

TÓPICOS ABORDADOS

✓ Hemostasia do Desenvolvimento

✓ Parâmetros de Coagulação em Neonatos e Crianças
versus Adultos

O equilíbrio hemostático pediátrico, diferente do adulto, é um processo evolutivo conforme o sistema hemostático se modifica e amadurece da vida fetal até a vida adulta, principalmente durante os primeiros meses de vida. Compreender o conceito de hemostasia do desenvolvimento, hoje universalmente aceito, é fundamental para garantir o diagnóstico e o tratamento ideais de doenças hemorrágicas e trombóticas em crianças.

Hemostasia do Desenvolvimento: a hemostasia é um mecanismo complexo que envolve fatores pró-coagulantes e anticoagulantes. Ela permite que o sangue permaneça líquido ao circular em vasos intactos. Também evita o sangramento excessivo, promovendo a formação de coágulos após lesão endotelial, e a coagulação excessiva, limitando a formação de coágulos no local da lesão. O equilíbrio hemostático depende principalmente de muitos parâmetros, incluindo plaquetas, fatores de coagulação e inibidores, embora as células endoteliais e sanguíneas desempenhem um papel significativo. Crianças não são apenas adultos em miniatura, pelo menos no que diz respeito à hemostasia, pois o equilíbrio hemostático pediátrico é diferente do de adultos. Além disso, é um processo evolutivo, como demonstrado por Andrew M. et al (1987) há mais de 30 anos, tanto em recém-nascidos prematuros quanto em recém-nascidos a termo. Esses autores demonstraram que o sistema hemostático se modifica e amadurece ao longo do tempo, da vida fetal até a idade adulta, principalmente durante os primeiros meses de vida, e promoveram o conceito de hemostasia do desenvolvimento. Os fatores de coagulação de origem materna são incapazes de atravessar a barreira placentária devido ao seu tamanho. A síntese de fatores de coagulação pelo feto inicia-se precocemente (por exemplo, durante a quinta semana de gestação no caso do fibrinogênio), e o sangue se torna coagulável após onze semanas de gestação. As faixas de referência de parâmetros de coagulação para fetos foram estudadas em diferentes faixas etárias gestacionais, e os níveis plasmáticos medianos situaram-se entre 10% e 30% dos valores de adultos, dependendo do parâmetro avaliado, em fetos com idade entre 19 e 23 semanas, aumentando progressivamente para níveis entre 10% e 50% entre 30 e 38 semanas de gestação. Os achados iniciais de Andrew M et al (1987) foram confirmados por vários estudos que avaliaram diferentes populações pediátricas em diversas condições técnicas (ou seja, combinações de reagentes/analísadores). Os critérios de seleção dos indivíduos foram relativamente homogêneos entre os estudos; porém, alguns tiveram critérios de inclusão/exclusão e grupos etários ligeiramente diferentes. A principal diferença entre os estudos foi o número de indivíduos avaliados em cada faixa etária, que variou de 10 a mais de 500 indivíduos. O processo de coleta de amostras, um ponto-chave a ser considerado, visto que a coleta de sangue de bebês ou neonatos pode ser mais problemática do que em adultos, foi comparável nos diferentes estudos, com sangue coletado por punção venosa em tubos contendo citrato 3,2% (1 vol./9 vol.) usando agulhas de calibre 18 a 24, dependendo da idade dos pacientes. A maioria desses estudos se concentrou principalmente em ensaios de atividade para a maioria dos parâmetros envolvidos no sistema de coagulação, enquanto um estudo avaliou as concentrações de antígenos de vários analitos. Todos esses estudos mostraram que, ao nascimento, os níveis plasmáticos da maioria das proteínas de coagulação eram cerca de metade dos medidos em adultos, exceto FVIII:C e FVII, que são elevados, com os recém-nascidos prematuros apresentando níveis mais baixos do que os recém-nascidos a termo. Os valores de adultos foram atingidos entre alguns meses de idade e até mais de 16 anos para parâmetros específicos, como FVII ou proteína C da coagulação, conforme mostrado na Tabela 39. Embora a tendência global seja consistente entre os estudos, as diferenças nos valores absolutos provavelmente se devem a diferenças nos reagentes e/ou nos instrumentos utilizados para medir esses parâmetros, particularmente nos testes globais de coagulação, como TP

ou TTPA. Assim, o Subcomitê do Comitê Científico e de Padronização da ISTH recomenda que cada laboratório defina suas faixas de referência dependentes da idade, utilizando suas próprias condições técnicas. Para cumprir a diretriz C28A3 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), as faixas de referência devem ser estabelecidas testando pelo menos 30 indivíduos diferentes em cada faixa etária. A obtenção de plasma suficiente a partir de um grande número de crianças "aparentemente" saudáveis para a realização de inúmeros testes gera questões logísticas que estariam muito além da capacidade de muitos laboratórios. Para contornar essa dificuldade, é prática comum consultar dados da literatura levando em consideração condições técnicas idênticas, mesmo que o processo pré-analítico, e particularmente a coleta de sangue, possa ser diferente daquele utilizado em uma determinada instituição. As condições técnicas (ou seja, combinação de reagentes e instrumentos) utilizadas nas principais publicações são apresentadas na Tabela 40. A hemostasia primária foi menos estudada. Contudo, a contagem de plaquetas geralmente é normal ou elevada ao nascimento, atingindo os valores de adultos no período de 1 ano após aumentos transitórios. Apesar das plaquetas hiporreativas, particularmente no período neonatal, constatou-se que o tempo de sangramento e o tempo de fechamento plaquetário (PFA-100®) eram menores em recém-nascidos, sugerindo maior potencial hemostático. A normalização ocorreu antes do final do primeiro mês de vida. Em recém-nascidos, foram relatados níveis significativamente mais altos de FVW que depois diminuíram, atingindo os valores de adultos após 1 ano de vida, momento em que se observa um aumento significativo dos níveis plasmáticos nos grupos sanguíneos não O em comparação aos grupos sanguíneos O.

