valva atrio-ventricular direita no ventrículo subpulmonar) é rara, a indicação mais comum é na anomalia de Ebstein, nestes casos as biopróteses são as mais utilizadas. A maior experiência é da *Mayo Clinic*, e devido ao risco de complicações tromboembólicas aguda, principalmente nos casos de disfunção ventricular direita, eles indicam o uso de anticoagulantes do tipo antagonistas da vitamina K por 3 a 6 meses após a troca da valva tricúspide por bioprótese, com RNI alvo na faixa de 2-3 e adicionalmente a aspirina³⁵⁻³⁶.

A reconstrução da via de saída do ventrículo direito (troca da valva pulmonar) é realizada com uma variedade de próteses biológicas na posição pulmonar e em tubos valvados. O risco de embolização sistêmica nestes casos é praticamente inexistente. Eventos tromboembólicos, são incomuns e para pacientes sem fatores de risco adicional, não há indicação para anticoagulação. Embora alguns autores recomendem o uso de aspirina após implante de bioprótese pulmonar, esta prática não é comum³⁷⁻⁴⁰.

O risco para complicações tromboembólicas e sangramentos existe mesmo em pacientes com anticoagulação otimizada e é influenciada por fatores dos individuais e posição valvar.

Para as valvas biológicas a anticoagulação em longo prazo não é necessária. As valvas biológicas, particularmente as heterólogas, deterioram rapidamente na criança quando usada na posição aórtica ou atrioventricular sistêmica (mitral). Como consequência do mau desempenho das biopróteses, valvas metálicas são frequentemente usadas para troca das valvas sistêmicas em crianças, e nestes casos a anticoagulação é necessária para prevenir complicações tromboembólicas.

Valvas biológicas são consideradas mais duráveis

Tabela 1. Principais anticoagulantes e suas indicações.

