

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Allana Andreolla e Santos

UFCSPA

**Alteplase na Trombólise Sistêmica em
Pacientes na Unidade de Terapia
Intensiva Pediátrica**

Porto Alegre

2022

Allana Andreolla e Santos

Alteplase na Trombólise Sistêmica em Pacientes na Unidade De Terapia Intensiva Pediátrica

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente
da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de
Mestre.

Orientadora: Dra. Themis Reverbel da Silveira

Co-Orientador: Dr. Nilon Erling Júnior

Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

Santos, Allana Andreolla e

Alteplase na trombólise sistêmica em pacientes na
unidade de terapia intensiva pediátrica / Allana
Andreolla e Santos. -- 2022.

86 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Pediatria, 2022.

Orientador(a): Profa. Dra. Themis Reverbél da Silveira
; coorientador(a): Prof. Dr. Nilon Erling Júnior.

1. Alteplase. 2. Pediatria. 3. Trombólise. 4.
Protocolo. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho à minha família, por serem meu suporte e meus maiores incentivadores.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, que me presenteou com essa oportunidade de crescimento profissional e me deu forças para completar essa empreitada.

Aos meus amados Charteris e Matias, por todo o apoio e paciência, pela compreensão dos momentos de ausência e de estresse, pelo suporte na forma de cafeína e chocolate, bem como de abraços e beijinhos. E, à Cecília, que, mesmo se juntando à equipe agora no finalzinho, também me fortaleceu para concluir essa jornada. Vocês são a minha maior realização! Amo vocês demais!

À minha família maravilhosa, especialmente meus pais (Airton e Ligia) e meus sogros (Moisés e Sônia), pela parceria e por serem rede de apoio em todos os momentos. De uma forma especial, obrigada, mãe e pai, por incutirem em mim, desde cedo, o amor pelo estudo, e por me ensinarem que essa é a maior herança que alguém pode receber.

Aos meus orientadores, Dra. Themis e Dr. Nilon, por aceitarem encarar comigo o desafio desse projeto. Muito obrigada pela paciência e dedicação, assim como por todas as ideias e discussões que agora frutificam.

À Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre, meu lar há 17 anos: foi nesse ambiente inspirador que aprendi a ser médica, pediatra, intensivista e, agora, também pesquisadora.

À Dra. Cláudia Ricachinevsky, que tem sido chefe, mentora e incentivadora desse projeto desde o embrião. Obrigada pelos ensinamentos, pelo suporte e pelo exemplo.

À Sabrina Pizzato, farmacêutica da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre: muito obrigada pela paciência e pela disposição em ajudar.

À toda equipe da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio: a excelência do trabalho de vocês é o diferencial no nosso trabalho, todos os dias, e nos incentiva a seguir crescendo e aprendendo, para continuar melhorando o cuidado com os nossos pequenos pacientes.

"Pensava que nós seguíamos caminhos
já feitos, mas parece que não os há.
O nosso ir faz o caminho."
(C.S. Lewis)

RESUMO

Introdução: A incidência de tromboembolismo pediátrico tem aumentado nos últimos anos, relacionada ao uso crescente de práticas invasivas e ao aumento da sobrevivência de pacientes graves. A morbimortalidade relacionada a esses eventos é bastante significativa, tanto a curto quanto a longo prazo. A recanalização dos vasos trombosados parece ser uma maneira promissora de reduzir esses efeitos negativos, porém os esquemas terapêuticos ainda são baseados em séries de casos e na extrapolação das diretrizes de adultos. **Objetivo:** Avaliar o uso do protocolo institucional de trombólise sistêmica com alteplase em pacientes com trombose grave (venosa ou arterial). **Método:** Estudo retrospectivo, incluindo todos os pacientes que receberam alteplase para trombólise sistêmica entre janeiro de 2018 e agosto de 2020. Foram registrados dados demográficos dos pacientes, informações a respeito do evento trombótico (precipitantes, complicações e desfecho) e do tratamento com alteplase (dose, duração, ocorrência de sangramento e necessidade de transfusão de hemoderivados, exames laboratoriais durante a trombólise), além do desfecho clínico e ecográfico. **Resultados:** Foram incluídos 73 protocolos em 68 pacientes, com mediana de idade de 2,6 meses, 45% do sexo masculino e 79,5% de cardiopatas. As médias das doses de manutenção variaram de 0,09 a 0,12 mg/kg/h; e a mediana da duração do tratamento trombolítico foi de 21,6 horas [8-45,7]. A taxa de resposta completa foi de 48%, e, a parcial, de 22%. Sangramento maior ocorreu em 38% dos pacientes e, menor, em 20,5%. Os pacientes com resposta completa apresentaram menor mortalidade (23% vs 56% e 59%, $p=0,01$) e menor ocorrência de sangramento maior (23% vs 50% e 54,5%, $p = 0,032$), em relação aos que apresentaram resposta parcial e ausência de resposta. Os cardiopatas não evoluíram de forma distinta quanto a sangramento e à resposta trombolítica. Após análise multivariada, RNI aumentado foi preditor independente para sangramento maior (RR 1,25, $p < 0,001$). Em relação ao risco de óbito, infecção em tratamento (RR 2,71, $p = 0,05$) e aumento do PIM2 (RR 1,03, $p = 0,011$) foram associados a risco, enquanto pH menos acidótico (RR 0,84, $p = 0,001$) e fibrinogênio mínimo mais alto (RR 0,94, $p = 0,007$) foram protetores. **Conclusão:** A infusão de alteplase, conforme protocolo institucional, mostrou taxas de sucesso e de complicações aceitáveis, mesmo nessa população predominantemente de cardiopatas jovens, com maior risco de sangramento. Os pacientes que evoluíram com resposta completa após trombólise sistêmica apresentaram menor mortalidade e menor ocorrência de sangramento maior, em relação aos que apresentaram resposta parcial e ausência de resposta.

Palavras chave: Alteplase; Pediatria; Trombólise; Protocolo.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric thromboembolism has increased in recent years, related to the increasing use of invasive methods and increased survival of critically ill patients. Morbimortality related to these events is quite significant, both in the short and long term. Recanalization of thrombosed vessels appears to be a promising way to reduce these negative effects, but treatment regimens are still based on case series and extrapolation from adult guidelines. **Objective:** To evaluate the use of the institutional protocol of systemic thrombolysis with alteplase, in patients with severe thrombosis (venous or arterial). **Method:** Retrospective study including all patients who received alteplase for systemic thrombolysis between January 2018 and August 2020. Patient demographics, information about the thrombotic event (precipitants, complications, and outcome) and alteplase treatment (dose, duration, occurrence of bleeding and need for blood product transfusion, laboratory tests during thrombolysis), plus outcome. clinical and ultrasound were recorded. **Results:** 73 protocols were included of 68 patients, with median age of 2.6 months, 45% were male and 79.5% had heart disease. The mean maintenance doses ranged from 0.09 to 0.12 mg/kg/h; and the median duration of thrombolytic treatment was 21.6 hours [8-45,7]. The complete response rate was 48% and partial was 22%. Major bleeding occurred in 38% of patients and minor in 20.5%. Patients with complete response had lower mortality (23% vs 56% and 59%, $p=0.01$) and lower occurrence of major bleeding (23% vs 50% and 54.5%, $p=0.032$) compared to patients with partial response and no response. Patients with heart disease did not evolve differently in terms of bleeding and thrombolytic response. After multivariate analysis, increased INR was an independent predictor of major bleeding (RR 1.25, $p < 0.001$). Regarding the risk of death, infection under treatment (RR 2,71, $p = 0,05$) and increased PIM2 (RR 1,03, $p = 0,011$) were associated with risk, while less acidotic pH (RR 0,84, $p = 0,001$) and higher minimal fibrinogen (RR 0,94, $p = 0,007$) were protective. **Conclusion:** Alteplase infusion according to institutional protocol showed acceptable success and complication rates, even in this population predominantly of young heart disease patients, with a higher risk of bleeding. Patients who had a complete response after systemic thrombolysis had lower mortality and occurrence of major bleeding, compared to those who had a partial response or no response.

Keywords: Alteplase; Pediatrics; Thrombolysis; Protocol.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 – Fatores de risco para Tromboembolismo.....	20
Quadro 2 – Tratamento para tromboembolismo pediátrico.....	31
Quadro 3 - Cálculo do Escore Inotrópico-Vasomotor.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Séries de casos descrevendo utilização de alteplase para trombólise sistêmica publicadas nos últimos 20 anos	35
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CVC	Cateter Venoso Central
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
EIV	Escore inotópico-vasomotor
EP	Embolia Pulmonar
HCSA	Hospital da Criança Santo Antônio
HIC	Hemorragia Intracraniana
kD	kilo Dalton
KTPP	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
OAA	Oclusão Arterial Aguda
OR	<i>Odds Ratio</i>
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i>
PIM2	<i>Pediatric Index of Mortality 2</i>
PRISM3	<i>Pediatric Risk of Mortality 3</i>
RACHS-1	<i>Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery</i>
RN	Recém-nascido
RR	Risco Relativo
rt-PA	<i>recombinant tecidual-Plasminogen Activator</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPT	Síndrome Pós-Trombótica
TEA	Tromboembolismo Arterial
TEV	Tromboembolismo Venoso
TP	Tempo de Protrombina
t-PA	<i>tecidual-Plasminogen Activator</i>
TVP	Trombose Venosa Profunda
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCI	Veia Cava Inferior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 PRINCÍPIOS DE HEMOSTASIA	15
2.2 HEMOSTASIA DO DESENVOLVIMENTO.....	16
2.3 TROMBOEMBOLISMO NA PEDIATRIA	18
2.3.1 Dados epidemiológicos.....	18
2.3.2 Fatores de risco	19
2.3.2.1 Cateter Venoso Central e <i>Peripherally Inserted Central Catheter</i>	21
2.3.2.2 Internação em Unidades de Terapia Intensiva	22
2.3.2.3 Recém-nascidos e lactentes jovens	22
2.3.2.4 Adolescentes	23
2.3.2.5 Cardiopatia	24
2.3.2.6 Doenças crônicas	26
2.3.2.7 Trombofilia.....	27
2.3.3 Repercussão do tromboembolismo.....	27
2.4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO TROMBOEMBOLISMO	30
2.4.1 Agentes trombolíticos	31
2.4.1.1. Estreptoquinase.....	31
2.4.1.2 Uroquinase	32
2.4.1.3 Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante (rt-PA)	32
2.4.2 Uso de alteplase na pediatria	33
2.5 Implementação do protocolo institucional	37
3 JUSTIFICATIVA.....	38
4 HIPÓTESE	39
5 OBJETIVOS.....	40
5.1 OBJETIVO GERAL	40
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
6 MATERIAIS E MÉTODOS	41
6.1 DELINEAMENTO	41
6.2 LOCAL	41
6.3 AMOSTRA	41
6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	42

6.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
8 ARTIGO CIENTÍFICO	47
9 CONCLUSÕES	65
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
REFERÊNCIAS.....	68
ANEXO 1 – PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA O USO DE ALTEPLASE	76
ANEXO 2 – FORMULÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS	79
ANEXO 3 – Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)	82
ANEXO 4 – Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1)	83
ANEXO 5 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	84
ANEXO 6 – TABELAS COM APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE NÃO SIGNIFICATIVOS.....	85

1 INTRODUÇÃO

Eventos trombóticos podem complicar a evolução de muitas doenças na faixa etária neonatal e pediátrica. Com o aumento do uso de práticas clínicas mais invasivas (cateteres venosos de permanência prolongada, cateterismo cardíaco, etc.), tem-se observado aumento na incidência de trombose profunda nos pacientes pediátricos (1,2). Pacientes internados em UTI têm maior risco de eventos trombóticos por múltiplos fatores, tais como: gravidade clínica, imobilidade, restrição hídrica, infusão de drogas em alta concentração, necessidade de procedimentos invasivos e cateteres venosos de permanência prolongada.

De forma similar ao que ocorre em adultos, as crianças que evoluem para tromboembolismo arterial ou venoso podem experimentar morbidade a curto e a longo prazo. As consequências observadas após um evento tromboembólico variam desde a ocorrência de síndrome pós-trombótica, claudicação, perda de acesso vascular necessário para terapia (a curto e a longo prazo) até a perda de shunts e próteses cardíacas (2).

Entre as opções terapêuticas disponíveis no momento, a alteplase é uma das medicações mais novas e com uso progressivamente maior nos últimos anos (3). O principal efeito colateral da sua utilização é a ocorrência de sangramentos, que podem ter intensidade variável (2,4).

Apesar do uso crescente, os esquemas terapêuticos com trombolíticos em crianças ainda são baseados em séries de casos pediátricos e na extrapolação das diretrizes de adultos (2). A hemostasia nas crianças apresenta uma série de particularidades, o que torna fundamental a realização de estudos que avaliem a melhor abordagem terapêutica para essa população, em relação à escolha de drogas, à posologia (doses e duração do tratamento) e aos riscos de efeitos colaterais, a curto e a longo prazo (4).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PRINCÍPIOS DE HEMOSTASIA

Hemostasia é o processo pelo qual rupturas na parede de um vaso sanguíneo são ocluídas por um coágulo de fibrina, impedindo a perda excessiva de sangue e proporcionando um substrato para a reparação tecidual. Esse processo envolve interação do endotélio, plaquetas e proteínas de coagulação (4,5).

O endotélio danificado expõe o fator tecidual (presente na camada subendotelial da parede dos vasos sanguíneos), ativando a cascata de coagulação, que consiste em múltiplas proteínas pró-coagulantes, que interagem em conjunto para formar um trombo de fibrina. Essas proteínas também são conhecidas como fatores de coagulação, incluindo fibrinogênio, fator II, V, VII, VIII, IX, X, XI e XIII. Para impedir a coagulação excessiva, existem muitos inibidores naturais dos fatores pró-coagulantes, incluindo a antitrombina, α 2-macroglobulina, cofator II da heparina, proteína C e proteína S, e inibidor da via do fator tecidual (5).

A ativação da cascata de coagulação resulta na formação de grandes quantidades de trombina (fator IIa) no local do sangramento, o que leva à transformação do fibrinogênio solúvel em fibras de fibrina, que formam a estrutura do trombo. Além disso, a trombina também ativa o fator XIII e o inibidor de fibrinólise ativado pela trombina, que tornam o trombo estável e resistente à fibrinólise. Finalmente, a trombina também promove a ativação das plaquetas, que ajudam a consolidar o trombo (5,6).

A própria trombina atua como fator regulador da coagulação, já que, ao formar um complexo com a trombomodulina, ativa a proteína C e essa, junto com a proteína S, inativa os fatores V e VIII. O efeito da trombina se manifesta apenas no local da lesão endotelial (evitando coagulação indiscriminada) pela ação da antitrombina, que degrada a trombina circulante (5).

Depois que o sangramento foi controlado e o dano tecidual reparado, é necessária a dissolução do coágulo. O mecanismo final antitrombótico é a lise da fibrina pela plasmina. O plasminogênio produzido pelo fígado circula no plasma e é convertido em plasmina, que dissolve o trombo. Os mais importantes ativadores do

plasminogênio são o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e o ativador de plasminogênio tipo urinário (uroquinase) (7).

A coagulação patológica segue etapas semelhantes às observadas na formação de um trombo normal, porém difere no fato de que o processo resulta de ativação inadequada ou existe um desequilíbrio entre os fatores coagulantes e os fibrinolíticos, resultando em um trombo que causa danos ao organismo, ao invés de proteção. Os fatores que interferem nessa regulação podem ser desarranjos na parede do vaso (por exemplo, lesão direta após punção para passagem de cateter venoso), na atividade das plaquetas (transtornos mieloproliferativos) ou na regulação do sistema de coagulação (deficiência de antitrombina III, fator V de Leiden) (6).

2.2 HEMOSTASIA DO DESENVOLVIMENTO

Os lactentes e crianças mantêm o equilíbrio hemostático, a despeito de várias diferenças bioquímicas em relação à composição sanguínea dos adultos. Essas particularidades incluem concentrações reduzidas de fatores II, VII, IX, X, XI, XII, de proteína C e S, de antitrombina, de t-PA e plasminogênio; além de aumento das concentrações de α 2-macroglobulina e de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (4,8,9). Essas diferenças fisiológicas normais são chamadas de hemostasia do desenvolvimento, e têm repercussão não somente na hemostasia, mas também na angiogênese, na inflamação e no reparo tecidual (5).

O fígado do feto começa a produzir as proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes em torno da 5ª semana de gestação, e essa produção aumenta ao longo da gravidez. Por essa razão, prematuros apresentam menores concentrações de pró-coagulantes e de anticoagulantes em relação aos RNs a termo. Todos os fatores de coagulação estão presentes no nascimento, porém em concentrações reduzidas em relação ao observados nos adultos. A normalização dos níveis séricos da maior parte dessas substâncias ocorre por volta dos seis meses de vida, embora para alguns desses fatores a recuperação possa ser alcançada apenas na adolescência (5).

Em estudo utilizando citometria de fluxo, quando comparadas a amostras de adultos, as plaquetas neonatais se mostraram hiporreativas aos agentes ativadores plaquetários, como trombina, adenosina e tromboxano A₂. Essa hiporreatividade

parece ser mais intensa nos terceiro e quarto dias de vida, com recuperação até níveis próximos aos dos adultos entre os 10º e o 14º dias de vida (10). Apesar disso, o tempo de sangramento nos recém-nascidos não é prejudicado. Isso ocorre às custas de aumento no tamanho das hemácias, no hematócrito e nos múltiplos do fator de von Willebrandt (4).

O sistema fibrinolítico nas crianças é um processo idade-dependente, com muitas diferenças importantes quando comparada à fisiologia dos adultos. Até os seis meses de idade, as concentrações plasmáticas de plasminogênio e de α_2 -antiplasmina correspondem a 50% e 80%, respectivamente, das observadas em adultos. Além disso, as concentrações de t-PA estão reduzidas e as de inibidor do ativador do plasminogênio-1 estão aumentadas ao longo da infância (2,8).

A formação do trombo via conversão do fibrinogênio em fibrina, mediada por trombina, é o passo final no processo de coagulação. As propriedades fibrinolíticas e viscoelásticas do trombo são diretamente dependentes da estrutura da fibrina nele presente. Na presença de baixa concentração de trombina, as fibras de fibrina são espessas e altamente suscetíveis à lise, enquanto que a fibrina formada em altas concentrações de trombina possui fibras finas e mais compactamente organizadas, com poros pequenos. Esse arranjo estrutural da fibrina interfere na distribuição das enzimas líticas, tornando os trombos mais compactos (com poros menores) e mais resistentes à fibrinólise (11).