Conclusões

A compreensão do conceito de hemostasia do desenvolvimento, hoje universalmente aceito, é fundamental para garantir a prevenção, o diagnóstico e o tratamento ideais de doenças hemorrágicas e trombóticas em crianças. Portanto, é obrigatório que o laboratório utilize faixas de referência de parâmetros de coagulação específicas para cada idade. Parece impossível exigir que cada laboratório estabeleça seus próprios intervalos de referência para cada parâmetro de coagulação em suas próprias condições técnicas, testando pelo menos 120 indivíduos saudáveis em cada faixa etária, conforme recomendado pela Diretriz EP 28-A3C do CLSI. Portanto, a melhor opção para um laboratório seria traduzir os achados da literatura em faixas de referência locais para neonatos e crianças, levando em consideração seu ambiente técnico específico. Nesse sentido, já foram disponibilizados dados de combinações de reagentes e analisadores de fabricantes atuais. No caso de novos fabricantes, estudos específicos e, de preferência, multicêntricos teriam que ser realizados para estabelecer as faixas de referência pediátricas específicas utilizando essas novas combinações de reagentes/analisadores.

Tabela 39. Parâmetros de coagulação em neonatos e crianças versus adultos: resumo dos resultados dos testes e efeito potencial na hemostasia (adaptado de Toulon et al, 2016)

Componente	Parâmetro	Período neonatal (valor médio)*	Normalização	Impacto na hemostasia
Hemostasia primária	Plaquetas FWW Tempo de fechamento plaquetário (PFA-100®)	Normais ou elevadas Elevado (153%)* Reduzido	1 A (após aumentos transitórios) 3 M 2-4 S	Hemostasia primária aumentada
Coagulação	FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, PK, HMWK FV FVIII Fibrinogênio TP TTPa	Diminuído (40-66%)* Diminuído (37-54%)* Normal ou diminuído (70%)* Normal ou aumentado (100)* Normal** Prolongado ou normal Prolongado	1 A (até 16 A para FVII) 1 A 1 A (até 16 A) 1 M 1 A 1 A 1 A (até 16 A)	Potencial de coagulação diminuído
Inibidores naturais da coagulação	Antitrombina Proteína C Proteína S	Diminuída (63%) Diminuída (35%) Diminuída (36%)*	3 M 16 A 3 M	Potencial regulatório/inibitório diminuído
Fibrinólise	Plasminogênio alfa 2 antiplasmina tPA dímero D	Diminuído (36%)* Normal ou diminuída (85%)* Aumentado Aumentado	6 M 6 M 1 S 16 A	Atividade fibrinolítica aumentada

*Em porcentagem (%) dos valores de adultos, de Andrew M, et al. (1987); **Fibrinogênio fetal pode estar presente; M: mês; S: semana; A: ano

Tabela 40. Condições técnicas (marcas de instrumentos e reagentes) utilizadas nos principais estudos que relataram valores habituais dos parâmetros de coagulação em populações pediátricas (*indica instrumentos e/ou reagentes que não estão mais disponíveis comercialmente)

Autores	Instrumentos	Reagentes
Andrew et al (1987, 1988)	ACL (Werfen)*	Vários*
Flanders et al (2005, 2006)	STA-R (Stago) BCS (Siemens)	Principalmente Stago
Monagle et al (2006, 2011)	STA Compact (Stago)	Stago
Apple et al (2012)	BCS (Siemens) CA-1500 (Sysmex)	Siemens
Attard et al (2013)	Leitor de microplacas	Stago
Toulon et al (2016)	ACL TOP 500/700 (Werfen)	Siemens

Referências

- Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4): 341-356.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70(1): 165-172.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72(5): 1651-1657.
- Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80(8): 1998-2005.
- Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost* 2012; 10(11): 2254-2263.
- Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: Age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost* 2013; 11(10): 1850-1854.
- Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem* 2005; 51(9): 1738-1742.
- Flanders MM, Phansalkar AR, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders. *J Pediatr* 2006; 149(2): 275-277.
- Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, Ceriotti F, Garg U, Horn P, Pasce A, Sine HE, Zakowski J. CLSI Document EP28-A3C. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA. 2010; Vol.28, n°30.
- Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P; Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmental hemostasis: Recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost* 2012; 10(2): 298-300.
- Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(8): 816-820.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95(2): 362-372.
- Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16(6): 294-300.
- Roschitz B1, Sudi K, Köstenberger M, Muntean W. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: Role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. *Acta Paediatr* 2001; 90(6): 664-670.
- Toulon P. Developmental hemostasis: Laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol* 2016; 38 Suppl 1: 66-77.
- Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N. Age dependency for coagulation parameters in pediatric populations. Results of a multicenter study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016(1); 116: 9-16.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119(2): 295-309.