

EDITORES

**Marcelo Calil Burihan**  
**Walter Campos Júnior**

# Consenso e Atualização na Profilaxia e no Tratamento do Tromboembolismo Venoso

C767

Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso/  
Marcelo Calil Burihan... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2019.  
56 p.; 21 cm.

Inclui índice  
ISBN 9788527736114

1. Sangue - Distúrbios da coagulação. 2. Doenças hemorrágicas. 3.  
Tromboembolismo. I. Burihan, Marcelo Calil.

19-61425

CDD: 616.157

CDU: 616-005.6

---

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária CRB-7/6439

18/11/2019 22/11/2019



**Edição executiva:** Juliana Affonso **Comercial:** Gisleine Gregório  
**Criação:** Iuri Prando Augusto **Jornalismo:** Denise Lanzoni  
**Contatos:** [vendascorporativas@grupogen.com.br](mailto:vendascorporativas@grupogen.com.br)  
**São Paulo** - (11) 5080.0770 **Rio de Janeiro** - (21) 3543.0770

É proibida a duplicação ou reprodução desta publicação, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet e outros), sem permissão expressa da editora. Todo o desenvolvimento, fotos e imagens utilizadas nesta publicação são de responsabilidade dos seus autores, não refletindo necessariamente a posição da editora nem do laboratório, que apenas patrocina sua distribuição à classe médica. Esta publicação contém publicidade de medicamentos sujeitos a prescrição, sendo destinada exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever, nos termos da Resolução RDC Anvisa nº 96/2008. 2019 © Desenvolvido por EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. Todos os direitos reservados.

# Consenso e Atualização na Profilaxia e no Tratamento do Tromboembolismo Venoso

## **DRA. CARLA APARECIDA FACCIO BOSNARDO | CRM-SP 82.466**

Mestrado e doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare (SBACV). Especialista em Angiologia e Cirurgia Vasculare pela SBACV. Médica contratada pelo Hospital das Clínicas da Unicamp, disciplina de Moléstias Vasculares.

## **DR. MARCONE LIMA SOBREIRA | CRM-SP 90.436**

Professor-assistente e doutor da disciplina Cirurgia Vasculare e Endovascular na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp). Diretor do Laboratório Vasculare Não Invasivo. Divisão de Cirurgia Vasculare e Endovascular. Departamento de Cirurgia e Ortopedia. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp).

## **DR. MARCELO CALIL BURIHAN | CRM-SP 73.033**

Professor de Anatomia Descritiva e Topográfica da Faculdade de Medicina Santa Marcelina (FASM). Professor de Cirurgia Vasculare da FASM. Coordenador do Módulo Cirúrgico da FASM. Preceptor da Residência Médica de Cirurgia Vasculare do Hospital Santa Marcelina. Presidente da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare – Regional São Paulo (SBACVSP), 2018-2019.

## **DR. IVAN BENADUCE CASELLA | CRM-SP 84.230**

Professor colaborador da disciplina de Cirurgia Vasculare e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Ciências pela FMUSP.

## **DR. ADILSON FERRAZ PASCHOA | CRM-SP 42.525**

Corresponsável pelo Serviço de Cirurgia Vasculare Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare (SBACV). Membro da International Society on Thrombosis and Haemostasis. Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## **DRA. MARIA FERNANDA CASSINO PORTUGAL | CRM-SP 187.206**

Ex-estagiária do Serviço de Cirurgia Vasculare Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista.

## **DR. ANTONIO EDUARDO ZERATI | CRM-SP 87.065**

Professor livre-docente da disciplina de Cirurgia Vasculare e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Equipe de Cirurgia Vasculare e Endovascular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Sócio Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare (SBACV).

## **DR. GLAUCO FERNANDES SAES | CRM-SP 91.230**

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-assistente da Equipe de Cirurgia Vasculare e Endovascular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Sócio efetivo da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare (SBACV).

## **DR. GUILHERME YAZBEK | CRM-SP 76.042**

Doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Departamento de Cirurgia Vasculare e Endovascular do A.C. Camargo Cancer Center.

## **DR. BRUNO SORIANO PIGNATARO | CRM-SP 112.008**

Especialista em Cirurgia Vasculare pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Cirurgião Vasculare no Hospital A.C. Camargo Cancer Center. Chefe do Setor de Cirurgia Vasculare do Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo.

**DR. FÁBIO J. B. SOTELO | CRM-SP 99.384**

Cirurgião Vascular com títulos pelo Ministério da Educação/Associação Médica Brasileira (MEC/AMB). Doutorando pela Universidade Federal de São Paulo ((UNIFESP). Coordenador da disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Universidade Nove de Julho. Diretor do Departamento de Cirurgia do Hospital Ipiranga UGA-II São Paulo. Coordenador do Programa de Residência Médica em Cirurgia Vascular do Hospital Ipiranga UGA-II São Paulo. Vice-diretor Científico da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular – Regional São Paulo (SBACVSP). Vice-presidente do COREME do Hospital Ipiranga UGA-II São Paulo. Membro Internacional da Society for Vascular Surgery (SVS). Revisor Convidado da Revista Einstein e Clinics. Diretor da Clínica Sotelo São Paulo.

**DR. LUCAS DE A. PORTELA | CRM-SP 116.396**

Título de especialista em Cirurgia Vascular pela Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular/Associação Médica Brasileira (SBACV/AMB). Título de especialista em Cirurgia Geral pelo CREMESP Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas. Membro Titular da SBACV. Preceptor da Residência Médica de Cirurgia Vascular do Hospital Ipiranga – São Paulo. Professor da disciplina de Técnica Cirúrgica da Universidade de Mogi das Cruzes. Professor da disciplina de Cirurgia Vascular da Uninove.

**DRA. ANNA KARINA SARPE | CRM-SP 144.894**

Cirurgiã Vascular pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE). Título de especialista em Cirurgia Vascular e Ecografia Vascular com Doppler pela Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV) – Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) – Associação Médica Brasileira (AMB). Médica-assistente do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Ipiranga – São Paulo. Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**DR. FABIO HENRIQUE ROSSI | CRM-SP 77.308**

Cirurgião Vascular e Endovascular pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC-SP). Preceptor do Programa de Residência Médica em Cirurgia Vascular e Endovascular (SBACV-MEC) do IDPC-SP. Doutorado e pós-doutorado pelo IDPC-SP.

**DR. FRANCISCO JOSÉ OSSE | CRM-SP 59.944**

Especialista em Cirurgia Vascular e Endovascular pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

**DR. THIAGO OSAWA RODRIGUES | CRM-SP 135.223**

Especialista em Cirurgia Vascular e em Angiorradiologia e Cirurgia Endovascular pela Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular/Associação Médica Brasileira (SBACV/AMB).

**DR. NILO MITSURU IZUKAWA | CRM-SP 41.501**

Especialista em Cirurgia Vascular Periférica pela Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela USP. Chefe da Seção Médica de Cirurgia Vascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC-SP). Médico do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Edmundo Vasconcelos.

**DR. ANTÔNIO MASSAMITSU KAMBARA | CRM-SP 25.966**

Especialista em Diagnóstico por Imagem pela Associação Brasileira e Colégio Brasileiro de Radiologia por Imagem. Doutor em Radiologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Responsável pela Seção Médica de Radiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC-SP).

**DRA. MARINA VIEIRA BALLA ROCHA | CRM-SP 186.727**

Ex-estagiária do Serviço de Cirurgia Vascular Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista.

**DR. BONNO VAN BELLEN | CRM-SP 14.563**

Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

# Editorial

Tendo como princípio a Educação Continuada de nossos sócios, a Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascul ar – Regional São Paulo (SBACVSP) traz esta obra de atualização sobre a profilaxia e o tratamento do tromboembolismo venoso (TEV).

Diversos estudos apresentados recentemente são comentados neste livro, buscando dirimir dúvidas e trazer novos conceitos em relação à profilaxia e ao tratamento do TEV.

Agradecemos a todos os autores dos diversos capítulos que se dedicaram à pesquisa e à elaboração desta obra.

Também foi fundamental a ajuda do Laboratório Bayer nesta parceria.

Queremos ainda agradecer à produção Editorial do Grupo GEN | Grupo Editorial Nacional que contribuiu para a produção desta edição.

Que este livro possa ajudar aos colegas que buscam a melhoria de seu conhecimento.

Boa leitura e vamos em frente!

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE  
CIRURGIA VASCULAR – REGIONAL SÃO PAULO.**

**DR. MARCELO CALIL BURIHAN**

**DR. WALTER CAMPOS JÚNIOR**

# Sumário

BASES DA PROFILAXIA MECÂNICA E FARMACOLÓGICA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	7
<i>Dra. Carla Aparecida Faccio Bosnardo</i>	
PROFILAXIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES CLÍNICOS HOSPITALIZADOS.....	10
• <i>Dr. Marcene Lima Sobreira</i>	
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES CIRÚRGICOS.....	14
• <i>Dr. Marcelo Calil Burihan</i>	
PROFILAXIA FARMACOLÓGICA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES ESPECIAIS.....	18
• <i>Dr. Ivan Benaduce Casella</i>	
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES OBSTÉTRICAS.....	21
• <i>Dr. Adilson Ferraz Paschoa</i> • <i>Dra. Maria Fernanda Cassino Portugal</i>	
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NO PACIENTE COM CÂNCER.....	25
• <i>Dr. Antonio Eduardo Zerati</i> • <i>Dr. Glauco Fernandes Saes</i>	
PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	29
• <i>Dr. Guilherme Yazbek</i> • <i>Dr. Bruno Soriano Pignataro</i>	
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.....	32
• <i>Dr. Fábio J. B. Sotelo</i> • <i>Dr. Lucas De A. Portela</i> • <i>Dra. Anna Karina Sarpe</i>	
TRATAMENTO INVASIVO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.....	38
• <i>Dr. Fabio Henrique Rossi</i> • <i>Dr. Francisco José Osse</i> • <i>Dr. Thiago Osawa Rodrigues</i> • <i>Dr. Nilo Mitsuru Izukawa</i> • <i>Dr. Antônio Massamitsu Kambara</i>	
TROMBOEMBOLISMO VENOSO E CÂNCER.....	46
• <i>Dr. Bruno Soriano Pignataro</i> • <i>Dr. Guilherme Yazbek</i>	
TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES OBSTÉTRICAS.....	49
• <i>Dr. Adilson Ferraz Paschoa</i> • <i>Dra. Marina Vieira Balla Rocha</i>	
EXTENSÃO DO TRATAMENTO PARA PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.....	52
<i>Dr. Bonno Van Bellen</i>	



4. Elevação dos membros inferiores.
5. Meias e/ou bandagens elásticas e compressão extrínseca melhoram a dinâmica do fluxo.
6. Exercícios respiratórios de inspiração máxima sustentada, com o auxílio de espirômetros.
7. Filtro de veia cava temporário é indicado em pré-operatório de pacientes nos quais o uso da terapia profilática anticoagulante não possa ser feito. É possível mantê-lo por até 14 dias, sendo retirado após esse período, na ausência de trombos.

## Profilaxia medicamentosa

### *Heparina não fracionada*

Polissacarídeo natural. Seu efeito anticoagulante dá-se por meio da interação com a antitrombina III, mudando sua conformação natural e acelerando a inativação dos fatores XIIa, XIa, Xa e IIa. Os dois últimos são os mais afetados.

Apenas um terço da dose liga-se à antitrombina III, promovendo ação anticoagulante. Sua eliminação é renal; não precisa de ajuste na dose.

A dose recomendada é de 5.000 UI, por via subcutânea, duas a três vezes ao dia.

### *Heparina de baixo peso molecular*

Obtida por meio da degradação da heparina normal. São aproveitadas moléculas com peso molecular entre 4.000 e 6.000 dáltons. Apresenta maior afinidade com o fator Xa, melhor biodisponibilidade, maior tempo de meia-vida e menor risco de eventos adversos. A dose recomendada para pacientes de baixo risco é de 20 mg por dia, por via subcutânea; para os de risco elevado a dose diária é de 40 mg, também por via subcutânea.

### *Dalteparina*

É um agente antifator Xa. Sua posologia na profilaxia do TEV é de 5.000 UI por via subcutânea. A dalteparina está contraindicada em casos de trombocitopenia e sangramentos ativos.

### *Nadroparina*

Trata-se de fármaco antifator Xa. A dose recomendada na profilaxia do TEV é 0,3 mL (2.850 UI), por via subcutânea. Deve ser empregada com cautela em pacientes frágeis; naqueles com insuficiência renal, as doses devem ser corrigidas pelo peso corporal e pelo *clearance* de creatinina.

### *Fondaparinux*

É um inibidor sintético do fator Xa, cuja ação é mediada pela antitrombina III. Sua administração deve ser feita por via subcutânea, na dose de 2,5 mg a cada 24 horas, com extrema cautela em pacientes frágeis. Faz-se uma ressalva em pacientes cirúrgicos: a primeira dose só deve ser administrada 6 horas após a cirurgia, pelo risco aumentado de sangramento. A associação de cumarínicos e salicílicos não é permitida.

### *Cumarínicos*

São antagonistas da vitamina K. Atuam sobre os fatores II, VII, IX e X e sobre as proteínas C e S. As doses de cumarínicos devem ser ajustadas de modo a manter a razão normalizada internacional (RNI) entre 2 e 3. São agentes altamente eficazes, mas exigem controle laboratorial. Varfarina em “minidoses” fixas de 1 mg ao dia, por via oral, mantendo a RNI em torno de 1,5, é eficaz na prevenção de TVP.

### *Dabigatrana*

Agente inibidor da trombina. A dose basal para profilaxia de TEV é de 220 mg ao dia, por via oral. Excetuam-se pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, nos quais a dose deve ser corrigida para 150 mg, uma vez ao dia.



## Rivaroxabana

Atua como inibidor do fator Xa. A dose profilática recomendada é de 10 mg, uma vez ao dia, por via oral. Contraindica-se para gestantes, lactantes e pacientes com insuficiência hepática e renal terminal.

## Apixabana

Agente inibidor do fator Xa. Na profilaxia de TEV, administra-se uma dose de 2,5 mg, por via oral, a cada 12 horas.

## Dextrana 40

Polissacarídeo sintético de baixo peso molecular, usado como expansor plasmático. Tem como propriedade reduzir a antiagregação plaquetária e a polimerização da fibrina. A dose recomendada é de 500 mL, por via intravenosa, em 24 horas. Apresenta riscos quanto a anafilaxia e insuficiências cardíaca e renal, mas é útil em pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina.

## Contraindicações à profilaxia medicamentosa

Situações de coagulopatia com sangramento, hipersensibilidade ao medicamento escolhido, punções epidurais em menos de 12 horas, acidente vascular hemorrágico, insuficiência renal terminal e doenças clínicas descontroladas, como a hipertensão, contraindicam a profilaxia medicamentosa.<sup>5,7</sup>

## Posologias individualizadas

Existem situações especiais nas quais as doses recomendadas para profilaxia não são as mesmas. Podemos incluir:

1. Pacientes obesos, com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m<sup>2</sup> – recomenda-se o uso da heparina não fracionada na dose de 5.000 UI, por via subcutânea, a cada 8 horas e/ou ajuste pelo fator Xa. A heparina de baixo peso molecular pode ser empregada na dose de 60 mg uma vez ao dia ou 40 mg a cada 12 horas, sempre por via subcutânea. Quanto aos novos anticoagulantes, a dose recomendada é a mesma apresentada anteriormente para pacientes eutróficos.
2. Pacientes desnutridos – as doses devem ser calculadas com base no peso corporal. Pode haver contra-indicação ao uso.
3. Gestantes – apenas heparinas devem ser empregadas. Os anticoagulantes são contraindicados.
4. Insuficiência renal crônica – redução da dose em pacientes com *clearance* de creatinina de até 30 mL/min. A profilaxia está contraindicada naqueles com *clearance* abaixo de 10 mL/min.
5. Doenças hepáticas – em caso de risco de sangramento, deve-se empreender reavaliação criteriosa para indicação de profilaxia medicamentosa.
6. Pacientes idosos e frágeis – os novos anticoagulantes apresentam menor risco de sangramento.<sup>4,8</sup>

## Referências bibliográficas

1. Okuhara A, Navarro TP, Procópio JR, Leite JO. Incidência de trombose venosa profunda e estratificação dos grupos de risco em serviço de cirurgia vascular de hospital universitário. *J Vasc Bras.* 2015 Abr.-Jun.; 14(2):139-44.
2. Vaz PS, Duarte L, Paulino A. Risco e profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes cirúrgicos. *Rev Port Cir.* 2012; 23:23-32.
3. Machado NLB, Leite TL, Pitta GBB. Frequência da profilaxia mecânica para trombose venosa profunda em pacientes internados em uma unidade de emergência de Macéió. *J Vasc Bras.* 2008; 7(4).
4. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(Supl.1):S1-S68.
5. Farhat FCLG, Gregório HCT, Carvalho RDP. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital geral. *J Vasc Bras.* 2018 Jul.-Set.; 17(3):184-92.
6. Moulim JL, Marconi LS, Malgor RD et al. Estudo comparativo entre protocolos para profilaxia da trombose venosa profunda: uma nova proposta. *Rev Bras Cir Plást.* 2010; 25(3):415-22.
7. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L et al. Validação externa do modelo de avaliação de risco do Registro Internacional de Prevenção Médica sobre Tromboembolismo Venoso (IMPROVE) para pacientes médicos em um sistema de saúde terciário. *J Am Heart Assoc.* 2014 dez; 3(6):e001152.
8. Julián J, Romero A, Amaya RMR, Naranjo Junoy F. Uso de tromboprofilaxias em pacientes con patología médica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(5):375-82.