Ignjatovic *et al.* observaram que a geração de trombina no plasma das crianças é significativamente menor em comparação com a dos adultos, além de apresentar taxas de degradação de trombina significativamente mais altas. Essa menor quantidade de trombina determinou a formação de trombos mais porosos nas amostras pediátricas, provavelmente menos resistentes à fibrinólise (8).

Apesar disso, estudos *in vitro* relatam resposta prejudicada dos neonatos à terapia trombolítica. O mais provável é que isso se deva às diferenças fisiológicas já mencionadas nas concentrações de proteínas anticoagulantes no plasma das crianças. Dessa forma, a resposta terapêutica das crianças aos trombolíticos poderia ser otimizada com suplementação de fibrinogênio, ao invés de com aumento de doses de alteplase (2,8).

2.3 TROMBOEMBOLISMO NA PEDIATRIA

Tromboembolismo inclui o desenvolvimento de trombose a nível venoso (TVP), arterial, intracardíaco, embolia pulmonar (EP) e embolia para o sistema nervoso central (SNC). Para fins de melhor compreensão fisiopatológica, podemos classificar essas situações clínicas como tromboembolismo venoso (TEV); ou tromboembolismo arterial (TEA).

2.3.1 Dados epidemiológicos

O TEV se refere principalmente aos casos de trombose venosa profunda e de embolia pulmonar, sendo causas comuns e significativas de morbi-mortalidade entre adultos, embora bem menos frequentes na faixa etária pediátrica. Andrew *et al.* relataram incidência de TVP/EP de 0,07 para 10.000 crianças no Canadá ou 5,3/10.000 admissões hospitalares entre crianças de 1 mês a 18 anos de idade (12). Já Nowak-Göttl *et al.* observaram incidência de 5,1 casos de tromboembolismo sintomático para cada 100.000 nascimentos na Alemanha (13). O registro realizado na Holanda, avaliando a população menor de 18 anos, evidenciou incidência anual de 0,14 para 10.000 crianças, sendo 35% dos casos assintomáticos (1).

Apesar da incidência de TEV ser baixa, tem-se observado um aumento significativo de casos nos últimos anos, especialmente em ambiente hospitalar (14). Séries mais recentes relatam incidência de 13% de TVP entre crianças hospitalizadas (15). Raffini *et al.* realizaram um estudo de coorte retrospectiva em pacientes menores de 18 anos internados em 40 hospitais nos Estados Unidos, observando um aumento de 70% na taxa anual de TEV entre os anos de 2001 e 2007. Nesse período, a incidência anual passou de 34 para 58 casos para cada 10.000 admissões hospitalares ($p < 0,001$) (16). Boulet *et al.* avaliaram a incidência de TEV relacionada à hospitalização em pacientes de até 17 anos em uma amostra nacionalmente representativa de hospitais americanos. Foi observado aumento da incidência de TVE em todas as faixas etárias, mas, especialmente, nos menores de um ano (de 18,1 para 100.000 em 1994 para 49,6 para 100.000 em 2009) (17).

O aumento da incidência de TEV parece ser de origem multifatorial, envolvendo o aumento da consciência do problema, melhora dos métodos diagnósticos, aumento

da sobrevida de pacientes criticamente doentes e avanços nos seus cuidados, incluindo o uso de cateteres venosos centrais (17,18).

Tetsuhara *et al.* descreveram os casos de tromboembolismo (venoso ou arterial), coletados em registro eletrônico de um hospital pediátrico de nível terciário no Japão, entre março de 2002 e julho de 2012, observando incidência de 15 para 10.000 admissões hospitalares. Crianças menores de um ano de idade constituíram o maior grupo etário, e 83% dos pacientes apresentaram condições subjacentes, como: presença de cateter venoso central (CVC - 61%), pós-transplante hepático (21%), cardiopatia congênita (18%) ou malignidades (18%). Nessa amostra, 66% das crianças apresentavam mais de uma condição subjacente. Foi observado aumento da incidência de tromboembolismo ao longo dos anos. Os eventos venosos foram mais numerosos, porém os arteriais apresentaram maior probabilidade de sequela (19).

Em relação ao tromboembolismo arterial, os territórios mais frequentemente envolvidos são extremidades, sistema nervoso central ou coração. A incidência descrita por Monagle *et al.* foi de 8,5 casos para cada 10.000 admissões hospitalares, com 45% ocorrendo em lactentes menores de 6 meses. TEA nas extremidades ocorreu em 47% dos casos; no SNC, em 34%; e, cardíaco, em 19%. As condições mais comumente associadas à ocorrência de TEA na infância são: cirurgia; cardiopatia congênita; doença sistêmica; e presença de cateteres vasculares. De forma semelhante ao observado nos casos de tromboembolismo venoso, as tromboes arteriais também ocorrem na presença de fatores predisponentes: quase metade dos eventos são relacionados à presença de cateteres vasculares e > 80% dos pacientes apresentam pelo menos 2 fatores de risco (20,21).

Dessa forma, a trombose arterial é, em geral, uma complicação iatrogênica da cateterização arterial umbilical, periférica ou femoral. A incidência atual em neonatos varia conforme o método de diagnóstico: 1-3% baseado em sinais clínicos; 14-35% baseado em ultrassonografia; e 64% baseado em angiografia (9).

2.3.2 Fatores de risco

As crianças geralmente apresentam sistemas vasculares mais saudáveis que os adultos, fazendo com que trombose espontânea seja um evento raro nessa faixa etária. De fato, a maior parte dos casos de trombose pediátrica podem ser

relacionados com múltiplas circunstâncias desencadeantes (22). Na série de Andrew *et al.*, 96% dos casos de trombose ocorreram na presença de condições associadas, com 90% das crianças tendo duas ou mais delas (12). Já Raffini *et al.* descreveram que 63% das crianças com TEV apresentavam pelo menos uma condição médica crônica (16) e, na meta-análise de Young *et al.*, mais de 70% dos pacientes com TEV tinha pelo menos um fator de risco associado (23).

Mahajerin *et al.* realizaram uma meta-análise a respeito dos fatores de risco e características clínicas observadas nos casos de TEV pediátricos. Os fatores de risco considerados significativos foram: internação em UTI (OR 2,14); presença de cateter venoso central (OR 2,12); ventilação mecânica (OR 1,56); e duração da internação hospitalar (OR 1,03, para cada dia adicional de internação) (24). Tran *et al.*, ao revisarem banco de dados referentes a 158.299 pacientes internados em UTI, observaram aumento do risco para TEV entre as crianças menores de um ano (OR 1,48); em ventilação mecânica (OR 2,48); pós-cateterismo cardíaco diagnóstico (OR 2,32) ou terapêutico (OR 2,06); em uso de PICC (OR 3,91) ou CVC implantado de forma percutânea (OR 3,99) (25).

Quadro 1 – Fatores de risco para Tromboembolismo

Presença de CVC ou PICC	Idade Neonatos e menores de um ano Adolescentes
Internação hospitalar	Internação em UTI
Trombofilia	Doenças crônicas Cardiopatia congênita ou adquirida Nefropatia Neoplasia
Cirurgia ou cateterismo cardíaco recente	Ventilação mecânica
Trauma	Uso de anticoncepcionais hormonais/gestação
Infecção	Uso de NPT

Fonte: a autora

2.3.2.1 Cateter Venoso Central e *Peripherally Inserted Central Catheter*

Diversos estudos têm apontado a presença de um cateter venoso central como um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de TEV na infância (17, 21, 25). Quase 90% dos TEV nos neonatos e > 60% nas crianças mais velhas estão relacionados com a presença de um CVC (14). Boulet *et al.* descreveram RR 3,5 para TVE relacionado com a presença de CVC (17).

Os mecanismos patogênicos da trombose relacionada aos CVC incluem: trauma na parede do vaso durante a inserção do cateter; obstrução do fluxo venoso; lesão endotelial pela adesão do CVC à parede do vaso; e a presença de um corpo estranho intravascular (15).

A utilização de cateteres venosos centrais, especialmente no contexto de tratamento intensivo, pode ser indispensável na administração de fluidos, medicações, nutrição parenteral total e hemoderivados. Dessa forma, limitar a utilização de CVC provocaria comprometimento potencial ao cuidado clínico oferecido aos pacientes.

A posição do cateter parece interferir com o risco de desenvolvimento de trombose associada. Male *et al.* descreveram que: 32% dos TEV associados ao CVC tiveram localização femoral; 27% subclávia; 12% braquial; e 8% jugular. Possíveis explicações para esse aumento de risco de trombose associada ao CVC seriam: dificuldade técnica no momento da cateterização, aumentando a lesão vascular no sítio de inserção (localização subclávia); compressão extrínseca (entre a clavícula e a primeira costela, no CVC subclávio; e contra o ligamento inguinal, no caso de CVC femoral); ou, ainda, por presença de fluxo sanguíneo mais lento, a partir dos membros inferiores (no CVC femoral) (15). Na série de Derderian *et al.*, a presença de CVC femoral foi mais frequentemente associada à trombose clinicamente relevante, em relação aos CVCs jugulares e subclávios (26).

No caso da utilização de PICC, os mecanismos trombogênicos já explanados se somam à inserção do cateter em vasos periféricos de pequeno calibre (muito provavelmente alterando a dinâmica de fluxo sanguíneo no local), necessidade não infrequente de múltiplas tentativas de punção (especialmente nas crianças mais jovens) e da ocorrência de microtrauma na íntima vascular relacionado com a movimentação repetitiva do membro em que a PICC foi instalada (27). O estudo de Gnannt *et al.* corrobora essas hipóteses ao observar aumento expressivo no risco de

trombose associada à PICC, quando utilizados dispositivos de duplo-lúmen (OR 2,77) e quando inseridos sucessivos dispositivos no mesmo membro (OR 6,00 na comparação da primeira inserção de PICC com a terceira e quarta inserções) (28).

Shin *et al.* avaliaram 1110 PICCs, em 376 pacientes pediátricos de 1 a 18 anos, observando 26,3% de incidência de trombose e/ou estenose venosa confirmadas por exame de imagem após inserção de PICC (29). Charny *et al.* acompanharam pacientes com leucemia submetidos à implantação de PICC vs cateteres venosos centrais tunelizados e observaram que a incidência de trombose associada foi expressivamente maior no primeiro grupo (10,2% vs 1,5%), com OR de 5,6 (27). Em sua série, Borretta *et al.* avaliaram 107 PICCs em 87 pacientes pediátricos oncológicos, verificando que trombose associada ao cateter correspondeu a 18% das complicações observadas, na taxa de 2,14/1000 dias de cateter (30).

2.3.2.2 Internação em Unidades de Terapia Intensiva

Quando consideramos coortes de pacientes internados em UTI, a incidência de TVE pode chegar a 103 para cada 10.000 pacientes (31). Higgerson *et al.* descreveram incidência de 0,74% de tromboembolismo venoso em crianças internadas em 11 UTIs terciárias norte-americanas (32).

A presença de doença grave é um fator de risco bem reconhecido para tromboembolismo em todos os grupos etários. Pacientes internados em UTI permanecem imobilizados no leito, apresentam mudanças rápidas no volume intravascular e no débito cardíaco, sofrem procedimentos cirúrgicos ou endovasculares invasivos e permanecem com CVCs por períodos relativamente longos (31).

2.3.2.3 Recém-nascidos e lactentes jovens

O período neonatal é o responsável pelo maior pico de incidência de tromboembolismo, tanto arterial quanto venoso. Isso ocorre por uma combinação de circunstâncias, que vão, desde a própria ocorrência da doença crítica, até à imaturidade do sistema de coagulação e à interferência de fatores, como asfixia, diabetes materno, sepse e prematuridade. Neonatos nascem com hematócrito mais

alto e tendem a apresentar redução do seu volume intravascular nos primeiros dias de vida, o que aumenta a viscosidade sanguínea e favorece a formação de trombos. Além disso, nessa população, os cateteres venosos e arteriais utilizados são maiores em relação ao tamanho dos vasos sanguíneos, provocando obstrução de, pelo menos, 50% da luz na maior parte das crianças (9,31).

Neonatos, especialmente os prematuros, têm risco aumentado de hemorragia intracraniana, e, não raramente, evoluem com trombocitopenia moderada-leve (plaquetas > 50.000). Essa associação de circunstâncias faz com que a transfusão de plaquetas seja relativamente comum nesses pacientes. Entretanto, há evidência laboratorial de redução de até 25% do tempo de coagulação do sangue neonatal transfundido com plaquetas de adultos. Dessa forma, a transfusão de plaquetas de adultos (relativamente hiper-reativas) a um RN poderia gerar um estado de hipercoagulabilidade (33).

Hanson *et al.* estudaram os pacientes cardiopatas internados em UTI que apresentaram TEV e observaram aumento da incidência de trombose nos lactentes menores de 6 meses (6,2% vs 2,2%, $p < 0,05$) (34). No estudo de Higgerson, a idade média dos pacientes com TEV internados em UTI foi de 3,8 meses comparado com 51 meses para os pacientes sem TEV, com $p < 0,001$ (32).

2.3.2.4 Adolescentes

Adolescentes, especialmente na faixa etária acima de 15 anos, apresentam mais semelhanças em relação à fisiopatologia do tromboembolismo venoso com a população adulta. Dessa forma, observa-se um pico de incidência de TEV nessa faixa etária (21), atribuível pela maioria dos autores à maturação sexual e do sistema de coagulação, bem como ao uso de contraceptivos e possibilidade de gestação (35), além de maior frequência de trauma (36).

Setty *et al.* avaliaram pouco mais de 2,4 milhões de pacientes com menos de 18 anos incluídos em um banco de dados hospitalares norte-americano e observaram que os adolescentes representavam 37,8% dos casos de TEV, com RR de 1,89 para o desenvolvimento de TEV durante a hospitalização (36).

Boulet *et al.* descreveram aumento da probabilidade de desenvolvimento de TEV durante hospitalização com o aumento da idade. Nesse estudo, os adolescentes

apresentaram RR 6,25 para desenvolvimento de TEV quando comparados com crianças menores de um ano (17).

2.3.2.5 Cardiopatia

A presença de cardiopatia congênita, especialmente se cianogênia (37), é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de tromboembolismo na faixa etária pediátrica. Em alguns centros estima-se que, quase 50% dos lactentes menores de seis meses e 30% das crianças mais velhas que sofrem TEV, são cardiopatas. De forma semelhante, quase 70% dos lactentes menores de seis meses e 30% das crianças que sofrem TEA tinham defeitos cardíacos subjacentes (38).

Hanson *et al.* avaliaram os pacientes cardiopatas internados em UTI, descrevendo incidência de TEV de 3,8%, comparada com 2% nas crianças não-cardiopatas. Os fatores de risco associados à trombose nessa coorte foram: admissão emergencial ou não planejada (OR 4,1); uso de ECMO (OR 16); aumento no número e na duração do uso de CVCs (OR 1,9 e 1,03, respectivamente); fisiologia univentricular (OR 2,9); e maiores escores de PRISM3 (OR 1,11) (34).

A cardiopatia congênita predispõe à trombose devido aos estados de fluxo sanguíneo anormais, à policitemia e à disrupção do endotélio normal no período pós-operatório, envolvendo ou não a presença de materiais protéticos (valvas ou enxertos) e a utilização de circulação extracorpórea (21,31). Somado a esses fatores, se observou uma hipercoagulabilidade "intrínseca" nesses pacientes, com menores concentrações de proteínas coagulantes, trombocitopenia e função plaquetária anormal (decorrentes de alterações de fluxo sanguíneo hepático e pulmonar, respectivamente) e da associação frequente da cardiopatia com síndromes genéticas, que também podem interferir na coagulação (síndrome de Noonan, síndrome velocardiofacial, por exemplo) (39). Além disso, a melhora da sobrevivência dos cardiopatas observada nos últimos anos é o resultado dos tremendos avanços nas técnicas cirúrgicas e intervencionistas, disponibilidade de novas drogas e novas aplicações de drogas antigas, e dos grandes desenvolvimentos observados nos cuidados de suporte e monitorização, porém esses resultados positivos parecem ser às custas de um aumento na incidência de tromboembolismo (38).

Woods *et al.* descreveram incidência e fatores de risco associados ao desenvolvimento de tromboembolismo venoso entre cardiopatas crônicos atendidos em rede de saúde privada norte-americana. A incidência de TEV foi de 0,8% nessa população e foi observado aumento da prevalência ao longo dos anos: 0,19% (2003) para 1,63% (2013). A mortalidade nos pacientes que desenvolveram TEV foi consideravelmente mais alta em relação ao grupo sem TEV: 10,8% vs 2,3% ($p < 0,001$) (40).

Pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas corretivas ou paliativas têm incidência aumentada de eventos trombóticos. A incidência de oclusão trombótica de shunts Blalock-Taussig (utilizados em cardiopatias cianóticas para melhorar o aporte sanguíneo pulmonar) varia de 1 a 17% na literatura (39). Já os pacientes pós cirurgia de Fontan (tratamento paliativo definitivo para a maior parte das lesões cardíacas univentriculares) têm incidência reportada de TEV de 3 a 16% e de acidente vascular cerebral (AVC) de 3 a 19% (38). Li *et al.* reportaram incidência de 12% de trombose do shunt um ano após cirurgia de Glenn bidirecional ou hemi-Fontan (41), enquanto Cholette *et al.* descreveram que a ocorrência de trombose em cardiopatas com fisiologia univentricular submetidos à cirurgia paliativa nos primeiros dias de vida foi de 28% entre os sobreviventes, e 12,5% em pacientes que faleceram (42).

Cateterismo cardíaco é um procedimento diagnóstico e/ou terapêutico realizado com bastante frequência nas crianças com cardiopatias congênitas. A incidência de trombose após cateterização da artéria femoral varia de 0 a 27%, e é influenciada por muitos fatores, tanto relativos à técnica utilizada como ao paciente. Complicações arteriais após cateterismo são seis vezes mais prováveis quando se realiza angioplastia ou valvotomia por balão no mesmo procedimento. Acredita-se que o maior tamanho e a superfície mais irregular de tais cateteres aumentem o trauma intimal e causem mais vasoespasma, com aumento do risco de formação de trombo associado. Por outro lado, a utilização de profilaxia com heparina durante o procedimento pode reduzir a incidência de oclusão arterial aguda (OAA) sintomática de 40% para 0,8%-8% (38, 43). Além disso, tamanho da guia utilizada, manipulações repetidas do cateter, e tempo total de canulação também interferem com o risco de trombose pós-cateterismo (38). Entre os fatores de risco inerentes ao paciente, se destacam a idade e o peso, além da existência da própria cardiopatia congênita, que ao gerar alterações na viscosidade do sangue e no débito cardíaco, pode predispor à

formação de trombos. Kulkarni *et al.* descreveram que as crianças com menos de 10 kg e menores de um ano de idade apresentaram risco estatisticamente mais alto para desenvolver OAA após cateterismo cardíaco com acesso femoral (43).