Anticoagulante e mecanismo de ação	Propriedades	Dose	Alvo terapêutico	Monitorização
Heparina não-fractionada. Potencializa a inibição dos fatores Xlla, Xla, Xa, lxa, lla pela antitrombina.	Requer monitorização sanguínea frequente e adequado de antitrombina para atingir efeito. Casos de resistência necessitam receber antitrombina.	Administração endovenosa. Dose dependente da idade: <12meses= 28UI/Kg/h >12 meses= 20UI/kg/h Baixas doses são comuns:10-15UI/kg/h.	Padrão-ouro é a dosagem do fator anti-Xa. Se o fator anti-Xa não é disponível, recomenda-se TTPA 1.5-3x o basal.	Controle sérico pelo menos a cada 24 horas. O nível sérico ideal é 0,35 a 0,7U/ml.
Heparina de baixo peso molecular. Enoxaparina. Semelhante a heparina não-fractionada, porém com melhor capacidade inibitória do fator Xa.	Meia-vida: 3-6horas. Administração subcutânea. Baixa dependência da antitrombina. Requer 24 horas para reverter o efeito anticoagulante.	Dose-dependente da idade: <2meses=1,5mg/kg/dose. ≥2meses=1,0mg/kg/dose. Administração a cada 12horas.	Titulação da dose para atingir nível sérico de HBPM de 0,5-1,0U/ml.	Nível sérico de HBPM (fator anti-Xa) 0,5-1,0U/ml.
Varfarina. Inibição específica da γ-carboxilação dos fatores dependentes de vitamina K, II, VII, IX e X e proteínas C,S e Z.	Meia-vida: 36 a 42horas. Administração oral. Metabolismo hepático.	Inicial: 0,2mg/kg/dia exceto para pacientes com Fontan, após 0,1mg/kg/dia. Manutenção: dose individualizada titulada pelo INR.	INR alvo: 2-3. Valvas mitrais mecânicas: 2,5-3,5.	Dosagem diária de INR até atingir alvo terapêutico, após reduzir a frequência quando estabilizar com teste mensal. Dosar INR quando piora clínica, mudança de droga ou dieta.
Terapia antiplaquetária. Aspirina. Inibição da atividade da COX-1 e COX-2.	Administração oral. Meia-vida é dependente da dose. Inibição plaquetária irreversível. É recomendada a suspensão 7 dias antes de procedimentos cirúrgicos para permitir a completa regeneração plaquetária.	Baixa dose: 3 – 5mg/kg/dia. Máximo: 325mg/kg/dia.	Nenhum estudo disponível.	Não há estudos que relacionem respostas clínicas a medidas do efeito da aspirina.
Clopidogrel. Inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP. Sem efeitos no metabolismo do ácido araquidônico.	Meia-vida: 7h. Excreção renal. Metabolismo hepático.	0,2-1mg/kg/dia. Estudo completo em cardiopatias congênitas e shunts (www.clinicaltrials.gov,NCT00396877).	Sem estudo.	Não há estudos que relacionem respostas clínicas a medidas do efeito do clopidogrel.
Dipiridamol. Inibidor da recaptação da adenosina.	Meia-vida: 10horas.	1-5mg/kg/dia. Máximo 15mg/kg/dia.	Sem estudo.	Não há estudos que relacionem respostas clínicas a medidas do efeito do dipiridamol.
Argatroban. Estudo completo em crianças. (www.clinicaltrials.gov, NCT00039858)	Excreção hepática. Meia-vida: 40-50minutos. Não é reversível.	Dose dependente da idade: 6meses-6anos: 0,5-1,0mcg/kg/min. 6anos-16anos: 1-2mcg/kg/min. Infusão contínua (máximo 10mcg/kg/min).	1,5-3x o TTPA de base (não exceder 100seg). TCA80-220 ou 250-300seg.	Dosagem TTPA 2 horas após início da infusão ou cada mudança de dose.
Alteplase. Converte plasminogênio em plasmina. Plasmina degrada a fibrina e fibrinogênio.	Meia-vida: 4minutos. Manter fibrinogênio >100 (Administração de PFC 10-20ml/kg antes da infusão de alteplase como fonte de plasminogênio) e plaquetas > 50.000. Nota: continuar a heparina durante a infusão de alteplase, 10U/kg/h; se mantiver a heparina contínua, ajustar a dose conforme idade: >12 meses: 20UI/kg/h <12 meses: 28UI/kg/h	Trombose arterial, embolia pulmonar e TVP: sistêmico 0,5mg/kg/h IV por 6 horas. Infusão contínua de baixa dose 0,1-0,3UI/kg/h por 12-24horas (relatado em trombólise de valva protética). Baixas doses 0,03-0,06mg/kg/h (Máximo 2mg/h) por 12-48horas em situações selecionadas. Catéter: 2 regimes de doses relatados: 0,025mg/kg/h ou 0,5-2mg/h a cada 12-24horas. Em trombose de coronárias são poucos os relatos em crianças. Estratégias que foram usadas incluem: (1) 0,1-0,6 (mais comumente 0,5)mg/kg/h IV por 6 horas. (2) pelo guideline de adulto, 0,2mg/kg IV (Máximo 15mg), após 0,75mg/kg por 30min (Máximo 50mg) seguido de 0,5mg/kg por 60min (Máximo 35mg), dose máxima total 100mg.		Reavaliar trombo com imagem após infusão completa. Nova administração pode ser indicado uma vez que os parâmetros hematólogicos forem aceitos.

quando implantadas a direita, na posição tricúspide ou pulmonar. Devido a baixa pressão e baixa velocidade de fluxo no lado direito, alto grau de anticoagulação são necessários para as próteses metálicas nestas posições. Na população de adultos a incidência de complicações tromboembólicas entre pacientes com valva metálica em posição aórtica varia de 1,4 a 2,7 por paciente ano e complicações de sangramento varia de 0,7 a 3 por paciente ano. Estes riscos na população pediátrica são menos conhecidos. A maioria dos estudos pediátricos são retrospectivos, envolvem pequeno número de pacientes, prazo de seguimento é curto. Anticoagulação mais frequentemente havia sido realizada com varfarina ou outro antagonista da vitamina K, e quando especificado. Em 12 estudos pediátricos com tempo de seguimento de até 5 anos onde foram incluídos 496 pacientes submetidos a troca valvar aórtica metálica. As complicações tromboembólicas entre os anticoagulados com varfarina variou de 0 a 5,3% por paciente ano, sendo mais altas nas séries que incluíram valvas metálicas com gaiolas, nas quais a variação de complicações tromboembólicas foi entre 1,3% e 5,3% por paciente ano. Já o risco de sangramento em pacientes pediátricos com prótese metálica em posição aórtica anticoagulados com varfarina ou outro antagonista da vitamina K com seguimento maior do que 5 anos, ficou entre a 0% (5 estudos) e 2,3% por paciente ano⁴¹⁻⁴⁶.

