



TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANTICOAGULATION THERAPY IN NEWBORN: AN BIBLIOGRAPHIC REVIEW

TERAPIA ANTICOAGULACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICO

José Vitor Mota de Moura Silva¹, Antonino Neto Coelho Moita¹, Luciana Eda Maximiano Hasegawa², Alba Angélica Nunes Mouta¹, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes¹, Samuel Abreu Gomes¹, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos¹, Adriano Joab Meneses Mesquita¹

e4124476

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i12.4476>

PUBLICADO: 12/2023

RESUMO

Os recém-nascidos (RN) tem o sistema de coagulação imaturo, só se regulariza no primeiro ano de vida, podendo ocorrer de forma tardia em cardiopatas. A necessidade do uso de terapia anticoagulante em RN vem aumentando nos últimos anos, mas ainda existem poucos estudos voltados para a população pediátrica, o que dificulta a padronização da droga de escolha e o ajuste da posologia. O objetivo desse estudo é realizar uma revisão de literatura bibliográfica sobre a terapia de anticoagulação em recém-nascidos. Trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica sobre a terapia de anticoagulação em recém-nascidos. A trombose é um efeito de rara ocorrência em pacientes jovens, o grupo mais associado com esse evento (dentre os jovens) são os recém-nascidos. Dentre as drogas com ação anticoagulante, a mais utilizada nessa faixa etária é a heparina, por ser o fármaco que possui mais estudos comprovando a melhor ação e segurança dessas drogas. No entanto, ainda existe uma dificuldade no uso dessa droga, porque elas atuam se ligando às proteínas plasmáticas, e estas são reduzidas nos recém-nascidos. A heparina está fortemente associada a efeitos adversos na população pediátrica, por isso diversos estudos vêm sendo conduzidos para avaliar a eficácia do uso de anticoagulantes orais, como a varfarina e a dabigatran. Existem poucos estudos que abordem a anticoagulação na pediatria, e os estudos que existem sobre o tema abordam apenas a heparina. Existem estudos em andamento que utilizam os fármacos orais e que trazem expectativas da liberação do uso dessas drogas para a faixa etária pediátrica nos próximos anos.

PALAVRAS-CHAVE: Anticoagulantes. Coagulação sanguínea. Recém-nascidos.

ABSTRACT

Newborns (NB) have an immature coagulation system, which only regularizes in the first year of life, and may occur later in patients with heart disease. The need for the use of anticoagulant therapy in newborns has increased in recent years, but there are still few studies focused on the pediatric population, which makes it difficult to standardize the drug of choice and adjust the dosage. This is an bibliographic literature review on anticoagulation therapy in newborns. Thrombosis is an effect that rarely occurs in young patients, the group most associated with this event (among young people) are newborns. Among the drugs with anticoagulant action, the most used in this age group is heparin, as it is the drug with the most studies proving the best action and safety of these drugs. However, there is still a difficulty in using this drug, because they act by binding plasma proteins, and these are reduced in newborns. Heparin is strongly associated with adverse effects in the pediatric population, which is why several studies have been conducted to evaluate the effectiveness of the use of oral anticoagulants, such as warfarin and dabigatran. There are few studies that address anticoagulation in pediatrics, and the studies that exist on the subject only address heparin. There are ongoing studies that use oral drugs, and which bring expectations of the release of the use of these drugs for the pediatric age group in the coming years.

KEYWORDS: Anticoagulants. Blood Coagulation. Infant Newborn

¹ Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr.

² Instituto de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Mathheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

RESUMEN

Los recién nacidos (RN) tienen un sistema de coagulación inmaduro, que sólo se regulariza en el primer año de vida, pudiendo presentarse más tarde en pacientes con enfermedades cardíacas. La necesidad del uso de terapia anticoagulante en recién nacidos ha aumentado en los últimos años, pero aún existen pocos estudios centrados en la población pediátrica, lo que dificulta estandarizar el fármaco de elección y ajustar la dosis. Esta es una revisión bibliográfica de la literatura sobre la terapia anticoagulante en recién nacidos. La trombosis es un efecto que rara vez ocurre en pacientes jóvenes, el grupo más asociado a este evento (entre los jóvenes) son los recién nacidos. Entre los fármacos con acción anticoagulante, el más utilizado en este grupo de edad es la heparina, ya que es el fármaco con más estudios que demuestran la mejor acción y seguridad de estos fármacos. Sin embargo, todavía existe una dificultad en el uso de este fármaco, porque actúan uniéndose a las proteínas plasmáticas, y éstas están reducidas en los recién nacidos. La heparina está fuertemente asociada con efectos adversos en la población pediátrica, por lo que se han realizado varios estudios para evaluar la efectividad del uso de anticoagulantes orales, como warfarina y dabigatrán. Existen pocos estudios que aborden la anticoagulación en pediatría, y los estudios que existen sobre el tema sólo abordan la heparina. Hay estudios en curso que utilizan medicamentos orales y que traen expectativas de liberación del uso de estos medicamentos para el grupo de edad pediátrica en los próximos años.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulantes. Coagulación Sanguínea. Recién nacido.

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos (RN) tem um sistema de coagulação imaturo, tendo níveis mais baixos de fatores anticoagulantes, pro-coagulantes e antifibrinolíticos, principalmente em prematuros. A maturidade desse sistema é atingindo por volta do primeiro ano de vida, mas pode ocorrer de forma atrasada em crianças com cardiopatia congênita, principalmente no caso de ventrículo único (Emani *et al.*, 2014; Manlhiot *et al.*, 2016).

As principais indicações de anticoagulação na faixa etária pediátrica são nas cirurgias cardíacas, principalmente nas cirurgias de shunts sistêmicos-pulmonares, implantes de próteses valvares, lesões cardíacas de ventrículo único e cirurgias com fisiologia de Fontan, pois aumentam o risco de trombose. Quando essas cirurgias ocorrem em RN, a chance de trombose é 2 vezes maior (Emani *et al.*, 2014; Silva; Azevedo; Carvalho 2015; Nair *et al.*, 2018).

Crianças portadores de doenças congênitas cardiovasculares são mais suscetíveis a ocorrência de eventos tromboembólicos, principalmente porque vão se expor a diversos procedimentos cirúrgicos, por isso existe a indicação de fazer o uso de anticoagulantes (Silva; Azevedo; Carvalho, 2015; Manlhiot *et al.*, 2016). A ocorrência de trombose no pós-operatório de cirurgias cardíacas pediátricas varia de 3,6% a 11%. O sangramento no pós-operatório dessas cirurgias parece aumentar a chance de necessidade de diálise, circulação extracorpórea e o aumento do tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar (Silva; Azevedo; Carvalho 2015; Nair *et al.*, 2018).