2.3.2.6 Doenças crônicas

TEV pediátrico é uma doença multifatorial, comumente vista em crianças com condições médicas complexas. Setty *et al.* observaram que as crianças internadas em hospitais terciários apresentaram RR 5,09 de desenvolverem TEV em relação às crianças internadas em hospitais comunitários nos EUA. Nessa série, 76,2% dos casos de TEV foram associados com doenças crônicas subjacentes, especialmente doenças cardiovasculares (18,4%), malignidade (15,7%) e doenças neuromusculares (9,9%). De fato, 11,5% dos casos nessa série estavam associados à presença de mais de uma doença crônica (36).

Pacientes com malignidade podem apresentar predisposição à trombose devido às células neoplásicas diretamente (hiperviscosidade das células leucêmicas, ou expressão de fator tecidual), pela liberação de mediadores inflamatórios ou por outros fatores de risco associados, como agentes quimioterápicos (particularmente L-asparaginase, tanto em monoterapia quanto em associação com esteróides) (21). Além disso, pacientes submetidos à quimioterapia geralmente estão mais suscetíveis a outros fatores de risco para trombose, como presença de CVC e infecções (relacionadas à imunossupressão) (44).

Pacientes com doença renal crônica também apresentam maior risco de tromboembolismo, especialmente aqueles com síndrome nefrótica e os que evoluíram para doença renal de estágio final. Kerlin *et al.* descreveram incidência de 0,55% de TEV entre uma população de 0-18 anos atendida por rede de saúde privada norte-americana. Nessa coorte, as crianças com síndrome nefrótica apresentaram taxa de TEV de 1,93%, subindo para 2,74% para os receptores de transplantes renais (vs 0,52%, para os não-transplantados, $p < 0,0001$), e 6,32% para os usuários de hemodiálise (vs 0,51%, para aqueles sem hemodiálise, $p < 0,0001$) (45).

2.3.2.7 Trombofilia

Crianças portadoras de trombofilia têm um aumento estimado em quatro vezes no risco de desenvolver trombose. No entanto, crianças saudáveis, com defeitos trombofílicos isolados, raramente desenvolvem eventos trombóticos. O risco de trombose parece aumentar conforme as características da trombofilia e com a adição de fatores de risco exógenos. Crianças com trombofilia apresentam menor risco de trombose sintomática em relação aos adultos (22).

Wright descreveu diagnóstico de trombofilia em 7% dos 92 pacientes com trombose venosa na sua série de casos. Os diagnósticos foram: deficiência de antitrombina; mutação no fator V de Leiden; mutação da protrombina 20210 G-A; e mutação da metilenetetrahidrofolato redutase. A média de idade dos pacientes com trombofilia foi significativamente mais alta do que para os demais pacientes: 13,3 anos versus nove anos ($p < 0,0002$). Uma história familiar positiva para trombose foi encontrada em 83% dos pacientes com trombofilia, comparada com 8% dos demais pacientes ($p < 0,001$) (46).

Na meta-análise de Young *et al.* foi observada associação estatisticamente significativa entre trombofilia hereditária e o diagnóstico de TEV, com ORs variando de 2,63 (para a presença de variante do fator II) até 9,44 (para deficiência de antitrombina). Essa associação se manteve quando analisada a recorrência de TEV, exceto para o diagnóstico de variante do fator V e de elevação de lipoproteína(a), com ORs variando de 1,88 (para presença de variante do fator II) até 3,76 (para deficiência de proteína S) (23).

2.3.3 Repercussão do tromboembolismo

Observa-se, desde as primeiras publicações com análise de tromboembolismo na pediatria correlação entre o evento trombótico agudo e consequências significativas, tanto a curto quanto a longo prazo. Andrew *et al.* descreveram mortalidade de 9,5% entre os pacientes com trombose venosa, sendo que, em 2,2% dos casos, o óbito se deu diretamente por complicações relacionadas à trombose. Entre os sobreviventes, 18,5% apresentaram recorrência do evento trombótico e 21% desenvolveram síndrome pós-trombótica (12).

Tran *et al.* observaram que pacientes internados em UTI com tromboembolismo relacionado ao CVC apresentaram aumento da mortalidade (OR 1,71) e redução de dias livres de ventilação mecânica (25). Já Setty *et al.* observaram que a presença de TEV em pacientes hospitalizados se relacionou com um RR de 6,16 de mortalidade (36).

Estima-se que a mortalidade por TEV em crianças com cardiopatia congênita seja de aproximadamente 7%, com até 23% dos pacientes desenvolvendo morbidade significativa a médio e longo prazo, na forma de recorrência de trombose venosa ou surgimento de síndrome pós-trombótica (SPT) (38). Além disso, trombose comprometendo vasos sanguíneos maiores pode complicar o manejo clínico pós-operatório e procedimentos invasivos (cateterismos e cirurgias) posteriores. As crianças que evoluem com trombose no território cavo-pulmonar também podem desenvolver hipertensão pulmonar, contraindicando alguns tipos de procedimentos cirúrgicos e selando o prognóstico do paciente (42).

Síndrome pós-trombótica é uma complicação tardia que pode se desenvolver como resultado de uma TVP, no período de um mês a 10 anos após o evento inicial. A SPT resulta do extravasamento de hemácias e mediadores inflamatórios, que ocorre após a lesão que o trombo determina nas válvulas venosas. O quadro clínico se caracteriza por edema crônico no membro afetado, associado à descoloração cutânea, atraso na cicatrização de feridas, úlceras de pele e, frequentemente, prejuízo funcional (9). Como a maioria das crianças com TVP tem a expectativa de serem fisicamente ativas por muitos anos, a insuficiência venosa a longo prazo nesses pacientes torna-se ainda mais preocupante (16). Sol *et al.* descreveram 40% de ocorrência de SPT leve nos pacientes com TVP sintomática relacionada ao uso de CVC na UTI, além de preocupantes 18% de SPT leve e 15% de alterações ultrassonográficas no seguimento dos pacientes cuja TVP foi assintomática (47).

Estima-se que 12-17% dos eventos tromboembólicos venosos na infância comprometam as veias abdominais, e, embora esses pacientes apresentem mortalidade baixa, uma significativa proporção deles enfrentará morbidade a longo prazo. A trombose de Veia Porta ocorre principalmente nos neonatos, em associação com uso de cateteres venosos umbilicais, e pode evoluir silenciosamente para hipertensão portal. Estima-se que 5-20% dos casos de hipertensão portal na infância são secundários à trombose portal. Trombose de Veia Mesentérica é um evento raro,

mas que pode evoluir com infarto intestinal secundário à progressão do trombo, com risco de perfuração intestinal e morte. Já a trombose de Veia Renal, também com predomínio da incidência no período neonatal, frequentemente evolui com atrofia renal e hipertensão, ocasionalmente com necessidade de terapia de substituição renal (48).

Os casos de trombose na Veia Cava Inferior (VCI) geralmente estão associados com extensão de um trombo originado nas veias íleo-femorais profundas. Hausler *et al.* realizaram seguimento a longo prazo dos pacientes que evoluíram com esse quadro, observando 80% de obstrução persistente nos pacientes que apresentavam trombose extensa da VCI no momento do diagnóstico. Neste grupo, 70% evoluiu com veias varicosas e 42% com SPT. Os sintomas foram mais frequentes nos pacientes com maior extensão do trombo e com aumento do tempo de seguimento. De acordo com análise de Kaplan-Meier, 30% dos pacientes com trombose na VCI desenvolverão SPT no período de 10 anos do evento inicial (49).

Estudo avaliando pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita descreveu associação da trombose (venosa ou arterial) com maior tempo de internação na UTI (+ 10 dias, $p < 0,001$) e hospitalar (+ 15,2 dias, $p < 0,01$), maior risco de parada cardíaca (OR 4,9, $p < 0,001$), de reintervenção cirúrgica (OR 2,5, $p=0,003$) ou por cateterismo (OR 3,3, $p = 0,002$) e aumento da mortalidade (OR 5,1, $p < 0,001$) (37).

Já em relação à trombose arterial, suas consequências agudas podem variar desde redução do pulso distal até isquemia grave e perda do membro. A médio e longo prazo, a insuficiência vascular crônica pode evoluir com redução de crescimento da extremidade afetada (redução do comprimento do membro), síndrome compartimental e claudicação relacionadas à insuficiência vascular, além de perda de acesso arterial, que pode ser necessário para futuros procedimentos diagnósticos e terapêuticos (38).

Monagle *et al.* descreveram mortalidade diretamente relacionada com trombose arterial em 4% dos lactentes menores de 6 meses e em 9% das crianças entre seis meses e 18 anos de idade. Nesse mesmo registro, observou-se que 49% dos sobreviventes pós alta hospitalar evoluíram com sequelas significativas a longo prazo (insuficiência arterial após trombose nas extremidades ou disfunção neurológica após AVC) (20).

Os eventos tromboembólicos também têm ônus significativo do ponto de vista econômico. Woods *et al.* realizaram revisão do banco de dados da rede de saúde privada norte-americana e identificaram que, entre as crianças com cardiopatia crônica que desenvolveram TEV, houve 3,5 vezes mais internações hospitalares, duração da internação 6 vezes maior, 2,5 vezes mais visitas médicas ambulatoriais e 3 vezes mais prescrições medicamentosas. Mesmo após ajustes, o diagnóstico de TEV foi associado a uma média de gastos totais mais do que 2 vezes maior comparado com o grupo sem TEV (\$93.780 vs \$42.725, $p < 0,0001$) (40). Kerlin *et al.* realizaram análise semelhante, mas com crianças portadoras de doença renal crônica, identificando que, aqueles com TEV, apresentaram taxa de hospitalização duas vezes maior, internações 10 vezes mais longas, consultas ambulatoriais mais de 2,5 vezes mais frequentes e três vezes mais prescrições medicamentosas, em relação aos que não apresentaram TEV. Os gastos gerais dos nefropatas crônicos com TEV foi mais de 13 vezes maior do que o dos nefropatas sem trombose (\$338.338 vs \$25.171, $p < 0,001$) (45).

Boulet *et al.* fizeram análise dos casos de TEV baseada no registro de planos de saúde (Medicaid vs cobertura privada) e observaram que o custo do manejo de TEV em crianças de 1-17 anos foi mais alto do que o estimado para populações adultas. Provavelmente essa diferença se deva a maior proporção de TEV secundários na população pediátrica, que apresentaram custo cinco vezes maior do que os eventos idiopáticos (17).

2.4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO TROMBOEMBOLISMO

Muito da evidência para tratamento de tromboembolismo pediátrico é extrapolado da prática clínica e de estudos com populações adultas, a despeito das diferenças fundamentais observadas entre os dois grupos, em relação à epidemiologia e patofisiologia da trombose, da fisiologia do sistema de coagulação e do consequente impacto na farmacologia dos agentes antitrombóticos (14).

Opções terapêuticas descritas na literatura para manejo de trombose em crianças, especialmente para casos associados à presença de CVC, são muito diversas, incluindo a prática de "aguardar e observar" (conduta expectante, com monitorização ultrassonográfica), anticoagulação terapêutica (com heparina

convencional, warfarin ou enoxaparina, na maioria dos casos), trombólise ou trombectomia. As taxas de sucesso e de sangramento de cada uma dessas modalidades terapêuticas, assim como o risco do evento tromboembólico inicial, são os principais fatores utilizados pelos clínicos para direcionar a escolha do tratamento de forma individualizada. A tomada de decisões clínicas torna-se ainda mais desafiadora quando levamos em consideração não apenas a heterogeneidade de opções terapêuticas, mas também as muitas lacunas no conhecimento científico atualmente disponível (50).

Quadro 2 – Tratamento para tromboembolismo pediátrico

"Aguardar e observar"	Anticoagulação terapêutica	Trombólise ou Trombectomia Cirúrgica
Conduta expectante	Heparina convencional	Alteplase
Acompanhamento clínico com vigilância de repercussão ou crescimento do trombo	Warfarin Enoxaparina	Estreptoquinase, Uroquinase

Fonte: a autora

2.4.1 Agentes trombolíticos

Agentes fibrinolíticos são ativadores do plasminogênio endógeno, resultando na geração de plasmina, a enzima que ativamente cliva as fibras de fibrina que formam um trombo. Os agentes mais utilizados em crianças são: estreptoquinase; uroquinase; e alteplase.

2.4.1.1. Estreptoquinase

A estreptoquinase é um polipeptídeo de cadeia simples, com peso molecular de 47 a 50,2 kD, produzido por estreptococos β -hemolíticos do grupo C. Esse polipeptídeo reage com o plasminogênio circulante, gerando um complexo plasmina-estreptoquinase. Esse complexo apresenta atividade catalítica aumentada em comparação com a plasmina livre, além de não sofrer inibição pela α 2-antiplasmina e pela α 2-macroglobulina (11). A estreptoquinase tem um meia-vida monofásica de 18-30 minutos, com um efeito lítico que se estende por 82 a 184 minutos.

Além do risco de sangramento, o uso de estreptoquinase também se associa com reações imunológicas em função da sua origem bacteriana. O desenvolvimento de imunidade celular e humoral à medicação reduz a sua atividade significativamente, bem como pode desencadear reações alérgicas, com surgimento de febre, hipotensão, urticária e broncoespasmo (16). Os anticorpos podem se desenvolver após uma única dose da medicação, e podem persistir por até dois anos.

Atualmente, a estreptoquinase ainda é utilizada em pacientes adultos em países em desenvolvimento, devido ao seu baixo custo (11,51). Na pediatria, seu uso tem sido mais relacionado com tratamento intrapleurar de empiemas complicados (52), mas raramente como trombolítico (31).

2.4.1.2 Uroquinase

A uroquinase é uma protease isolada de urina humana e de culturas de células renais fetais, inicialmente em uma forma inativa, com estrutura em cadeia única e peso molecular de aproximadamente 54 kD. No plasma, essa forma inativa sofre hidrólise limitada pela ação da plasmina e da calicreína, se convertendo em uma estrutura de cadeia dupla com a capacidade de clivar o plasminogênio em plasmina (11). A molécula é rapidamente removida da corrente sanguínea por *clearance* e degradação hepáticos, com uma meia-vida da atividade fibrinolítica de aproximadamente 13 minutos (16). Embora ainda seja utilizada como trombolítico de ação sistêmica, nos últimos anos, seu uso tem sido mais direcionado ao tratamento intrapleurar de empiemas complicados (53).

2.4.1.3 Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante (rt-PA)

O ativador de plasminogênio tecidual produzido naturalmente pelas células endoteliais é um polipeptídeo de cadeia simples com 68 kD. Essa substância pode ser sintetizada em laboratório, sendo denominada, então, como ativador de plasminogênio tecidual recombinante ou alteplase.

De forma semelhante ao observado com a uroquinase, a proteína de cadeia simples é clivada em uma molécula de cadeia dupla por várias proteases endógenas, incluindo a plasmina, a calicreína e o fator X ativado. Diferentemente da primeira,

porém, a "pró-enzima" da rt-PA possui considerável atividade catalítica, em torno de 10% da observada na molécula de cadeia dupla (11). A atividade catalítica do rt-PA é muitas vezes aumentada na presença de fibrina, já que sua ligação com a fibrina aumenta a afinidade pelo plasminogênio. A alteplase é removida da corrente sanguínea por *clearance* hepático, com uma meia-vida de 4 minutos no plasma e 45 minutos de duração de efeito trombolítico residual (4,16,31).

O ativador de plasminogênio tecidual tem sido mais utilizado que a estreptoquinase e a uroquinase para tratamento de tromboembolismo na faixa etária pediátrica (54). A revisão sistemática de Albiseti relata maior taxa de sucesso com uso de rt-PA (69%), em relação ao uso de estreptoquinase (63%) e uroquinase (40%). Apesar desse resultado positivo, o uso de alteplase também se correlacionou com aumento do risco de sangramento (16% *versus* 6% e 4% de sangramento maior, respectivamente) (2).

2.4.2 Uso de alteplase na pediatria

Ainda não se conhece a dose precisa de alteplase em pacientes pediátricos, visto que os protocolos publicados variam bastante conforme a experiência institucional (16,18,54,55,56). Outro fator que aumenta a dificuldade de padronização de tratamentos é a grande diversidade de pacientes que sofrem tromboembolismo, variando em faixa etária (e, portanto, na fisiologia da coagulação) quanto em doenças de base e outros fatores de risco para trombose (com consequentes particularidades na resposta ao tratamento e risco de sangramento). Dessa forma, a prescrição de alteplase se baseia em diretrizes e ensaios clínicos randomizados extrapolados de adultos ou de estudos epidemiologicamente pouco robustos (séries de casos) em crianças (16,22,57).

As indicações de alteplase na pediatria ainda não são bem estabelecidas, tendo em vista que, quase metade dos trombos diagnosticados nessa faixa etária, têm resolução completa apenas com anticoagulação, e que não dispomos de grandes estudos de seguimento a longo prazo para, adequadamente, avaliar as consequências das trombooses não resolvidas. Como a trombólise agrega risco não insignificante de sangramento, o consenso atual é de utilizar alteplase apenas em situações onde existe risco à vida ou à viabilidade de um órgão ou membro (9, 16,

20). Apesar dessa premissa, existe discussão na literatura sobre a vantagem de utilizar trombolítico para tratamento de TVPs de alto risco, com o objetivo de reduzir a incidência de SPT. Essa preocupação tem importância redobrada no contexto do atendimento pediátrico, no qual o impacto das consequências de uma TVP "não-complicada" pode afetar de forma negativa a qualidade de vida e a produtividade dos pacientes por muitos anos. Goldenberg *et al.* descreveram redução de 91% no risco de desenvolver SPT no seguimento de 18-24 meses de pacientes que utilizaram trombólise na fase aguda da TVP (58).

Existem numerosas estratégias diferentes para prescrever alteplase em crianças, variando em dose, duração da manutenção, utilização de transfusão de plasma fresco antes da medicação, presença de dose de ataque e tratamento concomitante com heparina contínua (4,16). A tabela 1 sintetiza as séries de casos com pelo menos cinco pacientes, publicadas nos últimos 20 anos, descrevendo a utilização de alteplase em diversos serviços. A comparação mostra claramente a grande variabilidade na prescrição da alteplase, bem como a dificuldade para comparar os resultados de cada série.

