

Trombose Venosa Profunda. Profilaxia

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi, Amit Nussbacher, Sofia Lagudis, José Augusto Marcondes Souza
São Paulo, SP

A profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) é muito importante porque é a principal causa da embolia pulmonar (EP). Na maioria das vezes, a TVP é assintomática e sua primeira manifestação clínica pode ser o tromboembolismo pulmonar (TEP), por vezes fatal. Apesar da comprovada eficácia da profilaxia, quanto à prevenção do TEP, esta ainda tem sido pouco utilizada, mesmo em hospitais do primeiro mundo. Goldhaber e col¹ estimaram que somente 30% dos pacientes hospitalizados e de risco para TVP recebiam profilaxia adequada no *Brigham and Women's Hospital*, de Boston (EUA).

Nos Estados Unidos, a TVP é responsável por 300.000 a 600.000 internações/ano, sendo que o TEP causa ou contribui para a morte em 12% dos pacientes hospitalizados. Dados pouco conhecidos em nosso meio².

Os métodos de profilaxia, farmacológicos ou não-farmacológicos, devem ser individualizados e aplicados, conforme o grau de risco para TVP. Mesmo após a alta hospitalar, deve ser mantida entre os que ainda apresentam algum risco de TVP.

Localização dos trombos

Os trombos são compostos por fibrina e elementos figurados do sangue e podem se formar no sistema arterial, venoso, coração e na microcirculação. Os arteriais formam-se num sistema de alta pressão e fluxo e compõem-se, principalmente, de plaquetas e fibrina. Os venosos formam-se em áreas de estase, são ricos em hemácias, fibrina e pobres em plaquetas.

A análise do trombo demonstra linhas claras (camadas de plaquetas e fibrina), interpostas com linhas escuras (camadas de eritrócitos), denominadas de estrias de Zahn³.

A ativação da cascata da coagulação é o mecanismo principal da patogênese da TVP, sendo a ativação plaquetária menos importante, justificando a ação mais benéfica dos anticoagulantes, tanto na profilaxia quanto no tratamento, mais do que os antiagregantes plaquetários. O plano valvar do sistema venoso profundo dos membros inferiores é o local onde geralmente inicia a sua formação. A extensão do trombo ocorre na direção do fluxo sanguíneo pela deposição de sucessivas camadas, entretanto, os seus segmen-

tos flutuantes proximais podem se fragmentar com risco de embolização para os pulmões.

A maioria dos trombos dos membros inferiores localiza-se nos vasos distais (abaixo da veia poplítea), porém, podem se propagar para os segmentos proximais (veia poplítea, femoral, íliaca, cava). Os principais sinais e sintomas da TVP são: 1) os inflamatórios da parede do vaso (dor à palpação e dorsiflexão do pé - sinal de Homans, dor à compressão da panturrilha pelo esfigmomanômetro - sinal de Lowenberg); 2) edema pela estase venosa e 3) os embólicos pela fragmentação do trombo.

O termo flegmasia *alba dolens* refere-se a palidez e edema do membro causada pela associação da trombose venosa ileofemoral e espasmo arterial. O edema pode aumentar de intensidade e placas azuladas surgem na pele. Flegmasia *cerulea dolens* é aplicada ao caso raro de marcado edema e cianose do membro inferior devido a trombose ileofemoral. A cianose é secundária a severidade da oclusão venosa, envolvendo, geralmente, os vasos da coxa, veia safena e comunicantes. O edema pode ser de tal intensidade que impede o fluxo arterial e causa isquemia. A apresentação é dramática, com dor, cianose, edema e petéquias hemorrágicas, com elevada morbidade e mortalidade⁴.