Os anticoagulantes mais utilizados são a varfarina e a heparina, sendo difíceis o uso no meio pediátrico (Silva; Azevedo; Carvalho, 2015). O uso da heparina em crianças, principalmente nos lactentes é um desafio, porque a farmacodinâmica é alterada e ocorre a variabilidade maior entre os



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

pacientes, além de ocorrer uma menor resposta a dose e uma eficácia reduzida na prevenção da geração da trombina (Manlhiot *et al.*, 2016).

A heparina vai se ligar a antitrombina, levando a inativação de várias enzimas da coagulação (fatores Xa e Ha). A atividade da antitrombina é acelerada na presença de heparina (Bruschettini *et al.*, 2016a; Sousa, 2022). A antitrombina é uma proteína sintetizada pelo fígado, é um dos principais moduladores do processo da coagulação (Bruschettini *et al.*, 2016a). A atividade antitrombina basal foi menor em RN quando comparados com lactentes mais velhos, podendo ser necessário doses maiores de heparina nessa faixa etária (Manlhiot *et al.*, 2016).

Pacientes submetidos a cirurgias cardíacas apresentam baixa atividade de antitrombina no pré-operatório, o que pode levar a resposta prejudicada à heparina, aumento das doses de heparina, menor eficácia da anticoagulação e aumento da geração de trombina (Manlhiot *et al.*, 2016).

Os anticoagulantes são pouco utilizados na faixa pediátrica, embora recentemente esteja ocorrendo um aumento da necessidade de trombotoprofilaxia nessa faixa etária. No entanto, ainda não existem critérios bem estabelecido do seu uso, principalmente em RN. Existem poucos estudos voltados para a população pediátrica, muitas vezes o ajuste desses medicamentos é feito com base nos estudos de adultos. Dentro da pediatria, os RN são os mais suscetíveis a ocorrência de trombose, principalmente devido as mudanças dinâmicas na circulação durante o parto e a imaturidade do sistema de coagulação (Silva; Azevedo; Carvalho 2015; Male *et al.*, 2015; Manlhiot *et al.*, 2016; Nair *et al.*, 2018; Ichiyama *et al.*, 2019).

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão de literatura bibliográfica sobre a terapia de anticoagulação em recém-nascidos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica que utilizou as seguintes bases de dados: Cocharane Library, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo. A busca foi realizada entre os dias 22 e 30 de maio de 2023, utilizando como descritores: “*Anticoagulants*”, “*Blood Coagulations*”, e “*Infant, Newborn*” associados com o termo booleano *AND*.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) artigos disponibilizados completos; (2) de forma gratuita; (3) publicado nos últimos 10 anos (2013-2023); (4) que abordassem o uso de terapia anticoagulante em recém-nascidos.

Os critérios de exclusão foram: (1) Materiais que não fossem artigos; (2) Artigos que não utilizassem a abordagem qualitativa; (3) Artigos que não respondessem à pergunta norteadora do estudo.

A seleção de artigos foi feita de forma dupla e independente por dois autores do estudo, em caso de divergências entre os artigos selecionados, os autores discutiram até chegar a uma conclusão.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados obtiveram os seguintes resultados: na BVS foram encontrados 111 artigos. na PubMed foram encontrados 54 artigos, na Cocharene Library foram encontrados 2 artigos e na Scielo foi encontrado 1 artigo.

Resultando em um total de 168 artigos, após a aplicação dos filtros de artigos disponíveis de forma integral, gratuita e que fossem publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), foram descartados 62 artigos. Outros 51 artigos foram descartados por estarem duplicados.

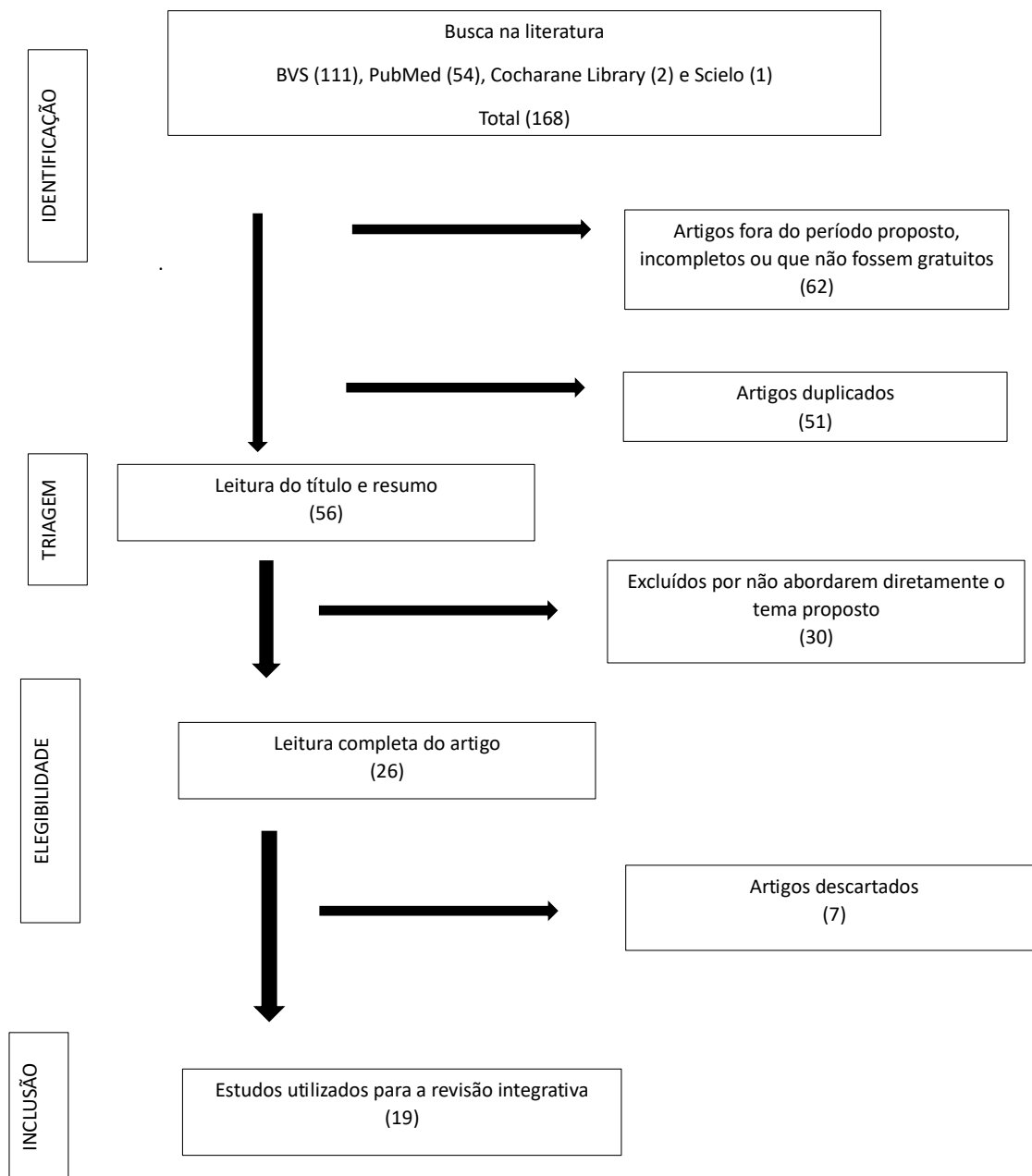
A seguir, foi realizada a leitura do título e do *abstract* dos 56 artigos restantes, sendo descartados 30 por estarem fora do tema proposto para a revisão. Sobrando 26 artigos para serem realizados a leitura completa do artigo. Após a leitura integral desses artigos, 8 artigos foram descartados por não abordarem o tema proposto, sobrando 18 artigos para a realização dessa revisão.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos utilizados para a revisão