Tabela 1 – Séries de casos descrevendo utilização de alteplase para trombólise sistêmica publicadas nos últimos 20 anos

Estudo	N	Idade	Ataque	Uso de Plasma	Dose (mg/kg/h)	Tempo de infusão	Heparina associada
Gupta, 2001 (59)	80	6m (2d-17,8 a)	Não	Não	0,5	6h (0,25-103,5h)	Sim
Hartman, 2001 (60)	14	13 d (3d-6m)	0,7 mg/kg em 30-60 min	Não	0,2 (0,1-0,3)	24-120h	Sim
Wang, 2003 (61)	35	1d-18a	0,01-0,1 mg/kg (3/35)	Não	0,01-0,5	1-96h	Sim (20/35)
Newall, 2007 (55)	26	3a (1d - 15a)	50% da dose em 30 min (2/26)	Sim	0,025-0,5	6h (1-3x)	Sim
Ade-Ajayi, 2008 (62)	10 (8)*	1 d (1-8d)	Não	Sim	0,25-0,5	6h	Sim
Amlie-Lefond, 2009 (63)	15 (9)*	8,9a (0,2-15a)	0,09 mg/kg	Não	0,81 mg/kg	1h	Não
Leary, 2010 (64)	23	12a (0,5-21,5a)	Não	Não	0,03-0,12	24h (12-60h)	Sim
Al-Jazairi, 2010 (65)	5	40d-13a	0,3-0,6 mg/kg	Não	0,05-0,5	2-96h	Sim
Santiago, 2012 (66)	18	38m (33d-11a)	0,05-0,1 mg/kg (14/18)	Sim (16/18)	0,01-0,06	32h (6-48h)	Sim (9/18)*
Evim, 2012 (67)	7	9,3 a (34d-16 a)	Não	Não	0,06-0,4	4h (2-7x)	Não
Olgun, 2014 (68)	22	1d – 17 a	Não	Não	0,01-0,5	3-66h	Sim (enoxa)
Elsegaier, 2015 (69)	7 (4)*	12 d (5-45 d)	Não	Não	0,5	60h (6-72h)	Sim
Ansah, 2016 (70)	46	3,6 a (0,5-14,8 a)	Não	Não	0,03 (0,03-0,1)	15,5h (6,75-26,25h)	Sim (20/46)*
Justice, 2017 (71)	13	0,2 a (0,07-0,58 a)	Não	Não	0,02-0,03 (0,01-0,6)	37h (± 23,3h)	Sim
Saeed, 2018 (72)	9	74,64 m (±69,58m)	Não	Sim	0,01	6h (1-5x)	Sim
Grizante-Lopes, 2020 (73)	21	39d (18-83d)	0,2-0,7 mg/kg (3/21)	Sim	0,2-0,7	4-6h (1-10x)	Não
Pekpak, 2021 (74)	18	2m-12a	Não	Não relatado	0,15-0,3	Não relatado	Não relatado
Zengin, 2021 (75)	55	5ª (1d-17,7a)	Não	Sim (6/55)	0,01-0,06 (22/55) 0,1-0,5 (33/55)	30h (2-120) 18h (2-120h)	20/22 12/33

*pacientes que receberam trombólise sistêmica com alteplase na série, nos casos em que houve diferentes abordagens terapêuticas relatadas na mesma publicação.

Fonte: a autora

Albisetti (2) realizou uma revisão sistemática sobre a utilização de alteplase para trombólise sistêmica na faixa etária pediátrica, observando 69% de resolução completa do trombo, 15% de resolução parcial e 21% de ausência de resposta. Houve sangramento menor (relacionado a sítios de punção periférica ou sangramento de mucosas) em 21% dos pacientes e sangramento maior (hemorragia para órgãos internos ou para SNC, ou ainda, hemorragia com necessidade de hemotransusão) em 15%. A taxa de mortalidade pela terapia trombolítica foi de 1,25%. As crianças que apresentaram sangramento maior receberam fibrinolítico por mais tempo, tinham menor peso e maior declínio nos níveis séricos e fibrinogênio. Além disso, a infusão de alteplase em baixa dose se mostrou tão efetiva quanto as doses mais altas, mas com redução da incidência de sangramento maior.

Alguns fatores podem interferir diretamente com a taxa de sucesso do tratamento com alteplase. Sabe-se que trombos mais antigos, especialmente aqueles com mais de 2 semanas, são mais organizados e, portanto, mais resistentes à fibrinólise. A localização do trombo também pode interferir no sucesso do tratamento. Newall *et al.* compararam pacientes que utilizaram alteplase para tratamento de trombose arterial versus trombose venosa, e observaram diferenças expressivas na taxa de recanalização após o tratamento. Os pacientes que trataram TEA apresentaram 81% de resolução completa e 6% de resolução parcial, enquanto, nos pacientes tratados após TEV, essas taxas foram de 0% e 4%, respectivamente (55).

Em relação à segurança do tratamento trombolítico, a ocorrência de sangramento é a principal preocupação. Essa complicação é relatada entre 0 e 40% dos pacientes, e estima-se que uma variabilidade tão acentuada esteja relacionada com as diferenças significativas nos perfis dos pacientes, nas indicações de trombólise e nos regimes de administração da alteplase, especialmente dose e duração da terapia (16). Na revisão de Giglia *et al.*, estimou-se a ocorrência de 20-30% de sangramento com necessidade de transfusão de hemoderivados e 54-68% de sangramento menor, após tratamento com alteplase (4).

Hemorragia intracraniana (HIC) é uma das mais devastadoras complicações da terapia fibrinolítica. Zenz *et al.* avaliaram retrospectivamente 929 pacientes submetidos à fibrinólise sistêmica, sendo 178 deles tratados com alteplase. Foi observada uma incidência de 1,5% de hemorragia intracraniana tratados com fibrinolíticos diversos, sendo que o grupo da alteplase contabilizou apenas dois casos

(equivalente a 1,12%), ambos em bebês prematuros. O autor concluiu que a ocorrência de HIC durante terapia trombolítica é rara em recém-nascidos a termo e em crianças maiores de 1 mês de vida (76). Já *Amlie-Lefond et al.* avaliaram, de forma prospectiva, 26 pacientes que utilizaram protocolo de alteplase após AVC, e não detectaram nenhum caso de HIC. O risco de HIC após uso de alteplase nesse estudo foi estimado em 2,1% (57). Mortalidade relacionada com a trombólise não está claramente definida, podendo variar de 1,2% a 13% dos pacientes (9).

2.5 Implementação do protocolo institucional

Em 2015, foi realizado levantamento de dados a respeito da utilização de alteplase em UTI pediátrica no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA). Ao longo de um ano, 18 pacientes utilizaram alteplase na UTI do HCSA. A média de idade desses pacientes foi de 1,5 meses (6 dias a 7 anos), 67% eram do sexo masculino e 83% eram cardiopatas. A indicação de trombólise foi oclusão arterial aguda (22%), trombose venosa extensa (27,8%) e trombo em grandes vasos (Aorta, Veia Cava Superior ou Inferior) ou intracardíaco (44,5%). Observamos taxa de recanalização completa em 27,8% e parcial em 38,8% dos casos. Apesar disso, foi constatada presença de complicações hemorrágicas em 61% dos pacientes, sendo que em 45% foi necessária transfusão de hemoderivados (77).

Com o objetivo de aprimorar a utilização de alteplase na instituição, a equipe assistencial da UTI realizou extensa revisão da literatura científica, seguida por análise crítica e discussão de protocolos utilizados em outros hospitais pediátricos. À luz da evidência disponível, foi elaborado o novo protocolo de utilização de alteplase do HCSA (Anexo 1) (78). Em relação à prescrição anterior, o novo protocolo preconiza utilização de transfusão rotineira de plasma antes do início da trombólise, utilização de dose de ataque na primeira hora de tratamento, doses mais baixas de manutenção da alteplase, além de estabelecimento de doses e períodos máximos de uso da medicação. Este protocolo foi apresentado à equipe médica e foi implementado sistematicamente a partir de junho de 2015.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da significativa morbimortalidade a curto e a longo prazo nos pacientes pediátricos que desenvolvem eventos tromboembólicos graves, ainda dispomos de poucos estudos específicos nessa população. A paucidade de informações científicas disponíveis gera grande dificuldade na avaliação de quais são os pacientes em que a relação risco-benefício favorece a utilização de alteplase, bem como de qual seria a melhor estratégia de prescrição da medicação, aliando sucesso e segurança.

4 HIPÓTESE

A alteplase é o trombolítico de escolha para casos de tromboembolismo grave, porém as particularidades da hemostasia na faixa etária pediátrica, bem como a gravidade da doença de base dos pacientes que desenvolvem tais complicações torna seu uso desafiador, pelo elevado risco de sangramento. O uso de alteplase em pacientes pediátricos, conforme o protocolo clínico institucional, é uma prática segura no manejo de eventos tromboembólicos.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso de alteplase, conforme o protocolo estabelecido, nos pacientes com tromboembolismo grave, internados em unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital pediátrico quaternário.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar a ocorrência de sangramento associado à utilização de alteplase;
- 2) Estimar a taxa de sucesso após administração do protocolo de alteplase quanto à resolução total ou parcial do evento tromboembólico (taxa de abertura do vaso ou redução de tamanho de trombo intracavitário);
- 3) Identificar fatores associados à ocorrência de sangramento na utilização de alteplase;
- 4) Identificar fatores associados à resolução do evento tromboembólico, após utilização de alteplase.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo, do tipo série de casos.

6.2 LOCAL

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA). O HCSA é um hospital de nível quaternário, localizado em Porto Alegre / Rio Grande do Sul, que atende crianças de um dia de vida até 18 anos incompletos. Além de prestar assistência à população nas áreas de especialidades pediátricas, o HCSA está vinculado à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e atua no ensino e na pesquisa multiprofissional da área da saúde.

A Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do HCSA dispõe de 40 leitos, sendo referência nacional no atendimento a pacientes pediátricos portadores de diversos tipos de doenças complexas, incluindo cardiopatias congênitas (pré e pós-operatório), neurocirurgia e transplantes de órgãos (inter vivos e com doador falecido), além de suportar a demanda dos pacientes internados nas enfermarias e na unidade de emergência do hospital. A média de admissões na UTIP ao longo do período do estudo foi de 1400-1500 internações anuais e mortalidade geral observada de 8-9%. Nesse período foram realizadas 994 cirurgias cardíacas no HCSA.

6.3 AMOSTRA

Pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) com diagnóstico de tromboembolismo grave e que receberam trombólise sistêmica com alteplase no período de janeiro de 2018 e agosto de 2020.

6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes que receberam alteplase para trombólise sistêmica no período de estudo, identificados a partir do registro de dispensação de medicamentos da Farmácia Clínica da instituição.

Conforme o protocolo institucional (Anexo 1), os pacientes com os seguintes diagnósticos foram submetidos à trombólise sistêmica com alteplase: oclusão arterial aguda, presença de trombos intracardíacos, tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa extensa acompanhada por comprometimento de vasos de grande calibre (Veia Cava Superior ou Veia Cava Inferior). Nos casos de oclusão arterial aguda pós cateterismo cardíaco, os pacientes que permanecessem com sinais de isquemia crítica (membro frio e com perfusão comprometida, associada à ausência de pulso) e/ou exame de imagem comprovando a obstrução vascular após otimização do tratamento clínico por no mínimo 1h (elevação e aquecimento do membro, anticoagulação com heparina em infusão contínua), receberam indicação de trombólise sistêmica com alteplase.

6.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão utilizados foram: não utilização de alteplase para fins de trombólise sistêmica (por exemplo, para desobstrução de dispositivos intravasculares apenas) e constatação de registro incompleto no prontuário médico, determinando comprometimento da avaliação das doses de alteplase utilizadas, da resposta trombolítica, e/ou da ocorrência de efeitos colaterais do tratamento.

6.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram registradas as características dos pacientes, quanto ao sexo, peso, idade, causa da admissão na UTIP, mortalidade predita pelo escore PIM 2 e pelo escore RACHS-1, necessidade de ventilação mecânica e de uso de antibioticoterapia durante a participação no protocolo, assim como oscilações do escore inotrópico-vasomotor (EIV) e das aferições séricas de pH, bicarbonato e lactato ao longo do tratamento. O formulário para coleta dos dados está apresentado no Anexo 2.

O escore PIM2 (Anexo 3) é um dos principais escores utilizados atualmente para a quantificação da gravidade e prognóstico dos pacientes pediátricos internados em UTI. Originalmente desenvolvido em 1997 e atualizado em 2003, essa escala utiliza informações do momento de admissão do paciente na UTI para prever risco de mortalidade ao longo da internação. Apesar de amplamente utilizado ao redor do mundo, a adequação do PIM2 para avaliar alguns subgrupos específicos de pacientes (como os cardiopatas congênitos) tem sido questionada na literatura. Para sanar essa lacuna, foi criado o escore RACHS-1 (Anexo 4), que classifica as cirurgias para tratamento de doenças cardíacas congênitas em seis categorias de risco, conforme a complexidade do procedimento, predizendo a mortalidade pós-operatória a curto prazo e permitindo comparação de resultados entre diferentes serviços (79). Outra ferramenta que tem se provado útil na avaliação de prognóstico das crianças gravemente doentes é o EIV. Inicialmente projetado para uso de pacientes cardiopatas em pós-operatório imediato, mas já validado para outras populações pediátricas, o EIV propõe a quantificação do suporte cardiovascular recebido como meio de avaliar a gravidade da doença. (80,81) O escore é calculado através da seguinte fórmula descrita no Quadro 3.

Quadro 3 - Cálculo do Escore Inotrópico-Vasomotor

$$\text{EIV} = \text{dose de dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dose de dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \\ 10 \times \text{dose de milrinone } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{dose de adrenalina } (\mu\text{g/kg/min}) + \\ 100 \times \text{dose de noradrenalina } (\mu\text{g/kg/min}) + 10000 \times \text{dose de vasopressina} \\ (\text{U/kg/min})$$

Fonte: Gaies *et al.* (80)

O evento trombótico que culminou na inclusão do paciente no protocolo trombolítico foi descrito especificamente (com registro do exame de imagem no momento do diagnóstico) e em relação à localização do trombo (território arterial ou venoso), assim como quanto à presença de fatores de risco locais associados à trombose (presença de CVC, pós cateterismo cardíaco, presença de PAM invasiva). Foram compilados todos os laudos dos exames de imagem, assim como a evolução

laboratorial (aferição de hematócrito, hemoglobina, plaquetas, TP, KTTTP, fibrinogênio, d-dímeros), desde o início do protocolo até o fim do tratamento.

Quanto à adesão ao protocolo institucional (Anexo 1), foram descritas a utilização da transfusão de plasma imediatamente antes do início da alteplase, a infusão concomitante de heparina convencional de forma contínua (com variação das doses ao longo do tratamento), e o uso de dose de ataque e de manutenção do trombolítico (com oscilações de doses e duração da infusão).

Foi registrada a ocorrência de complicações, assim como a necessidade de pausas na infusão da alteplase (por ocorrência de hemorragia ou por dosagem de fibrinogênio inferior a 100) ou de transfusão de hemoderivados. Sangramento maior foi definido como qualquer evento que ocasionasse instabilidade clínica, conforme avaliação do médico assistente ou necessidade de transfusão de hemoderivados, bem como todos os ocorridos em localização intracraniana ou retroperitoneal. Outros eventos de sangramento foram classificados como menores.

Em relação à resposta ao tratamento, os pacientes foram classificados como “resolução completa”, “resolução parcial” ou “ausência de resposta”. Resolução completa foi definida como imagem radiológica confirmando recanalização de um vaso ocluído ou desaparecimento de um trombo cavitário. No caso de tromboes secundárias à canulação arterial, exame clínico descrevendo recuperação do pulso periférico, normalização do enchimento capilar e da temperatura da extremidade acometida foram ocasionalmente utilizados, no lugar de uma imagem objetiva. Resolução parcial foi definida como imagem radiológica, confirmando recanalização parcial de um vaso ocluído ou redução de tamanho de um trombo intracavitário. Ausência de resposta foi definida como imagem radiológica, confirmando ausência de redução ou aumento de tamanho do trombo.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos foram apresentados com médias (DP) ou medianas (IQR), conforme apropriado, enquanto os categóricos foram descritos por n (%). As variáveis foram submetidas à avaliação de normalidade, através do teste de Shapiro-Wilk, e de igualdade de variâncias, através do teste de Levene. Análise univariada dos fatores associados com ocorrência de sangramento e com resolução do trombo foram

avaliados usando teste χ^2 ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas, e teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Na avaliação de variáveis com comportamento simétrico, a comparação das médias entre os três grupos estudados (resposta trombolítica completa, resposta parcial e ausência de resposta após a trombólise) se deu pela utilização da análise de variância (ANOVA), complementada pelo Teste de Tukey, quando necessário. No caso das variáveis com comportamento assimétrico, o teste de Kruskal-Wallis em conjunto com Bonferroni foi utilizado. Na comparação de proporções entre os grupos, foi aplicado o teste de χ^2 em conjunto com a análise dos resíduos ajustados.

Análise multivariada foi realizada ajustando para covariáveis relevantes ($p < 0,2$) e utilizando a regressão de Poisson. Como essa regressão não prevê um teste de multicolinearidade e a literatura científica até o momento não disponibilizou um modelo testado para servir de guia, foi realizado um refino geral, priorizando as variáveis mais impactantes na prática clínica (por exemplo: excluímos a análise de tempo de protombina, e mantivemos a avaliação do RNI).

A análise se deu com a utilização do programa SPSS versão 21.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

6.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A identificação dos pacientes foi protegida por meio de códigos, sendo que apenas a pesquisadora responsável pela revisão dos prontuários e confecção do banco de dados teve acesso a essa codificação. O projeto foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sendo aprovado conforme o parecer CAPPesq 09/04/2018; Número do Parecer: 2.587.856 (Anexo 5).

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão do estudo estão apresentados sob forma de artigo original, no item 8.

8 ARTIGO CIENTÍFICO

Alteplase for systemic thrombolysis in pediatric intensive care patients

A ser submetido ao periódico The Journal of Pediatrics (ISSN 0022-3476, Fator de impacto: 4.406 (2020), Índice H (Scopus): 216, Qualis A1).

Allana Andreolla e Santos, MSc, MD ^{1 2}; Themis Reverbel da Silveira, PhD, MD ^{1 3}; Nilon Erling Júnior, PhD, MD ^{1 3}; Claudia Ricachinevsky, MSc, MD ^{2 3}

¹ Graduate Program in Pediatrics, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Pediatric Intensive Care Unit, Hospital da Criança Santo Antônio, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract

Objective: To evaluate alteplase therapy in pediatric patients with severe venous or arterial thrombosis, according institutional protocol. **Study design:** All patients who received alteplase for systemic thrombolysis at a children's hospital between January 2018 and August 2020 were included in this retrospective study. **Results:** A total of 73 alteplase protocols were used in the 68 included patients (median age 2.6 months; 45% male; 79.5% with heart disease). The mean maintenance doses ranged from 0.09 to 0.12 mg/kg/h and the median thrombolytic treatment time was 21.6 hours. Complete and partial response rates were 48% and 22%, respectively. Major and minor bleeding occurred in 38% and 20.5% of the patients, respectively. Compared to those with partial or no response, patients with a complete response had lower mortality (23% vs 56% and 59%, respectively, $p=0.01$) and a lower occurrence of major bleeding (23% vs 50% and 54.5%, respectively, $p=0.032$). Heart disease did not affect bleeding or thrombolytic response rates. In multivariate analysis, a higher international normalized ratio was an independent predictor of major bleeding (RR 1.25, $p < 0.001$). Infection during treatment (RR 2.71, $p = 0.05$) and higher PIM2 scores (RR 1.03, $p = 0.011$) were associated with higher mortality, while less acidotic pH (RR 0.84, $p = 0.001$) and higher minimal fibrinogen (RR 0.94, $p = 0.007$) were protective factors. **Conclusion:** The success and complication rates of alteplase infusion were acceptable. Those with a complete response had lower mortality and major bleeding than those with a partial or no response.