O diagnóstico diferencial da TVP inclui, por exemplo, dor de origem músculo-esquelética, cisto inflamatório poplíteo (cisto de Baker), afecções linfáticas e tromboflebite. Trombos isolados das panturrilhas são geralmente assinto-

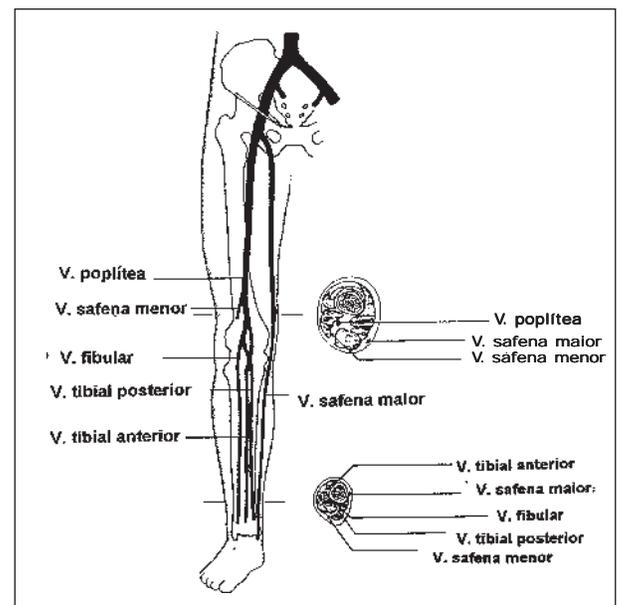


Fig. 1 - Sistema venoso profundo.

máticos. Se não tratados, 20 a 30% podem se estender para os vasos mais proximais, com risco de TEP (fig. 1).

A principal fonte embolígena são os vasos venosos profundos da coxa, pelvis e poplíteo (vasos do sistema cava inferior), seguida da câmara cardíaca direita e vasos oriundos da veia cava superior (fig. 2).

História natural

As duas principais complicações da TVP são a EP e a síndrome pós-TVP, cuja maior seqüela é a hipertensão venosa, secundária à obstrução venosa residual e insuficiência valvar. Esta, geralmente, decorre da lise ou recanalização incompleta do trombo e se desenvolve ao longo de vários meses e pode se desenvolver mesmo em segmentos venosos não diretamente envolvidos no processo trombótico, sugerindo que o mecanismo pela qual a insuficiência valvar ocorre pós-TVP, não é consequência apenas do efeito físico do trombo sobre a valva.

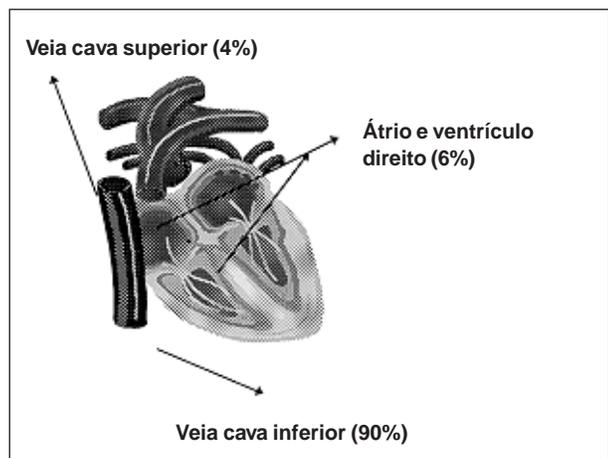


Fig. 2 - Principais fontes embolígenas no TEP.

A incidência da insuficiência valvar é muito reduzida naqueles indivíduos que apresentam lise precoce do trombo, o que contribui para preservar a função valvar, do contrário, a persistência da obstrução aumenta sua gravidade.

Outra complicação da TVP é o TEP, responsável por elevado número de óbitos².

Se a restauração da circulação pulmonar for parcial, haverá risco de evolução para hipertensão pulmonar (HP) crônica, cuja sobrevida será reservada em 10 anos. O uso de trombolíticos no TEP poderá promover a lise do trombo e restabelecer a circulação pulmonar com conseqüente redução da HP e melhora da função do ventrículo direito. Além disso, a sua ação sobre os trombos venosos profundos poderá também reduzir os riscos da síndrome pós-TVP⁵⁻⁷.

Fatores de risco

Dentre os fatores de risco, já citados, quando associados, podem ter efeito sinérgico com aumento de risco para TVP. Em unidades de terapia intensiva, por exemplo, a associação de politrauma, cirurgia de grande porte e lesão vascular é de alto risco para TVP e evolução para TEP. A classificação do risco conforme os fatores predisponentes^{8,9} estão na tabela I.