Fonte: autoria própria



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
 Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

Quadro 1 – Síntese dos artigos utilizados para a revisão

TÍTULO	AUTORES E ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
<i>Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants (Review)</i>	BRUSCHETTINI, M.; ROMANTSIK, O.; ZAPPETTINI, S.; BANZI, R.; RAMENGGHI, L. A.; CALEVO, M. G. 2016a	Revisão sistemática	Avaliar se a administração profilática de antitrombina reduz a incidência de hemorragia intraventricular em RN prematuros, quando comparados a ação de placebo, nenhuma medicação e heparina.	Não houve diferença significativa na taxa de ocorrência de hemorragia intraventricular e de mortalidade associado a desfechos secundários.	A administração de antitrombina parece não reduzir a incidência e a gravidade de hemorragia intraventricular em RN prematuros.
<i>Heparin for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants (Review)</i>	BRUSCHETTINI, M.; ROMANTSIK, O.; ZAPPETTINI, S.; BANZI, R.; RAMENGGHI, L. A.; CALEVO, M. G. 2016b.	Estudo retrospectivo	Avaliar se a aplicação profilática de heparina diminui a ocorrência de hemorragia intraventricular em RN, quando comparado ao placebo e outros anticoagulantes.	Não foi encontrado diferenças significativas na ocorrência de hemorragia intraventricular, hemorragia intraventricular grave e mortalidade.	Dados limitados sobre a eficácia do uso de heparina para profilaxia de hemorragia intraventricular.
<i>An anticoagulation protocol for use after congenital cardiac surgery.</i>	NAIR, A. G.; OLADUNJOYE, O. O.; TRENOR, C. C.; LARONDE, M.; VANDEN BOSCH, S. J.; SLEEPER, L. A.; VANDERPLUYM, C.; EMANI, S. M.; KHEIR, J. N. 2018.	Estudo de intervenção	Descrever os impactos que um protocolo padronizado de anticoagulação com heparina para crianças no pós-operatório de cirurgias cardíacas	Após a implementação do protocolo, houve a diminuição da necessidade de transfusão sanguínea, mas não houve diferença significativa na ocorrência de sangramentos e trombose.	O uso de um protocolo padronizado de anticoagulação pode reduzir a incidência de eventos hemorrágicos e trombóticos em pacientes pós cirurgias cardíacas.
<i>Anticoagulant in</i>	KAMDAR, A.;	Estudo retrospectivo	Fazer uma síntese das	Mostra uma síntese dos	Embora a circulação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Mathews Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

<i>neonatal ECMO</i>	RINTOUL, N.; RAFFINI, L. 2017		informações referentes ao manejo da anticoagulante e em RN em uso de circulação extracorpórea	principais aspectos relacionados ao uso da membrana extracorpórea.	extracorpórea tenha trazido muitos benefícios, ainda é necessário a segurança adicional, eficácia e pesquisa de eficácia comparativa.
<i>Portal vein thrombosis in a preterm newborn with mutation of the MTHFR and PAI-1 genes and sepsis by Candida parapsilosis.</i>	GIUFFRÉ, M.; LO VERSO, C.; SERRA, G.; MOCERI, G.; CIMADOR, M.; CORSELLA, G. 2016.	Relato de caso	Discutir o papel dos fatores de risco congênitos e adquiridos na patogênese da trombose da veia porta	Defeitos genéticos combinados podem ter um efeito cumulativo e aumentar o risco da formação de trombos.	A utilização de anticoagulantes e a tentativa de reduzir os fatores de risco para evitar a ocorrência de trombos e prevenir complicações.
<i>Comparison of routine laboratory measures heparin anticoagulation for neonates on extracorporeal membrane oxygenation</i>	SULKOWSKI, J. P.; PRESTON, T. J.; COOPER, J. N.; DUFFY, V. L.; DEANS, K. J.; CHICOINE, L. G.; MINNECI, P. C. 2014.	Estudo retrospectivo	Avaliar os exames realizados para controle dos níveis sanguíneos em pacientes em uso de heparina durante o uso de ECMO	Em cada paciente o tempo do coagulação ativada e o tempo de tromboplastina parcial estão diretamente relacionados ao fator anti-Xa, já em uma comparação entre os pacientes somente o tempo de tromboplastina parcial mostra essa correlação.	O tempo de coagulação ativado e o tempo de tromboplastina parcial refletem bem o estado de anticoagulação em pacientes em uso de membrana extracorpórea.
<i>Lack of anti-factor Xa assay standardization results in significant low molecular weight</i>	GREENE, L. A.; LAW, C.; JUNG, M.; WALTON, S.; IGNAJATOVI, C. V.; MONAGLE, P.; RAFFINI, L. J. 2014.	Estudo de intervenção	Determinar se as alterações nos ensaios de anti-FXa irá trazer alterações na posologia da enoxaparina em lactentes e crianças	A dose heparina foi significativamente menor em menores de 3 meses, mas não em crianças maiores de 2 anos.	O uso de enoxaparina em pediatria é ajustada com base nos valores de anti-FXa, mas esse estudo mostra que a utilização desse recurso pode causar