Keywords: children; thrombosis; thrombolytic therapy; protocol.

Introduction

Thromboembolic events can complicate the course of several diseases in pediatric patients. With better clinical practices and the increasing use of invasive procedures (eg, indwelling venous catheters, cardiac catheterization), the incidence of these events has increased (1).

Several authors have reported increased mortality in patients with venous thromboembolism, and death was directly attributable to thrombosis in 2.2% of the cases (2-4). Thrombotic events recur in 18.5% and post-thrombotic syndrome occurs in 21% (2). Considering the life expectancy of pediatric patients, long-term vascular insufficiency among them is worrying (5, 6). Direct mortality due to arterial thrombosis can reach 9% in children, in addition to long-term sequelae in 49% of survivors (arterial insufficiency after thrombosis in the extremities or after a stroke) (7). Recanalization of the thrombosed vessel seems to be the most promising way to avoid morbidity and mortality.

Alteplase is a recombinant tissue plasminogen activator, which acts converting the plasminogen contained in the thrombus into plasmin. Its main advantages include greater specificity in binding to plasminogen, a short half-life, and low antigenicity potential (8). Its main side effect is bleeding, which may have variable intensity (9).

Despite their increasing use, therapeutic regimens for thrombolytics are still based on pediatric case series and extrapolation from adult guidelines (10). Hemostasis in children involves a series of particularities, making it essential to conduct studies on the best therapeutic approach for this population (9).

The objective of this study was to report our experience using an alteplase protocol developed at our institution in pediatric intensive care unit patients, evaluating thrombolytic response and the occurrence of bleeding.

Methods

All patients admitted to Hospital da Criança Santo Antônio in Porto Alegre, RS, Brazil who received alteplase for systemic thrombolysis between January 2018 and August 2020 (identified from the clinical pharmacy's records) were included. This quaternary-level pediatric hospital admits children up to 18 years of age with complex

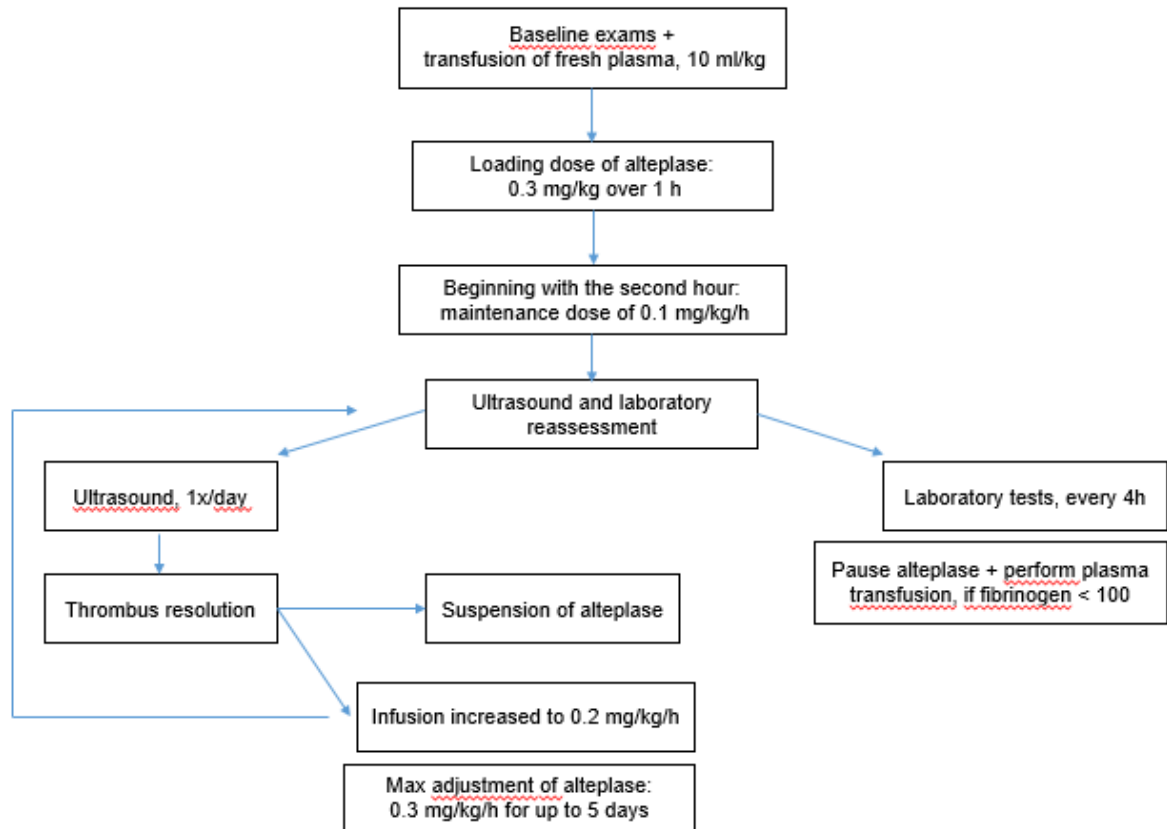
pathologies, including congenital heart disease and organ transplants. This study was approved by the institutional research ethics committee (protocol 2.587.856). This Committee exempted the need of having an informed consent based on the observational nature of the study, the fact that data were routinely recorded for each patient along your PICU stay, and that data protection requirements were complied with. Data were collected on patient demographics, as well as on the thrombotic event, its precipitants, management, complications and outcome. The exclusion criteria were exclusively local use of alteplase (for catheter clearance) and incomplete medical records.

In June 2015, a protocol for the systemic use of alteplase was instituted (Figure 1). Recombinant tissue plasminogen activator was administered after transfusing fresh plasma (10 ml/kg) to guarantee optimal levels of fibrinogen and plasminogen, which minimize the risk of bleeding and maximize the thrombolytic effect. After plasma transfusion, patients received a loading dose of 0.3 mg/kg over 1 hour, which was then adjusted to maintain 0.1 mg/kg/h. Continuous heparin infusion was adjusted to maintain activated partial thromboplastin time between 60 and 85 s. During thrombolysis, laboratory tests were performed every 4 h to evaluate clotting, blood gas and lactate; when the fibrinogen level dropped below 100 mg/dl, alteplase infusion was paused or a new plasma transfusion was performed. Doppler ultrasound was performed daily to assess the success of thrombolysis. Alteplase infusion was suspended in patients showing evidence of recanalization and was increased in patients showing no change in thrombosis, up to a maximum dose of 0.3 mg/kg/h for a maximum of 5 days.

Outcome data were analyzed according to thrombosis site (arterial or venous). Full resolution radiography confirmed recanalization of an occluded vessel or the disappearance of the cavity thrombus. In thrombosis secondary to arterial cannulation, rather than an objective image, clinical examination (including recovery of peripheral pulse, normalization of capillary filling, and the temperature of the affected extremity) was occasionally used, instead of an objective image. Cases of partial resolution were examined radiologically, confirming partial recanalization of an occluded vessel or intracavitary thrombus shrinkage. Lack of response was determined through radiological examination, confirming that the thrombus hadn't reduced or increased in size. Major bleeding was defined as any event that caused clinical instability according

to the attending physician or the need for blood product transfusion, in addition to intracranial or retroperitoneal bleeding. Other bleeding events were classified as minor.

Figure 1. Alteplase protocol used in the hospital's pediatric intensive care unit.



Source: the author

Statistical analysis

Data are presented as means (SD), medians (IQR) or n (%), as appropriate. The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of the variables. The Levene test was used to determine the equality of variances. Univariate analysis of factors associated with bleeding and thrombus resolution were assessed with the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, and Student's t-test, the Mann-Whitney U test, or the Kolmogorov-Smirnov test for continuous variables. Multivariate analysis was performed by adjusting for relevant covariates ($p < 0.2$) and Poisson regression. SPSS 21.0 was used for the analysis, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results

We identified 78 alteplase prescriptions for systemic thrombolysis in 68 patients. We excluded 5 protocols in which patients underwent a new course of thrombolytic after an unsuccessful initial treatment but without changing the original prescription. In such cases, only the first protocol was included in the analysis. The patients' characteristics are described in Table 1. During the study period, there were 3678 admissions to the pediatric intensive care unit; thus, the occurrence rate of severe thromboembolism was 1.98%.

Table 1 - Patient characteristics (73 protocols).

Age, months, median [IQR]	2,6 [0,7 - 11,0]
Sex, n (%)	
Female	40 (54,8)
Male	33 (45,2)
Weight, kg, median [IQR]	3,6 [3,0 - 7,5]
PIM2, % , median [IQR]	2,6 [1,1 - 7,1]
Cause of ICU admission, n (%)	
Heart disease	58 (79,5)
Liver disease / Liver transplant	6 (8,2)
Chronic kidney disease / Kidney transplant	4 (5,5)
Gastrointestinal disease	2 (2,7)
Respiratory disease (including airways)	2 (2,7)
Neurosurgery	1 (1,4)
RACHS-1, n (%)*	
Not applicable **	11 (20,4)
1	0
2	13 (24,1)
3	21 (38,9)
4	6 (11,1)
5	0
6	3 (5,6)
Expected mortality for patients with heart disease	
RACHS-1, %, median, [IQR]	8,5 [3,8 - 8,5]
PIM2, %, median, [IQR]	3,1% [1,2 - 7,3]
Mechanical ventilation, n (%)	
Yes	56 (76,7)
No	17 (23,3)
Use of antibiotics, n (%)	
Therapeutic	48 (65,8)
None	19 (26)
Prophylactic	6 (8,2)
Inotropic-vasomotor score, mcg/kg/min, median [IQR]	
Minimum	0 [0 - 14,3]
Maximum	0 [0 - 32,4]
pH, mean $\pm$ SD	
Minimum	7,25 $\pm$ 0,13
Maximum	7,35 $\pm$ 0,08
Bicarbonate, mmol/L, mean $\pm$ SD	
Minimum	21,5 $\pm$ 6,4
Maximum	26,9 $\pm$ 6,2
Lactate, mmol/L, median [IQR]	
Minimum	1,8 [1,4 - 2,6]
Maximum	2,8 [1,8 - 5,9]
Alteplase indicated, n (%)	
Venous thrombosis	43 (58,9)
Arterial thrombosis	30 (41,1)
Risk factors at the thrombus site, n (%)	
Central venous catheter	21 (28,8)
None	18 (24,7)
Cardiac catheterization	16 (21,9)
Invasive MAP measurement	8 (11)
Anastomosis or vascular graft	6 (8,2)
Puncture attempts	3 (4,1)
Vascular stent	1 (1,4)

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2, RACHS-1: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, MAP: mean arterial pressure, * exclusive assessment for patients with congenital heart disease undergoing surgical treatment. ** cardiac patients in the preoperative period or undergoing endovascular procedures.

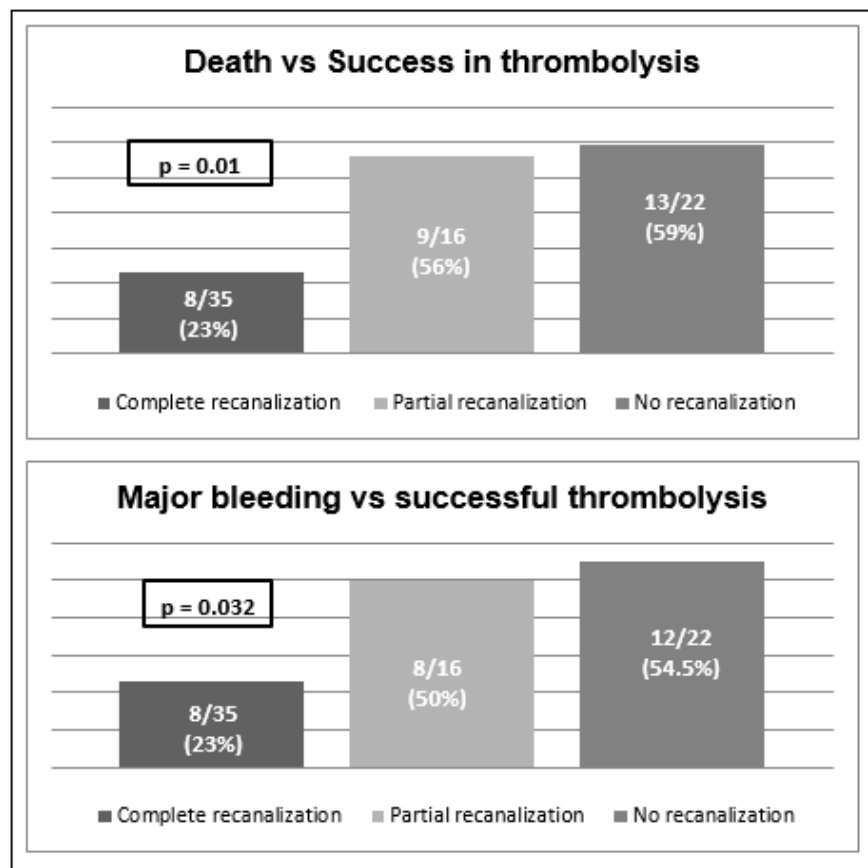
Source: the author

Of the 73 protocols studied, 72 were preceded by plasma transfusion at the recommended dose of 10 ml/kg (98%). A loading dose of alteplase was used in 69 protocols (94%), and concomitant heparin was used in 70 (95%). These factors show the high rate of adherence to institutional protocol. The mean maintenance doses ranged from 0.09 to 0.12 mg/kg/h, and the median thrombolytic infusion lasted 21.6 hours [8 – 45.7 h].

After treatment, complete recanalization occurred in 35 patients (48%) and partial recanalization occurred 16 (22%), for a total reopening rate of 70%. Major and minor bleeding occurred in 28 (38%) and 15 (20.5%) patients, respectively. Patients with a response complete after thrombolytic treatment had lower mortality and a lower rate of major bleeding than those with a partial or no response (Figure 2).

Significant associations ($p < 0.05$) are described below; those that did not reach statistical significance are shown in the Supplementary material.

Figure 2. Incidence of death and major bleeding, according to treatment response



Association observed between response to systemic thrombolysis with alteplase and evolution to death (upper panel) or occurrence of major bleeding during treatment (lower panel), showing independent behavior between groups (Pearson's χ^2 test).

Source: the author

Patients who had a complete response after thrombolysis showed fewer changes in coagulation tests, in addition to less inotrope use, lower lactate levels, and pH and bicarbonate levels closer to normal (Table 2). Among the 35 patients with a complete response, 30 (85.7%) received the minimum dose of alteplase (0.1 mg/kg/h), and 24 received thrombolysis < 24 hours (68.5%), with 17 them received it for < 12 hours. Only 3 (8.5%) received a maintenance dose for > 48 hours.

Table 2 - Comparison of clinical, laboratory, and clinical course regarding thrombolytic response - variables with $p < 0.05$.

	Complete response (35)	Partial response (16)	No response (22)	p
Death (yes) ¹	8 (22,9)	9 (56,3)	13 (59,1)	0,01
Major bleeding (yes) ¹	8 (22,9)	8 (50)	12 (54,5)	0,032
Minimum PT (%) ³	63,4 ±20,2	42,5 ±16,4	44,7 ±19,7	0,001
Maximum INR ²	1,27 [1,16-1,57]	1,96 [1,46-2,39]	1,6 [1,4-2,8]	0,001
Maximum aTTP (seconds) ²	66,6 [50-117,3]	174,6 [121,5-181]	106,8 [69,1-181]	0,0001
Maximum IVS ²	0 [0-17,5]	4,1 [0-43,1]	29 [0-150]	0,023
Maximum lactate (mmol/L) ²	2,2 [1,6-2,9]	3,7 [2,6-5,7]	5,0 [2,1-10,5]	0,008
Minimum pH ³	7,30 ±0,07	7,22 ±0,19	7,19 ±0,13	0,02
Minimum bicarbonate (mmol/L) ³	24,0 ±6,4	21,0 ±6,0	18,4 ±5,6	0,011

PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; aTTP: activated partial thromboplastin time; IVS: inotropic-vasomotor score. ¹ n (%) ; ² median [IQR] ; ³ mean ± SD

The χ^2 test or Fisher's exact test were used (for categorical variables) and Student's t-test or the Mann-Whitney U test (were used for continuous variables).

Means were compared using ANOVA (plus the Tukey's test when necessary) or the Kruskal-Wallis test plus Bonferroni post-test.

Source: the author

Thirty (41%) of the patients died, 2 (6.7%) after massive intracranial hemorrhaging during alteplase infusion. The first was a 30-day-old male with complex congenital heart disease (transposition of the great arteries associated with tricuspid atresia, right ventricular hypoplasia, and coarctation of the aorta), who received alteplase for 97.5 hours after diagnosis of extensive venous thrombosis with occlusion of the inferior vena cava. The second was a 2-day-old female diagnosed with Ebstein's anomaly, who received alteplase for 55 hours after acute arterial occlusion associated with invasive axillary mean arterial pressure measurement. Both patients received plasma transfusion prior to thrombolysis and doses of alteplase as per protocol.

Higher mortality occurred among the following patients: those requiring mechanical ventilation and antibiotic therapy, those with higher predicted mortality according to Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) and Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) scores, those with higher inotropic scores and lactate

dosages, and those with lower serum pH. Survivors had less dyscrasia and received lower doses of alteplase for a shorter period (Table 3).

Table 3 - Comparison of clinical and laboratory data between patients regarding mortality - variables with $p < 0.05$.