Os pacientes devem ser incluídos para categorização de risco de TEV e tromboprofilaxia se tiverem mais de 40 anos de idade, com pelo menos um fator de risco e que estejam com mobilidade reduzida (metade do dia sentados ou deitados à beira do leito, excluindo o período do sono) há 3 dias, no mínimo.<sup>8,9</sup>

Uma das ferramentas mais difundidas para categorização de risco de TEV em pacientes clínicos (e recomendado pelas diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>9</sup> é o escore de Pádua.<sup>9</sup> Com essa ferramenta (Tabela 1), os pacientes são graduados em: alto risco de TEV (11%), se escore > 4; ou baixo risco (0,3%), se escore < 4.

**TABELA 1** ■ Fatores de risco para tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados, segundo o escore de Pádua.

Neoplasia em atividade	3
TVP ou EP progressas	3
Mobilidade reduzida	3
Trombofilia conhecida	3
Traumatismo e/ou cirurgia < 30 dias	2
Idade > 70 anos	1
ICC ou insuficiência respiratória	1
IAM ou AVCi	1
Infecção ou distúrbio reumatológico	1
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	1
Sob tratamento hormonal	1

TVP: trombose venosa profunda; EP: embolia pulmonar; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: adaptada Barbar S et al., 2010.<sup>9</sup>

Ao se identificar o perfil de gravidade do paciente clínico (alto risco ou baixo risco), a opção de tromboprofilaxia deve ser pautada, também, no risco de sangramento e/ou na presença de sangramento ativo. Na vigência de uma dessas situações, deve-se optar pelo método de profilaxia mecânica (compressão pneumática intermitente – CPI). Ao cessar o risco hemorrágico e/ou o episódio de sangramento, convém trocar o método mecânico pelo químico. Destaca-se que, para que a CPI tenha sua melhor eficácia, o dispositivo deve permanecer ligado durante, pelo menos, 18 horas/dia.

Ainda, deve-se lembrar de que a tromboprofilaxia, no caso de pacientes clínicos hospitalizados, não deve se estender para além do período de internação. Isso porque há uma recomendação contrária a essa extensão por parte do ACCP.<sup>9</sup>

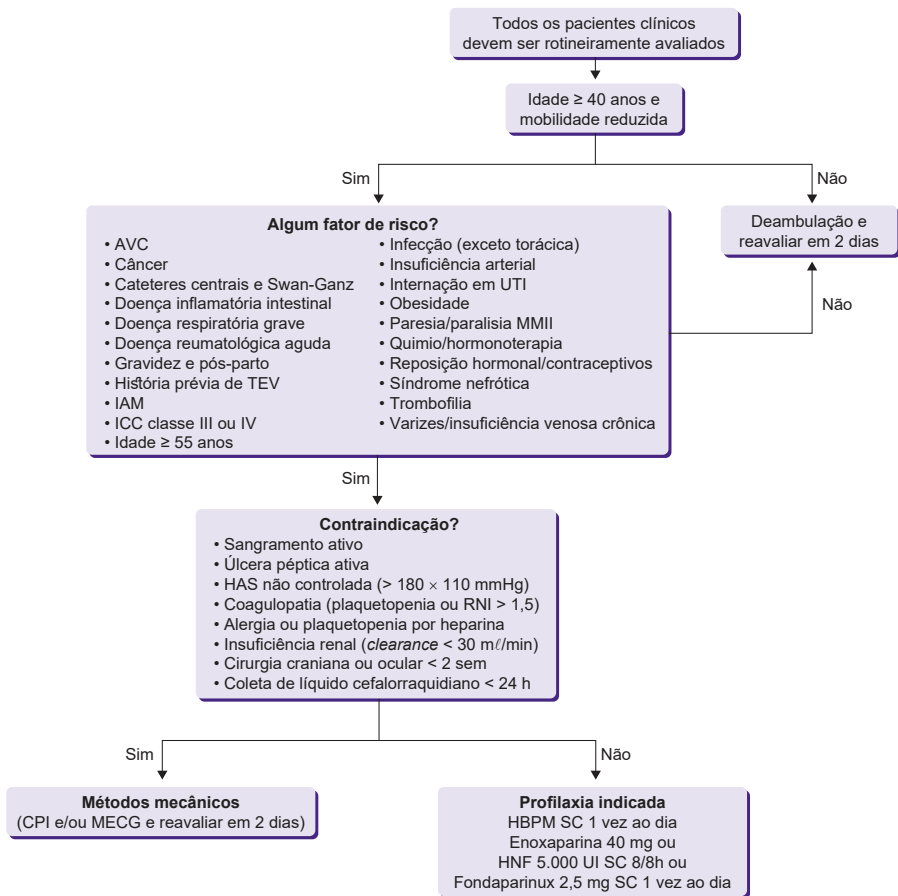
## Opções de profilaxia

### Pacientes de baixo risco

- Estimular a deambulação precoce. Não se deve utilizar tromboprofilaxia química.

### Pacientes de alto risco

- Enoxaparina 40 mg por via subcutânea (SC), uma vez ao dia  
OU
- Heparina não fracionada, 5.000 unidades internacionais (UI) de 8 em 8 horas. Em situações de risco, como insuficiência renal, essa dose pode ser reduzida e administrada de 12 em 12 horas, embora não haja evidência científica para essa conduta  
OU
- Fondaparinux 2,5 mg SC, uma vez ao dia.



**FIGURA 1** ■ Orientação para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados.

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; UTI: unidade de terapia intensiva; MMII: membros inferiores; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RNI: razão normalizada internacional; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; SC: via subcutânea; CPI: compressão pneumática intermitente; MECG: meia elástica de compressão graduada.

Fonte: adaptada de AMB e CFM, 2005.<sup>10</sup>

Caso haja **risco alto de sangramento**, a profilaxia pode ser realizada por meio de métodos mecânicos, com meias elásticas de compressão graduada ou compressão pneumática intermitente. Embora a evidência para a tomada de decisão seja fraca, é preferível.<sup>8</sup>

A associação de métodos é factível de ser utilizada, especialmente em situações de pacientes com alto risco para TEV e alto risco de sangramento. Assim, deve-se optar pela profilaxia química assim que esse risco diminuir (ou desaparecer) e se o risco de TEV persistir.

Ainda, vale destacar que, em relação aos anticoagulantes orais de ação direta disponíveis no Brasil (apixabana, dabigatрана, edoxabana e rivaroxabana), ainda não existe evidência que suporte sua indicação para profilaxia de TEV em pacientes clínicos hospitalizados.

## Situação especial de profilaxia

### Extremos de peso

A obesidade (definida quando há índice de massa corpórea [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup>) é condição clínica cada vez mais comum nas unidades de internação. Além de constituir fator de risco importante para o surgimento de eventos tromboembólicos, também se trata de condição que predispõe o paciente a risco elevado de sangramento. Entretanto, as evidências existentes ainda são pouco consistentes para definir a melhor conduta para essa população, o mesmo valendo para indivíduos muito magros (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>).

Em casos de obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>), a situação é mais crítica ainda. Uma revisão publicada recentemente<sup>11</sup> veio auxiliar a definição da dose de quimioprofilaxia nessa situação, podendo ser uma opção que ainda necessita ser confirmada por estudos mais robustos:

- IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>: enoxaparina 40 mg SC, de 12 em 12 horas.
- IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>: enoxaparina 60 mg SC, de 12 em 12 horas.

Na Figura 1, encontra-se fluxograma para orientação, com base (e adaptado) nas diretrizes para profilaxia de TEV em pacientes clínicos hospitalizados feito pela Associação Médica Brasileira e pelo Conselho Federal de Medicina. Com base nessa ferramenta, os fatores de risco são discriminados mais extensivamente; seu conteúdo, no entanto, é condizente com toda a abordagem discutida neste capítulo.

## Conclusão

Em suma, o importante é não esquecer de avaliar o paciente, graduar seu perfil de risco e indicar a melhor profilaxia para sua situação de risco. Por fim, convém sempre levar em conta o risco de sangramento e tal avaliação deve ser realizada de forma periódica durante sua internação.

## Referências bibliográficas

1. [No authors listed]. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development JAMA. 1986; 256(6):744-9.
2. Gerotziapas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. Curr Opin Pulm Med. 2004;10(5):356-65.
3. Pradoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125(1):1-7.
4. Clemens S, Leeper KV. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. Am J Med. 2007; 120(10 Suppl 2): S2-12.
5. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2012;162(11):1245-8.
6. Bahloul M, Chaari A, Kallei H et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: predictive factors, clinical manifestations and outcome. Ann Thoracic Med. 2010;5(2):97-103.
7. Kakkur KA, Cimminiello C, Goldhaber SZ et al. Low molecular weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. New Eng J Med. 2011; 365(26):2463-72.
8. Kahn SR, LIM W, Dunn As et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e195s-e226s.
9. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7.
10. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Projeto Diretrizes. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos – Parte I. 2005. Disponível em: [http://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/tromboembolismo-venoso-profilaxia-em-pacientes-clinicos-parte-i.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/tromboembolismo-venoso-profilaxia-em-pacientes-clinicos-parte-i.pdf). Acesso em: 29 out. 2019.
11. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. Ann Pharmacother. 2018 52(9):898-909.

# Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos

## ● DR. MARCELO CALIL BURIHAN | CRM-SP 73.033

Professor de Anatomia Descritiva e Topográfica da Faculdade de Medicina Santa Marcelina (FASM). Professor de Cirurgia Vascular da FASM. Coordenador do Módulo Cirúrgico da FASM. Preceptor da Residência Médica de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina. Presidente da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular – Regional São Paulo (SBACVSP), 2018-2019.

O tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa prevenível de mortalidade em pacientes hospitalizados. Aproximadamente 60 a 70% dos casos de TEV em pacientes cirúrgicos são adquiridos no hospital. De 10 a 15% dos eventos atingem pacientes ambulatoriais que não fizeram a profilaxia correta quando internados.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

Todo ano ocorrem em torno de 10 milhões de casos de TEV no mundo, sendo que, a cada 37 segundos, morre uma pessoa com a doença no Ocidente.<sup>2</sup> Em relação à sua epidemiologia, a incidência da doença aumenta com idade, sendo a curva de incidência ascendente a partir dos 40 anos de idade. Em 2009, houve uma incidência de 133 casos de TEV a cada 100.000 pessoas. A sobrevida dos pacientes portadores de trombose venosa profunda (TVP) ou de embolia pulmonar (EP) tende a decrescer com o passar dos anos, chegando a 65% e 41% em 8 anos, respectivamente.<sup>3</sup>

Em nosso meio, o professor Márcio de Castro e Silva, em estudo retrospectivo, demonstrou um número de 28 mil internações ao ano pela doença, com mais de 4.000 óbitos. Estudos do professor Humberto de Abreu Maffei demonstraram que há 0,6 caso de TVP a cada 1.000 habitantes no Brasil.

Nos Estados Unidos, há um custo anual de 7 a 10 bilhões de dólares quando se fala em diagnóstico, tratamento e custos indiretos da doença tromboembólica. Em 2006, constataram-se, naquele país, 950.000 casos de TEV, com uma projeção para 2050 de 1.820.000 casos anuais.<sup>4</sup> A mortalidade pode chegar a 200.000 óbitos por ano, enquanto, na Comunidade Europeia, alcança 445.000 óbitos anuais.<sup>3,5</sup>

Quando comparamos a mortalidade de TEV com a soma de outras doenças como câncer de mama, câncer de próstata e síndrome da imunodeficiência adquirida, além de traumatismo, há mais mortes por TEV do que o dobro destas causas somadas, na União Europeia.<sup>5</sup>

No Brasil, estimam-se, segundo dados do Ministério da Saúde, 120.000 mortes por ano devido ao TEV. Acreditamos que tal número esteja subestimado.

A incidência de TEV em pacientes cirúrgicos hospitalizados sem profilaxia é variável, de acordo com o procedimento. Pacientes ortopédicos têm um risco de até 50% de chance de desenvolver a doença, enquanto o risco de pacientes submetidos a cirurgia oncológica pode chegar a 37% e, na cirurgia geral, a 20%.<sup>6,8</sup>

## Prevenção

De acordo com a 8ª edição das diretrizes de prevenção de TEV do American College of Chest Physicians (ACCP), recomenda-se que, em todo hospital geral, seja desenvolvida uma estratégia formal e ativa que trate da prevenção do TEV.<sup>9</sup>

O risco de TEV após um procedimento cirúrgico é maior até 12 semanas após o procedimento, mas pode persistir por até 1 ano da cirurgia.<sup>10</sup>

A incidência de TEV em mulheres de meia-idade submetidas a procedimento cirúrgico oncológico é de cerca de 1 em cada 85 pacientes; em cirurgias de joelho ou quadril, 1 em cada 45; em cirurgia vascular, 1 em cada 115; em cirurgia gastrointestinal, 1 em cada 165; e, em cirurgia ginecológica, 1 em cada 365.<sup>10</sup>

Em trabalhos randomizados controlados, mostrou-se a eficácia da profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes cirúrgicos. Ela reduziu o risco de TVP em 59% dos casos e de EP fatal em 63% dos casos.<sup>11</sup> Em revisão sistemática de 33 trabalhos controlados randomizados, o sangramento significativo somente foi observado em 3% dos casos, o que mostrou a segurança da profilaxia medicamentosa.<sup>12</sup>

Em pacientes cirúrgicos, três itens devem ser considerados para classificação quanto ao risco de TEV: idade, porte/duração da cirurgia e fatores de risco. Utiliza-se mais frequentemente a Escala de Caprini para suporte à decisão clínica. Neste caso, dividem-se os pacientes em de muito baixo risco (escore 0), baixo risco (escores 1 e 2), risco moderado (escores 3 e 4) e alto risco (escore  $\geq 5$ ), conforme indicado na Tabela 1.

**TABELA 1** ■ Escala de Caprini para avaliação do risco de tromboembolismo venoso.

1 ponto	2 pontos	5 pontos
Idade 41 a 60 anos [ ]	Idade 61 a 74 anos [ ]	AVC (< 1 mês) [ ]
Cirurgia maior prévia (< 1 mês) [ ]	Artroscopia [ ]	Artroplastia [ ]
Cirurgia menor [ ]	Câncer [ ]	Fratura de quadril/pelve [ ]
DII [ ]	Cateter venoso central [ ]	Politraumatismo [ ]
Doença pulmonar grave [ ]	Cirurgia maior (> 45 min) [ ]	TRM [ ]
DPOC [ ]	Imobilização gessada [ ]	
Edema de MMII [ ]	Laparoscopia (> 45 min) [ ]	
Gravidez e pós-parto (< 1 mês) [ ]	Restrição ao leito (> 72 h) [ ]	
	3 pontos	Total de pontos
Hormônio [ ]	Idade > 75 anos [ ]	
IAM [ ]	Anticoagulante lúpico [ ]	
ICC [ ]	Anticorpos anticardiolipina [ ]	
Obesidade [ ]	Fator V de Leiden [ ]	
Perda fetal/aborto [ ]	História familiar de TEV [ ]	
Restrição ao leito [ ]	História prévia de TEV [ ]	[ ]
Sepse (< 1 mês) [ ]	Homocisteína elevada [ ]	
	Protrombina 20210A [ ]	
Varizes [ ]	TIH [ ]	
Outros [ ]	Outros [ ]	

DII: doença intestinal infamatória; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; MMII: membros inferiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; TEV: tromboembolismo venoso; TIH: trombocitopenia induzida por heparina; AVC: acidente vascular cerebral; TRM: traumatismo raquimedular.

Fonte: adaptada de Caprini JA, 2010.<sup>13</sup>

Em pacientes com risco muito baixo de TEV (0,5% de chance), recomenda-se deambulação precoce em comparação com a profilaxia medicamentosa (recomendação com nível de evidência 1B). Para pacientes de baixo risco (1,5% de chance de TEV), recomenda-se profilaxia mecânica quando comparada com a profilaxia farmacológica (recomendação 2C). Nos pacientes com risco moderado (chance de TEV de 3%), mas com baixo risco de sangramento, recomenda-se profilaxia medicamentosa (nível de evidência 2B). Já nos pacientes com alto risco de TEV e baixo risco de sangramento, recomenda-se a profilaxia medicamentosa (1B), podendo-se associar a profilaxia mecânica (2C). Nos pacientes com alto risco de sangramento, deve-se utilizar apenas a profilaxia mecânica.

A profilaxia medicamentosa nos pacientes com risco moderado, em cirurgia geral, é realizada com heparina não fracionada (HNF), 5.000 UI por via subcutânea (SC), iniciando-se 2 horas antes do procedimento e mantendo-se de 12/12 horas após; ou com a administração de HBPM. Em nosso meio, está disponível a enoxaparina, 20 mg SC, mantendo-se, após, de 24/24 horas.