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
 Mathews Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

heparin (enoxaparin) dose variation in neonates and children					uma falsa sensação de segurança e eficácia.
<i>Beta-antithrombotic activity in children and adults: implications for heparin therapy in infants and children</i>	KARLAFITS, V.; SRITHARAN, G.; ATTARD, C.; CORRAL, J.; MONAGLE, P; IGNJATOVIC, V. 2014.	Estudo experimental	Determinar as diferenças na atividade de anticoagulante e da beta-antitrombina em crianças e em adultos.	Não houve diferença entre as faixas etárias.	Não houve diferença entre as faixas etárias. No entanto, como a anti-trombina é reduzida em RN, a atividade da beta-antitrombina é um dos principais fatores para a atividade geral da antitrombina.
<i>Assessing the anticoagulant effect of dabigatran in children: an a vitro study</i>	DIETRICH, K.; STANG, L.; VAN RYN, J.; MITCHELL, L. G. 2015.	Estudo experimental.	Analisar a atividade anticoagulante e da dabigatrana em crianças e seus efeitos colaterais.	Não houve diferença quanto a faixa etária na resposta a dabigatrana	O tempo de protrombina diluído é o ensaio mais adequado para medir as concentrações da dabigatrana em crianças.
<i>Heparin-protomina e balance after neonatal cardiopulmonary surgery</i>	PETERSON, J. A.; MARONEY, S. A.; ZWIFELHOFER, W.; WOOD, J. P.; YAN, K.; BERCOVITZ, R. S.; WOODS, R. K.; MAST, E. A. 2018.		Avaliar o equilíbrio entre heparina e protamina em RN submetidos a circulação extracorpórea e sua associação com sangramentos pós-operatório.	36% da população do estudo apresentou hemorragia após a utilização da membrana extracorpórea. O tempo de trombolastina parcial ativado é semelhante ao uso do ensaio cinético do coágulo de fibrina iniciado por trombina.	O tempo de trombolastina parcial e o ensaio cinético do coágulo de fibrina iniciado por trombina foram eficientes para identificar o rebote de heparina pós-operatório. Mas nenhum dos testes foi capaz de identificar fatores de risco para RN que tiveram sangramentos após o procedimento.
<i>The role of the calibrated</i>	MURPHY, C. A.; NEARY, E.;	Estudo analítico	Avaliar o papel do trombograma	Sintetizar as evidências sobre o trombograma	O trombograma automatizado calibrado



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
 Mathheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

<i>automated thrombogram in neonates: describing mechanisms of neonatal naemosth asis and evaluating haemostic drugs.</i>	O'REALLY, D. P.; CULLIVAN, S.; EL-KHUFFASH, A.; NIAINLINE, F.; MAGUIRE, P. B.; MCCALLION, N.; KEVANE, B. 2022.		automatizado calibrado em RN	automatizado calibrado.	permitiu identificar as diferenças no processo de coagulação entre crianças e adultos.
<i>Rivaroxaban or treatment of pediatric venous thromboembolism an Einstein Jr phase 3 dose-exposure response evaluation.</i>	YOUNG, G.; LENSING, A. W. A.; MONAGLE, P.; MALE, C.; THELEN, K.; WILLIANN, S.; PALUMBO, J. S.; KUMAR, R.; NURMEEV, I.; HEGE, K.; BAJOLLE, F.; CONNOR, P.; HOOIMEIJER, H. L.; TORRES, M.; CHAN, A. K. C.; KENET, G.; HOLZHAUNER, S.; SANTAMARÍA, A. A.; AMEDRO, P.; BEYERWESTENDORF, J.; MARTINELLI, I.; MASSICOTT, E. M. P.; SMITH, W. T.; BERKOWITZ, S. D.; SCHMIDT,	Estudo experimental	Avalia a eficácia da utilização de rivaroxabana ajustado ao peso corporal e a utilização de heparina	A incidência de TEV em uso de rivaroxabana foi 1,2% e com heparina 3%, sendo que não ocorreu sangramento grave com o uso de rivaroxabana.	Além da menor incidência de TEV, o artigo destaca o benefício do uso da rivaroxabana por ser de administração mais fácil por ser via oral.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

	S.; PRICE, V.; PRINS, M. H.; KUBITZA, D. 2020.				
<i>Anticoagulant management during first five days of infant-pediatric extracorporeal life support</i>	BINGHAM, K. R.; RILEY, J. B.; SCHEARS, G. J. 2018.	Estudo retrospectivo	Comparar as relações entre os métodos de análise dos parâmetros sanguíneos em pacientes pediátricos em uso de anticoagulante e devido uso de circulação extracorpórea.	Não houve uma correlação definitiva entre o tempo de trombolise parcial ativado > 60s, as taxas de heparina maior que 15 U/kg e a antitrombina.	O estudo encontrou algumas correlações que podem contribuir para o desenvolvimento de outros estudos, para que sejam criados protocolos de anticoagulação.
<i>Challenges with heparin based anticoagulation during cardiopulmonary bypass in children: Impacts of low antithrombin activity</i>	MANLHIOT, C.; GRUENWALD, C. E.; HOLTBY, H. M.; BRANDÃO, L. R.; CHAN, A. K.; VAN ARSDELL, G. S.; MCCRINDLE, B. W. 2016.	Estudo experimental	Observar o impacto da atividade da antitrombina na resposta a heparina.	Pacientes com menor atividade de anti-Xa em uso de membrana extracorpórea, tem níveis mais elevados de antitrombina e D-dímero no pós-operatório.	Baixa concentração de antitrombina está associada a menor eficácia da heparina.
<i>Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study</i>	RAFFAELI, G.; PESENTI, N.; CAVALLARO, G.; CORTESI, V.; MANZONI, F.; AMELIO, G. S.; GULDEN, S.; NAPOLITANO, L.; MACCHINI, F.; MOSCA, F.; GHIRARDELLO, S. 2022.	Estudo retrospectivo	Avaliar o impacto de um projeto de melhoria de qualidade utilizando a tromboelastografia no pós-operatório de RN.	Houve uma redução da necessidade de transfusão sanguínea, mas isso não resultou em diminuição na morbimortalidade.	Esse estudo pode ajudar no desenvolvimento de pesquisas futuras, para confirmar que a utilização da tromboelastografia é uma boa opção em UTI e que podem ser utilizados para a indicação de transfusão sanguínea.
<i>Anticoag</i>	NEWALL, F.;	Revisão de	Descrever os	Estudos que	Os