Profilaxia

Todo paciente de risco para TVP e TEP deve receber alguma forma de profilaxia, que pode ser feita através de medidas farmacológicas, não farmacológicas ou associação de ambas¹⁰⁻¹⁶.

Profilaxia não farmacológica

Meias elásticas - As meias de compressão gradual,

Tabela I - Fatores predisponentes e risco TVP e TEP*			
	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Cirurgia geral	Idade <40 anos Duração <60min	Idade >40 anos Duração >60min	Idade >40 anos duração <60min + fator de risco adicional (TVP ou TEP prévio, tumor extenso)
Cirurgia ortopédica	-	-	Artroplastia joelho ou quadril
Trauma	-	-	Lesões extensas partes moles, fraturas osso longo ou múltiplas, politrauma
Condição clínica	Gravidez	IAM, ICC, DPOC, DM descompensado, AVCI, puerpério, antecedente de TVP/TEP	Acidente vascular cerebral, paralisia dos membros
% de evento tromboembólico (sem profilaxia)			
TVP distal	2	10-40	40-80
TVP proximal	0,4	2-8	10-20
TEP sintomático	0,2	1-8	5-10
TEP fatal	0,002	0,1-0,4	1-5
IAM- infarto agudo do miocárdio; ICC- insuficiência cardíaca congestiva; DPOC- doença pulmonar obstrutiva crônica; DM- diabetes mellitus, AVCI- acidente vascular cerebral isquêmico; * o risco está aumentado quando associado: idade mais elevada, obesidade, repouso no leito prolongado, varizes, uso de estrógeno.			

18mmHg nos tornozelos, 14mmHg nas panturrilhas, 8mmHg no joelho e 10mmHg na porção distal da coxa e 8mmHg na proximal produz aumento de 36% na velocidade de fluxo da veia femoral. Quando a compressão é uniforme de 11mmHg, este aumento é de apenas 10%. Entre os pacientes de baixo risco, reduz a freqüência de TVP em mais de 50% se comparado com aqueles sem profilaxia. Seu uso precoce associado a deambulação e a movimentação dos membros inferiores é a primeira medida profilática a ser adotada entre os pacientes hospitalizados.

Compressão pneumática intermitente - A compressão do membro inferior pela insuflação seqüencial *decuffs*: 35, 30 e 20mmHg, respectivamente, no tornozelo, joelho e coxa aumentam em 240% a velocidade de fluxo na veia femoral. Quando somente uma câmara é utilizada, no tornozelo, com pressão de 35mmHg por 12s, este aumento é de 180%. O tempo de clareamento do contraste da venografia é oito vezes menor quando comparado ao de compressão seqüencial. Há evidências que esta modalidade de profilaxia aumenta a atividade fibrinolítica endógena.

Filtro de veia cava inferior - Indicado em situações especiais, por exemplo, naqueles com contra-indicação para profilaxia farmacológica e com alto risco de TEP. O portador de fratura ortopédica com fenômeno tromboembólico recente e necessidade de tratamento cirúrgico, pode se beneficiar do mesmo. É medida eficaz na prevenção do TEP e não atua sobre a cascata da coagulação. Migração do filtro, estase venosa crônica e TEP através de vasos colaterais, são algumas das complicações. Filtro temporário (duração de até 14 dias) com sua retirada após comprovação de ausência de trombo é outra opção profilática.