	Deaths (30)	No deaths (43)	p
Mechanical ventilation (yes) ¹	28 (93,3)	28 (65,1)	0,005
Therapeutic antibiotic (yes) ¹	26 (86,7)	22 (51,2)	0,005
Mortality according to PIM2 (%) ²	5,1% [1,5-8,9]	1,6% [0,8-3,9]	0,004
Mortality according to RACHS-1 (%) ²	8,5% [8,5-19,4]	3,8% [3,8-8,5]	0,002
Maximum maintenance dose of rt-PA (mg/kg/h) ³	0,13 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,03	0,046
Duration of rt-PA maintenance (hours) ²	34,5 [15,6-57]	12,5 [6,8-37,6]	0,007
Minimum pH ³	7,18 $\pm$ 0,16	7,30 $\pm$ 0,06	0,001
Minimum IVS ²	4,5 [0-20,2]	0 [0-0]	0,04
Maximum IVS ²	28,2 [0-103,8]	0 [0-10]	0,0001
Minimum lactate (mmol/L) ²	1,9 [1,5-2,8]	1,6 [1-2,1]	0,049
Maximum lactate (mmol/L) ²	4,1 [2,6-8,8]	2,1 [1,6-3,3]	0,0001
Minimum PT (%) ³	43% $\pm$ 21,2	60,2% $\pm$ 19	0,001
Minimum fibrinogen ²	92,5 [81,5-147,5]	148,5 [112-216]	0,001
Maximum aTTP (seconds) ²	121,8 [68-181]	84,4 [55,2-122,2]	0,045
Minimum platelets (units/ μ L) ²	125.000 [61.000-161.500]	184.500 [110.750-270.750]	0,048

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2, RACHS-1: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase); IVS: inotropic-vasomotor score; PT: prothrombin time; aTTP: activated partial thromboplastin time.

¹ n (%); ² median [IQR]; ³ mean $\pm$ SD

The χ^2 test or Fisher's exact test were used for categorical variables and Student's t-test or the Mann-Whitney U test were used for continuous variables.

Source: the author

Of the total sample of 73 patients, 58 (79.5%) had congenital heart disease. These patients were younger (1.9 months vs 13.1 months, $p = 0.001$), lighter (3.3 kg vs 9.7 kg, $p = 0.0001$), and more frequently required mechanical ventilation (84.5% vs 46.7% – $p = 0.002$) than the rest of the population. Furthermore, 96.7% of thromboses due to acute arterial occlusion occurred in this group of patients, 53.3% of which were after cardiac catheterization. Patients with heart disease received higher maintenance doses of alteplase than the other patients (0.12 mg/kg/h vs 0.1 mg/kg/h, $p = 0.047$). The groups did not differ regarding bleeding or thrombolytic response, although mortality was higher among patients with heart disease, with borderline significance (46.6% vs 20%, $p = 0.062$).

Regarding the site of thrombosis, patients with venous involvement (43) were older (5 months vs 28 days, $p = 0.0001$) and had higher expected mortality according to PIM2 scores (3.9% vs 1.45%, $p = 0.006$) than those with arterial thrombosis. These patients also received higher doses of thrombolytics (0.12 mg/kg/h vs 0.11 mg/kg/h, p

= 0.041) and longer thrombolysis (32.9 h vs 9.4 h, $p = 0.003$). There was no difference between the groups regarding bleeding or therapeutic response.

After multivariate analysis, a pre-thrombolysis loading dose (as recommended in the institutional protocol) proved to be a protective factor against major bleeding (RR 0.43, CI 0.22-0.85, $p = 0.015$), while an increased international normalized ratio (INR) over the course of treatment proved to be an independent predictor of major bleeding (a 1.25 increase in RR for each 1.0 increase in INR, 95%CI 1.12-1.38, $p < 0.001$). Infection treatment during alteplase infusion predicted a higher risk of mortality (RR 2.71, 95%CI 1.00-7.33, $p = 0.05$), while less acidotic pH was an independent protective factor against mortality (RR 0.84, 95%CI 0.76-0.93, $p = 0.001$). For each 1% increase in PIM2 score, there was a 3% higher risk of death (RR 1.03, 95%CI 1.01-1.05, $p = 0.011$), while a 10 mg/dL increase in minimum fibrinogen dosage during thrombolysis reduced the risk of death by 6% (RR 0.94, 95%CI 0.90-0.98, $p = 0.007$). Regarding unsuccessful thrombolysis, there was a positive association with higher maintenance doses of alteplase and greater hemodynamic instability (RR 1.48, 95%CI 1.26-1.74, $p < 0.001$ and RR 1.02, 95%CI 1.00 – 1.04, $p = 0.019$; respectively), while less acidotic pH was negatively associated (RR 0.83, 95%CI 0.69-1.00, $p = 0.05$).

Table 4 - Assessment of risk factors for major bleeding, mortality, and partial or no response to thrombolysis.

Risk factors for major bleeding		
	RR (95%CI)	p
Pre-thrombolysis loading dose	0,43 (0,22 – 0,85)	0,015
Pre-thrombolysis plasma dose ¹	1,47 (1,27 – 1,70)	< 0,001
Maximum INR during treatment ²	1,25 (1,12 – 1,38)	< 0,001
Number of plasma transfusions	1,27 (1,10 – 1,46)	0,001
Risk factors for death		
	RR (95%CI)	p
PIM2 ³	1,03 (1,01 – 1,05)	0,011
Antibiotic therapy	2,71 (1,00 – 7,33)	0,05
Minimal fibrinogen during treatment*	0,94 (0,90 – 0,98)	0,007
Minimum pH **	0,84 (0,76 – 0,93)	0,001
Risk factors for partial response and no response to thrombolysis		
	RR (95%CI)	p
Minimum alteplase dose ***	1,48 (1,26 – 1,74)	< 0,001
IVS minimum #	1,02 (1,00 – 1,04)	0,019
Minimum pH **	0,83 (0,69 – 1,00)	0,05
Number of plasma transfusions	1,18 (1,08 – 1,29)	< 0,001

¹ per 1 ml/kg increase ² per 1.00 unit increase in INR ³ per 1% increase

* per 10 mg/dL increase ** per 0.1 increase in pH *** per 0.01 mg/kg/h increase

per 10 increase in IVS

Assessment of risk factors after multivariate analysis with Poisson regression.

Source: the author

Discussion

In most guidelines for systemic thrombolysis with alteplase in pediatric populations, a case-by-case evaluation is recommended (5,7,11-13). In the published series, there is a great deal of variability in alteplase prescription (use or not of a loading dose, dosage, and duration of maintenance therapy, use or not of concomitant heparin), as well as in patient profile (age, underlying disease, and clinical severity at the time of thrombolysis) (14-25). Our study assessed 73 thrombolysis procedures performed at the same center according to a standardized protocol with high adherence. In addition, 80% of the patients had heart disease and 75% were less than 11 months of age at the time of the procedure, making the population relatively homogeneous.

The recanalization and bleeding rates observed in our series were similar to those reported by other authors (8,10,20-24). Our protocol advocated maintenance doses comparable to those prescribed for adults (0.1-0.3 mg/kg/h), although some studies have reported that lower doses of alteplase (0.01- 0.05 mg/kg/h) result in a lower occurrence of bleeding with no loss of efficacy (16,18,20-22). Zengin et al. compared retrospective series using low (0.01-0.06 mg/kg/h) and high (0.1-0.5 mg/kg/h) doses of alteplase, but found no significant difference in thrombolysis success or risk of bleeding between the groups (25). As of yet, no randomized clinical trials comparing the two doses in pediatric patients have been published.

Leary et al. observed that increasing the dose of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) from 0.03-0.06 mg/kg/h to 0.12 mg/kg/h was more effective in improving therapeutic response than increased infusion time (17). In addition to the therapeutic regimen, thrombus evolution also appears to interfere with thrombolytic response. Knöfler et al. reported that the rate of complete recanalization was 75% in cases of thrombi < 14 days old, falling to 25% in patients with older thrombi (24), while in a series by Grizante-Lopes et al., all patients with a complete response had thrombi ≤14 days old (23). In our sample, patients with greater clinical instability, indicated by higher inotropic-vasomotor score, lower serum pH, and a greater need for plasma transfusions during treatment, were at higher risk of poor response to thrombolysis. This relationship remained significant after multivariate analysis, with a 1.02 increase in RR for each 10-point increase in inotropic vasomotor score, and a

0.83 reduction in RR for each 0.1 increment in serum pH, and a 1.18 increase in RR for each plasma transfusion during treatment.

In our series, there was no significant association between risk of major bleeding and alteplase dose or thrombolysis duration. Similarly, Olgun et al. observed no definitive correlation between alteplase infusion duration and bleeding complications, although the low incidence of major bleeding in their study may have led to an underestimated association (19). However, Gupta et al. (15) described a relationship between longer thrombolytic infusion time and higher bleeding rates, while Ansah et al. (20) reported a higher risk of bleeding with higher maintenance doses, including an OR increase of 1.76 for each 0.03 mg/kg/h increase in alteplase dose. Other factors are likely to influence the risk of bleeding during thrombolysis, such as the underlying disease and the pathophysiology of the thrombosis. Ansah et al. observed an increased risk of bleeding among cardiac patients, even after adjusting for the alteplase dose (20). Newall et al. described differences in the incidence of major bleeding depending on the vascular territory affected by the thrombosis (0% for venous thrombi and 19% for arterial thrombi) (14).

However, unlike the cardiac patients in Ansah et al., ours showed no increased bleeding risk, even considering that they were younger, required greater ventilatory and inotropic support, and received higher maintenance doses of alteplase than patients without heart disease (20). Justice et al. described thrombolysis with alteplase in a population of 13 patients with heart disease, observing similar therapeutic response rates to ours, with complete and partial recanalization in 54% and 23% of the patients, respectively (21).

In our service, patients undergoing systemic thrombolysis receive a therapeutic dose heparin, but we observed that those with greater difficulty keeping activated partial thromboplastin time within desirable limits had a higher incidence of bleeding and incomplete recanalization. Patients with greater changes in prothrombin time and INR during treatment also had a higher risk of bleeding and thrombolysis failure. This relationship persisted after multivariate analysis, with a 1.25 increase in bleeding RR for each unit increase in INR. Ansah et al. also observed an association between increased prothrombin time and bleeding, although this relationship did not extend to reduced fibrinogen levels (20). In our series, multivariate analysis revealed an

independent association between serum fibrinogen and progression to death (a 0.94 reduction in RR for each 10 mg/dL increase in serum fibrinogen) but not with bleeding. The relationship between changes in other clotting factors and thrombolysis outcomes can either demonstrate the repercussions of the thrombotic event itself on hemostasis or signal the need for strict control of blood dyscrasia during treatment. This raises the possibility that switching from therapeutic to prophylactic doses of heparin during thrombolysis may be a more beneficial approach, as proposed by Newall et al. (14).

We observed an association between evolution to death and the use of alteplase at higher doses and for longer periods, regardless of bleeding, which might reflect the severity of the underlying disease. Corroborating this hypothesis, we observed that markers of clinical severity, such as PIM2 score and antibiotic therapy, proved to be independent risk factors for death (RR 1.03 and 2.71, respectively), while lack of blood acidosis proved to be an independent protective factor (RR 0.84). In addition, since the institutional protocol advocates higher doses of alteplase and prolonged continuous infusion in patients without a complete therapeutic response, it is more likely that evolution to death was due to worse response to thrombolysis than to alteplase dose or infusion duration. The multivariate analysis showed that each 0.01 mg/kg/h increase in the maintenance dose of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was associated with a 48% increase in the risk of partial or no rechanneling ($p < 0.001$). The association between major bleeding and evolution to death in patients with partial or absent thrombolytic response (univariate analysis) did not remain significant in multivariate analysis.

The risk of death from alteplase in pediatric patients has been estimated between 1.2% and 13% (12), with intracranial hemorrhaging being the main concern. Zenz et al. retrospectively evaluated 929 patients who underwent systemic fibrinolysis, 178 of whom were treated with alteplase, finding a 1.5% incidence of intracranial bleeding in patients treated with other fibrinolytics, but only in 2 cases (1.12%) in the alteplase group, both of which were premature infants (26). In a series of 18 patients, Santiago et al. (18) reported 1 death (5.5%), which was subsequent to pulmonary hemorrhaging, while Ansah et al. (20) reported 2 deaths among 46 patients (4.3%), which were subsequent to pulmonary and intracranial hemorrhaging. In our series, two patients had fatal intracranial hemorrhaging (2.7%), both of whom were young infants with heart disease.

Similar to Justice et al. and Saeed et al. (21, 22), we had a high mortality rate in our series (40%), especially when compared to what was predicted by PIM2 and RACHS-1 scores. Our study reiterated that PIM2 score is an independent predictor of mortality, as Rezende et al. previously found postoperatively in a sample of cardiac patients from the same service (27). The discrepancy between expected and observed mortality in our series suggests that the occurrence of a severe thrombotic event significantly impacted the outcome. Moreover, there was lower mortality among patients in our series with a complete response to thrombolysis, which leads us to hypothesize that reversing the original thrombotic damage could significantly reduce its negative prognostic effects.

As strengths of our study, we can highlight its size (73 treatment protocols), especially considering that in articles published in the last 20 years, only 4 other groups reported samples larger than 30 patients (15,16,20,25). In addition, our population consisted mostly of young patients with heart disease, implying lower heterogeneity regarding the pathophysiology of the thromboembolic event and the thrombolytic response. The use of the institutional protocol was very homogeneous, allowing a more accurate assessment of the repercussions of treatment without the confounding bias of different therapeutic regimens, as has been observed in other series.

Our study has some limitations. The accuracy of data collected from medical records depends on the care team's rigor, since interpretation of the results and the reporting of intercurrents can be biased. Because we carefully reviewed the medical and nursing records, in addition to actively searching for the results of laboratory and imaging tests, we believe that this bias was minimized, and no protocol had to be excluded due to incomplete information. However, due to the design and retrospective nature of the study, causal relationships could not be determined among the observed associations.

Conclusion

Alteplase infusion, when performed according to institutional protocol, had acceptable success and complication rates, even considering that the population was predominantly young heart disease patients with a high inherent risk of bleeding. There was no benefit in higher doses or longer infusions of alteplase. There was a significant increase between expected (calculated by PIM2 and RACHS-1) and observed mortality, which suggests the impact of severe thrombotic events on prognosis. Pediatric patients who experience a serious thrombotic event should be viewed as more favorable candidates for thrombolytic treatment than is currently recommended in guidelines and expert consensus.

References

1. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):676-81.
2. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
3. Tran M, Shein SL, Ji X, Ahuja SP. Identification of a "VTE-rich" population in pediatrics - Critically ill children with central venous catheters. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:73-77.
4. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):258-64.
5. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Current Opinion in Pediatrics* 2009;21:9–14.
6. Hausler M, Hubner D, Delhaas T, Muhler EG. Long term complications of inferior vena cava thrombosis. *Arch Dis Child*. 2001 Sep;85(3):228-33.
7. Monagle P, Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Wallace T, et al. Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jan;44(1-2):28-32.
8. Al-Jazairi AS, Al-Gain RA, Bulbul ZR, Cherfan AJ. Clinical experience with alteplase in the management of intracardiac and major cardiac vessels

- thrombosis in pediatrics: a case series. *Ann Saudi Med.* May-Jun 2010;30(3):227-32.
9. 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 Dec;128(24):2622-703.
 10. Albisetti M. Trombolytic Therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118:95-105.
 11. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, *et al.* 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.
 12. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):159-166.
 13. Silvey M, Brandão LR. Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients. *Front Pediatr.* 2017 Jun 19;5:146.
 14. 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 Apr;29(4):269-73.
 15. 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 Nov;139(5):682-8.
 16. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 May;25(5):379-86.
 17. Leary SE, Harrod VL, de Alarcon PA, Reiss UM. Low-dose systemic thrombolytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Mar;32(2):97-102.
 18. Santiago MJ, López-Herce J, Zarzoso S, Sánchez A, Mencía S, Carrillo A. Trombólisis con dosis bajas de factor activador de plasminógeno en niños. *An Pediatr (Barc).* 2012 Feb;76(2):77-82.
 19. 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 Oct;25(7):726-30.
20. 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 Apr;171:67-72.e1-2.
 21. Justice LB, Nelson DP, Palumbo J, Sawyer J, Patel MN, Byrnes JW. Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator for venous thrombosis after paediatric heart surgery. *Cardiol Young*. 2018 Feb;28(2):214-221.
 22. Saeed AA, Abbas Q, Ishaque S, Saeed B, Ul Haque A. Thrombolysis Using Tissue Plasminogen Activator: Experience from a Critical Care Setting. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Oct;34(4):723-726.
 23. Grizante-Lopes P, Garanito MP, Celeste DM, Krebs VLJ, Carneiro JDA. Thrombolytic therapy in preterm infants: Fifteen-year experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28544.
 24. Knöfler R, Dinger J, Kabus M, Müller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children-clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:169–74.
 25. Zengin E, Sarper N, Erdem AY, Al IO, Evim MS, Yarali N, et al. Thrombolysis with Systemic Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Children: A Multicenter Retrospective Study. *Turk J Haematol*. 2021 Dec 7;38(4):294-305.
 26. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(3):321-32.
 27. Rezende RQ, Ricachinevsky CP, Botta A, Angeli VR, Nogueira AJS. Assessment of PIM-2 performance among surgical patients with heart disease and correlation of results with RACHS-1. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):453-459.

9 CONCLUSÕES

Quanto à utilização de alteplase para trombólise sistêmica, descrevemos 73 protocolos de trombólise sistêmica, em 68 pacientes, no período de estudo. A amostra se constituiu predominantemente por lactentes jovens e cardiopatas. A trombólise foi indicada por comprometimento arterial em 41% dos casos e venosa em 59%. Em conformidade com o descrito na literatura, foi possível identificar fatores predisponentes à trombose em uma porção significativa da amostra, sendo os mais prevalentes a presença de cateter venoso central e a realização de cateterismo cardíaco recente. Houve elevada taxa de adesão ao protocolo institucional, na forma de transfusão de plasma pré-trombólise, utilização da dose de ataque da alteplase e do uso concomitante de heparina.

Em resposta aos nossos objetivos, concluímos:

1. A utilização de trombólise sistêmica, conforme o protocolo institucional, determinou taxas de ocorrência de sangramento semelhantes às descritas por outros autores em publicações recentes. Em nossa série, dois pacientes apresentaram hemorragia intracraniana, com evolução para óbito. Ambos eram lactentes jovens e cardiopatas. Essa casuística também se encontra dentro do esperado, baseado em outras séries publicadas.

2. Após o tratamento trombolítico, 35 pacientes evoluíram com recanalização completa e 16 com recanalização parcial. Essa taxa de reabertura é compatível com o relatado por outros autores em publicações recentes.

3. Quanto ao risco de sangramento maior, a utilização de dose de ataque da alteplase no início do tratamento se mostrou como fator protetor. A ocorrência de alteração do RNI apresentou-se como fator de risco para ocorrência de sangramento maior.

4. Doses mais altas de alteplase durante a manutenção da trombólise, maior instabilidade hemodinâmica e maior número de transfusões de plasma ao longo do tratamento foram fatores de risco para ausência de resposta completa ao trombolítico, embora nosso delineamento de estudo não esteja habilitado para determinar relações de causalidade. Os pacientes que evoluíram com resposta completa após tratamento trombolítico apresentaram menor mortalidade e menor ocorrência de sangramento

maior na análise univariada, porém essa relação não se manteve significativa na análise multivariada.