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

<i>ulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues.</i>	BRANCHFORD, B.; MALE, C. 2018.	literatura	desafios da anticoagulante e na faixa etária pediátrica.	avaliam a utilização dos anticoagulantes orais em criança ainda estão em desenvolvimento, mas eles parecem ser drogas seguras e que diminuem significativamente a ocorrência de trombos e sangramentos.	anticoagulantes orais podem ser uma boa opção para serem utilizados em crianças. Atualmente algumas dessas medicações já tem formulação para a faixa etária pediátrica, mas ainda em estudo.
<i>Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency.</i>	ICHIYAMA, M.; INOUE, H.; OCHIAI, M.; ISHIMURA, M.; SHIRAIISHI, A.; FUJIYOSHI, J.; YAMASHITA, H.; SATO, K.; MATSUMOTO, S.; HOTTA, T.; UCHIUMI, T.; KANG, D.; OHGA, S. 2019.	Estudo experimental	Estabelecer a triagem de deficiência congênita de proteína C em RN no Japão.	Foi possível estabelecer uma fórmula que analisa com 93% de sensibilidade e 44% de especificidade da mutação da proteína C.	A proporção proteína C/ proteína S é um bom parâmetro para avaliar a triagem genética de deficiência de proteína C.
Indicações atuais para anticoagulação em crianças com cardiopatias congênitas.	SILVA, C. M. C.; AZEVEDO, L. S. N.; CARVALHO, A. C. C. 2015.	Estudo de revisão	Analisar as indicações atuais para anticoagulante e em crianças com cardiopatias congênitas.	O uso de anticoagulantes orais em crianças deve ser acompanhado de perto por meio de testes para avaliar os parâmetros sanguíneos, devido ao risco de sangramentos ou formação de trombos.	É necessário a realização de novos estudos devido as particularidades dos pacientes pediátricos.

Fonte: autoria própria

DISCUSSÃO

INDICAÇÃO DE ANTICOAGULAÇÃO E FATORES DE RISCO

A trombose é um evento de rara ocorrência em pacientes jovens, no entanto, se formos analisar isoladamente, apenas os pacientes abaixo de 20 anos, os RN são os mais suscetíveis a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

ocorrência de trombose devido às mudanças dinâmicas na circulação ao nascimento e a imaturidade do sistema de coagulação, como os níveis reduzidos de fatores de coagulação e plaquetas hiporreativas, mas em contrapartida tem níveis mais altos de fator de Van Willebrand e hematócrito mais alto (Kamdar; Rintoul; Raffini, 2017; Ichiyama *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2022).

Ainda não existe um consenso ou protocolo específico para orientar sobre a trombopprofilaxia em pediatria, geralmente a indicação e posologia são feitas com base na opinião de especialistas. Sendo indicada quando o paciente possui fatores de risco, como admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), cateterismo venoso central (CVC), uso de ventilação mecânica; desde que não existam contraindicações para esta prática (sangramento ativo, potencial para sangramento, trombocitopenia grave, instabilidade hemodinâmica, cirurgia urgente). Não se sabe ao certo se o fato de ser RN já é um fator de risco isolado, ou se se deve a associação desta condição com diversos fatores de risco (Newall; Branchford; Male, 2018).

Além desses fatores de risco, também existem alterações genéticas que podem predispor o RN a formação de trombos, como nos indivíduos com deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina. Na deficiência grave de proteína C, o paciente pode ter quadros graves de trombose dentro dos primeiros cinco dias de vida, podendo resultar em acidente vascular cerebral (AVC) ou púrpura fulminante (Ichiyama *et al.*, 2019).

Porém, é importante destacar que a presença de alteração genética isoladamente pode não resultar em trombos, geralmente esses pacientes precisam ter gatilhos para causar os sangramentos. Outros fatores como o nascimento prematuro e a asfixia grave tem grande impacto na ocorrência de trombose precoce, mesmo em pacientes que não possuem alteração genética. Os pacientes com essas alterações não mostram sinais, a maioria dos RN que tem essas mutações tem apgar e idade gestacional maiores que as observados em bebês sem mutações (Ichiyama *et al.*, 2019).

Existe uma relação risco-benefício na indicação da profilaxia, visto que as diferenças no metabolismo da droga nessa faixa etária podem acabar levando ao sangramento intraventricular (Newall; Branchford; Male, 2018). O RN pré-termo tem maior chance de formação de trombos, sangramento e também favorece a ocorrência de sangramento intraventricular, que ocorre em até 25% dos RN pré-termo de muito baixo peso, podendo ter ocorrência quando a idade gestacional é precoce e ocorreu restrição do crescimento uterino (Bruschettini *et al.*, 2016a; Giuffrè *et al.*, 2016).

95% dos eventos tromboembólicos que ocorrem em crianças são secundários a outras doenças (câncer, trauma, cirurgias e cardiopatias congênitas). A heparina não fracionada é a recomendada para tratamento e profilaxia na faixa etária pediátrica, por ser a única droga da classe de anticoagulantes que tem testes nessa faixa etária. Embora existam outros anticoagulantes de uso mais prática por serem de via oral, eles ainda não são recomendados para uso pediátrico. A antitrombina é um importante inibidor fisiológico de trombina que aumenta a sua capacidade de anticoagular (Karlafits *et al.*, 2014).

Os anticoagulantes mais utilizados em crianças são heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) e os inibidores da vitamina K, que são dispendiosos pela



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta,
Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

necessidade de monitoramento de rotina ou por ter que ser administrado por via parenteral (Dietrich *et al.*, 2015)

HEPARINA

O uso da heparina em crianças, principalmente nos lactentes é um desafio, porque a farmacodinâmica é alterada e ocorre a variabilidade maior entre os pacientes, além de ocorrer uma menor resposta a dose e uma eficácia reduzida na prevenção da geração da trombina (Manlhiot *et al.*, 2016).