Nos casos de alto risco para TEV, recomenda-se HBPM (enoxaparina), 40 mg 12 horas antes da cirurgia e de 24/24 horas após; ou fondaparinux 2,5 mg na mesma sequência ou HNF 5.000 UI, iniciando-se 2 horas antes do procedimento e mantendo-se de 8/8 horas, 12 horas após.<sup>14</sup>

Não existem evidências do uso de anticoagulantes orais diretos (DOAC; do inglês, *direct oral anticoagulant*) em pacientes cirúrgicos não ortopédicos. São necessários novos estudos para que possamos usar esses fármacos com segurança nessas populações.<sup>15</sup>

Nos pacientes ortopédicos, deve-se iniciar a HBPM 12 horas antes do procedimento e reiniciá-la de 6 a 12 horas após, com a dose habitual. Já os DOAC devem ser iniciados 6 horas após o procedimento.

Em estudos com 4.000 pacientes ortopédicos, observou-se a necessidade de profilaxia estendida de 30 a 42 dias em artroplastias de joelho e de quadril, sendo a duração mínima de 10 a 14 dias.<sup>16</sup>

A cirurgia bariátrica é um caso à parte. Os pacientes obesos têm chance de 2 ou mais vezes de ter uma trombose quando comparados a não obesos. O aumento do ativador do plasminogênio 1 (PAI1), a presença de micropartículas, a diminuição da fibrinólise e o aumento da agregação plaquetária são fatores de hipercoagulabilidade no obeso.<sup>17</sup> Outros fatores como estase venosa e dificuldade na mobilização no pós-operatório também contribuem para o maior risco.<sup>18</sup>

O paciente obeso é considerado de alto risco para TEV. Provavelmente, a dose necessária para profilaxia é maior do que em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) normal. A maioria dos eventos tromboembólicos no obeso ocorre após a alta hospitalar.<sup>14</sup> Estudos avaliaram um regime de profilaxia estendida usando HBPM que se mostrou simples, efetivo e associado a baixa incidência de sangramento.<sup>19,20</sup> Trabalhos recentes demonstram diferentes doses para profilaxia em obesos, mas a utilização de 40 mg de HBPM, 2 vezes ao dia, por um período de 10 dias, sugere reduzir a incidência de TEV.<sup>21</sup>

A profilaxia em pacientes cirúrgicos oncológicos é de extrema importância. Estudos mostram uma incidência de, aproximadamente, 29% de TVP em pacientes oncológicos submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica.<sup>6</sup> Outro detalhe é a extensão dessa profilaxia. O estudo ENOXACAN II demonstrou que a administração de HBPM por um período prolongado reduz a incidência de TEV nesses casos, sem comprometer a segurança.<sup>22</sup> Outros estudos confirmaram que o ideal seria a utilização de HBPM por 4 semanas.<sup>23-28</sup>

A profilaxia do TEV também se faz necessária na cirurgia neurológica. Em pacientes submetidos a hemisferectomia por acidente vascular cerebral, sugere-se o uso de profilaxia medicamentosa no pós-operatório imediato, com exceção dos casos em que foi utilizado ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA). Para esses pacientes, a profilaxia deverá ser retardada por 24 horas.<sup>29</sup>

No traumatismo de medula espinal, também se recomenda a profilaxia do TEV. Os métodos mecânicos devem ser aplicados assim que possível, enquanto a profilaxia medicamentosa deve ser utilizada quando não houver mais sinais de sangramento ativo. A duração sugerida para a profilaxia do TEV é de 8 semanas.<sup>30,31</sup>

Nos casos em que a profilaxia medicamentosa não puder ser iniciada precocemente, a utilização da profilaxia mecânica se faz necessária. O uso de meias de compressão graduada ou compressão pneumática intermitente (18 horas ao dia) somente é contraindicado nos casos de fratura exposta, insuficiência arterial periférica grave, insuficiência cardíaca grave e úlceras e infecções em pernas.

Recentemente, foram publicados dois novos trabalhos do grupo de Caprini em relação às novas estratificações de risco para o paciente cirúrgico. Muitas discussões em relação ao tema acontecerão.<sup>32,33</sup>

## Conclusão

Considerando as elevadas morbidade e mortalidade dos eventos tromboembólicos em pacientes cirúrgicos, devemos sempre nos recordar das palavras de Victor Tapson, eminente professor e pesquisador norte-americano na área de pneumologia: "Mais vale um grama de profilaxia do que um quilo de tratamento".



## Referências bibliográficas

- Spencer FA et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167:1471-75.
- International Society on Thrombosis and Haemostasis. Know thrombosis: think venous thromboembolism. Disponível em: <https://www.worldthrombosisday.org/issue/vte/>. Acesso em: 4 nov. 2019.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14.
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis Research.* 2016;137:3-10.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemostasis.* 2007 Oct;98(4):756-64.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:338S-400S.
- Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation.* 2004;110(24 Suppl 1): IV 13-9.
- Prandoni P, Piccoli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica.* 1999;84(5):437-45.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
- Sweetland S, Green J, Liu B et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;339:4583.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *New Engl J Med.* 1988;318(18):1162.
- Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2006 Aug;141(8):790-7; discussion 797-9.
- Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010 Jan;199(1 Suppl):S3-10.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- Riva N, Donadini MP, Bozzato S, Ageno W. Novel oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Thromb Res.* 2013 Jan;131 (Suppl 1) 1:S67-70.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2001;358(9275):9-15.
- Stein PD, Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):489-93.
- Hamad GG, Bergqvist D. Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(1):97-102.
- Magee CJ, Barry J, Javed S et al. Extended thromboprophylaxis reduces the incidence of postoperative venous thromboembolism in laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):322-5.
- Winegar DA, Sherif B, Pate V, DeMaria EJ. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis.* 2011 Mar-Apr;7(2):181-8.
- Parker SG, McGlone ER, Knight WR et al. Enoxaparin venous thromboembolism prophylaxis in bariatric surgery: a best evidence topic. *Int J Surg.* 2015 Nov;23:52-6.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Eng J Med.* 2002; 346:975-80.
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004318.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S.
- Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Lancet Oncol.* 2016;17:e452-66.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(Suppl):e227s-77s.
- Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for the management. *Ann Oncol.* 2010; 21:274-6.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines 2017. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf). Acesso em: 1 out. de 2019.
- Nyquist P, Jichici D, Bautista C et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an executive summary of evidence-based guidelines: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2017; 45:476.
- Consortium for Spinal Cord Medicine. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury: clinical practice guidelines for health care providers, 3rd ed. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2016;22(3):209-40.
- Fehlings MG et al. A clinical practice guideline for the management of patients with acute spinal cord injury: recommendations on the type and timing of anticoagulant thromboprophylaxis. *Global Spine J.* 2017;7(3S) 212S-20S.
- Krauss ES, Caprini JA et al. Implementation and validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2019, 25:1-9.
- Cronin MA, Caprini JA et al. Completion of the updated Caprini risk assessment model (2013 Version) clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2019, 25:1-10.

# Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso em pacientes especiais

● **DR. IVAN BENADUCE CASELLA | CRM-SP 84.230**

... Professor colaborador da disciplina de Cirurgia Vascular e  
... Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade  
... de São Paulo (FMUSP). Doutor em Ciências pela FMUSP.

A profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) é um assunto razoavelmente explorado pela pesquisa clínica, o que garante evidências científicas suficientes para conduzir a maioria dos pacientes. No entanto, há grupos especiais de indivíduos com menor representatividade, por apresentarem condições extremas de biotipo, doenças associadas ou extremos de idade. Dessa forma, as condutas de profilaxia do TEV nesses indivíduos ainda apresentam questões não respondidas ou evidências científicas de qualidade limitada. Este capítulo aborda tais grupos de pacientes e as condutas profiláticas mais adequadas para esses indivíduos.

## Adultos de baixo peso corpóreo

Rojas et al.<sup>1</sup> observaram que a atividade antifator Xa em pacientes submetidos a doses profiláticas de enoxaparina (40 mg ao dia) era inversamente proporcional ao peso destes. Consequentemente, em pacientes de baixo peso, a dose profilática usual de enoxaparina pode alcançar níveis de atividade anticoagulante superiores aos desejáveis, com esperado aumento no risco de sangramentos. Dessa maneira, Sebaaly e Covert<sup>2</sup> sugerem que pacientes com índice de massa corpórea (IMC) inferior a 18 kg/m<sup>2</sup> ou peso total inferior a 55 kg devem ser considerados para a redução da dose diária de enoxaparina para 30 mg, em administração única diária. Tal abordagem é particularmente difícil em nosso país, onde tal posologia não se encontra, o que resulta na necessidade de cuidados específicos de enfermagem para sua aplicabilidade. Em pacientes com baixo peso, é comum observar o uso empírico de enoxaparina na dose de 20 mg em uma tomada diária.

## Obesidade

A profilaxia mecânica do TEV apresenta limitações para os pacientes obesos, que em condições de hospitalização costumam apresentar restrições de mobilidade ainda maiores que as usuais. O uso de meias e dispositivos de compressão pode ser prejudicado em pacientes muito obesos, pela dificuldade em encontrá-los nas medidas necessárias para o biotipo em questão.

O uso de diferentes regimes de profilaxia com enoxaparina e heparina não fracionada (HNF) em pacientes obesos foi analisado retrospectivamente por Wang et al.<sup>3</sup> Esses autores identificaram regimes profiláticos de dosagem padrão (enoxaparina, 40 mg/dia, ou HNF, 5.000 UI a cada 8 ou 12 horas) ou de dosagem aumentada (enoxaparina, 40 mg a cada 12 horas, ou HNF, 7.500 UI a cada 8 horas). Em indivíduos obesos com IMC inferior a 40 kg/m<sup>2</sup>, não houve diferença de eficácia na prevenção de TEV entre os regimes de dosagem padrão ou aumentada.

Já para pacientes com IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, a profilaxia com doses elevadas apresentou superioridade, reduzindo em 48% os eventos trombóticos quando comparada ao regime de dose padrão, sem diferença em eventos de sangramentos.

Freeman et al.,<sup>4</sup> estudando pacientes com obesidade extrema (peso e IMC médios de 176 kg e 62 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente), observaram que os valores mais adequados de atividade antifator Xa

foram alcançados usando-se doses elevadas de enoxaparina (0,5 mg/kg ao dia). No entanto, o estudo apresenta evidência científica de valor limitado, uma vez que conta com pequena casuística e se baseia em desfechos laboratoriais, e não clínicos.

As doses recomendadas<sup>5</sup> de antitrombóticos na profilaxia do TEV em obesos mórbidos estão resumidas na Tabela 1.

**TABELA 1** ■ Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso em obesos mórbidos com função renal preservada.

Fármaco	Dose profilática
Heparina não fracionada	7.500 UI SC 8/8h
Enoxaparina	40 mg SC 12/12h
Fondaparina	2,5 mg SC 12/12h

SC: via subcutânea.

Fonte: adaptada de Vandiver JW et al., 2016.<sup>5</sup>

## Crianças e adolescentes

Pacientes pediátricos costumam apresentar menor risco de eventos tromboembólicos do que adultos. A incidência anual de TEV em crianças é de 1 por 10.000 indivíduos/ano, aumentando para 9,7 por 10.000 indivíduos/ano para crianças hospitalizadas.<sup>6</sup>

Os principais fatores de risco relacionados com o TEV pediátrico em crianças internadas são uso crônico de cateteres venosos centrais ou umbilicais, síndrome nefrótica e necessidade de cuidados críticos. As medidas profiláticas iniciam-se com o estímulo à deambulação precoce e cuidados fisioterápicos.<sup>7</sup> A profilaxia farmacológica pode ser indicada em condições de risco moderado-alto para TEV. As doses profiláticas das heparinas na população pediátrica<sup>8,9</sup> estão resumidas na Tabela 2.

**TABELA 2** ■ Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso em crianças.

Fármaco	Idade	Dose profilática
Heparina não fracionada	N/A	10 UI/kg/hora em infusão contínua
Enoxaparina	< 2 meses	0,75 mg/kg/dose SC cada 12 horas
	> 2 meses	0,50 mg/kg/dose SC cada 12 horas

SC: via subcutânea.

Fonte: adaptada de Monagle P et al., 2012;<sup>8</sup> Molinari AC et al., 2015.<sup>9</sup>

## Idosos

Pacientes idosos estão mais propensos a eventos tromboembólicos a sangramentos. A idade acima de 75 anos é um fator de risco independente para o TEV. Normalmente, o paciente idoso deve receber as doses habituais de antitrombóticos para profilaxia, com especial atenção para a função renal como fator modificador de conduta. Dorobantu e Bogdan<sup>10</sup> sugerem um esquema de profilaxia medicamentosa para idosos tendo a função renal como elemento-chave na escolha do fármaco e da dose a serem usados, conforme apresentado na Tabela 3.

**TABELA 3** ■ Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso em idosos.

Clearance de creatinina	Opções de profilaxia
> 50 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Enoxaparina – 40 mg SC ao dia</li> <li>■ Fondaparinux – 2,5 mg SC ao dia</li> </ul>
30 a 50 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Enoxaparina – 40 mg SC ao dia – considerar controle de atividade antifator Xa</li> <li>■ Heparina não fracionada – 5.000 UI SC a cada 8 ou 12 horas</li> <li>■ Fondaparinux – 50% da dose</li> </ul>

(continua)

Clearance de creatinina	Opções de profilaxia
< 30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Heparina não fracionada – 5.000 UI SC a cada 8 ou 12 horas</li> <li>■ Enoxaparina – 20 mg SC ao dia e controle de atividade antifator Xa</li> </ul>

SC: via subcutânea.

Fonte: adaptada de Dorobantu M e Bogdan S, 2016.<sup>10</sup>

## Insuficiência renal

Pacientes adultos renais crônicos têm maior risco de TEV do que a população geral.<sup>11</sup> Por outro lado, a excreção predominantemente renal das heparinas de baixo peso molecular (HBPM) aumenta o risco de acúmulo desses fármacos nesta categoria de pacientes.<sup>12</sup> Assim, tais indivíduos beneficiam-se do uso de HNF. O uso de HBPM não é proibitivo, mas deve estar associado a monitorização regular da atividade antifator Xa e eventuais ajustes de dose. A dalteparina, a HBPM mais estudada neste cenário clínico, não está disponível para uso no Brasil.

## Monitorização da atividade farmacológica

Teoricamente, todo paciente fora dos padrões habituais de idade, peso ou com limitações da função renal deveria ser submetido a controles laboratoriais regulares quando em uso de heparinoides. Enquanto a monitorização da atividade da HNF se mostra bastante acessível, a mensuração da atividade antifator Xa, utilizada para as HBPM, é mais complexa, pela falta de disponibilidade ou pelos custos envolvidos. Pacientes com risco aumentado de sangramento ou de acúmulo do fármaco devem ser submetidos a monitorização laboratorial regular da atividade anticoagulante.

## Conclusão

O escasso número de investigações clínicas, bem como as limitações metodológicas delas, faz com que a profilaxia farmacológica do TEV em pacientes especiais seja baseada em evidências científicas de menor poder. Pacientes obesos mórbidos parecem beneficiar-se de regimes diferenciados de anticoagulação profilática caracterizados por doses maiores que as habituais. Pacientes pediátricos têm a enoxaparina como a principal alternativa de profilaxia medicamentosa. Pacientes idosos e com insuficiência renal crônica têm a determinação do *clearance* de creatinina como principal ferramenta decisória na escolha de fármacos e doses para profilaxia medicamentosa.

## Referências bibliográficas

- Rojas L, Aizman A, Ernst D et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res.* 2013;132(6):761-4.
- Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother.* 2018;52(9):88-909.
- Wang TF, Milligan PE, Wong CA et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):88-93.
- Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol.* 2012;87(7):740-3.
- Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Apr;41(3):475-81.
- Kim S, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systematic review and pooled analysis. *J Pediatr Orthop B.* 2014;23:389-93.
- Gillespie MA, Lyle CA, Goldenberg NA. Updates in pediatric venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 2015 Sep;22(5):413-9.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
- Molinari AC, Banov L, Bertamino M et al. A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(1):1-10.
- Dorobantu M, Bogdan S. Unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in the elderly. *Int J Cardiol.* 2016;222:1084-90.
- Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):135-40.
- Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):531-7.

# Profílixia do tromboembolismo venoso em pacientes obstétricas

## ● **DR. ADILSON FERRAZ PASCHOA** | CRM-SP 42.525

Corresponsável pelo Serviço de Cirurgia Vasculax Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculax (SBACV). Membro da International Society on Thrombosis and Haemostasis. Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## ● **DRA. MARIA FERNANDA CASSINO PORTUGAL** | CRM-SP 187.206

Ex-estagiária do Serviço de Cirurgia Vasculax Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista.