Profilaxia farmacológica

Heparina não fracionada (HNF) (Liquemine^R, Heparina^R) - Descoberta em 1916, a heparina é um polissacáride natural, extraído da mucosa intestinal de porco. Tem peso molecular (PM) de 3.000 a 30.000 daltons (PM médio de 15.000 daltons). Seu efeito anticoagulante baseia-se no fato de interagir com a antitrombina III, promovendo alteração na sua conformação estrutural, o qual acelera sua capacidade em inativar várias enzimas da cascata da coagulação: fator XIIa, fator XIa, fator IXa, fator Xa e fator IIa (trombina) (fig. 3). Destes, a trombina e o fator Xa são os mais sensíveis à inibição. Somente um terço da heparina infundida por via endovenosa liga-se à antitrombina III (ATIII), promovendo seu efeito anticoagulante. O restante liga-se a ao fator von Willebrand, células endoteliais, macrófagos. É clareada através de receptores situados no endotélio e macrófagos, onde é internalizada e despolimerizada e, também, pelos rins. Na profilaxia utilizam-se doses de 5.000 a 7.500UI de heparinato de cálcio ou de sódio cada 8 a 12h, via SC.

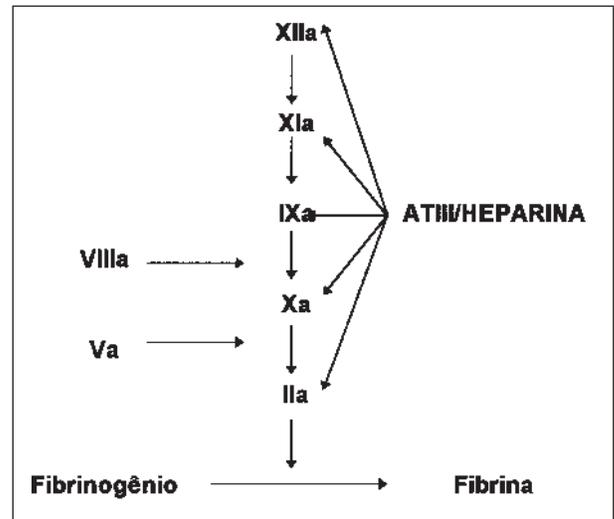


Fig. 3 - O complexo heparina/ATIII inativa os fatores da coagulação XIIa, XIa, IXa, Xa e trombina (IIa). Trombina e fator Xa são os mais sensíveis aos seus efeitos.

Heparina de baixo peso molecular (HBPM) (nadroparina - Fraxiparine^R; Enoxaparina - Clexane^R) - É obtida através da despolimerização da heparina com produção de fragmentos de PM entre 4.000 e 6.000 daltons. Tem maior capacidade em inibir o fator Xa e menor afinidade por proteínas plasmáticas, vasculares, células endoteliais, macrófagos e plaquetas, conferindo maior biodisponibilidade e meia-vida plasmática e redução dos efeitos colaterais relacionados a plaquetopenia e risco de sangramento. Para os pacientes de **risco moderado** recomenda-se: 1) enoxaparina SC 20mg (2.000UI anti-Xa) 2h antes da cirurgia e mantido por sete a 10 dias (ou enquanto persistir o risco) ou nadroparina 0,3ml SC (7.500UI anti-Xa), nos mesmos intervalos de tempo. Para os de **alto risco**: enoxaparina 40mg SC 12h antes da cirurgia e mantido por sete a 10 dias ou nadroparina 0,6mL SC, nos mesmos intervalos.

Dextran 40 - reduz a adesividade e a agregação plaquetária. Utilizar doses de 500mL EV durante seis a 24h e mantido por alguns dias. Pode causar insuficiência cardíaca pelo efeito da expansão plasmática, anafilaxia (1:40.000) e insuficiência renal). Útil naqueles com risco de sangramento pela heparina.

Nas obstruções de cateteres venosos, pode ser utilizado o fibrinolítico uroquinase (Abbokinase open-cath^R), na dose de 5.000UI, injetados dentro do cateter. Aspirar após 30min e repetir a dose caso não tenha ocorrido sucesso.

As medidas farmacológicas e não farmacológicas da TVP conforme o risco estão na tabela II.