Por exigir uma faixa mais alta de anticoagulação, o risco de complicações relacionadas à anticoagulação é maior nas valvas metálicas em posição de valva atrioventricular sistêmica (mitral).

De uma forma geral os estudos sugerem que pacientes pediátricos apresentam risco menor de complicações tromboembólicas e sangramentos, e assim vários estudos tem tentado diminuir a anticoagulação ou usar exclusivamente antiagregante plaquetários⁴¹⁻⁴⁶.

Entre os três estudos prospectivos, existe um multicêntrico que fornece pouca informação sobre anticoagulação e complicações relacionadas à anticoagulação pediátrica, consequentemente a tendência tem sido a de seguir as recomendações das diretrizes da ACC/AHA para o tratamento de pacientes com valvopatia, apesar de não apresentar dados robustos para a idade pediátrica e adultos com cardiopatia congênita e prótese metálica.

Quando a interrupção da varfarina⁴¹⁻⁴³ se faz necessária para tratamento dentário ou cirurgia a necessidade de terapia ponte depende do risco relativo de trombose durante o tempo requerido para o procedimento. Além dos fatores de riscos clínicos basais (como tipo ou posição da valva), o ato cirúrgico em si induz a um estado de hipercoagulabilidade relativo.

A trombose de próteses valvares tem uma incidência de 0,5 a 6% paciente por ano. O risco de trombose valvar não é linear, sendo mais frequente nos primeiros anos após a sua troca. A apresentação clínica varia de ausência de sintomas a choque cardiogênico. Pacientes pediátricos, apresentam maior risco para oclusão por trombo de uma prótese valvar devido ao tamanho pequeno da prótese e a dificuldade de atingir um estado de anticoagulação estável.

O tratamento inclui cirurgia de emergência²⁸ com trombectomia ou troca valvar, uso de fibrinolíticos, he-

parina endovenosa dependendo da condição clínica do paciente e carga trombótica. A terapia com trombolíticos apesar de atrativa, as complicações não são incomuns. Em adultos a taxa de sucesso é de 75% com taxa de complicação de 25%, como sangramento, tromboembolismo sistêmico, falta de resposta resultando em reoperação e óbito, a experiência em crianças parece similar a dos adultos²⁸.

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (CEC) E ECMO EM CRIANÇAS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

ANTICOAGULAÇÃO PARA CEC

A anticoagulação ideal durante a CEC previne a formação de trombo dentro do circuito e minimiza o consumo de fatores da coagulação. A heparina leva a anticoagulação por amplificar a atividade da AT III. Nos primórdios da cirurgia a céu aberto, a dose de heparina era determinada por tentativa e erro, com suplementação baseada na sua vida média presumida na circulação. O desenvolvimento do teste rápido do tempo de coagulação ativado (TCA) para detectar o efeito da heparina, identificou vários problemas no método empírico. A experiência em crianças vem da estratégia usada em adultos e não considera fatores como a hipotermia, hemodiluição, função plaquetária reduzida, fatores estes prevalentes na cirurgia cardíaca pediátrica. Frequentemente o TCA alvo é > 480 segundos no grupo pediátrico, inclusive neonatos, enquanto para adultos é > 400 segundos. O objetivo de minimizar a ativação do sistema da coagulação durante a CEC. Além da estratégia de anticoagulação na superfície dos seus circuitos foi adicionado heparina e incluída no prime da bomba para anticoagular adequadamente o volume circulante (perfusato) adicional e ser um fator de segurança caso a heparinização sistêmica seja inadequada. A quantidade de heparina adicionada ao prime varia de 1 a 5U/ml, mas 2 a 3 U/ML é a mais usada. De forma empírica a dose carga de heparina para anticoagulação para CEC em pediatria fica entre 300 a 400 U/kg. O TCA é medido antes de iniciar a CEC para assegurar que a anticoagulação esteja adequada⁴⁷⁻⁵².