Ao longo da história, o parto sempre esteve associado ao risco de morte. No passado, as complicações obstétricas relacionadas com sangramento eram as maiores preocupações de médicos e pacientes. Hoje em dia, o tromboembolismo venoso (TEV) passou a ser considerado fator de risco de morte materno-fetal. Se nos países pobres, ou em desenvolvimento, as causas clássicas de infecção puerperal, hemorragia e eclâmpsia predominam, nos países desenvolvidos o TEV assumiu o papel de protagonista da morbimortalidade obstétrica.<sup>1</sup>

## Fatores e classificação de risco

A gestante apresenta todos os elementos da tríade de Virchow, que se expressam com maior impacto ao longo da gravidez. A partir da 28ª semana, torna-se mais acentuada a compressão da veia cava inferior pelo útero, o que determina a redução do fluxo venoso e a maior probabilidade de formação de trombos. No entanto, o aumento dos fatores de coagulação sob a influência do estriol placentário e a lesão endotelial provocada pela nidação podem aumentar o risco de TEV desde as primeiras semanas de gravidez.<sup>2</sup>

Se o risco de TEV aumenta de 5 a 10 vezes durante a gravidez, no puerpério o risco ainda pode dobrar. Esse conhecimento deve ser valorizado, pois algumas gestantes que são acompanhadas com vigilância clínica até o parto precisarão receber profilaxia farmacológica no período puerperal.<sup>3</sup>

A estratificação do risco de TEV durante a gravidez deve fazer parte obrigatória da avaliação pré-natal, lembrando que o risco pode se modificar com o passar dos meses. No início do processo, a história pessoal e familiar da gestante é extremamente importante. O relato de trombose venosa profunda progressa ou a história familiar desse tipo de evento em parente de primeiro grau alertam para a possibilidade de um estigma trombofílico, que pode ou não ter sido pesquisado anteriormente. De qualquer maneira, independentemente de mutação genética confirmada, a trombose venosa progressa por si só já se configura em fator de alto risco, especialmente se estiver relacionada com uso de contraceptivos orais combinados ou gestação anterior.<sup>4</sup>

Possivelmente, se considerarmos as gestantes habituais, jovens e sem comorbidades, o risco de TEV é baixo. A prevalência é estimada entre 0,5 e 2,2 casos para cada 1.000 partos.<sup>5</sup> Não obstante, se a gestante possui índice de massa corpórea (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> ou mais e idade acima de 40 anos, é tabagista e tem indicação de parto cesariano, o risco de TEV aumenta. Além disso, deverá ser indicada a profilaxia com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada. Esta deverá ser mantida por via parenteral por período de 7 a 10 dias.

As Tabelas 1, 2 e 3 mostram os fatores de risco preexistentes, os fatores de risco obstétricos e os fatores de risco transitórios que devem ser considerados de acordo com as diretrizes propostas pelo Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) e pelo American College of Chest Physicians (ACCP).<sup>6,8</sup> Já a Tabela 4 apresenta a conduta orientada, de acordo com o escore obtido.

**TABELA 1** ■ Fatores de risco preexistentes para tromboembolismo venoso na gestação (RCOG).

TEV anterior (exceto um único evento relacionado com cirurgia de grande porte)	4
TEV prévio provocado por cirurgia de grande porte	3
Trombofilia conhecida de alto risco	3
Comorbidades: câncer, ICC, lúpus ativo, diabetes melito tipo 1, doença falciforme, doença intestinal inflamatória, artropatia inflamatória etc.	3
História familiar de TEV não provocado ou associado ao estrogênio (em parente de 1ª grau)	1
Trombofilia de baixo risco conhecida sem TEV progressivo	1
Idade ≥ 35 anos	1
Obesidade	1 ou 2
Paridade ≥ 3	1
Tabagismo	1
Veias varicosas de grande calibre	1

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Fonte: adaptada de RCOG, 2008;<sup>6</sup> American College of Chest Physicians, 2012;<sup>7</sup> Bates SM et al., 2016.<sup>8</sup>

**TABELA 2** ■ Fatores de risco obstétricos para tromboembolismo venoso na gestação (RCOG).

Pré-eclâmpsia na gravidez atual	1
TRA ou FIV (somente pré-natais)	1
Gravidez múltipla	1
Cesariana em trabalho de parto	2
Cesariana eletiva	1
Parto cirúrgico com rotação ou na cavidade mediana	1
Trabalho de parto prolongado (> 24 horas)	1
HPP (> 1 litro ou transfusão)	1
Nascimento pré-termo < 37 semanas na gravidez atual	1
Natimorto na gravidez atual	1

TRA: terapia de reprodução assistida; FIV: fertilização *in vitro*; HPP: hemorragia periparto.

Fonte: adaptada de RCOG, 2008;<sup>6</sup> American College of Chest Physicians, 2012;<sup>7</sup> Bates SM et al., 2016.<sup>8</sup>

**TABELA 3** ■ Fatores de risco transitórios para tromboembolismo venoso na gestação.

Qualquer procedimento cirúrgico durante a gravidez e o puerpério, que não seja correção imediata do períneo ou esterilização pós-parto	3
Síndrome de hiperestimulação ovariana (apenas no primeiro trimestre)	4
Infecção sistêmica	1
Imobilidade, desidratação	1
Hiperêmese	3

Fonte: adaptada de RCOG, 2008;<sup>6</sup> American College of Chest Physicians, 2012;<sup>7</sup> Bates SM et al., 2016.<sup>8</sup>

**TABELA 4** ■ Conduta de acordo com o escore – Protocolo RCOG.

Se a pontuação total pré-natal $\geq 4$ , considere realizar a profilaxia a partir do primeiro trimestre
Se a pontuação total pré-natal $\geq 3$ , considere realizar a profilaxia a partir de 28 semanas
Se a pontuação total pós-parto $\geq 2$ , considere a profilaxia pelo menos por 10 dias
Se a paciente for hospitalizada antes do parto, considere a profilaxia
Se a hospitalização for prolongada ( $\geq 3$ dias) ou a paciente retornar ao hospital durante o puerpério, considere a profilaxia

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

Fonte: adaptada de RCOG, 2008.<sup>6</sup>

## Prevenção

A profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso na gravidez e no puerpério baseia-se em medicações de uso parenteral. A heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são as alternativas indicadas. Ambas são moléculas grandes, que não cruzam a barreira placentária e tampouco passam para o leite materno. Assim, não oferecem maior risco para o feto.<sup>9</sup>

Para a maior parte dos casos, a HNF deve ser administrada na dose de 5.000 UI a cada 8 horas, considerando-se as gestantes de alto risco. Pela duração da profilaxia, muitas vezes prolongada, essa conduta é praticamente inviável.

As HBPM são as medicações de escolha para realizar a profilaxia. Em nosso meio, a enoxaparina é a mais disponibilizada. Deve-se aplicá-la por via subcutânea, uma vez por dia, na dose de 40 mg. Mesmo com dose única diária, há desconforto com as aplicações repetidas. O local preferencial de administração é o abdome e, para maior conforto, deve-se alternar o sítio de punção em torno da cicatriz umbilical. Compressas frias podem atenuar o desconforto das punções repetidas. As complicações hemorrágicas durante a gravidez devem ser monitoradas e são as mais preocupantes, sobretudo o descolamento prematuro da placenta (DPP). As complicações decorrentes do uso das heparinas a longo prazo são osteoporose e alopecia. Ambas podem ser minimizadas com a HBPM.<sup>7</sup>

Os inibidores da vitamina K (AVK) são contraindicados entre a 6<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana, pelo risco de provocarem malformações fetais.<sup>10</sup> A partir do segundo trimestre, podem ser administrados, mas a dificuldade de ajuste de dose desestimula seu uso. Os AVKs também passam para o leite materno. Portanto, não são recomendados para estender a profilaxia no puerpério. Os anticoagulantes orais de ação direta (DOAC; do inglês, *direct oral anticoagulant*) são moléculas pequenas, que atravessam a barreira placentária e passam para o leite materno. Por isso, não devem ser utilizados.<sup>4,11</sup>

Para a realização do parto, a HBPM deve ser suspensa 12 horas antes do procedimento. Essa conduta permite a segurança para o bloqueio anestésico e independe se o parto for vaginal ou cesáreo. É importante ressaltar que a via de parto vaginal oferece menor risco de TEV. Se o fármaco utilizado for a HNF, deve ser suspenso 24 horas antes da indução do parto e, convém confirmar o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) antes do procedimento, de modo a mantê-lo dentro da faixa de normalidade. Em ambas as opções, aconselha-se o uso de dispositivo de compressão pneumática intermitente até o restabelecimento da profilaxia farmacológica, que poderá ser reintroduzida cerca de 12 horas após o parto.<sup>10</sup>

## Conclusão

Como pode ser visto nas tabelas, a profilaxia do TEV tem uma abrangência que se estende a várias situações pertinentes ao ciclo gravídico-puerperal, e a classificação de risco é essencial para oferecer o melhor cuidado. Outras classificações foram propostas por diversas entidades ligadas à prática de ginecologia e obstetria, relacionadas com trombose e hemostasia. Existem diferenças sutis nessas diretrizes, mas, de modo geral, a maior parte das orientações aplica-se a todas elas. Neste Consenso, não há possibilidade de compará-las. No entanto, conhecê-las pode oferecer alternativas quando houver discrepâncias entre as abordagens propostas.<sup>9,12</sup> É importante salientar que diretrizes são orientações que se aplicam à maior parte das situações clínicas. Contudo, condições peculiares são muito frequentes e podem exigir decisões individualizadas. A ausência de estudos randomizados ou os ensaios de metodologia inapropriada são responsáveis pela falta de resposta clara para importantes questões.

## Referências bibliográficas

1. Say L, Chou D, Chemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-33.
2. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breath (Sheff)*. 2015;11(4):282-9.
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:203-7.
4. Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras*. 2016;15(4):293-301.
5. Heit JA, Kobervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). National Institute for Health and Clinical excellence: Guidance. Antenatal Care: Routine Care for Health Pregnant Woman. London: RCOG Press; 2008.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl):e691S-e736S.
8. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128.
9. Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, et al; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(6):527-53.
10. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende obstetrícia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 514-20.
11. Paschoa AF, Marques MA, Portugal MFC. Trombose venosa profunda. In: Brito CJ, Murilo R, Loureiro E. Cirurgia vascular (cirurgia endovascular e angiologia). Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2019.
12. James A. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice bulletin n. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(3):718-29.



# Profilaxia do tromboembolismo venoso no paciente com câncer

## ● **DR. ANTONIO EDUARDO ZERATI | CRM-SP 87.065**

Professor livre-docente da disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Equipe de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Sócio Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).

## ● **DR. GLAUCO FERNANDES SAES | CRM-SP 91.230**

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Medico-assistente da Equipe de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Sócio efetivo da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).

As neoplasias malignas são um fator de risco independente para o tromboembolismo venoso (TEV).<sup>1,2</sup> Definido como trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP), o tromboembolismo venoso está presente em quase 20% dos pacientes com câncer.<sup>3</sup> Uma análise de mais de um milhão de pacientes oncológicos hospitalizados mostrou um aumento na taxa de TEV de 28% entre 1995 e 2003, sendo a segunda causa de morte em portadores de neoplasias malignas.<sup>4,5</sup> Além disso, nessa população, o TEV já é considerado um fator prognóstico independente de mortalidade.<sup>1,3</sup>

Não bastasse o maior risco de desenvolver TEV, o tratamento anticoagulante também é menos eficaz e traz mais riscos no paciente oncológico. O risco de recorrência supera em mais de 3 vezes aquele de pacientes sem câncer. Da mesma forma, a frequência de complicações hemorrágicas também é mais de 2 vezes superior em indivíduos com câncer.<sup>6,7</sup>

A prevenção do TEV mostra-se, portanto, importantíssima, especialmente para o paciente oncológico. Muitos indivíduos com câncer internados devido a alguma intercorrência clínica merecem quimioprofilaxia para TEV.<sup>8</sup> Também pacientes oncológicos cirúrgicos requerem quimioprofilaxia, alguns por período estendido.<sup>8</sup> Já a profilaxia medicamentosa em pacientes em tratamento antineoplásico ambulatorial tem sido estudada, o que promove a revisão de diretrizes importantes muito recentemente.<sup>8</sup>

Uma atualização recém-divulgada pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) estabelece critérios para a profilaxia química em pacientes com câncer em diversas situações, apresentadas a seguir.

## Pacientes clínicos hospitalizados

- Pacientes hospitalizados com câncer associado a outros fatores de risco, como mobilidade reduzida e/ou intercorrência clínica aguda, devem receber profilaxia medicamentosa desde que o risco de complicações hemorrágicas não seja elevado. Ver Tabela 1 (qualidade de evidência intermediária e força de recomendação moderada).

- Pacientes hospitalizados com câncer, sem mobilidade reduzida ou outras comorbidades clínicas, sem sangramento ou outras contraindicações à anticoagulação, podem receber profilaxia farmacológica para TEV (qualidade de evidência baixa e força de recomendação moderada).
- Pacientes hospitalizados para procedimentos menores, como infusão de quimioterápico ou transplante de medula, *não devem receber de rotina* profilaxia farmacológica (qualidade de evidência – consenso informal e força de recomendação moderada).

A profilaxia mecânica deve ser associada à farmacológica sempre que possível.

**TABELA 1** ■ Pacientes considerados de alto risco de sangramento.

- Plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>
- Hemorragia ativa
- Neoplasia de TGI e TGU (neoplasia de bexiga ou paciente com cateteres de nefrostomia ou ureterais)
- Lesões de mucosa do TGI agudas (úlceras pépticas, esofagite, gastrite, colite)
- Lesões em SNC

TGI: trato gastrointestinal; TGU: trato geniturinário; SNC: sistema nervoso central.

Fonte: adaptada de Carrier M et al., 2019.<sup>9</sup>

## Pacientes cirúrgicos hospitalizados

- Todos os pacientes com doença maligna submetidos a intervenção cirúrgica maior devem receber profilaxia farmacológica de rotina para TEV. Recomenda-se o uso de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, exceto em caso de sangramento ativo ou alto risco de sangramento (qualidade de evidência alta e força de recomendação elevada)
- A profilaxia deve ser iniciada no pré-operatório (qualidade de evidência intermediária e força de recomendação moderada)
- Métodos mecânicos devem ser associados à trombopprofilaxia farmacológica, mas não como monoterapia, exceto se os métodos farmacológicos forem contraindicados (qualidade de evidência intermediária e força de recomendação elevada)
- O tempo de profilaxia deverá ser de, no mínimo, 7 a 10 dias. Nos pacientes submetidos a operações abdominais e pélvicas portadores de fatores de risco (mobilidade reduzida, obesidade, TEV prévio, entre outros), a profilaxia medicamentosa deve ser estendida para 4 semanas, sempre considerando o risco hemorrágico. No caso dos pacientes de baixo risco de fenômenos tromboembólicos venosos, o tempo de profilaxia deverá ser discutido caso a caso (qualidade de evidência alta e força de recomendação elevada).

## Pacientes ambulatoriais durante tratamento quimioterápico sistêmico

- A profilaxia farmacológica de rotina não deve ser oferecida a todos os pacientes (qualidade de evidência intermediária/alta e força de recomendação elevada)
- Os pacientes de alto risco para TEV (escore de Khorana para TEV  $\geq 2$  – Tabela 2) podem receber profilaxia farmacológica com apixabana, rivaroxabana ou heparina de baixo peso molecular, desde que não haja risco de sangramento ou interação medicamentosa.<sup>8,11</sup> Discutir riscos, benefícios, custo do fármaco e duração da profilaxia com o paciente (qualidade de evidência intermediária/alta para apixabana e rivaroxabana, e intermediária para heparina de baixo peso molecular; força de recomendação elevada)
- Os pacientes com mieloma múltiplo recebendo talidomida ou lenalidomida, em uso de quimioterapia ou dexametasona, devem receber profilaxia farmacológica com aspirina ou heparina de baixo peso molecular se classificados como de baixo risco para TEV; já para os de alto risco, preconiza-se heparina de baixo peso molecular (qualidade de evidência intermediária e força de recomendação elevada).

**TABELA 2** ■ Escore de Khorana: preditor de risco de TEV em paciente oncológico.

Características do paciente	Pontuação
Risco muito alto (estômago, pâncreas)	2
Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo)	1
Contagem plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$ ou uso de estimuladores de eritropoese	1
Contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11 \times 10^9/L$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

**Escore:** 0 = baixo risco (0,3 a 0,8%); 1 a 2 = risco intermediário (1,8 a 2,0%);  $\geq 3$  = alto risco (6,7 a 7,1%).

IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: adaptada de Khorana AA et al., 2008.<sup>11</sup>

## Situações especiais

### Filtro de veia cava

- Estudos em pacientes com câncer sugerem altas taxas de recorrência de TEV e ausência de vantagens como profilaxia.<sup>8</sup>

### Metástase cerebral

- As atuais recomendações contemplam os pacientes com metástases cerebrais e sugerem que o risco de sangramento é menor que o das lesões primárias do sistema nervoso central.<sup>8</sup>

Os esquemas de profilaxia medicamentosa estão resumidos na Tabela 3.

**TABELA 3** ■ Esquemas para profilaxia farmacológica de TEV nos pacientes oncológicos.

#### Internação clínica

- HNF 5.000 unidades SC, a cada 8 horas
- Dalteparina 5.000 UI SC, 1 vez ao dia
- Enoxaparina 40 unidades SC, 1 vez ao dia
- Fondaparinux 2,5 mg SC, 1 vez ao dia

#### Internação cirúrgica

- HNF 5.000 UI SC, 2 a 4 horas antes da cirurgia e a cada 8 horas, após a cirurgia
- Dalteparina 2.500 UI SC, 2 a 4 horas antes da cirurgia e 1 vez ao dia, após a cirurgia; ou 5.000 UI SC, 10 a 12 horas antes da cirurgia e 1 vez ao dia, após a cirurgia
- Enoxaparina 40 unidades SC, 10 a 12 horas antes da cirurgia e 1 vez ao dia, após a cirurgia
- Fondaparinux 2,5 mg SC, iniciando 6 a 8 horas antes da cirurgia e 1 vez ao dia, após a cirurgia

Os protocolos acima devem ser discutidos com a equipe de anestesiologia, previamente ao ato cirúrgico, pois alguns protocolos anestésicos sugerem intervalos maiores da última dose de profilaxia farmacológica, antes de raquianestesia.