Na gravidez a profilaxia deve ser feita com HNF ou com a HBPM, pois não atravessam a placenta e não são teratogênicos¹⁷. No trauma medular, a incidência de TVP é maior nas duas primeiras semanas seguintes ao mesmo e mais raro após o 3º mês. Recomenda-se o uso profilático da

Tabela II - Profilaxia da trombose venosa profunda: medidas farmacológicas e não farmacológicas

Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Não farmacológica	Enoxaparina 20mg SC ou Nadroparina 0,3mL SC 2h antes da cirurgia seguida de aplicação diária enquanto persistir o risco. Heparina 5.000UI SC (2x/dia) associado ou não a medidas não farmacológicas.	Enoxaparina 40mg SC ou Nadroparina 0,6mL SC 12h antes da cirurgia seguida de aplicação diária enquanto persistir o risco. Heparina 5.000UI SC (3x/dia) associado ou não a medidas não farmacológicas.

HBPM por pelo menos três meses ou HNF associada a medidas não farmacológicas¹⁸. Naqueles submetidos a neurocirurgia intracraniana, a profilaxia não farmacológica tem sido recomendada, embora a sua associação com a HNF tem sido sugerida¹⁹.

Nos portadores de cateteres venosos centrais, a prevenção da trombose da veia subclávia e axilar deve ser feita com warfarin na dose de 1mg/dia.

Nos pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e que não recebem profilaxia para TVP, cerca de 4% apresentam TEP²⁰. Em um estudo utilizando

a ultra-sonografia dos membros inferiores para a detecção de TVP em pacientes submetidos a revascularização miocárdica e que não eram portadores de doença vascular periférica, constataram que 20% dos casos apresentaram TVP apesar da profilaxia com medidas não farmacológicas (meias elásticas e/ou compressão pneumática). O TEP ocorreu em 0,6% dos casos, sendo um fatal²¹. O uso da HBPM nesses casos tem sido motivo de controvérsia devido ao risco de sangramento, principalmente no período mais imediato do pós-operatório²².

Referências

- Goldhaber SZ - Practical aspects of venous thromboembolism prevention. An overview. *Cardiovasc Res* 1994; 10: 34-43.
- Alpert JS, Dalen J - Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 417-46.
- Morpurgo M, Schmid C - The spectrum of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 18S-20S.
- Stephen J, Feied C - Venous thrombosis. *Postgrad Med* 1995; 97: 36-47.
- Baruzzi ACA, Knobel E, Cirenza C et al - Repercussões da terapia trombolítica no tromboembolismo pulmonar agudo. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 515-20.
- Wolfe MW, Skibo I, Goldhaber SZ - Pulmonary embolic disease: Diagnosis, pathophysiologic aspects and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 587-633.
- Camerota AJ - Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis. In: Camerota AJ - *Thrombolytic Therapy for Peripheral Vascular Disease*. Philadelphia: JB Lippincott, 1995; 175.
- Weinmann EE, Salzman E - Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-40.
- Salzman EW, Hirsh J - Prevention of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ - *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3ª ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994; 1332.
- Clagett GP, Anderson Jr FA, Heit J et al - Prevention of venous thrombosis. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108: 312S-34S.
- Hirsh J, Fuster V - Guide to anticoagulant therapy. *Circulation* 1994; 89: 1449-79.
- Kakkar V, Cohen A, Edmonson R et al - Low molecular weight vs standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
- Geerts W, Code K, Jay RM et al - A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
- Baker WF - Outcome analysis for treatment in 100 patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Tromb Hemost* 1995; 1: 39-47.
- Spiro TE, Johnson GJ, Christie M et al - Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Ann Intern Med* 1994; 121: 81-9.
- Knudson M, Lewis FR, Clinton A et al - Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994; 32: 2-11.
- Ginsberg JS, Hirsh J - Use of antithrombotic agents during pregnancy. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108: 305S-11S.
- Freen D, Hull RD, Mammen EF et al - Deep vein thrombosis in spinal cord injury. Summary and recommendations. *Chest* 1994; 102: 633S-5S.
- Frim DM, Barker FG, Poletti CS et al - Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1992; 30: 830-3.
- Josa M, Siouffi SY, Silverman AB et al - Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 990-6.
- Goldhaber SZ, Hirsh D, MacDougall C et al - Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Med* 1995; 76: 993-6.
- Reis SE, Polak JP, Hirsh DR et al - Frequency of deep venous thrombosis in asymptomatic patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 1991; 122: 478-82.