Pacientes com doenças cardíacas congênitas que estão prestes a ser submetidos a cirurgias cardíacas apresentam baixa atividade de antitrombina no pré-operatório, o que pode levar a resposta prejudicada à heparina, aumento das doses de heparina, menor eficácia da anticoagulação e aumento da geração de trombina, vista que a atividade antitrombina basal é menor em RN quando comparados com lactentes mais velhos (Manlhiot *et al.*, 2016)

Existe uma dificuldade no uso da heparina nos RN, porque a heparina se liga a várias proteínas plasmáticas específicas. Os RN têm baixas concentrações de AT III, que também pode estar ligada a resistência a heparina. Sendo que a AT III é essencial para a que a heparina exerça seu efeito. Pode ser feito a suplementação de AT III, mas que pode aumentar o risco de sangramento (Kamdar; Rintoul; Raffini, 2017).

Para a utilização dessas drogas, existe a necessidade de realizar testes para a avaliação dos parâmetros sanguíneos, dentre os principais testes utilizados para esse fim estão o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), o tempo de coagulação ativado (ACT) e fator anti-Xa (Newall; Branchford; Male, 2018).

A HNF é a droga utilizada predominantemente em terapia intensiva, principalmente neonatal, devido a meia vida curta e a possibilidade de reversão. Embora a meia-vida e eliminação da droga, sejam variáveis de acordo com a idade. Lactentes em uso de HNF precisam de uma quantidade de testes maiores de aPTT do que crianças mais velhas e de um período de tempo maior para atingir a as faixas alvos de aPTT. A dosagem utilizada de HNF parece ser segura e eficaz, embora exista uma falta de certeza em relação ao melhor parâmetro laboratorial a ser utilizado, se o aPTT, ACT, anti-Xa ou FIIa (Newall; Branchford; Male, 2018).

A HBPM frequentemente é feita subcutâneo, duas vezes ao dia. Alguns estudos relataram o uso intravenoso em crianças, mas pode ocorrer o nível subterapêutico do fator Xa em 6-8 horas. A dose preconizada é a suficiente para atingir uma faixa terapêutica de 0,5 – 1 U/ml. Porém, esses valores não são definidos por estudos, apenas pela prática clínica de especialistas. Um estudo de coorte realizado, comparando o uso de enoxaparina 1 vez ao dia e 2 vezes ao dia, mostrou que a dose única diária pode ter a mesma eficácia em 50% dos pacientes. No entanto, RN e lactentes são menos propensos a atingirem níveis terapêuticos com enoxaparina quando realizado os exames de fator Xa nos primeiros testes realizados, levando mais dias para atingir níveis terapêuticos, precisando de 1,6 a 2 mg/dia 2 vezes ao dia, quando comparados aos lactentes de mais de 1 ano.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

Essa droga está relacionada com muitos efeitos adversos na faixa etária pediátrica, ocorrendo em 56% dos RN desse estudo. Dentre os principais efeitos do uso prolongado, podemos citar a osteopenia e ocorrência de fraturas, ocorrendo em 16 RN (Greene *et al.*, 2014; Newall; Branchford; Male, 2018).

A HBPM é a recomendada para o tratamento anticoagulante em RN, por ser de fácil administração, necessidade de monitoramento menos frequente e farmacocinética mais estável quando comparada a HNF. Ainda não existe uma definição do período de tempo adequado para a terapêutica, embora seja recomendada a terapia por curto período, por no máximo 3 meses (Giuffrè *et al.*, 2016).

VARFARINA

Devido à alta incidência de efeitos adversos no tratamento prolongado da heparina, a varfarina é uma opção para a continuidade do tratamento. 44 a 50% das crianças em uso de varfarina atingiram razão normalizada internacional (INR) alvo. Além de estar associadas a pouca ocorrência de sangramentos durante seu uso, chegando a índices próximo de 0%, exceto para casos de doença de Kawasaki (Newall; Branchford; Male, 2018).

O uso de anticoagulantes orais em crianças deve ser acompanhado de perto por meio de testes para avaliar os parâmetros sanguíneos, devido ao risco de sangramentos ou formação de trombos, além de outros fatores que acabam sendo mais comuns na população pediátrica, como: maior chance de ter infecções das vias respiratórias, as flutuações de peso normal da idade, uso de medicações simultâneas que podem interferir com o ciclo da varfarina. Dentre essas drogas, a mais utilizada é a varfarina (SILVA, AZEVEDO e CARVALHO 2015).

ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS – ANTAGONISTAS DO FATOR Xa

A vantagem desse grupo de remédio é que não necessita de monitorização e é disponível por via oral, além da farmacocinética previsível e pouca interação com alimentos. Existem diversos estudos em andamento com rivaroxabana, apixabana e dabigatrana, no entanto, ainda nenhum com resultados finais. Mas já existem formulações dessa droga para uso infantil, com estudos em andamento (Newall; Branchford; Male, 2018).

A dabigatrana é um fármaco inibidor direto da trombina, que é usado no adulto predominantemente para a profilaxia de AVC em pacientes com fibrilação atrial e para algumas indicações de prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, sendo uso é aprovado apenas para maiores de 18 anos (Dietrich *et al.*, 2015).

Young *et al.*, 2020 conduzem um estudo em fase 3 que avalia a eficácia da utilização de rivaroxabana ajustado ao peso corporal e a utilização de heparina, utilizando como população de estudo 500 crianças com tromboembolismo venoso. A incidência de TEV em uso de rivaroxabana foi 1,2% e com heparina 3%, sendo que não ocorreu sangramento grave com o uso de rivaroxabana.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

Dentre os critérios para entrar nesse estudo, seria que a criança tivesse feito antes 5 dias de heparina.

Uma vantagem da utilização de medicamentos orais é que frequentemente crianças hospitalizadas podem desenvolver traumas de agulhas e comportamento de evitação (Young *et al.*, 2020).

TESTES PARA AVALIAR OS PARÂMETROS SANGUÍNEOS

O tempo de protombina e o aPTT são os exames utilizados para avaliar a hemostasia, mas ambos são elevados no RN. Mesmo assim, eles são utilizados para indicar transfusão sanguínea e corrigir distúrbios da coagulação. O trombograma automatizado calibrado (CAT) avalia o equilíbrio hemostático, avaliando as vias pro-coagulantes e anticoagulantes, importante para ser realizados no RN, para diferenciar com a coagulação no adulto, permitindo entender os mecanismos que possibilitam a hemostasia e os mecanismos compensatórios no RN (Murphy *et al.*, 2022).