#### Pacientes ambulatoriais

- Dalteparina 5.000 UI SC, 1 vez ao dia
- Enoxaparina 40 UI SC, 1 vez ao dia
- Fondaparinux 2,5 mg SC, 1 vez ao dia
- Apixabana 2,5 mg VO, de 12 em 12 horas
- Rivaroxabana 10 mg VO, 1 vez ao dia

HNF: heparina não; fracionada; UI: unidades internacionais; SC: via subcutânea; VO: via oral.

Fonte: adaptada de Carrier M et al., 2019.<sup>9</sup>

## Referências bibliográficas

1. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285-91.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
3. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64.
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.
6. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-8.
7. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164:1653-61.
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 5;JCO1901461.
9. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-9.
10. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-8.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7.



quando avaliamos a incidência de TEV, identifica-se grande variabilidade, de 4,3 a 40% em pacientes com traumatismo local e imobilizados por, pelo menos, uma semana e sem profilaxia e de 0 a 37% nos que receberam profilaxia com a HBPM.

A última diretriz do American College of Chest Physicians (ACCP), de 2012, não recomendava o uso de profilaxia medicamentosa para a maioria dos pacientes com lesão abaixo do joelho com necessidade de imobilização.<sup>5</sup> Considera-se necessária a avaliação individualizada de cada caso, verificando-se fatores adicionais de risco para o TEV (p. ex., história de TEV prévio) ou a programação para eventuais procedimentos cirúrgicos de alto risco (reparo de ruptura do tendão de Aquiles, fratura do fêmur ou do platô tibial),<sup>6</sup> diante dos quais o paciente se beneficiaria da profilaxia medicamentosa. Sendo indicada, a profilaxia deverá ser administrada somente enquanto permanecer a imobilização.

Em situações nas quais o paciente é previamente enfermo e apresenta-se com mobilidade reduzida, a última diretriz do ACCP recomendava o uso da profilaxia medicamentosa estendida apenas durante a imobilização ou a internação hospitalar.<sup>7</sup>

O estudo EXCLAIM (*Extended CLinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients*) avaliou 6.085 pacientes hospitalizados com idade > 40 anos com doença aguda (p. ex., insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecção) e mobilidade reduzida. Inicialmente, os pacientes receberam enoxaparina 40 mg por 10 ± 4 dias e foram randomizados para receber enoxaparina por duração prolongada (40 mg por dia por 38 ± 4 dias) ou placebo. A enoxaparina prolongada, em comparação com o placebo, reduziu a incidência de TEV geral (assintomáticos e sintomáticos – risco relativo [RR], 0,62; IC95%, 0,45 a 0,84) e TVP proximal sintomática (RR, 0,25; IC95%, 0,09 a 0,67). Contudo, não conseguiu demonstrar benefícios para EP fatal (RR, 0,34; IC95%, 0,01 a 8,26) e mortalidade geral (RR, 1,00; IC95%, 0,7 a 1,43) à custa de aumento de sangramento (RR, 2,51; IC95%, 1,21 a 5,22), com 4 eventos hemorrágicos intracranianos (um fatal). Em termos de efeitos absolutos, a enoxaparina estendida preveniu 6 TVP proximais sintomáticas a cada 1.000 (IC95%, -3 a -7) com 5 eventos hemorrágicos maiores a cada 1.000 (IC95%, +1 a +14).<sup>8</sup>

## Viagens aéreas

No Brasil, cerca de 115 milhões de pessoas utilizaram o meio de transporte aéreo em suas locomoções em 2016.<sup>9</sup> A nomenclatura “síndrome da classe econômica” refere-se à ocorrência do TEV associado a voos de longa duração, especialmente nos viajantes da classe econômica. Resulta de vários fatores relacionados com a cabine da aeronave (imobilização, hipoxia hipobárica e baixa umidade) e com o passageiro (como obesidade, trombofilia, uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal e câncer), que agem em conjunto, predispondo ao TEV.<sup>10</sup>

A real incidência ou prevalência de TEV é desconhecida, pois o quadro pode ser assintomático ou se desenvolver dias ou semanas após a viagem aérea. Apesar disso, a associação existe, como descrito em metanálise publicada em 2009, que incluiu viagens aéreas e terrestres de até 8 horas, com o tempo de acompanhamento de 2 a 8 semanas. O risco relativo de TEV foi de 2,8 (IC95% 2,2 a 3,7) e, a cada incremento de 2 h no tempo de viagem, havia um aumento aproximado de 18% no risco de TEV.<sup>11</sup> O risco absoluto de desenvolver TEV sintomático dentro de 8 semanas de um voo de longo curso é de 1 em 4.500 voos, não sendo alto o suficiente para promover o uso amplo de medidas preventivas, como a profilaxia medicamentosa.<sup>12</sup> Entretanto, o risco é significativamente maior entre os passageiros de alto risco, como na população com câncer, naqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos recentes, em gestantes, nos pacientes com história de TEV prévio e nos portadores de trombofilia e de obesidade mórbida. Em todos estes, o uso da profilaxia deve ser considerado.<sup>9,12</sup> Para esse subgrupo de pacientes com risco aumentado, a última diretriz do ACCP sugere o uso de meias elásticas de compressão entre 15 e 30 mmHg como profilaxia durante o voo.<sup>7</sup>

## Referências bibliográficas

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019 Oct 9;54(3). pii: 1901647.
2. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*. 2018 Apr 10;2(7):788-96.
3. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A et al.; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after knee arthroscopy and lower-leg casting. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):515-25.

4. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 6;8:CD006681.
5. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.
6. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of Achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma.* 2007 Jan;21(1):52-7.
7. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.
8. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al; EXCLAIM (Extended prophylaxis for venous thromboembolism in acutely ill medical patients with prolonged immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8-18.
9. Marques MA, Panico MDB, Porto CLL et al. Venous thromboembolism prophylaxis on flights. *J Vasc Bras.* 2018 Jul-Sep;17(3):215-9.
10. Dusse LMS, Silva MVF, Freitas LG et al. Economy class syndrome: what is it and who are the individuals at risk? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017 Oct-Dec;39(4):349-53.
11. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):180-90.
12. Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S et al. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol.* 2014 May;165(3):412-3.





A escolha do anticoagulante inclui: disponibilidade, familiaridade de uso pela equipe médica, farmacocinética e dinâmica do fármaco, relação com comorbidades do paciente, facilidade de antagonismo em caso de efeitos colaterais e até preferência do paciente/custo.<sup>5</sup>

Hoje, temos disponíveis para uso no Brasil: a heparina não fracionada (HNF), as heparinas fracionadas ou de baixo e muito baixo pesos moleculares (HBPM e HMBPM), os antagonistas da vitamina K (AVK) e os DOAC (*direct oral anticoagulants*). Fármacos, como a hirudina; os derivados semissintéticos, como a bivalirudina; e os heparinoides (danaparóide – derivado de sulfato de heparana, dermatana e condroitina) não estão disponíveis no mercado nacional.

## Heparinas

### Heparina não fracionada

A HNF tem como mecanismo de ação principal a potencialização da ação da antitrombina III (ATIII), um peptídeo responsável por inibir diversos fatores de coagulação, especialmente os fatores XIIa, XIa, IXa, Xa e IIa (trombina).<sup>6,7</sup> A HNF promove a inibição da trombina e do fator Xa.<sup>6-8</sup> Também inibe os fatores IXa, XIa e XIIa.<sup>8</sup>

A principal via de administração da HNF é parenteral intravenosa, podendo também ser administrada por via subcutânea, mas necessitando sempre do controle de sua ação, com a dosagem do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), independentemente da via de administração.<sup>7,8</sup> Sua depuração é extrarrenal e, portanto, seu uso não requer ajustes de dose na insuficiência renal crônica e/ou aguda.<sup>9</sup>

A terapia com HNF pode ser monitorada usando-se o TTPa, cuja faixa terapêutica para a maioria dos testes utilizados equivale ao prolongamento do TTPa de 1,5 a 2,5 vezes em relação ao valor basal do paciente. Os níveis de antifator Xa também podem ser usados para monitorar a terapia com heparina. Com esse teste, a faixa terapêutica de heparina varia de 0,3 a 0,7 unidade antifator Xa/mL.<sup>3</sup>

Como efeitos colaterais, principais temos: osteoporose (em uso crônico), sangramento e plaquetopenia induzida por heparina. Deve-se, ainda, evitar sua associação ao uso de antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE).<sup>4,6,8</sup>

### Heparinas fracionadas

#### Heparina de baixo peso molecular

A HBPM apresenta vantagens quando comparada à HNF, como a menor ligação a proteínas plasmáticas, menor efeito nas plaquetas e fator plaquetário 4 (FP4). Sua administração é por via subcutânea. Apresenta meia-vida de 3 a 6 horas.<sup>10-12</sup> Foram observadas menor perda óssea e menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina em relação à HNF.<sup>13</sup>

A eliminação da HBPM ocorre por via renal, seu uso deve ser evitado em  $ClCr < 30 \text{ mL/min}$ .<sup>14,15</sup>

No Brasil, estão disponíveis três tipos de HBPM: enoxaparina, dalteparina e nadroparina.<sup>14</sup>

#### Heparina de muito baixo peso molecular

A HMBPM é um pentassacarídeo sintético A molécula, o fondaparinux. Pesa 1.728 dalttons e apresenta alta afinidade pela antitrombina III, além de maior atividade anti-Xa do que a HBPM. Pode ser administrada em dose única diária, sem necessidade de monitoramento. A meia-vida em jovens é de 17 horas e, em idosos, 21 horas.

A dose recomendada é de 7,5 mg para tratamento de TVP e embolia pulmonar, se o paciente tiver peso corporal entre 50 e 100 kg.

A excreção é renal, e contraindica-se em casos de insuficiência renal crônica com *clearance* de creatinina (CrCl) inferior a 30 mL/min. Não ocorre cruzamento de anticorpos da trombocitopenia induzida pela heparina. Não parece ter efeito no metabolismo ósseo. Sua ação pode ser controlada por meio da dosagem de anti-Xa específico para fondaparinux.<sup>13</sup>

## Antagonistas da vitamina K

As cumarinas são inibidores da síntese hepática dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas C e S.<sup>15</sup>

A varfarina é o antagonista de vitamina K (AVK) mais frequentemente utilizado como anticoagulante e com ação mais rápida e menor meia-vida que a femprocumona.<sup>16</sup> Apresenta rápida absorção por via oral, com concentração plasmática máxima 1 hora após a administração; no entanto, por seu mecanismo de ação, o efeito farmacológico máximo só é observado após 48 horas. Possui meia-vida de 26 a 60 horas.<sup>17,18</sup>

A ação dos AVK é variável entre os indivíduos ao longo do tratamento. Portanto, o tratamento deve ser monitorado de forma regular por meio do tempo de protrombina (TP) e da razão normalizada internacional (RNI).<sup>18</sup> A dose da varfarina inicial é habitualmente de 10 mg ao dia nos primeiros 2 dias (podendo variar de 2 a 10 mg/dia) e após 5 mg/dia, ajustada conforme a RNI.<sup>18</sup>

A varfarina apresenta interação medicamentosa com fármacos e alimentos, que podem modificar sua ação.<sup>18,19</sup> A principal complicação do uso da varfarina é o alto risco de sangramento. Outros eventos adversos incluem vasculites, náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade, icterícia colestática e alopecia.<sup>17,18</sup>

O uso da varfarina é contraindicado na gestação, no primeiro (risco de síndrome varfarínica do recém-nascido) e no terceiro trimestres (risco de sangramento no parto). Assim, deve ser empregada com cautela em idosos e indivíduos com disfunção renal e hepática.<sup>17</sup>

## Anticoagulantes orais diretos

Nos últimos anos, quatro novos anticoagulantes orais diretos (DOAC; do inglês, *direct oral anticoagulants*) – rivaroxabana, edoxabana, apixabana e dabigatrana – foram disponibilizados no mercado. Possíveis vantagens com seu uso incluem dosagem fixa, menos interações medicamentosas e dietéticas, início rápido e meia-vida curta, bem como ausência de necessidade de monitoramento.<sup>20,21</sup>

### Rivaroxabana

A rivaroxabana (Xarelto®) é uma molécula, com peso molecular (PM) de 436 g/mol.<sup>20</sup>

Seu mecanismo de ação consiste na inibição direta do fator Xa.<sup>22</sup> O fármaco apresenta rápida absorção por via oral, concentração plasmática em 2 a 4 horas e meia-vida de 6 a 7 horas.<sup>20,22</sup>

O metabolismo é hepático e seu uso deve ser evitado em indivíduos com doença hepática moderada a grave.<sup>22,23</sup>

A excreção é renal.<sup>20,23</sup> A dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal crônica; com CrCl inferior a 15 mL/min, seu uso não é recomendado.<sup>23</sup> Interação medicamentosa ocorre com fármacos que inibem a glicoproteína P e a XYP3A4.<sup>23,24</sup>

O estudo Einstein DVT demonstrou que a rivaroxabana é tão eficaz quanto o uso de HBPM no tratamento da TVP em relação à taxa de recorrência (2,1% versus 3%; p<0,001 para não inferioridade) com mesmo risco de complicações. Estudos como o Einstein EXT demonstraram ainda emprego factível com baixo risco de sangramentos graves em uso mais prolongado, de até 12 meses. Os pacientes oncológicos podem beneficiar-se com seu uso em relação ao risco de sangramentos grave.<sup>24,26</sup>

O tratamento pode ser iniciado diretamente com este fármaco sem necessitar de medicação parental prévia. A dose habitual sem insuficiência renal é de 15 mg 12/12 horas por 21 dias e, após, 20mg 24/24 horas pelo tempo previsto para tratamento.<sup>21,25,26</sup> Pode ser antagonizado pelo andexanet alfa.<sup>21,25,26</sup>

### Edoxabana

A edoxabana (Lixiana®) é um anticoagulante oral cuja atividade se dá mediante inibição direta do fator Xa.<sup>27,28</sup>

Sua absorção ocorre, principalmente, no duodeno e no jejuno proximal.<sup>29-31</sup> Pode ser administrada junto com a alimentação.<sup>32,33</sup>

Sua absorção ocorre em 1 a 2 horas, e a meia-vida é de 5,8 a 10,7 horas.<sup>34-39</sup>

A dose diária a ser administrada é de 60 mg, iniciada após cinco dias de tratamento com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular.<sup>40,41</sup> Nos casos de CrCl abaixo de 15 mL/min, o uso não é recomendado.<sup>42</sup>

Há poucos dados sobre a edoxabana na gravidez. A edoxabana tem potencial para o uso em crianças (considerando os estudos pré-clínicos de fase I).<sup>43,44</sup>

No estudo Hokusai-VTE, foi evidenciado que, quando administrado uma vez ao dia após o tratamento inicial com heparina, era não inferior à terapia padrão com varfarina.<sup>11,45</sup> A edoxabana foi mais eficaz que a varfarina em pacientes com idade ≥75 anos e naqueles com múltiplas comorbidades.<sup>38,39</sup>

A edoxabana também se mostrou eficaz e segura no tratamento de TEV entre pacientes com e sem câncer.<sup>44,46</sup>

## Apixabana

A apixabana (Eliquis®) é um fármaco inibidor direto do fator Xa. Foi aprovada para uso médico no Brasil em julho de 2011 para tratamento e prevenção secundária do tromboembolismo venoso.<sup>47-49</sup>

Sua absorção dá-se, principalmente, no duodeno e no jejuno proximal, com alguma absorção no antro.<sup>50-52</sup> As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 3 a 4 horas, com meia-vida de 6 horas.<sup>50,51,53-55</sup> Não é removida durante sessões de hemodiálise. Não se mostra necessário acompanhamento laboratorial de sua atividade.<sup>56,57</sup>

Para o tratamento na fase aguda do TEV, recomenda-se a dose de 10 mg duas vezes ao dia por 7 dias, depois 5 mg duas vezes ao dia.<sup>55,58,59</sup> Para a terapia estendida de TVP/EP após  $\geq 6$  meses de terapia anticoagulante inicial: 2,5 mg duas vezes ao dia, a fim de reduzir a recorrência.<sup>51,60-62</sup>

Não há dados adequados sobre seu uso em mulheres grávidas e amamentação.<sup>63</sup>

A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em pacientes com idade < 18 anos.<sup>51,62,64</sup> Em idosos, recomenda-se o ajuste de dose.<sup>63</sup>

Não se indica o uso em pacientes com insuficiência hepática grave.<sup>51</sup>

O ajuste da dose com base apenas na função renal não é necessário.<sup>51,64</sup>

## Dabigatrana

O etexilato de dabigatrana mostra-se um inibidor reversível do sítio ativo da trombina. Prescinde de monitoramento laboratorial. Seu uso não é recomendado em pacientes com insuficiência renal com CrCl < 30 mL/min. Como os outros DOAC, é contraindicado em pacientes com doença hepática avançada.<sup>65</sup>

Os estudos RE-COVER, RE-COVER II e RE-MEDY/Re-SONATE observaram não inferioridade do tratamento quanto a embolia pulmonar fatal, embolia pulmonar sintomática não fatal e/ou recidiva de trombose venosa profunda com dabigatrana versus varfarina após o uso inicial de 5 a 10 dias de anticoagulação parenteral.