6. Observamos elevada taxa de mortalidade nos pacientes da nossa série, especialmente quando comparada à mortalidade prevista inicialmente pelos escores de PIM2 e RACHS-1. A discrepância entre a mortalidade esperada e a observada na série sugere que a ocorrência de um evento trombótico grave exerceu impacto significativo na evolução desses pacientes. Dessa forma, acreditamos que os pacientes pediátricos que sofrem evento tromboembólico grave devem ser vistos como candidatos ao tratamento trombolítico de forma mais favorável do que atualmente recomendado nas diretrizes e consensos de especialistas.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de aprimoramento das práticas clínicas e da construção do saber científico no âmbito da Pediatria pode, muitas vezes, ser desafiador. Por um lado, enfrentamos uma crescente complexidade de doenças e de suas repercussões, muitas vezes a longo prazo, já que as últimas décadas trouxeram um significativo aumento na sobrevivência das crianças criticamente enfermas. Ao mesmo tempo, a diversidade de aspectos fisiopatológicos dos pacientes pediátricos dificulta a realização de trabalhos científicos robustos, que produzam elevado nível de evidência para balizar o exercício da especialidade.

Na busca pela qualificação do tratamento oferecido aos pacientes internados na UTI do Hospital da Criança Santo Antônio, tem sido realizado esforços por toda a equipe em busca da atualização continuada e formulação de protocolos institucionais baseados nas melhores evidências científicas disponíveis. Em 2015, percebemos a necessidade premente de padronizar e otimizar o tratamento trombolítico oferecido aos pacientes que evoluíam com tromboembolismo grave na nossa instituição. Do esforço conjunto entre médicos intensivistas, radiologistas e farmacêuticos clínicos, nasceu o protocolo de alteplase do Hospital da Criança Santo Antônio, inicialmente redigido por esta autora e pela Dra. Viviane Angeli (Anexo 1). Apesar da construção desse documento ser um marco assistencial importante, a avaliação dos pontos fortes e fracos do protocolo se mostrava essencial. E foi desse desejo de avaliação e aprimoramento que a presente dissertação se originou.

Nosso trabalho, ao descrever uma série de 73 protocolos padronizados de trombólise sistêmica com alteplase, contribui de forma significativa com o conhecimento científico sobre o tratamento de eventos tromboembólicos graves na pediatria. Entretanto, nosso estudo também suscita novas perguntas científicas, tais como: qual seria a dose ótima para a manutenção da alteplase (dose padrão vs baixa dose); qual o tempo ideal de duração da trombólise; bem como qual seria a melhor estratégia para utilização de heparina durante o tratamento trombolítico (dose terapêutica vs dose profilática). No futuro, será necessário responder a essas questões através da realização de novos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. Van Ommen CH,¹ Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):676-81.
2. Albisetti M. Trombolytic Therapy in children. *Thromb Res*. 2006;118:95-105.
3. Alsheklee A, Geller T, Mehta S, Storkan M, Al Khalili Y, Cruz-Flores S. Thrombolysis for children with acute ischemic stroke: a perspective from the kids' inpatient database. *Pediatr Neurol*. 2013 Nov; 49(5):313-18.
4. 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 Dec;128(24):2622-703.
5. Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Dec;60(6):1407-17.
6. Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil: Tratado de Medicina Interna*. 22^a Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
7. Piva J, Celiny Garcia P (eds). *Medicina Intensiva em Pediatria*. 2^a Ed. Rio de Janeiro: Revinter. 2015.
8. Ignjatovic V, Pelkmans L, Kelchtermans H, Al Dieri R, Hemker C, Kremers R, et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res*. 2015 Dec;136(6):1303-9.
9. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):159-166.
10. Michelson AD. Platelet function in the newborn. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(6):507-12.
11. Weisel JW, Litvinov RI. The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008 Jul;6(3):161-80.
12. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.

13. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two-year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 May;76(3):F163-7.
14. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, *et al.* 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.
15. Male C, Julian JA, Massicotte P, Gent M, Mitchell L; PROTEKT Study Group. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost.* 2005 Sep;94(3):516-21.
16. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Current Opinion in Pediatrics* 2009;21(1):9–14.
17. Boulet SL, Amendah D, Grosse SD, Hooper WC. Health care expenditures associated with venous thromboembolism among children. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):583-7.
18. van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Oct;42(7):752-759.
19. Tetsuhara K, Ishiguro A, Michihata N, Sensaki S, Nakadate H, Kimura Y, *et al.* Pediatric Thromboembolism in Japan. *Indian J Pediatr.* 2016 Oct;83(10):1077-81.
20. Monagle P, Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Wallace T, *et al.* Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study. *J Paediatr Child Health.* 2008 Jan;44(1-2):28-32.
21. McCrory, MC, Brady KM, Takemoto C, Tobias JD, Easley RB. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(1):80–89.
22. Journeycake JM, Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood: what we know and what we do not know. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004 Dec;18(6):1315-38, viii-ix.
23. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2008 Sep 23;118(13):1373-82.

24. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1045-50.
25. Tran M, Shein SL, Ji X, Ahuja SP. Identification of a "VTE-rich" population in pediatrics - Critically ill children with central venous catheters. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:73-77.
26. Derderian SC, Good R, Vuille-Dit-Bille RN, Carpenter T, Bensard DD. Central venous lines in critically ill children: Thrombosis but not infection is site dependent. *J Pediatr Surg* 2019 Sep;54(9):1740-1743.
27. Charny P-A, Bleyzak N, Ohannessian R, Aubert E, Bertand Y, Renard C. Increased risk of thrombosis associated with peripherally inserted central catheters compared with conventional central venous catheters in children with leukemia. *J Pediatr*. 2018 Jul;198:46-52.
28. Gnannt R, Waespe N, Temple M, Amirabadi A, Liu K, Brandão L, Connolly B. Increased risk of symptomatic upper-extremity venous thrombosis with multiple peripherally inserted central catheter insertions in pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2018 Jul;48(7):1013-1020.
29. Shin S, Towbin A, Zhang B, Johnson N, Goldstein S. Venous thrombosis and stenosis after peripherally inserted central catheter placement in children. *Pediatr Radiol*. 2017 Nov;47(12):1670-1675.
30. Borretta L, MacDonald T, Digout C, Smith N, Fernandez C, Kulkarni K. Peripherally inserted central catheters in pediatric oncology patients: a 15-year population-based review from maritimes, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):e55-e60.
31. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337-48.
32. Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, Brown AM, McArthur JA, Totapally BR, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Nov;12(6):628-34.

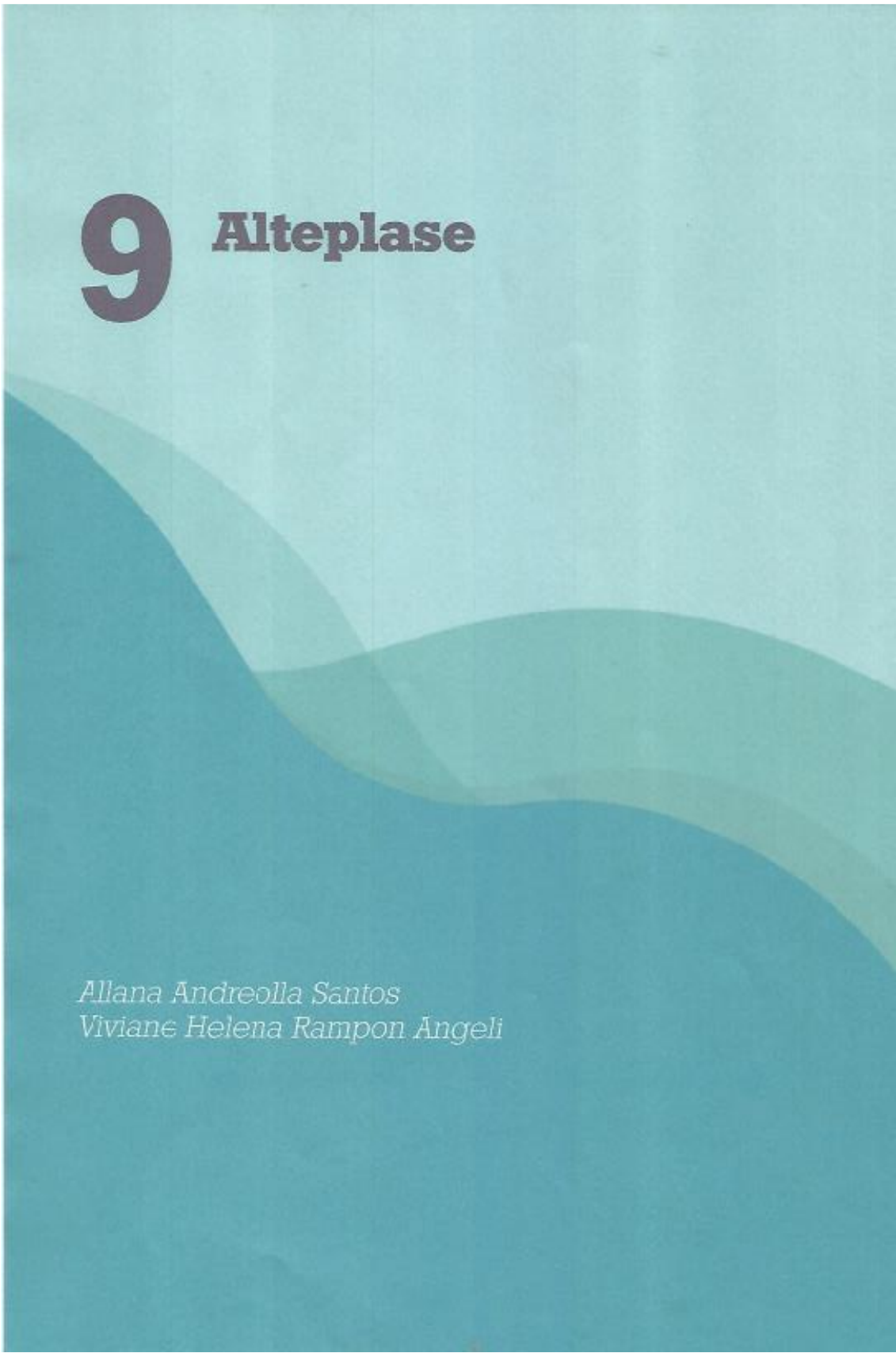
33. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger 3rd AL, Sola-Visner M. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost* 2011 May;9(5):1020-8.
34. Hanson SJ, Punzalan RC, Christensen MA, Ghanayem NS, Kuhn EM, Havens PL. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children with cardiac disease. *Pediatr Cardiol* 2012 Jan;33(1):103-8.
35. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):563-5.
36. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):258-64.
37. Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1511-9.
38. Monagle P. Thrombosis in Pediatric Cardiac Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Dec;29(6):547-55.
39. Silvey M, Brandão LR. Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients. *Front Pediatr*. 2017 Jun 19;5:146.
40. Woods GM, Boulet SL, Texter K, Yates AR, Kerlin BA. Venous thromboembolism in chronic pediatric heart disease is associated with substantial health care burden and expenditures. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 May 17;3(3):372-382.
41. 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 Jul 17;116(3):293-7.
42. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, McDermott MP, Harmon WG, Vermilion R, et al. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84(4):1320-5.
43. Kulkarni S, Naidu R. Vascular ultrasound imaging to study immediate postcatheterization vascular complications in children. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Sep;68(3):450-5.

44. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res.* 2003;111(4-5):199-212.
45. Kerlin BA, Smoyer WE, Tsai J, Boulet SL. Healthcare burden of venous thromboembolism in childhood chronic renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2015 May;30(5):829-37.
46. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 May;33(4):261-4.
47. Sol JJ, Knoester H, de Neef M, Smets AM, Betlem A, van Ommen CH. Chronic Complications After Femoral Central Venous Catheter-related Thrombosis in Critically Ill Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Aug;37(6):462-7.
48. Kumar R, Kerlin BA. Thrombosis of the Abdominal Veins in Childhood. *Front Pediatr.* 2017 Sep 5;5:188.
49. Hausler M, Hubner D, Delhaas T, Muhler EG. Long term complications of inferior vena cava thrombosis. *Arch Dis Child.* 2001 Sep;85(3):228-33.
50. Sol JJ, van de Loo M, Boerma M, Bergman KA, Donker AE, van der Hoeven MAHBM, et al. NEOnatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr.* 2018 Feb 23;18(1):84.
51. Zia MA. Streptokinase: An Efficient Enzyme in Cardiac Medicine. *Protein Pept Lett.* 2020;27(2):111-119.
52. Bose K, Saha S, Mridha D, Das K, Mondal P, Das I. Analysis of Outcome of Intrapleural Streptokinase in Pediatric Empyema Thoracis even in Advanced Stages: A Prospective Study. *Iran J Pediatr.* 2015 Oct;25(5):e3154.
53. Griffith D, Boal M, Rogers T. Evolution of practice in the management of parapneumonic effusion and empyema in children. *J Pediatr Surg.* 2018 Apr;53(4):644-646.
54. Kerlin BA. Current and future management of pediatric venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2012 May;87 Suppl 1(0 1):S68-74.
55. 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 Apr;29(4):269-73.
56. Yee DL, Chan AKC, Williams S, Goldenberg NA, Massicotte MP, Raffini LJ. Varied opinions on thrombolysis for venous thromboembolism in infants and children: findings from a survey of pediatric hematology-oncology specialists. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Dec;53(6):960-6.
 57. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, Wainwright MS, Kirton A, Felling RJ, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage Following Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) for Acute Stroke Is Low in Children. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):542-548.
 58. 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 Jul 1;110(1):45-53.
 59. 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 Nov;139(5):682-8.
 60. Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, Becker J, Hennecke KH. 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 Jul;85(1):F18-22.
 61. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 May;25(5):379-86.
 62. Ade-Ajayi N, Hall NJ, Liesner R, Kiely EM, Pierro A, Roebuck DJ, et al. Acute neonatal arterial occlusion: is thrombolysis safe and effective? *J Pediatr Surg*. 2008 Oct;43(10):1827-32.
 63. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 2009 Jun;8(6):530-6.
 64. Leary SE, Harrod VL, de Alarcon PA, Reiss UM. Low-dose systemic thrombolytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Mar;32(2):97-102.

65. Al-Jazairi AS, Al-Gain RA, Bulbul ZR, Cherfan AJ. Clinical experience with alteplase in the management of intracardiac and major cardiac vessels thrombosis in pediatrics: a case series. *Ann Saudi Med.* May-Jun 2010;30(3):227-32.
66. Santiago MJ, López-Herce J, Zarzoso S, Sánchez A, Mencía S, Carrillo A. Trombólisis con dosis bajas de factor activador de plasminógeno en niños. *An Pediatr (Barc).* 2012 Feb;76(2):77-82.
67. Evim MS, Bostan Ö, Baytan B, Semizel E, Günes AM. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in 7 children. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 Sep;19(5):574-7.
68. 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 Oct;25(7):726-30.
69. El-Segaier M, Khan MA, Khan ZU, Momenah T, Galal MO. Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Treatment of Neonates with Intracardiac and Great Vessels Thrombosis. *Pediatr Cardiol.* 2015 Dec;36(8):1582-7.
70. 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.* 2015 Apr;171:67-72.e1-2.
71. Justice LB, Nelson DP, Palumbo J, Sawyer J, Patel MN, Byrnes JW. Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator for venous thrombosis after paediatric heart surgery. *Cardiol Young.* 2018 Feb;28(2):214-221.
72. Saeed AA, Abbas Q, Ishaque S, Saeed B, Ul Haque A. Thrombolysis Using Tissue Plasminogen Activator: Experience from a Critical Care Setting. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018 Oct;34(4):723-726.
73. Grizante-Lopes P, Garanito MP, Celeste DM, Krebs VLJ, Carneiro JDA. Thrombolytic therapy in preterm infants: Fifteen-year experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Oct;67(10):e28544.
74. Pekpak E, Ince E, Ertem M, Tutar E, Ileri T, Ucar T, *et al.* Tissue Plasminogen Activator Use in Pediatric Patients: A Single Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Jul 1;43(5):e648-e651.

75. Zengin E, Sarper N, Erdem AY, Al IO, Evim MS, Yarali N, et al. Thrombolysis with Systemic Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Children: A Multicenter Retrospective Study. *Turk J Haematol*. 2021 Dec 7;38(4):294-305.
76. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(3):321-32.
77. Santos AA, Nicoladeli AV, Kostin RS, Botta AM, Angeli VH, Ricachinevsky CP, et al. Uso de alteplase em pacientes de unidade de terapia intensiva pediátrica - série de casos. In: XX Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva, 2015 nov 5-7; Costa do Sauípe, Brasil. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira/Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos; 2015. p. 136.
78. Ricachinevsky CP (coord). Livro de Protocolos da UTI Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio. 3ª Ed. Porto Alegre: AMRIGS: Imagine Go. 2020.
79. Rezende RQ, Ricachinevsky CP, Botta A, Angeli VR, Nogueira AJS. Assessment of PIM-2 performance among surgical patients with heart disease and correlation of results with RACHS-1. *Rev Bras Ter Intensiva*. Oct-Dec 2017;29(4):453-459.
80. Gaies M, Gurney J, Yen A, Napoli M, Gajarski R, Ohye R, Charpie J, Hirsch J. Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):234-8.
81. Pudjiadi A, Pramesti DL, Pardede SO, Djer MM, Rohsiswatmo R, Kaswandani N. Validation of the vasoactive-inotropic score in predicting pediatric septic shock mortality: A retrospective cohort study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2021 Jul-Sep;11(3):117–122.
82. Fernández A, López MPA, Ratto ME, Salligari L, Serrate AS, de la Rosa M, Raúl N, Boada N, Gallardo P, InjaKo, Schnitzler E. Validation of the pediatric index of mortality 2 (PIM2) in Argentina: a prospective, multicenter, observational study. *Arch Argent Pediatr*. 2015 Jun;113(3):221-8.
83. Jenkins K, Gauvreau K, Newburger J, Spray T, Moller J, Lezzoni L. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):110-8.

ANEXO 1 – PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA O USO DE ALTEPLASE

9 **Alteplase**

*Allana Andreolla Santos
Viviane Helena Rampon Angeli*

Indicações

- Oclusão arterial aguda.
- Trombos intracardíacos.
- Pós-cateterismo, conforme fluxograma (ausência de pulso, com membro frio).
- Tromboembolismo pulmonar.
- Trombose venosa extensa, comprometendo vaso de grande calibre.