REVERSÃO DA HEPARINA COM PROTAMINA

A heparina não fracionada continua a ser o anticoagulante de escolha para CEC em parte devido à facilidade de ser neutralizada pela protamina. Um miligrama de protamina neutraliza aproximadamente 85 unidades de heparina. De maneira geral para cada unidade de heparina administrada 1 a 1,3 mg de protamina é administrada.

RESISTÊNCIA A HEPARINA

Não existe definição universal de resistência a heparina, mas pode ser definida de uma maneira geral como necessidade substancialmente maior do que a dose habitual de heparina para atingir níveis satisfatórios de anticoagulação. Várias situações clínicas podem estar associadas, como: deficiência de antitrombina III congênita ou adquirida, tratamento pré-operatório com heparina, trombocitose extrema, sépsis e síndrome hipereosinofílica.

TRATAMENTO PARA RESISTÊNCIA A HEPARINA EM CRIANÇAS

Pacientes que apresentam resistência a heparina (TCA < 300s após 600u/kg de heparina) deve receber concentrado de antitrombina III. (Classe I, Nível de Evidência C) ou com plasma fresco²².

NOVOS ANTICOAGULANTES

Dois anticoagulantes são habitualmente usados para prevenir trombose: heparina e varfarina, e ambos são difíceis de serem usados de forma eficaz na população pediátrica. Recentemente inibidores direto da trombina e direto do fator Xa foram aprovados e usados para várias indicações em adultos. Dentre as vantagens destas drogas estão: uso oral,

início rápido de ação, e poucas interações clínicas com alimentos ou outras medicações. A dose é padronizada, sem necessidade de monitoração. É provável que em futuro próximo estes medicamentos venham ser testados para crianças.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que os pacientes pediátricos com cardiopatias congênicas apresentam particularidades própria, estudos específicos se fazem necessários.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, Castro RA, McGowan FX Jr, Neufeld EJ, et al. Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):934–41.
2. Nowak-Gottl U, Kotthoff S, Hagemeyer E, Junker R, Kehl H, Vielhaber H, 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. *Thrombosis Research.* 2001;103(2):93–101.
3. Giglia TM, Bulas DI, Sell JE, Chamberlain RS, Quivers ES, Pearson GD, et al. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:465A.
4. Manlihot C, Menjak IB, Brandao LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011;124:1511–9.
5. Al Jubair KA, Al Fagih MR, Al Jarallah AS, Al Yousef S, Ali Khan MA, Ashmeg A, et al. Results of 546 Blalock-Taussig shunts performed in 478 patients. *Cardiol Young.* 1998;8:486–90.
6. Li JS, Yow E, Berezny KY, Rhodes JF, Bokesch PM, Charpie JR, et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation.* 2007;116(3):293–7.
7. Borkon AM, Soule L, Reitz BA, Gott VL, Gardner TJ. Five year followup after valve replacement with the St. Jude Medical valve in infants and children. *Circulation.* 1986;74(3 pt 2):1110–5.
8. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M, et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(4):347–52.
9. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994;71:265–9.
10. Christensen TD, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulation in children with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2001;11(3):269–76.
11. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood.* 1999;94(9):3007–14.
12. de Leval MR, McKay R, Jones M, Stark J, Macartney FJ. Modified Blalock-Taussig shunt: use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81(1):112–9.
13. Ilbawi MN, Grieco J, DeLeon SY, Idriss FS, Muster AJ, Berry TE, et al. Modified Blalock-Taussig shunt in newborn infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88(1):770–5.
14. O'Connor MJ, Ravishankar C, Ballweg JA, Gillespie MJ, Gaynor JW, Tabbutt S, et al. Early systemic-to-pulmonary artery shunt intervention in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;142(1):106–12.
15. Wells WJ, Yu RJ, Batra AS, Monforte H, Sintek C, Starnes VA. Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):2072–6.
16. Fenton KN, Siewers RD, Rebovich B, Pigula FA. Interim mortality in infants with systemic-to-pulmonary artery shunts. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):152–6.
17. Wessel DL, Berger F, Li JS, Dahnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al. Clopidogrel in infants with systemic-topulmonary artery shunts. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2377–84.
18. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart.* 2004;90(7):808–12.
19. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, 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.
20. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, Riccabona M, Gamillscheg A. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterisation in infants and children. *Br Heart J.* 1993;70(4):382–5.
21. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(4):269–73.
22. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(24):2622–703.
23. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, DiNardo JA, Castro RA, del Nido PJ, et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1260–7.
24. Odegard KC, McGowan FX Jr, DiNardo JA, Castro RA, Zurakowski D, Connor CM, et al. Coagulation abnormalities in patients with single-ventricle physiology precede the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(3):459–65.
25. Iyer GK, Van Arsdell GS, Dicke FP, McCrindle BW, Coles JG, Williams WG. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):711–6.
26. Yie K, Lee CH, Kim SJ. Thrombi in the main pulmonary artery stump after a Fontan operation. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(4):870–1.

27. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1990-4.
28. McCrindle BW, Li JS, Manlhiot C, Tweddell JS, Giglia TM, Massicotte MP, et al. Challenges and Priorities for Research A Report From the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/National Institutes of Health (NIH) Working Group on Thrombosis in Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2014;130(14):1192-203.
29. Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, Bertram H, Wessel A, et al. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(3):569-75.
30. Canter CE. Preventing thrombosis after the Fontan procedure: not there yet. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):652-3.
31. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, Kopf GS, Rosenfeld LE, Hellenbrand WE. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation.* 1995;92(9 suppl):II287-93.
32. Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, Hanrath P, von Bernuth G, Messmer BJ, et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):556-62.
33. Monagle P, Karl TR. Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:36-47.
34. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):645-1.
35. Champsaur G, Robin J, Tronc F, Curtil A, Ninet J, Sassolas F, et al. Mechanical valve in aortic position is a valid option in children and adolescents. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(1):117-22.
36. Antunes MJ, Vanderdonck KM, Sussman MJ. Mechanical valve replacement in children and teenagers. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3(3):222-8.
37. LeBlanc JG, Sett SS, Vince DJ. Antiplatelet therapy in children with leftsided mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(4):211-5.
38. el Makhlof A, Friedli B, Oberhansli I, Rouge JC, Faidutti B. Prosthetic heart valve replacement in children: results and follow-up of 273 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(1):80-5.
39. Borkon AM, Soule L, Reitz BA, Gott VL, Gardner TJ. Five year followup after valve replacement with the St. Jude Medical valve in infants and children. *Circulation.* 1986;74(3 pt 2):II110-5.
40. Donahoo JS, Gardner TJ. St. Jude Medical cardiac valve prosthesis in infants and children: early and intermediate experience. *South Med J.* 1982;75(12):1538-40.
41. Arnold R, Ley-Zaporozhan J, Ley S, Loukanov T, Sebening C, Kleber JB, et al. Outcome after mechanical aortic valve replacement in children and young adults. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):604-10.
42. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock J. Mechanical aortic valve replacement: long-term outcomes in children. *J Heart Valve Dis.* 2005;14(2):166-71.
43. Alexiou C, McDonald A, Langley SM, Dalrymple-Hay MJ, Haw MP, Monro JL. Aortic valve replacement in children: are mechanical prostheses a good option? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(2):125-33.
44. Abid F, Abid A, Fekih M, Zaouali RM, Ben Ismail M. Aortic valve replacement in children under 16 years of age with congenital or rheumatic valvular disease: a study of 64 cases. *J Cardiovasc Surg.* 1992;33(3):265-71.
45. Solymar L, Rao PS, Mardini MK, Fawzy ME, Guinn G. Prosthetic valves in children and adolescents. *Am Heart J.* 1991;121(2 pt 1):557-68.
46. Milano A, Vouhe PR, Baillot-Vernant F, Donzeau-Gouge P, Trinquet F, Roux PM, et al. Late results after left-sided cardiac valve replacement in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(2):218-25.
47. Pixley RA, Schapira M, Colman RW. Effect of heparin on the inactivation rate of human activated factor XII by antithrombin III. *Blood.* 1985;66(1):198-203.
48. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation, I: problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):674-84.
49. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation, II: the use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):685-9.
50. Babka R, Colby C, El-Etr A, Pifarre R. Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(5):780-2.
51. Verska JJ. Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 1977;24(2):170-3.
52. Roth JA, Cukingnan RA, Scott CR. Use of activated coagulation time to monitor heparin during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1979;28(1):69-72.
53. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation, I: problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69:674-684.