Apresenta concentração máxima plasmática 0,5 a 2 horas após a administração, com pico de concentração plasmática após 6 horas e meia-vida de 11 horas. Seu efeito colateral mais importante é o sangramento. Pode ter sua ação revertida a partir do agente idarucizumabe. Além disso, a dabigatrana pode ter sua ação removida com hemodiálise.

O uso concomitante com indutores da glicoproteína P (p. ex., rifampicina) deve ser evitado. Seu uso deve ser feito após, pelo menos, 5 dias de anticoagulação parenteral e na dose de 150 mg 2 vezes ao dia pelo período de tratamento.<sup>65-68</sup>

## Comparação e conclusão

Estudos comparativos randomizados cegos, com alto poder estatístico, entre as diversas opções terapêuticas medicamentosas ainda não estão contemplados na literatura. Assim, com base sobretudo em estudos observacionais, alguns consensos foram estabelecidos. Uma publicação em revista de alto impacto como Chest (2016) sugere que, para pacientes não oncológicos, os DOAC são recomendados em relação ao uso de AVK (Grau de recomendação 2B) e os AVK são recomendados em relação às HBPM (Grau de recomendação 2C). Já para pacientes com câncer, as HBPM são recomendadas em relação aos AVK e aos DOAC (Grau de recomendação 2C). Estudos em pacientes com trombofilias hereditárias e adquiridas ainda são necessários para a utilização dos DOAC com segurança clínica.<sup>67,68</sup>

Apesar do incremento no arsenal com a disponibilidade de uso de novos fármacos (DOAC), a consolidação custo-efetiva de suas aplicabilidades e segurança nos próximos anos nas mais diversas situações clínicas dependerá de estudos de vida real e da observação clínica seriada.

## Referências bibliográficas

1. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67.
2. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):413-418.
3. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-2252.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.

5. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019;210(11):516-524.
6. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci.* 2016 Jun 1;21:1372-92.
7. Linhardt RJ. 2003 Claude S. Hudson award address in carbohydrate chemistry. heparin: structure and activity. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2003;16:2551-64.
8. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med.* 2015;16(1):11-7.
9. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des.* 2010;16(31):3436-41.
10. Maciel R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. *J Pneumologia.* 2002; 28(3):137-42.
11. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008 May;99(5):807-18.
12. Albuquerque DCD, Albuquerque FND. Utilização das heparinas nas síndromes isquêmicas agudas. *Ver Socerj.* 2001;XIV(1):28-33.
13. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141(2):e24S-e43S.
14. Raymundo SR O, Lobo SMA, Hussain KMK et al. O que mudou nas últimas décadas na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes internados: artigo de revisão. *J Vasc Bras [Internet].* 2019 [citado 16 de outubro de 2019];18.
15. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (São Paulo).* 2012;10(1):110-5.
16. Donaldson CJ, Harrington DJ. Therapeutic warfarin use and the extrahepatic functions of vitamin K-dependent proteins. *Br J Biomed Sci.* 2017 Oct 2;74(4):163-9.
17. Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clin Ther.* 2013 Jan;35(1):4-27.
18. Marques da Silva P Velhos e novos anticoagulantes orais. *Perspectiva farmacológica. Rev Port Cardiol.* 2012;31:6-16.
19. Wells PS. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1;121(9):676.
20. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z et al. Rivaroxaban – metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-42.
21. Santos FCJC, Alves Jr JL, Gavilanes F et al. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016 [cited 2019 Oct 20]; 42(2):146-54.
22. Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clin Ther.* 2013 Jan;35(1):4-27.
23. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct 1;20(10):e566-81.
24. Yoshida WB. Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. *J Vasc Bras.* 2016;15(4):263-4.
25. Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
26. Einstein-PE Investigators, Büller HR, Prins MH et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
27. Daiichi Sankyo Europe GmbH. First market approval in Japan for LIXIANA (Edoxaban). Press Release. 2011 Apr 22. Archived from the original on 2013 Nov 2006.
28. O'Riordan M. FDA approves edoxaban for stroke prevention in AF and DVT/PE prevention. *Medscape.* 2015 Jan 9. Retrieved 2015 Jan 10.
29. Parasrampuria DA, Kanamaru T, Connor A et al. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enteric capsule. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(11):1286-92.
30. Savaysa (edoxaban) tablets. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf). Acesso em: 18 set. 2019.
31. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:687-94.
32. Martin KA, Lee CR, Farrell TM et al. Oral anticoagulant use after bariatric surgery: a literature review and clinical guidance. *Am J Med.* 2017;130(5):517-524.
33. Furugohri T, Isobe K, Honda Y et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1542-49.
34. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;50(7):743-53.
35. Vanassche T, Verhamme P, Wells PS et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. *Thromb Res.* 2018 Feb;162:7-14.
36. Takahashi N, Mukai Y, Kimura T et al.; KYU-RABLE Investigators. Efficacy and safety of uninterrupted periprocedural edoxaban in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation – the prospective KYU-RABLE study. *Circ J.* 2019 Sep 25;83(10):2017-24.
37. Nakamura M, Yamada N, Asamura T et al. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with venous thromboembolism – an interim analysis of data from a Japanese postmarketing observational study (ETNA-VTE-Japan). *Circ J.* 2019 May 24;83(6):1394-04.
38. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:1406-15.
39. Radulescu VC. Anticoagulation therapy in children. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Nov;43(8):877-85.
40. Goldenberg NA, Takemoto CM, Yee DL et al. Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities. *Blood.* 2015 Dec 10;126(24):2541-7.
41. Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406-15. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):390.

42. Ikeda S, Koga S, Yamagata Y et al. Comparison of the effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on venous thromboembolism between patients with and without cancer. *J Cardiol*. 2018;72(2):120-7.
43. Hara N, Miyamoto T, Iwai T et al. Assessment of the safety and efficacy of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism secondary to active malignancy. *Ann Vasc Dis*. 2017 Dec 25;10(4):407-10.
44. Hur M, Park SK, Koo CH et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2017 Dec;88(6):634-41.
45. Venker BT, Ganti BR, Lin H et al. safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017 Feb;32(2):645-52.
46. Kawai Y, Fuji T, Fujita S et al. Edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: pooled analysis of coagulation biomarkers and primary efficacy and safety endpoints from two phase 3 trials. *Thromb J*. 2016 Dec 1;14:48.
47. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M et al. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1313-8.
48. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e531S-75S.
49. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e278S-325S.
50. Frost C. Assessment of the sites of gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects. *Clinic Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(Suppl 1):p19, abstract 1703161.
51. Eliquis (apixaban) tablets. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202155s000bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000bl.pdf). Acesso em: 18 set.2019.
52. He K, Luetggen JM, Zhang D et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011; 36(3):129-39.
53. Al Mukdad M, Al-Badriyeh D, Elewa HF. Cost-effectiveness evaluations among the direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism: systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619849103.
54. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14:1385-413.
55. Prom R, Spinler SA. The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. *Ann Pharmacother*. 2011; 45:1262-83.
56. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):799-808.
57. Cushman M. Treating acute venous thromboembolism: shift with care. *N Engl J Med*. 2013; Jul 1:[Epub ahead of print]. Editorial.
58. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8):699-708.
59. Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8):767-9.
60. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981-92.
61. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010; 159(3):331-9.
62. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
63. Wang L, Zhang D, Raghavan N et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(3):448-58.
64. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, for the RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
65. Pradaxa [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
66. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, for the RECOVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772.
67. Kearon C, Akl EA, Omelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
68. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. Projeto Diretrizes SBACV. Trombose Venosa Profunda. Diagnóstico e Tratamento. 2015.



Existe uma prevalência de 2 a 3 casos/10.000 habitantes/ano, na faixa etária entre 30 e 49 anos, e de 20 casos/10.000/ano na faixa etária entre 70 e 79 anos. Do total de casos 40% são da forma idiopática.<sup>1</sup> Em 5.261 necropsias realizadas, a embolia pulmonar (EP), sua complicação mais grave, foi encontrada em 10,3% dos cadáveres e representou a causa principal da morte em 4,3% desses casos.<sup>2</sup> Estima-se que 10% de todos os óbitos intra-hospitalares ocorram por EP, o que demonstra a relevância e a gravidade da doença.<sup>2</sup>

Ainda hoje, a maioria dos pacientes portadores de TVP é tratada pela anticoagulação oral (ACO) sistêmica. Essa conduta não promove a dissolução do trombo e está associada à ocorrência de síndrome pós-trombótica (SPT) em 30 a 50% dos casos, sendo que 5 a 10% deles evoluem para formas mais graves e incapacitantes da doença, como lipodermatoesclerose e úlceras varicosas.<sup>3,7</sup>

A fibrinólise, ou trombólise, é utilizada com o objetivo de promover a dissolução imediata do trombo, prevenir a ocorrência de EP, insuficiência valvar, obstrução venosa, a recorrência e a SPT. Ensaios clínicos demonstram eficácia entre 50 e 90% na prevenção da SPT, melhora na qualidade de vida e custo-efetividade positiva com esse tipo de conduta.<sup>8,9</sup> Apesar disso, o risco de sangramento, os resultados conflitantes obtidos nos estudos randomizados, a complexidade e o custo envolvido nesse tipo de tratamento ainda desestimulam sua aplicação clínica.<sup>7-13</sup>

Neste capítulo, apresentamos um breve resumo dos principais estudos, evidências, técnicas e resultados do tratamento invasivo da trombose venosa profunda.

## Estudos randomizados e diretrizes

Poucos estudos randomizados compararam os benefícios do tratamento invasivo da TVP com a ACO<sup>10-13</sup> (Tabela 1). O ATTRACT trial, o maior e principal estudo multicêntrico publicado, após 2 anos de seguimento clínico, não verificou redução da SPT no grupo submetido a trombólise farmacomecânica (TFM), quando comparada à ACO (46,7% × 48,2%;  $p = 0,56$ ).<sup>13</sup> Algumas falhas metodológicas foram observadas. Foram incluídos portadores de TVP femoropoplíteia, aos quais em geral não se indica a TFM, e importantes conceitos técnicos não foram observados. É fundamental o

**TABELA 1** ■ Estudos randomizados que verificaram os resultados do tratamento invasivo da trombose venosa profunda quando comparados à anticoagulação oral.

Estudo	Autores	Centros	N	TVP	Sangramento maior	SPT	Qualidade de vida
TORPEDO	J Endov Ther Sharif et al. <sup>10</sup> 2012	1 EUA	183 pacientes femoropoplíteo iliacofemoral	< 21 dias	ausência	24 meses TFM: 6,8% ACO: 29,6% $p < 0,001$	NI
CAVENT 2A	Lancet Enden et al. <sup>11</sup> 2012	20 Noruega	209 pacientes iliacofemoral	< 21 dias	TFM 3 maiores (transfusão) 5 clinicamente relevantes	24 meses TFM: 41,2% ACO: 55,2% $p = 0,047$	NS
CAVENT 5A	Lancet Haig et al. <sup>12</sup> 2015	20 Noruega	209 pacientes 176 (84%) iliacofemoral	< 21 dias	NSA	5 anos TFM: 43% ACO: 71% $p < 0,0001$ Redução 28%	EQ-5D VEINES NS
ATTRACT	NEJM Vedantham et al. <sup>13</sup> 2017	56 EUA	692 pacientes femoropoplíteo iliacofemoral	< 14 dias	TFM = 1,7% ACO = 0,3% $p = 0,56$	24 meses TFM: 47% ACO: 48% $p = 0,56%$	NS

TFM: trombólise farmacomecânica; ACO: anticoagulação oral; NSA: não se aplica; NI: não investigada; NS: não significativa.

Fonte: adaptada de Sharif M et al., 2010;<sup>10</sup> Enden T et al., 2012;<sup>11</sup> Haig Y et al., 2016;<sup>12</sup> Vedantham S et al., 2017.<sup>13</sup>

uso perioperatório de métodos de imagem (angiogramografia, ultrassonografia endovascular [IVUS]), para identificar a presença e caracterizar a morfologia de compressões e obstruções venosas (síndrome de May-Thurner-Cockett). No ATTRACT, apenas algumas dessas obstruções foram identificadas e adequadamente tratadas.<sup>14</sup>

Comerot et al. reanalisaram exclusivamente os portadores de TVP iliofemoral tratados no estudo ATTRACT e concluíram que, apesar de a TFM não prevenir a ocorrência de SPT ou o tromboembolismo recidivante, ela reduz significativamente a gravidade da SPT e também melhora os escores de qualidade de vida.<sup>15</sup> O American College of Chest Physicians contraindica a trombólise,<sup>16</sup> por considerar o método complexo e ainda inseguro. Contudo, a American Heart Association,<sup>17</sup> a Society for Vascular Surgery, o American Venous Forum<sup>18</sup> e o American College of Phlebology recomendam a trombólise para os pacientes portadores de TVP iliofemoral que apresentem baixo risco de sangramento e alta expectativa de vida.

Não existem padronização técnica e método definitivo para o tratamento invasivo da TVP. A trombólise sistêmica foi praticamente abandonada, pelo alto risco de sangramento. Hoje, a maioria dos cirurgiões realiza o tratamento por meio de trombólise por cateter multiperfurado, com o objetivo de infundir o agente fibrinolítico diretamente no segmento obstruído, associado ou não às técnicas de TFM e à angioplastia do território obstruído.<sup>19,20</sup>

Nos últimos anos, relatos de séries vêm sendo publicados, propondo a trombectomia mecânica percutânea direta, em que a trombectomia é utilizada agressivamente, associada a quantidade mínima de agente fibrinolítico, na tentativa de diminuir os riscos de sangramento e abreviar os tempos de tratamento e permanência hospitalar. A experiência inicial vem demonstrando a redução de risco de sangramento, de tempo de internação e excelentes resultados clínicos e de perviabilidade do segmento tratado.<sup>21,22</sup>

## Indicações e técnicas de tratamento

O tratamento invasivo deve ser considerado apenas nos pacientes portadores de TVP aguda iliofemoral que apresentam critérios de inclusão e exclusão bem definidos (Tabela 2).

As principais técnicas de tratamento podem ser classificadas em: infusão fluxo-dirigida, infusão cateter-dirigida e técnica farmacomecânica, cada uma apresentando indicações, vantagens e desvantagens (Tabelas 3 e 4).

Independentemente da técnica utilizada, o procedimento deve ser realizado por equipe multidisciplinar, experimentada e bem treinada, após a aquisição de todos os acessos venosos necessários para o tratamento. Os parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser checados e controlados constantemente, em unidade de terapia intensiva (Tabela 5).

**TABELA 2** ■ Critérios para o tratamento invasivo da trombose venosa profunda.

Inclusão	Exclusão
18 a 75 anos; menores de idade apenas com consentimento de familiares ou responsáveis, início dos sintomas com menos de 21 dias, diagnóstico de TVP iliofemoral definido por ecodoppler, angiogramografia ou angiorressonância, assinatura do consentimento informado	Contraindicação para terapia trombolítica ou anticoagulante, EP prévia com comprometimento cardiovascular, contraindicação para uso de contraste iodado, <i>phlegmasia cerulea</i> ou <i>alba dolens</i> , anemia grave (hemoglobina <80 g/L), trombocitopenia grave (plaquetas <80.000/L), insuficiência renal grave ( <i>clearance</i> <30 mL/min), hipertensão grave (pressão sistólica >160 mmHg ou pressão diastólica >100 mmHg), gravidez ou puerpério < 7 dias, traumatismo ou cirurgia maior com menos de 14 dias, história de hemorragia subaracnóideia, tumor, malformação arteriovenosa e aneurisma intracraniano, doença com expectativa de vida < 24 meses, uso de medicamento ou estado mental que interfira com o uso adequado da medicação ou acompanhamento clínico, doença neoplásica ou tratamento quimioterápico em andamento

EP: embolia pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

Fonte: adaptada de Osse FJ e Thorpe PE, 2002;<sup>23</sup> Osse FJ e Thorpe PE, 2004;<sup>24</sup> Osse FJ et al., 2013.<sup>25</sup>



**TABELA 3** ■ Classificação dos tipos de tratamento invasivo da trombose venosa profunda.

Infusão fluxo-dirigida	Infusão cateter-dirigida	Técnica farmacomecânica
<p>Baseia-se no conceito de que, para a manutenção da perviedade do segmento venoso proximal reconstruído (efluxo; <i>open vein theory</i>), é fundamental a função da “bomba venosa”, formada por todas as veias intra e extramusculares da panturrilha (influxo). O agente fibrinolítico é infundido por veia periférica superficial distal e direcionado para o sistema venoso profundo por garrote ou pulseiras, pela técnica de passagem (<i>washout</i>). Apresenta como desvantagens o maior volume de infusão necessário e a necessidade de equipe bem treinada. Além disso, atenta para a ocorrência de complicações hemorrágicas e o tempo necessário de permanência e uso de recursos hospitalares</p>	<p>Indicada para a fase precoce da TVP, em que o coágulo ainda é fresco e formado por rede de fibrinas e elementos figurados do sangue. Existe a preservação da integridade endotelial e vascular, com recuperação completa da anatomia e da função vascular. Para os pacientes com SPT, a principal finalidade desta técnica é a dissolução de coágulos neoformados ocupando a porção central do vaso (“efeito casca de cebola”) e também dos coágulos que ocupam os canalículos intratrabeculares de segmentos parcialmente e pobremente ecanalizados. Isso possibilita a progressão de fios-guia e cateteres durante um procedimento de reconstrução endovascular, comunicando segmentos proximal e distal de veias obstruídas por longos períodos</p>	<p>Técnica utilizada na fase aguda da TVP. Quanto mais precoce, melhores serão os resultados e menor a probabilidade de uso de agentes fibrinolíticos. Apresenta a vantagem de extrair de forma imediata um grande volume de trombo. Como desvantagem, todos os dispositivos provocam, em maior ou menor grau, hemólise, que em situações extremas pode levar a provocar insuficiência renal aguda, hiperpotassemia e arritmias cardíacas. Os dispositivos de TFM podem ser classificados em: rotacionais, realíticos e acelerados por ultrassom. Cada um apresenta vantagens e desvantagens. Entretanto, existem poucos estudos publicados comparativos, e sabe-se muito pouco sobre seu custo-efetividade</p>

SPT: síndrome pós-trombótica; TVP: trombose venosa profunda.