Tanto na cirurgia pediátrica quanto na adulta, o uso de tromboelastografia diminui a necessidade de uso de plasma fresco congelado durante a cirurgia e diminui a chances de sangramento no pós-operatório (Raffaeli *et al.*, 2022).

O aPTT é um ensaio de coagulação do plasma dependente de fatores de coagulação da via intrínseca e comum. Ele é o prolongado na presença de heparina e usado para monitorizar o uso de heparina. No entanto, também ocorre o prolongamento com o uso de protamina. Também pode ser recomendado o uso da Xa para monitorizar as crianças em uso de anticoagulação (Peterson *et al.*, 2018)

Embora continue sendo usado a PTT e anti-Xa para monitorizar o uso de heparina não fracionada, ainda não existem evidências que afirmem que esses exames vão guiar a titulação da HNF em RN e lactentes (NAIR *et al.*, 2018).

Um estudo com 44 RN utilizou como monitoramento o aPTT, Xa e a tromboelastografia. 36% dos pacientes desse estudo apresentaram sangramento após a cirurgia cardíaca, e o manejo desses pacientes é variável devido a variação de responsividade individual a heparina. O aPTT é um exame mais eficaz para identificar o rebote de heparina. O rebote da heparina pode contribuir para a ocorrência de sangramento. O rebote da heparina aconteceu em 75,6% dos RN desse estudo (Peterson *et al.*, 2018).

USO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E ANTICOAGULAÇÃO

Os pacientes neonatos submetidos a cirurgias cardíacas, geralmente precisam da utilização de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Só o uso desse dispositivo já aumenta a chance de sangramento, sendo ainda maior em RN devido a diminuição das proteínas anticoagulantes e plaquetas hiporreativas. O tempo de coagulação ativado (ACT) é utilizado para monitorar a atividade de heparina durante a ECMO. Após a utilização da ECMO, a atividade da heparina pode ser inibida pelo uso da protamina (Peterson *et al.*, 2018). Em casos de uso de ECMO,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

é necessário o uso de heparina para diminuir o risco de trombose e neutralizar as respostas fisiológicas a esse mecanismo (Manlhiot *et al.*, 2016).

O uso da ECMO pode predispor a distúrbios secundários à sepse, transfusões sanguíneas e resposta inflamatória. Os níveis de coagulação ainda são suscetíveis a idade do paciente submetido a ECMO. O uso de Xa é o padrão-ouro, porém, é um teste mais caro e que não está amplamente disponível, por isso, muitas vezes, acaba sendo utilizado o ACT e PTT (Sulkowski *et al.*, 2014).

A anticoagulação durante o ECMO é fundamental para ter bons resultados e para a profilaxia de sangramentos e complicações tromboembólicas. A HNF é o medicamento de escolha para essa indicação, e o aPTT e ACT são os testes de escolha para a monitorização dos parâmetros sanguíneos. A heparina funciona aumentando a capacidade da antitrombina em prevenir eventos trombóticos, e o ACT e o aPPT refletem o estado de coagulação durante o uso de ECMO. Outros testes estão ganhando destaque, como o tromboelastógrafo e o ensaio anti-Xa. Uma segunda opção de tratamento nesses casos é feita com argatroban e bivalirudina, quando ocorre coagulação anormal com o uso de heparina e constataram que esse anticoagulante tem uso seguro nas crianças, além de seguro, também foi observado que causou menos sangramentos, menor necessidades de transfusão sanguínea e melhor perfil de coagulação, o que resulta em menores custos para o tratamento (Bingham; Riley; Schears, 2018).

Estudo conduzido com 35 RN que precisaram de suporte em ECMO, mostrou que deixar o aPTT acima de 64 segundos é melhor na prevenção de trombos, e manter a dose de heparina acima de 12 U/kg/h e que a dose de argatoban abaixo de 0,10 mcg/kg min pode reduzir sangramentos. Esse estudo contribui para influenciar futuros protocolos de anticoagulação (Bingham; Riley; Schears, 2018).

Como os RN tem maior chance de sangramento com risco de vida na primeira semana de ECMO, um atraso na anticoagulação pode melhorar os resultados neonatais (Kamdar; Rintoul; Raffini, 2017).

TEMPO DE TRATAMENTO E MELHOR ESCOLHA DE ANTICOAGULANTE

Em uma revisão sistemática realizada que comparou a eficácia da heparina com outros anticoagulantes, não demonstrou diferença entre o uso de heparina de forma profilática, de outros anticoagulantes ou uso de placebo, não interferindo na ocorrência de hemorragia intraventricular ou na mortalidade associada a desfechos secundários (Bruschettini *et al.*, 2016b).

Ainda não existe uma unanimidade quanto à duração do tratamento, embora exista recomendações de quando a causa da trombose é bem estabelecida, a terapia pode ser feita por um tempo menor do que na trombose não provocada. Mas essas inferências ainda são predominantemente feitas com base em estudos em adultos (Newall; Branchford; Male, 2018).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

CONSIDERAÇÕES

Foi observado que existem poucos artigos que tratam diretamente sobre a anticoagulação na faixa etária pediátrica, principalmente na neonatologia. A maioria dos artigos que abordam esse assunto falam de forma geral da faixa etária pediátrica. Além de ser observado que a muitos artigos mostram situações em que ocorre geralmente o uso da circulação extracorpórea, encontrando poucos artigos que falam sobre o uso geral dessas medicações.

Existe uma predominância de estudos que abordam isoladamente a heparina, poucos abordam os novos anticoagulantes orais, mas os artigos em desenvolvimento sobre essas drogas parecem mostrar resultados promissores, podendo ser uma realidade para serem utilizados em alguns anos.

REFERÊNCIAS

BINGHAM, K. R.; RILEY, J. B.; SCHEARS, G. J. Anticoagulant management during first five days of infant-pediatric extracorporeal life support. **The journal of the Extracorporeal technology**, v. 50, p. 30-37, 2018.

BRUSCHETTINI, M.; ROMANTSIK, O.; ZAPPETTINI, S.; BANZI, R.; RAMENGI, L. A.; CALEVO, M. G. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants (Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016a.

BRUSCHETTINI, M.; ROMANTSIK, O.; ZAPPETTINI, S.; BANZI, R.; RAMENGI, L. A.; CALEVO, M. G. Heparin for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants (Review). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016b.