Etapas

1. Coletar exames (linha de base) => fibrinogênio, TP, KTTp, d-dímeros, plaquetas, Ht, Hb.
2. Administrar plasma 10 ml/kg.
3. Iniciar heparina para anticoagulação, sem dose de ataque:
 - 20 UI/kg/h se > 12 meses
 - 28 UI/kg/h se < 12 meses
4. Iniciar alteplase:
 - Ataque => 0,3 mg/kg/h em 1 h
 - Manutenção => 0,1 mg/kg/h
 - Diluição: frasco com medicamento acompanhado por diluente próprio => 50 mg em 50 ml de diluente (ou frasco de 20mg se disponível e dependendo do volume necessário), resultando em concentração de 1 mg/ml. Pode-se fazer diluição adicional para infusão no paciente somente com solução salina, até a concentração de 0,5 mg/ml.
 - Estabilidade (após reconstituição no diluente próprio): 24 h na geladeira e 8 h em temperatura ambiente.
5. Controles:
 - Coletar exames 4 h do início da medicação e após, de 6/6 h => fibrinogênio + KTTp.
 - Coletar coagulação completa (item 1) 1 x/dia.
6. Controle clínico frequente, com exame de imagem, no mínimo, 1 x/dia.
 - Aumentar dose para 0,2 mg/kg/h se o trombo permanecer inalterado; tentar não usar doses maiores que 0,3 mg/kg/h.
 - Manter a mesma dose se o trombo estiver em resolução.
7. Interromper alteplase se houver resolução clínica ou resolução completa do trombo no exame de imagem.
8. Interromper alteplase e heparina se houver qualquer evidência de sangramento, seguida por coleta de exames.
9. Se fibrinogênio < 100: interromper alteplase, transfundir plasma 10 ml/kg e, após a transfusão, reiniciar a alteplase.
10. Ajustar heparina para anticoagulação, conforme KTTp (60-85 s).
11. Evitar uso por mais de 5 dias.
12. Após suspensão da alteplase, manter heparina como primeira etapa da anticoagulação de manutenção nos pacientes com indicação de profilaxia de trombose, até início de medicação por VO.
13. Usar protetor gástrico enquanto estiver em uso de anticoagulante.

Atenção

Oclusão arterial aguda após cateterismo não requer anticoagulação de manutenção e não é indicação de manter heparina (seguir fluxograma específico do protocolo de anticoagulação).

Referências:

1. BENTLEY, S.; MAGEE, A. G. Anticoagulation Guidelines: In Daubeney PEF et al (eds), 2012.

2. Pediatric Heart Disease – A Practical Guide. (p 320-323). Oxford: Wiley-Blackwell.
3. GIGLIA, T. M. *et al*. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2622-2703.
4. GUYATT, G. H. *et al*. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):75-475.
5. HARTMANN, J. *et al*. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2001; 85(1): 18-22.
6. SANTIAGO, M. J. *et al*. Trombólisis con dosis bajas de factor activador de plasminógeno em niños. *Ann Pediatr*. 2012;76(2):77-82.

ANEXO 2 – FORMULÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS

1) Formulário: _____

2) Nome: _____

3) Sexo: () M () F 4) Peso: _____ 5) Idade: _____

6) Diagnóstico principal: _____

7) Diagnósticos secundários relevantes: _____

8) Indicação de uso da Alteplase: _____

9) Exame de imagem da linha de base: (___/___/___)

10) Exames laboratoriais da linha de base:

Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTp: _____ Plaquetas: _____

11) Transfusão de plasma pré-medicação? () S () N

Por quê? _____

12) Dose do plasma: _____

13) Dose de ataque? () S () N

Por quê? _____

14) Dose: _____ 15) Início: _____ 16) Fim: _____

17) Hora de início da dose de manutenção: _____

18) Hora do fim da dose de manutenção: _____

19) Dose mínima de alteplase: _____

20) Dose máxima de alteplase: _____

21) Uso concomitante de heparina? () S () N

22) Dose mínima da heparina: _____

23) Dose máxima da heparina: _____

24) Exames laboratoriais periódicos:

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

- __/__/__ => Fibrinogênio: _____ TP: _____ KTTP: _____ Plaquetas: _____

25) Exames de imagem periódicos:

- __/__/__ =>

- __/__/__ =>

- __/__/__ =>

- __/__/__ =>

- __/__/__ =>

26) Pausas da infusão: _____

27) Por quê? _____

28) Necessidade de transfusão de plasma durante o tratamento:

29) Ocorrência de sangramento menor:

30) Ocorrência de sangramento maior:

31) Manejo necessário do sangramento:

32) Desfecho ecográfico: _____

33) Desfecho clínico: _____

34) Se evolução para óbito:

() relacionado com complicações da trombose

() relacionado com complicações da anticoagulação/trombólise

() não relacionado

ANEXO 3 – Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)

Variables considered for estimating the Pediatric Index of Mortality 2 and equation used to estimate the likelihood of death

1. Elective admission⁽¹⁾ to the PICU for monitoring, procedures, mechanical ventilation revision, postoperative period after an elective surgery: yes= 1; no= 0.
2. Pupillary light reflex:(2)>3 mm and fixed= 1; unknown/other= 0.
3. Mechanical ventilation requirement in the first hour following admission to the PICU: yes= 1; no= 0.
It includes nasal CPAP or CPAP mask and BiPAP.
4. Hospitalization for recovery from surgery or procedure as the main reason for admission to the PICU: yes= 1; no= 0.
5. Admission following coronary artery bypass surgery: yes= 1; no= 0.
6. Low-risk diagnosis as the main cause for admission.⁽³⁾
7. Known high-risk diagnosis of any of the following conditions:⁽⁴⁾
8. Systolic blood pressure (mmHg): unknown = 120.
Record 0 if the patient is in cardiac arrest, and 30 if the patient is in shock or his/her blood pressure is so low it cannot be measured.
9. $\text{FiO}_2 \cdot 100 / \text{PaO}_2$: unknown= 0.
10. Base excess in arterial or capillary blood: unknown= 0.

Likelihood of mortality = $\exp. (r) / (1 + \exp. (r))$

$r = \{0.01395 * [\text{abs. (SBP-120)}]\} + \{3.0791 * \text{pupillary reflex}\} + \{0.2888 * (100 * \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2)\} + \{0.104 * [\text{abs. (base excess)}]\} + \{1.3352 * \text{MV in the first hour}\} - \{0.9282 * \text{elective admission}\} - \{1.0244 * \text{recovery from surgery or procedure}\} + \{0.7507 * \text{recovery from on-pump cardiovascular surgery}\} + \{1.6829 * \text{high-risk diagnosis}\} - \{1.577 * \text{low-risk diagnosis}\} - 4.8841.$

(1) Admission for elective surgery is defined as a surgery that can be postponed more than 6 hours with no adverse events.

(2) Used as indicator of brain function. Findings are not recorded as abnormal if due to drugs, toxins or local injury.

(3) It includes asthma, bronchiolitis, croup, obstructive sleep apnea, or diabetic ketoacidosis.

(4) It includes cardiac arrest prior to admission to the PICU, severe combined immunodeficiency, leukemia/lymphoma following the first induction, spontaneous brain hemorrhage, cardiomyopathy or myocarditis, hypoplastic left heart syndrome, HIV infection, liver failure as the main reason for admission to the PICU, or presence of neurodegenerative disorder.

PICU: pediatric intensive care unit; CPAP: continuous positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure.

Fonte: Fernandez *et al.* (82)

ANEXO 4 – Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1)

Risk category 1 Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure) Aortopexy Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d Coarctation repair at age >30 d Partially anomalous pulmonary venous connection surgery Risk category 2 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d Subaortic stenosis resection Pulmonary valvotomy or valvuloplasty Pulmonary valve replacement Right ventricular infundibulectomy Pulmonary outflow tract augmentation Repair of coronary artery fistula Atrial septal defect and ventricular septal defect repair Atrial septal defect primum repair Ventricular septal defect repair Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal Repair of unspecified septal defect Total repair of tetralogy of Fallot Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d Glenn shunt Vascular ring surgery Repair of aorta-pulmonary window Coarctation repair at age ≤30 d Repair of pulmonary artery stenosis Transection of pulmonary artery Common atrium closure Left ventricular to right atrial shunt repair Risk category 3 Aortic valve replacement Ross procedure Left ventricular outflow tract patch Ventriculomyotomy Aortoplasty Mitral valvotomy or valvuloplasty Mitral valve replacement Valvectomy of tricuspid valve Tricuspid valvotomy or valvuloplasty Tricuspid valve replacement Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)	Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary Right ventricular to pulmonary artery conduit Left ventricular to pulmonary artery conduit Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction Fontan procedure Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement Pulmonary artery banding Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia Repair of cor triatriatum Systemic to pulmonary artery shunt Atrial switch operation Arterial switch operation Reimplantation of anomalous pulmonary artery Annuloplasty Repair of coarctation and ventricular septal defect closure Excision of intracardiac tumor Risk category 4 Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤30 d Konno procedure Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤30 d Atrial septectomy Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli) Atrial switch operation with ventricular septal defect closure Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis Arterial switch operation with pulmonary artery band removal Arterial switch operation with ventricular septal defect closure Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis Repair of truncus arteriosus Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure Transverse arch graft Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia Double switch Risk category 5 Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤30 d Repair of truncus arteriosus and interrupted arch Risk category 6 Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation) Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions Damus-Kaye-Stansel procedure
---	---

Fonte: Jenkins *et al.* (83)

Taxas de mortalidade conforme categoria de risco	
Categoria de Risco	Taxa de Mortalidade (%)
1	0,4
2	3,8
3	8,5
4	19,4
5	---
6	47,7

Fonte: Jenkins *et al.* (83)

ANEXO 5 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO	
--	---

Continuação do Parecer: 2.587.836

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_1081891.pdf	09/03/2018 10:44:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento.pdf	09/03/2018 10:42:38	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_do_HCSA.pdf	09/03/2018 10:18:14	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Formulario_de_Inscricao_CAP.pdf	09/03/2018 10:15:09	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_e_prontuarios.pdf	28/02/2018 17:55:39	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_e_publicacao_de_dados.pdf	28/02/2018 17:55:14	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_Uso_de_Dados_e_Materiais.pdf	28/02/2018 17:54:09	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_riscos_e_beneficios.pdf	28/02/2018 17:53:05	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_isencao_de_onus_a_instituicao.pdf	28/02/2018 17:52:05	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_do_sujeito_no_estudo.pdf	28/02/2018 17:50:51	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	28/02/2018 17:48:13	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinada.pdf	28/02/2018 17:46:55	ALLANA ANDREOLLA E SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Independência, 155
 Bairro: INDEPENDENCIA CEP: 90.035-074
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3214-8997 Fax: (51)3214-8997 E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br

ANEXO 6 – TABELAS COM APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE NÃO SIGNIFICATIVOS

Table 5 – Comparison of clinical, laboratory, and clinical course data regarding thrombolytic response - variables with $p > 0.05$

	Complete response (35)	Partial response (16)	No response (22)	p
Sex (male) ¹	13 (37,1)	10 (62,5)	10 (45,5)	0,24
Age (months) ²	90 [21-330]	40,5 [17,7-66,7]	208,5 [30-806]	0,105
Basic disease ¹				
Heart disease	29 (82,9)	14 (87,5)	15 (68,2)	0,486
Mortality according to PIM 2 (%) ²	2,1 [1-7,8]	4,1 [1,1-7,8]	2,5 [1,3-6,3]	0,933
Mortality according to RACHS-1 (%) ²	8,5 [3,8-8,5]	8,5 [8,5-16,6]	8,5 [6,1-33,5]	0,149
Mechanical ventilation (yes) ¹	26 (74,3)	12 (75)	18 (81,8)	0,793
Therapeutic antibiotic (yes) ¹	20 (57,1)	10 (62,5)	18 (81,8)	0,308
Thrombolysis ¹				
Arterial	16 (45,7)	8 (50)	6 (27,3)	0,408
Venous	19 (54,3)	8 (50)	16 (72,7)	
Concomitant heparin (yes) ¹	33 (94,3)	16 (100)	21 (95,5)	0,63
Pre-thrombolysis plasma (yes) ¹	35 (100)	15 (93,8)	22 (100)	0,164
Initial plasma dose (ml/kg) ³	9,6 $\pm$ 2,5	8,9 $\pm$ 3,6	10,1 $\pm$ 2,1	0,417
rt-PA loading dose (yes) ¹	34 (97,1)	14 (87,5)	21 (95,5)	0,363
rt-PA loading dose (mg/kg/h) ³	0,29 $\pm$ 0,01	0,29 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,0	0,479
Duration of rt-PA loading dose (hours) ³	1,03 $\pm$ 0,17	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0,442
Minimum maintenance dose of rt-PA (mg/kg/h) ³	0,09 $\pm$ 0,008	0,1 $\pm$ 0	0,1 $\pm$ 0,004	0,387
Maximum maintenance dose of rt-PA (mg/kg/h) ³	0,11 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,04	0,153
Duration of rt-PA maintenance (hours) ²	12,5 [8-37,6]	31,9 [13,6-54,9]	26,3 [7,6-54]	0,07
Baseline fibrinogen (mg/dL) ²	187 [112,5-271,5]	205 [106-208]	140,5 [97-196,2]	0,087
Baseline PT (%) ³	64 $\pm$ 21,8	56,2 $\pm$ 14,7	52,1 $\pm$ 18,3	0,085
Baseline INR ²	1,26 [1,2-1,59]	1,47 [1,23-1,69]	1,56 [1,29-1,87]	0,075
Baseline aTTP (seconds) ²	38,2 [29,4-59,4]	40,4 [33,6-52,7]	45,5 [32,9-76,6]	0,482
Baseline platelets (units/ μ L) ²	196.500 [94.750-323.750]	214.000 [135.000-298.000]	177.500 [42.500-267.250]	0,331
Baseline D-dimer (mg/L) ²	4,2 [2,7-10,4]	4,3 [1,3-5,6]	5 [1,4-14,2]	0,647
Minimum fibrinogen (mg/dL) ²	142,5 [109-204,7]	137,5 [87,7-200,5]	97 [81,5-169]	0,059
Maximum fibrinogen (mg/dL) ²	187,5 [152-308,7]	229 [174,2-310,2]	168 [129,7-232,2]	0,385
Minimum INR ²	1,26 [1,12-1,36]	1,36 [1,2-1,81]	1,38 [1,2-1,78]	0,075
Minimum aTTP (seconds) ²	34,9 [29,6-43,9]	35,2 [30,3-43,6]	37,5 [32,8-55,9]	0,168
Minimum platelets (units/ μ L) ²	179.000 [100.000-275.500]	152.000 [120.000-207.000]	125.000 [41.000-223.000]	0,315
Maximum platelets (units/ μ L) ²	184.000 [118.500-346.500]	179.000 [121.000-308.000]	188.000 [110.000-285.000]	0,753
Minimum d-dimer (mg/L) ²	4,5 [3,7-17]	4,5 [4,4-11,9]	4,5 [4,5-7,9]	0,933
Maximum d-dimer (mg/L) ²	6,3 [4,5-20,5]	7 [4,5-31]	7,5 [4,5-23,7]	0,761
Minimum IVS ²	0 [0-5]	0 [0-7,4]	4,1 [0-26,2]	0,093
Minimum lactate (mmol/L) ²	1,6 [1,1-2,1]	1,7 [1,4-2,5]	2,5 [1,5-3,4]	0,125
Maximum pH ³	7,36 $\pm$ 0,05	7,38 $\pm$ 0,06	7,32 $\pm$ 0,12	0,124
Maximum bicarbonate (mmol/L) ³	28,5 $\pm$ 6,4	27,5 $\pm$ 5,1	24,2 $\pm$ 5,9	0,59

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2, RACHS-1: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase), PT: prothrombin time, INR: international normalized ratio, aTTP: activated partial thromboplastin time, IVS: inotropic-vasomotor score.

¹ n (%) ; ² median [IQR] ; ³ mean $\pm$ SD.

The χ^2 test or Fisher's exact test (were used for categorical variables) and Student's t-test or the Mann-Whitney U test (were used for continuous variables). Means were compared using ANOVA (plus the Tukey's test when necessary) or the Kruskal-Wallis test plus Bonferroni post-test.

Source: the author

Table 6 – Comparison of clinical and laboratory data regarding mortality - variables with p > 0.05.

	Deaths (30)	No deaths (43)	p
Sex(male) ¹	12 (40)	21 (48,8)	0,455
Weight (kg) ²	3,4 [2,97-6,21]	3,7 [3-7,9]	0,207
Age (months) ²	53,5 [22,7-285]	99 [21-330]	0,382
Basic disease ¹			
Heart disease	27 (90)	31 (72,1)	0,325
Thrombolysis ¹			
Arterial	10 (33,3)	20 (46,5)	0,26
Venous	20 (66,7)	23 (53,5)	
Concomitant heparin (yes) ¹	30 (100)	40 (93)	0,14
Pre-thrombolysis plasma (yes) ¹	30 (100)	42 (97,7)	0,4
rt-PA loading dose (yes) ¹	29 (96,7)	40 (93)	0,501
Initial plasma dose (ml/kg) ³	10,4 ±1,4	10 ±1,3	0,167
rt-PA loading dose (mg/kg/h) ³	0,297 ±0,01	0,298 ±0,01	0,82
Duration of rt-PA loading dose (hours) ³	1 ±0	1,03 ±0,16	0,21
Minimum maintenance dose of rt-PA (mg/kg/h) ³	0,1 ±0	0,09 ±0	0,647
Baseline fibrinogen (mg/dL) ²	149,5 [88,7-213,2]	187,5 [108,2-273,2]	0,073
Baseline aTTP (seconds) ²	38,1 [32,9-66]	40,4 [29,9-58,9]	0,441
Baseline platelets (units/μL) ²	115.500	210.000	0,097
	[60.750-287.000]	[135.000-307.000]	
Baseline D-dimer (mg/L) ²	4,5 [3,3-9,6]	10,3 [8,4-11,8]	0,312
Maximum fibrinogen (mg/dL) ²	172 [134,5-257,7]	220 [162,7-341,5]	0,056
Minimum aTTP (seconds) ²	36,9 [32,7-49,2]	35,6 [30,1-43,8]	0,246
Maximum platelets (units/μL) ²	168.000	194.000	0,395
	[100.500-286.000]	[120.750-333.250]	
Minimum d-dimer (mg/L) ²	4,5 [4,5-7,9]	4,5 [4,2-17,2]	0,773
Maximum d-dimer (mg/L) ²	4,5 [4,5-31]	6,9 [4,5-21,3]	0,788
Maximum pH ³	7,34 ±0,09	7,36 ±0,07	0,287
Minimum bicarbonate (mmol/L) ³	20,5 ±7,3	22,5 ±5,6	0,225

rt-PA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante (Alteplase), aTTP: activated partial thromboplastin time.

¹ n (%) ; ² median [IQR] ; ³ mean ± SD

The x² test or Fisher's exact test (were used for categorical variables) and Student's t-test or the Mann-Whitney U test were used (for continuous variables).

Source: the author