Fonte: adaptada de Osse FJ e Thorpe PE, 2002;<sup>23</sup> Osse FJ e Thorpe PE, 2004;<sup>24</sup> Osse FL et al., 2013.<sup>25</sup>

**TABELA 4** ■ Vantagens e desvantagens das técnicas de tratamento invasivo da trombose venosa profunda.

Infusão fluxo-dirigida	Infusão cateter-dirigida	Técnica farmacomecânica
<p><b>VANTAGENS</b> Tratamento mais fisiológico Contempla a bomba muscular da panturrilha</p>	<p><b>VANTAGENS</b> Maior concentração de fibrinolítico no segmento trombosado Maior poder de penetração do fibrinolítico no trombo, sobretudo no uso de aceleração por ultrassom, ou técnica <i>pulse spray</i></p>	<p><b>VANTAGENS</b> Opção de trombectomia associada ou não a fibrinólise Extração imediata de grande volume de trombo Exposição de maior superfície do trombo ou agente fibrinolítico caso necessário</p>
<p><b>DESADVANTAGENS</b> Tempo de infusão maior Dose maior de fibrinolítico Múltiplos procedimentos na sala de hemodinâmica Maior tempo de internação em UTI Maior risco de sangramento</p>	<p><b>DESADVANTAGENS</b> Tempo intermediário de infusão Dose intermediária de fibrinolítico Múltiplos procedimentos na sala de hemodinâmica Maior tempo de internação em UTI Maior risco de sangramento</p>	<p><b>DESADVANTAGENS</b> Maior tempo para execução do procedimento Necessidade frequente de uso associado de fibrinólise IRA, bradicardia, hemoglobinúria</p>

IRA: insuficiência renal aguda; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: adaptada de Osse FJ e Thorpe PE, 2002;<sup>23</sup> Osse FJ e Thorpe PE, 2004;<sup>24</sup> Osse FJ et al., 2013.<sup>25</sup>

**TABELA 5** ■ Técnica de infusão e controle laboratorial do agente fibrinolítico no tratamento endovascular da trombose venosa profunda.

Infusão	Laboratorial
<p>Actilyse®, rTPA (Alteplase®, Boehringer Ingelheim): <b>0,6 a 1,6 mg/h</b> de infusão contínua através do cateter de infusão ou punção pediosa para realização da técnica de <i>washout</i> – infusão de <i>bolus</i> de 5 mg (15 mg de rTPA em SF 0,9% [60 mL] – total de 75 mL de solução: 0,2 mg/mL = concentração mínima recomendada pelo fabricante para garantir a estabilidade da substância), divididos em 3 bolsas reconstituídas e conservadas em ambiente refrigerado (geladeira), em bomba de infusão ou <i>pulse spray</i>, na velocidade de 3 mL/h (0,6 mg/h) a 8 mL/h (1,6 mg/h) + infusão de SF 0,9% (250 mL) a 30 mL/h na mesma via de Alteplase, ambos para correr em 8 horas. Três bolsas = 24 horas de infusão do fármaco.</p> <p>Heparina: 400 a 1.000 UI/h pelo introdutor durante o período do procedimento e na veia pediosa da flebografia, após o fim do procedimento até alta hospitalar</p>	<p>rTPA: fibrinogênio &gt; 150 mg% – parada por 4 horas + novo exame                      Reiniciar &lt; 100 mg%; parada total                      Heparina: 60s &lt; TTPa &lt; 90s                      Varfarina: 2,5 &lt; RNI &lt; 3,5                      Hb/Ht: queda &gt; 15% do valor normal <b>sem hemodiluição</b>                      Plaquetas &gt; 100.000/mm<sup>3</sup></p>

Hb/Ht: hemoglobina/hematócrito; rTPA: ativador do plasminogênio tecidual recombinante; RNI: razão normalizada internacional; SF: soro fisiológico; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado.

Fonte: adaptada de Osse FJ e Thorpe PE, 2002;<sup>23</sup> Osse FJ e Thorpe PE, 2004;<sup>24</sup> Osse FJ et al., 2013.<sup>25</sup>

### Técnica farmacomecânica

A maioria dos centros especializados utiliza o sistema de cateter de trombectomia AngioJet™ ZelanteDVT (Boston Scientific Corporation, EUA). O cateter possui dois lumens: o primeiro comunica-se com sua ponta distal, por onde passa o fluxo pulsátil de solução fisiológica em alta pressão (efeito Bernoulli), causando maceração, liquefação, dissolução e aspiração do trombo. O segundo lúmen permite a infusão radial de substâncias. Em trombos mais antigos, pode ser infundido, inicialmente, 1 mg de agente fibrinolítico a cada 3 cm de extensão de trombo, com dose mínima de 4 mg e máxima de 25 mg de Alteplase (Actilyse® – Boehringer Ingelheim, EUA), diluído em 100 mL de soro fisiológico (SF) a 0,9%, pelo dispositivo Power Pulse™. Após a administração do agente fibrinolítico, esperam-se 15 minutos, para que ele possa agir sobre o trombo. A função do cateter é, então, mudada para o modo trombectomia e, e avança-se e recua-se o cateter sobre o fio-guia (pressão de infusão de SF 0,9% a 10.000 psi), provocando maceração e aspiração do trombo. O volume e a extensão residual do trombo residual são verificados por flebografia e cateter de IVUS (Visions® PV8.2F catheter – Volcano Corporation EUA).

Outros cateteres, técnicas e aparatos vêm sendo utilizados e investigados. Entretanto, não existem estudos com resultados definitivos e comparativos entre eles (Tabela 6).

A angioplastia associada ao implante de *stent* é realizada em casos em que se verifica obstrução maior que 50% no território cavoiilíacofemoral à venografia e/ou à IVUS. Todo o território obstruído deve ser tratado por meio da insuflação de cateter-balão (XXL™ Balloon Dilatation Catheter, 12 a 18 mm × 4 a 6 cm; Boston Scientific Corporation; ou Atlas® Gold PTA Catheter, 12 a 18 mm × 4 a 6 mm) a 5 a 18 atm, com o auxílio de manômetro insuflador. Posteriormente, devemos implantar *stent* autoexpansível, com comprimento adequado para cobrir toda a obstrução. Nossa preferência é pelo Wallstent™ (14 a 20 mm × 60 a 90 mm de comprimento) e pelo Vici Venous Stent™ (14 a 16 × 60 a 120 mm), apenas no segmento superior ao ligamento inguinal (ambos da Boston Scientific Corporation, EUA).

O uso de filtro de veia cava é desestimulado, sendo indicado apenas nos casos de presença de trombo no interior da veia cava ou baixa reserva cardiopulmonar. Quando utilizado, ele deve ser retirado precocemente.

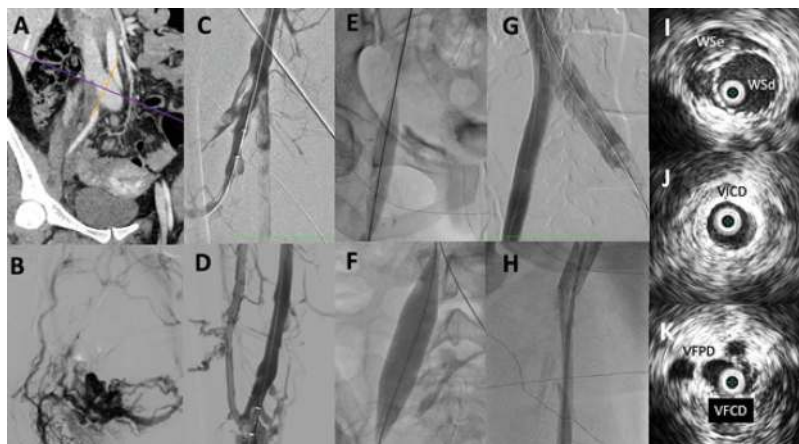
**TABELA 6** ■ Principais dispositivos utilizados na trombectomia farmacomecânica da trombose venosa profunda.

Classificação	Dispositivo	Especificações	Particularidades	Estudo
TROMBECTOMIA REOLÍTICA	AngioJet™ Zelante (Boston Scientific)	0,035” 8 Fr OTW	Injeção em alta velocidade de solução salina, utilizando o princípio de Bernoulli para desintegrar e aspirar o coágulo	Garcia et al. <sup>26</sup>
TROMBECTOMIA ROTACIONAL	Arrow-Trerotola™ (Teleflex)	0,025” 7Fr Sistema de 65 a 120 cm	Microfragmentação do coágulo	Trerotola et al. <sup>27</sup>
	Aspirex® (Straub)	0,018”/0,025” 6 Fr/8 Fr/10 Fr Vasos 3 a 12 mm Sistema 85-110-135 cm	Trombectomia rotacional sem uso de trombolítico	Lichtenberg et al. <sup>28</sup>
TROMBECTOMIA FARMACOMECÂNICA ISOLADA	Trellis™ (Covidien)	6Fr/8Fr	Fio rotacional com movimentos rotacionais realizados entre dois balões insuflados. Acesso lateral para infusão e aspiração de trombolítico	Dietzek AM <sup>29</sup>
TROMBECTOMIA POR ASPIRAÇÃO	Indigo® (Penumbra)	4Fr/6Fr/8Fr OTW	Aspiração a vácuo do coágulo através de cateter manobrável	Lopez et al. <sup>30</sup>
	AngioVac® (AngioDynamics)	22Fr OTW	Cânula de grande calibre com filtro para <i>bypass</i> veno-venoso. Pode ser usado em associação a sistema de trombectomia rotacional	Behrens e Bjarnason <sup>31</sup>
TROMBECTOMIA POR CAPTURA	CloTrier® (Inari Medical)	13Fr 0,035”/0,018” Sistema 74 cm	Captura de trombos e coágulos através de sistema semelhante a cesto diretamente para o introdutor	(CLOUT) Registry Em andamento – término em 2022
TROMBECTOMIA ACELERADA POR ULTRASSOM	EkoSonic™ (Boston Scientific)	6Fr 0,035” OTW Sistema 106 a 135 cm	Ondas ultrassônicas facilitam e aceleram a dissolução dos trombos pelo fibrinolítico	Garcia M. et al. <sup>32</sup>

## Cronograma de acompanhamento clínico

Os pacientes são avaliados clinicamente, por meio de ecodoppler vascular e radiografia antes da alta hospitalar, nas visitas de 1, 3, 6, 12 meses e anualmente após o procedimento. Mantemos o paciente anticoagulado com antivitamina K ou anticoagulante oral direto (DOAC; do inglês, *direct oral anticoagulant*) (antifator Xa) por um período mínimo de 6 meses. No acompanhamento, orientamos o uso de meia de elastocompressão e observamos a incidência de sintomas e SPT, definida como a presença de uma pontuação  $\geq 5$  na escala de Villalta na perna acometida por TVP ou o desenvolvimento de úlcera varicosa, além da perviedade do segmento tratado.

Nosso resultado inicial com a técnica de TFM direta, em sessão única, foi bastante promissor. No período de junho de 2018 a setembro de 2019, abordamos 6 casos; em apenas 1 caso foram utilizados 10 mg de alteplase. Todos os pacientes apresentavam TVP iliofemorais com menos de 7 dias de duração, e foram tratados em sessão única. Em todos os casos a TFM foi associada a angioplastia e implante de *stent* autoexpansível no segmento cavoiiliacofemoral. Com um seguimento médio de 10 meses (1 a 17 meses), obtivemos taxa de perviedade e ausência de sintomas de 83% (Figura 1).



**FIGURA 1** ■ Tratamento farmacomecânico da trombose venosa profunda em sessão única. **A.** Angiotomografia demonstrando trombose da veia íliaca comum direita e compressão acima da confluência das veias íliacas pela artéria íliaca comum direita. **B.** Flebografia demonstrando oclusão de segmento cavoiiliacofemoral direito. Tromboectomia mecânica de veia femoral profunda (**C**) e de veia femoral (**D**) direita. Angioplastia por balão de segmento cavoiiliacofemoral direito (**E**, **F**) e controle flebográfico demonstrando recuperação do fluxo (**G**, **H**). **I** a **K.** Controle com ultrassonografia endovascular demonstrando influxo (VFPD: veia femoral profunda direita) e efluxo (WSd: Wallstent™ direito), com recuperação da área obstruída. VFCD: veia femoral comum direita; VCD: veia íliaca comum direita; WSe: Wallstent™ esquerdo.

Fonte: arquivo pessoal do autor.

## Conclusão

O tratamento invasivo da trombose venosa profunda apresenta resultados aceitáveis desde que sejam considerados princípios anatômicos, fisiológicos e técnicos essenciais. O aprimoramento da técnica e o desenvolvimento de dispositivos de tromboectomia mecânica vêm permitindo um tratamento mais seguro e eficaz. Para obtenção de bons resultados, é fundamental que o tratamento seja feito por equipe multidisciplinar experimentada, especializada e dedicada.

## Referências bibliográficas

1. Fowkes F, Price J. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25(1):1-5.
2. Yoo HBY, Mendes FG, Alem CER et al. Achados clinicopatológicos na tromboembolia pulmonar: estudo de 24 anos de autópsia. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(5):426-32.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
4. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):734-42.
5. Guanella R, Ducruet T, Johri M et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011 Dec;9(12):2397-405.
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl): e419S-96S.
7. Kahn SR, Shrier I, Julian JA et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):698-707.
8. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest.* 1990 Apr;97(4 Suppl):172S-5S.
9. Plate G, Akesson H, Einarsson E et al. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arteriovenous fistula. *Eur J Vasc Surg.* 1990;(4):483-9.
10. Shariff M, Mehdipour M, Bay C et al. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: The TORPEDO Trial. *Cath Cardiovasc Intervent.* 2010; 76:316-25.
11. Enden T, Haig Y, Kløw NE et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379:31-8.
12. Haig Y, Enden T, Kløw NE et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3:e64-71.
13. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA et al. for the ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2017; 377:2240-52.
14. Marston WA. Results of the ATTRACT trial do not change the management of acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2018; 6(1):5-6.
15. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS et al. Endovascular thrombus removal for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circulation.* 2109;139:1162-73.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149(2):315-52.
17. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123:1788-830.
18. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012; 55(5):1449-62.
19. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 1:CD002783.
20. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F et al. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7(Suppl 3):S228-37.
21. Wang W, Sun R, Chen Y, Liu C. Meta-analysis and systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy for lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous and Lym Dis.* 2018; 6:788-800.
22. Wong PC, Chan YC, Law Y, Cheng SWK. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis: a systematic review. *Hong Kong Med J.* 2019; 25:48-57.
23. Osse FJ, Thorpe PE. Chronic venous insufficiency: The role of endovascular therapy, in endovascular intervention: new tools and techniques for the 21st Century (Criado FJ, Ed). Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc., 2002; pp.:155-82.
24. Osse FJ, Thorpe PE. Recognizing, understanding and treating chronic venous insufficiency. In: G. Abela (ed). *Peripheral vascular disease: basic diagnostic & therapeutic approaches.* Lippincott Williams & Wilkins. 2004; pp.:471-81.
25. Osse FJ, Thorpe PE, Santos KS. Deep Venous thrombosis endovascular treatment. In: C.J. Brito (ed.) *Vascular surgery 3rd Edition, Servier 2013;* pp.:2011-2022.
26. Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R et al. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: final report of the prospective multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) registry. *J Vasc Intervent Radiol.* 2015; 26(6):777-85.
27. Trerotola SQ, McLennan G, Davidson D et al. Pre-clinical in vivo testing of the Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device for venous thrombosis. *J Vasc Intervent Radiol.* 2001; 12:95-103.
28. Lichtenberg M, Stahlhoff WF, Ōzkapı A et al. Safety, procedural success and outcome of the Aspirex®S endovascular thrombectomy system in the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis – data from the Arnsberg Aspirex registry. *Vasa.* 2019; 48:341-6.
29. Dietzek AM. Isolated pharmacomechanical thrombolysis of deep venous thrombosis utilizing a peripheral infusion system: Manuf. *Int Angiol.* 2010; 29(4):308-16.
30. Lopez R, DeMartino R, Fleming M et al. Aspiration thrombectomy for acute iliofemoral or central deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019 Mar;7(2):162-8.
31. Behrens G, Bjarnason H. Venous thromboembolic disease: the use of the aspiration thrombectomy device AngioVac. *Semin Intervent Radiol.* 2015; 32:374-8.
32. Shi Y, Shi W, Chen L, Gu J. A systematic review of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in the treatment of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018; 45(3):440-51.



pacientes. Cerca de 53% dos pacientes apresentavam metástases. Houve menor incidência de retrombose no grupo da rivaroxabana (RR: 0,43; IC95%: 0,19 a 0,99). Por outro lado, houve maior incidência de sangramentos no grupo da rivaroxabana (RR: 1,83; IC95%: 0,68 a 4,96, para sangramento maior; e RR: 3,76; IC95%: 1,63 a 8,69, para sangramento menor). O estudo destaca que a maioria dos casos de sangramento maior ocorreu em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal, em que a rivaroxabana teria uma ação não só sistêmica como local.