DIETRICH, K.; STANG, L.; VAN RYN, J.; MITCHELL, L. G. Assessing the anticoagulant effect of dabigatran in children: an a vitro study. **Thrombosis Research**, v. 135, p 630-635, 2015.

EMANI, S.; ZURAKOWSKI, D.; BAIRD, C. W.; PIGULA, F. A.; TRENOR III, C.; EMANI, S. M. Hypercoagulability panel testing predicts thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery. **American Journal of Hematology**, v. 89, n. 2, 2014.

GIUFFRÈ, M.; LO VERSO, C.; SERRA, G.; MOCERI, G.; CIMADOR, M.; CORSELLA, G. Portal vein thrombosis in a preterm newborn with mutation of the MTHFR and PAI-1 genes and sepsis by Candida parapsilosis. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 11, 2016.

GREENE, L. A.; LAW, C.; JUNG, M.; WALTON, S.; IGNAJATOVIC, V.; MONAGLE, P.; RAFFINI, L. J. Lack of anti-factor Xa assay standardization results in significant low molecular weight heparin (enoxaparin) dose variation in neonates and children. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 12, 2014.

ICHIYAMA, M.; INOUE, H.; OCHIAI, M.; ISHIMURA, M.; SHIRAIISHI, A.; FUJIYOSHI, J.; YAMASHITA, H.; SATO, K.; MATSUMOTO, S.; HOTTA, T.; UCHIUMI, T.; KANG, D.; OHGA, S. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. **Journal of Perinatology**, v. 39, p. 212-219, 2019.

KAMDAR, A.; RINTOUL, N.; RAFFINI, L. Anticoagulant in neonatal ECMO. **Seminars in perinatology**, 2017.

KARLAFITS, V.; SRITHARAN, G.; ATTARD, C.; CORRAL, J.; MONAGLE, P.; IGNAJATOVIC, V. Beta-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TERAPIA DE ANTICOAGULAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
José Vitor Mota de Moura Silva, Antonino Neto Coelho Moita, Luciana Eda Maximiano Hasegawa, Alba Angélica Nunes Mouta, Matheus Orany Abreu Sousa Lopes, Samuel Abreu Gomes, Alysson Leunam Meneses Vasconcelos, Adriano Joab Meneses Mesquita

antithrombotic activity in children and adults: implications for heparin therapy in infants and children. **Journal of Thrombosis and haemostasis**, v. 12, p. 1141-1144, 2014.

MALE, C.; MONAGLE, P.; CHAN, A. K. C.; YOUNG, G. Recommendations for the development of the new anticoagulant drugs for pediatric use: communication for the SSC of the ISTH. **Journal of Thrombosis and haemostasis**, v. 13, p. 481-484, 2015.

MANLHIOT, C.; GRUENWALD, C. E.; HOLTBY, H. M.; BRANDÃO, L. R.; CHAN, A. K.; VAN ARSDELL, G. S.; MCCRINDLE, B. W. Challenges with heparin based anticoagulant during cardiopulmonary bypass in children: Impacts of low antithrombin activity. **The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, 2016.

MURPHY, C. A.; NEARY, E.; O'REALLY, D. P.; CULLIVAN, S.; EL-KHUFFASH, A.; NIAINLINE, F.; MAGUIRE, P. B.; MCCALLION, N.; KEVANE, B. The role of the calibrated automated thrombogram in neonates: describing mechanisms of neonatal haemostasis and evaluating haemostatic drugs. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, p. 23-33, 2022.

NAIR, A. G.; OLADUNJOYE, O. O.; TRENOR, C. C.; LARONDE, M.; VAN DEN BOSCH, S. J.; SLEEPER, L. A.; VANDERPLUYM, C.; EMANI, S. M.; KHEIR, J. N. An anticoagulation protocol for use after congenital cardiac surgery. **The journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 156, n. 1, 2018.

NEWALL, F.; BRANCHFORD, B.; MALE, C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 16, p. 196-208, 2018.

PETERSON, J. A.; MARONEY, S. A.; ZWIFELHOFER, W.; WOOD, J. P.; YAN, K.; BERCOVITZ, R. S.; WOODS, R. K.; MAST, E. A. Heparin-protomine balance after neonatal cardiopulmonary surgery. **J. Thromb Haemost**, v. 16, n. 10, p. 1973-1983, 2018.

RAFFAELI, G.; PESENTI, N.; CAVALLARO, G.; CORTESI, V.; MANZONI, F.; AMELIO, G. S.; GULDEN, S.; NAPOLITANO, L.; MACCHINI, F.; MOSCA, F.; GHIRARDELLO, S. Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, 2022.

SILVA, C. M. C.; AZEVEDO, L. S. N.; CARVALHO, A. C. C. Indicações atuais para anticoagulação em crianças com cardiopatias congênitas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 25, n. 3, 2015.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE NEONATOLOGIA. **Consenso clínico "Trombose neonatal"**. [S. l.]: Sociedade Portuguesa de Neonatologia, 2018.

SOUSA, T. C. **Heparina: um estudo da literatura sobre características, propriedades físico-químicas e métodos aplicados à sua análise**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2022.

SULKOWSKI, J. P.; PRESTON, T. J.; COOPER, J. N.; DUFFY, V. L.; DEANS, K. J.; CHICOINE, L. G.; MINNECI, P. C. Comparison of routine laboratory measures heparin anticoagulation for neonates on extracorporeal membrane oxygenation. **The journal of extra-corporeal technology**, v. 46, 2014.

YOUNG, G.; LENSING, A. W. A.; MONAGLE, P.; MALE, C.; THELEN, K.; WILLIANN, S.; PALUMBO, J. S.; KUMAR, R.; NURMEEV, I.; HEGE, K.; BAJOLLE, F.; CONNOR, P.; HOOIMEIJER, H. L.; TORRES, M.; CHAN, A. K. C.; KENET, G.; HOLZHAUNER, S.; SANTAMARÍA, A.; AMEDRO, P.; BEYER-WESTENDORF, J.; MARTINELLI, I.; MASSICOTTE, M. P.; SMITH, W. T.; BERKOWITZ, S. D.; SCHIMIDT, S.; PRICE, V.; PRINS, M. H.; KUBITZA, D. Rivaroxaban or treatment of pediatric venous thromboembolism an Einstein Jr phase 3 dose-exposure response evaluation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, 2020. p.1672-1685.