Já no HOKUSAI-Cancer foram incluídos 1.046 pacientes. No desfecho primário, considerou-se a associação de recorrência e sangramento maior, além da avaliação aos 12 meses do estudo. A dalteparina foi comparada com a edoxabana na dose de 60 mg por dia após 5 dias de HBPM. Esta dose era diminuída para 30 mg se o *clearance* de creatinina se encontrasse entre 30 e 50 mL/dL ou peso corporal ≤ 60 kg. O desfecho primário ocorreu em 12,8% dos pacientes no grupo da edoxabana, comparados com 13,5% no grupo da dalteparina (RR: 0,97; p=0,006 para não inferioridade). Houve menor recorrência no grupo da edoxabana (RR: 0,71; IC95%: 0,48 a 1,06), porém com maior risco de sangramento no grupo da edoxabana (RR: 1,77; IC95%: 1,03 a 3,04). Assim como no Select-D, os autores destacam que, nos pacientes com neoplasias do trato gastrointestinal, houve maior risco de sangramento. Apesar das limitações em comparar o estudo HOKUSAI-Cancer com o Select-D, ambos os DOAC mostraram ser mais efetivos que a HBPM.

Os estudos de vida real mostraram resultados congruentes com esses ensaios clínicos. Como exemplo, uma coorte realizada no A.C. Camargo Cancer Center constituída por 400 pacientes com câncer ativo e TEV tratados com rivaroxabana. Durante a anticoagulação, os pacientes dessa coorte apresentaram baixa incidência de recorrência de TEV (3,25%); incidência de 5,5% de sangramento maior; e 15,2% de sangramento menor. A população desse estudo apresentava 90% de tumores sólidos e a prevalência de doença metastática era de 61%. A maioria dos tumores era do trato gastrointestinal, seguidos por tumores de mama.<sup>11</sup>

Com os resultados do HOKUSAI-Cancer e do Select-D, associados aos estudos de vida real, recentes diretrizes atualizaram suas recomendações referentes ao tratamento do CAT. A International Society on Thrombosis Haemostasis (ISTH) recomenda o uso dos DOAC, especificamente edoxabana e rivaroxabana, para o tratamento do TEV agudo, desde que não haja interação medicamentosa com a terapia sistêmica em curso e, também, desde que haja baixo risco de sangramento.

A HBPM deve ser indicada quando houver alto risco de sangramento, como nos casos de neoplasias do trato gastrointestinal, neoplasia de bexiga e nefrostomia; e quando houver anormalidade de mucosa gastrointestinal (gastrite, esofagite, colite, úlceras duodenais). A decisão deve ser compartilhada com o paciente, explicando que os DOAC podem diminuir o risco de recorrência, mas também aumentar a incidência de sangramentos.<sup>12</sup> Da mesma forma, a diretriz da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda, para o tratamento do CAT, HBPM, rivaroxabana, fondaparinux, edoxabana e heparina não fracionada (HNF). Nos casos em que haja necessidade de terapia parenteral, a HBPM é preferível à HNF, que fica reservada a pacientes com insuficiência renal, com *clearance* de creatinina < 30 mL/min. Na impossibilidade de uso dessas medicações, o antagonista de vitamina K pode ser utilizado. A ASCO faz as mesmas ressalvas quanto ao risco de sangramentos com DOAC e à necessidade de uma decisão compartilhada.<sup>13</sup>

## Conclusão

Finalizamos com as principais recomendações da ASCO quanto à profilaxia primária do TEV em pacientes oncológicos:

- Quando internados, é recomendada a profilaxia farmacológica, exceto em casos de internações para pequenos procedimentos ou exclusivamente para quimioterapia.
- Para paciente cirúrgicos, tanto a HBPM quanto a HNF são recomendadas.
- Em cirurgias maiores, a profilaxia farmacológica deve se estender por 7 a 10 dias.
- Para cirurgias abdominais ou pélvicas abertas ou laparoscópicas, a profilaxia farmacológica deve se estender por 4 semanas, quando houver mobilidade prejudicada, obesidade, antecedente de TEV ou outro fator de risco associado.
- Para pacientes ambulatoriais, a profilaxia farmacológica não deve ser indicada de rotina; pode ser oferecida para pacientes com escore de Khorana ≥ 2 que serão submetidos a um novo regime de quimioterapia; as medicações indicadas podem ser apixabana, rivaroxabana ou HBPM.
- Pacientes com mieloma múltiplo tratados com talidomida ou lenalidomida e/ou dexametasona devem receber profilaxia com ácido acetilsalicílico com HBPM para aqueles de baixo risco ou HBPM para os de alto risco.

## Referências bibliográficas

1. Heit JA et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:809.
2. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Cancer.* 2002;100:3484-8.
3. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315-52.
4. Hull RD et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119:1062-72.
5. Lee AYY et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer. *JAMA.* 2015;314:677.
6. Deitcher SR et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:389-96.
7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-35.
8. Lee AYY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
9. Raskob GE et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-24.
10. Young AM et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36:2017-23.
11. Pignataro BS et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in 400 patients with active cancer: a single-center experience. *Clin Appl Thromb.* 2017;23:883-7.
12. Khorana AA, Noble S, Lee AYY et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-4
13. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 5;JCO1901461.



# Tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes obstétricas

## ● DR. ADILSON FERRAZ PASCHOA | CRM-SP 42.525

- Corresponsável pelo Serviço de Cirurgia Vascular Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista. Membro Titular da
- Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).
- Membro da International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## ● DRA. MARINA VIEIRA BALLA ROCHA | CRM-SP 186.727

- Ex-estagiária do Serviço de Cirurgia Vascular Integrada do Hospital Beneficência Portuguesa – Unidade Paulista.

## Generalidades e fatores de risco

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma preocupação crescente na medicina dos *tempos modernos*. Se por um lado as bases do conhecimento foram plantadas por Virchow em 1856, os últimos 160 anos foram acrescidos de novidades, especialmente após o início da comercialização das heparinas nos anos 1940. No cenário atual, vários fatores justificam nossa maior preocupação com o TEV: o envelhecimento da população, a maior exposição a fatores de risco na vida civil e nos tratamentos médicos, a incrível melhora de qualidade na realização do diagnóstico e a disponibilidade de métodos mecânicos e novas medicações para prevenção e tratamento.<sup>1</sup>

Particularmente, o TEV associado à mulher gestante é desafiador. Mulheres gestantes sob risco vivem em um cenário que oscila entre a trombose e o sangramento. Além do mais, devemos considerar que algumas mulheres iniciam a gestação usando medicações para o tratamento de um episódio de TEV recente. Esse assunto é muito preocupante porque, na maior parte das vezes, resulta da má orientação fornecida pelos profissionais de saúde envolvidos no tratamento. Quando, diante de uma mulher em idade fértil, se proíbe um método anticoncepcional responsável, abre-se a porta para uma gravidez que, além de ser inesperada, exigirá que a paciente faça medicação anticoagulante parenteral em dose terapêutica, aumentando o desconforto, o custo e os riscos de hemorragia.

Excetuando-se essas situações menos frequentes, a prevalência de TEV na mulher gestante é de 0,5 a 2,2 para cada 1.000 partos.<sup>2</sup> É importante ressaltar que a via de parto vaginal agrega menos risco à gestante, tanto em regime de tratamento quanto em profilaxia. Evidentemente, idade (quanto maior a idade, maior o risco, especialmente após os 35 anos), obesidade (índice de massa corpórea [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup>) e história familiar de TEV (que pode representar uma trombofilia diagnosticada ou não) aumentam o risco de trombose na gravidez, exigindo o acompanhamento mais próximo dessas parturientes.

As varizes presentes antes da gravidez, ou aquelas que se desenvolvem ao longo do membro e na região vulvar, também são fator de risco adicional para a tromboflebite superficial. Outras situações próprias da gravidez, como hiperêmese, pré-eclâmpsia, lúpus eritematoso sistêmico (LES), imobilidade, fertilização *in vitro* (FIV), natimorto, hemorragia pós-parto e transfusão sanguínea, entre outras causas,

aumentam o risco de TEV entre 4 e 9 vezes. Faz-se aqui um destaque para a história prévia de TEV. Ela eleva o risco em 25 vezes, especialmente se o episódio anterior estiver associado a uma gravidez progressiva ou ao uso de contraceptivo oral combinado até 6 meses após o início de sua utilização.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico da trombose não costuma ser difícil para o médico especialista. Nas tromboflebitides superficiais (TVS), percebe-se o cordão endureado, com sinais flogísticos evidentes. É mais comum a TVS se instalar nos trechos varicosos e nas varizes da região vulvar. Nesses casos, a confirmação não exige métodos complementares, mas a associação com trombose venosa profunda (TVP) não deve ser excluída.<sup>4</sup> Nas TVP, o diagnóstico é, por vezes, mais impreciso. O edema e a dor nos membros inferiores acompanham as mulheres gestantes com frequência. Como esses são os elementos clínicos mais presentes na identificação da TVP a confirmação pode ser difícil, especialmente nas TVP distais.

Portanto, o diagnóstico clínico da trombose venosa profunda na gravidez carece de precisão. É essencial o ecodoppler colorido do sistema venoso superficial e profundo para confirmar a suspeita.<sup>4</sup> Na dúvida sobre embolia pulmonar (EP), a cintilografia de ventilação/perfusão pode ser utilizada, mas não oferece o detalhamento anatômico. A angiotomografia helicoidal substitui a cintilografia, sendo mais rápida e precisa.<sup>5</sup> Apesar de utilizar radiação ionizante, os estudos atuais apoiam a premissa de que a quantidade de radiação liberada oferece riscos mínimos ao feto. Assim, não se deve privar a gestante da melhor possibilidade diagnóstica.

## Tratamento

O tratamento do TEV na gestante começa com sua prevenção. A atividade física e o descanso com os membros inferiores elevados são muito importantes, como destacado no capítulo referente à profilaxia (ver *Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes obstétricas*). Uma vez instalada a tromboflebite superficial, o tratamento deve ser iniciado. A elevação dos membros é desejável para favorecer a drenagem venosa e reduzir a estase, mas não se deve estimular a imobilidade.

O tratamento local com géis ou cremes que tenham heparinóides em sua composição não tem benefício confirmado, mas costuma trazer alívio dos sintomas, quando associado a compressas quentes e úmidas. Essas alternativas “simples” costumam melhorar a dor e os sinais flogísticos, lembrando que a TVS que acomete os trechos varicosos costuma ser limitada àquela região topográfica. O uso de medicação anticoagulante, nesses casos, fica restrito às tromboflebitides muito extensas, especialmente aquelas que envolvem os troncos de veias safenas, com risco de extensão para o sistema venoso profundo.

A meia elástica de compressão graduada deve ser usada para deambular e para o ortostatismo. A medida correta mostra-se essencial para a adaptação da paciente, e a compressão de 20 a 30 mmHg é a mais adequada.

O tratamento preferencial da trombose venosa na gestante é a heparina de baixo peso molecular (HBPM).<sup>6</sup> No Brasil, a HBPM mais utilizada é a enoxaparina. No tratamento do TEV, a enoxaparina pode ser utilizada em duas dosagens: 1,5 mg/kg 1 vez ao dia ou 1 mg/kg 2 vezes ao dia. Apesar do dobro de injeções, o regime de duas vezes ao dia é preferível na grávida, por causa do aumento na taxa de filtração glomerular, que pode elevar-se em até 50%. Desse modo, a administração fracionada oferece mais estabilidade para a atividade antifator Xa, prevista para estar entre 0,6 e 1,0 U/mL.<sup>7,8</sup>

Na mulher que iniciou a gestação com um TEV recente ou que desenvolveu o TEV durante a gravidez atual, o raciocínio é o mesmo. Deve-se manter a anticoagulação em dose terapêutica durante toda a gravidez e o puerpério ou até completar, pelo menos, 3 meses de tratamento. O uso prolongado da HBPM pode produzir osteoporose, alopecia e plaquetopenia. Aparentemente, esses efeitos adversos são menos comuns com a HBPM quando comparada à heparina não fracionada (HNF).<sup>6</sup>

A complicação adversa mais grave (além das complicações hemorrágicas próprias da gravidez) é a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). É uma complicação de natureza imunológica, de ocorrência rara, mas da qual se deve suspeitar quando a taxa de plaquetas cair abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> ou se houver queda de 50% no número de plaquetas após o início da heparinização. Apesar da desconfiância clínica, o diagnóstico pode ser confirmado com a dosagem do fator antiplaquetário 4. Apesar da queda do número de plaquetas, a TIH pode manifestar-se com complicações trombóticas arteriais e venosas. Nessa situação excepcional, as heparinas podem ser substituídas pelo fondaparinux.<sup>6,9</sup>

Quando a HBPM não está disponível, deve-se utilizar a HNF. Faz-se um *bolus* intravenoso com 5.000 UI (ou 80 UI/kg), seguido de 18 a 22 UI/kg/dia para manter o tempo de tromboplastina parcial ativado

(TTPa) entre 1,5 e 2,5 vezes o valor tido como normal. Uma vez passada a fase aguda dos primeiros 5 a 10 dias, pode-se mudar para a administração subcutânea a cada 12 horas, mas essa prática exige o acompanhamento periódico do TTPa a cada 1 ou 2 semanas. Evidentemente, trata-se de um tratamento muito trabalhoso para o médico e para a paciente, por conta do ajuste de dose.<sup>10,11</sup>

O uso da varfarina é contraindicado entre a 6ª e a 12ª semana de gestação devido ao risco de embriopatia fetal. A despeito disso, mesmo durante as demais fases da gravidez, a varfarina pode causar anormalidade no sistema venoso central.<sup>11</sup> A varfarina pode ser administrada na continuação do tratamento anticoagulante durante o puerpério, pois não interfere negativamente na amamentação. Os fármacos anticoagulantes orais de ação direta (DOAC; do inglês *direct oral anticoagulant*) são moléculas pequenas, que atravessam a barreira placentária e passam para o leite materno. Portanto, são contraindicados no tratamento da trombose no ciclo gravídico-puerperal.<sup>1</sup>

O parto deve ser programado entre a 37ª e a 40ª semana. No uso de dose terapêutica, tanto a HBPM quanto a HNF devem ser suspensas 24 horas antes do parto, sendo que, para a HNF, aconselha-se a realização de um TTPa para a confirmação da faixa de normalidade.<sup>11</sup> Durante o procedimento, seja vaginal ou cesáreo, é de boa prática usar a compressão pneumática intermitente até o restabelecimento da anticoagulação, previsto para 12 horas após.

## Conclusão

O tratamento do TEV na gestação é um assunto importante para os angiologistas e cirurgiões vasculares. Teremos diante de nós uma gestante fragilizada, preocupada com sua doença e o bem-estar do feto e, além do mais, sob os cuidados de outro especialista que, naquele período, representa o médico de referência para a paciente. Com conhecimento, atualização e compreensão desse período delicado, nossa participação é fundamental para o bom resultado da saúde materno-fetal.

### Referências bibliográficas

1. Paschoa AF, Marques MA, Portugal MFC. Trombose venosa profunda. In: Brito CJ, Murilo R, Loureiro E. Cirurgia vascular (cirurgia endovascular e angiologia). Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2019. p. 1676-1692.
2. Heit JA, Kobervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
3. Oliveira ALML, Marques MA, Ristow A, Paschoa AF. Tromboembolismo e gravidez. In: Fernandes CE, Sá MFS (eds.) Tratado de obstetria Febrasgo. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. p. 479-92.
4. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM, Hunt JM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 1993;18(1):70-3.
5. James AH. Thromboembolism in pregnancy: recurrence, risks, prevention and management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(6):550-6.
6. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
7. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. 8. ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-86S.
8. De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP Guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1779-81.
9. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128.
10. Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras.* 2016;15(4):293-301.
11. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende-obstetria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 514-20.

# Extensão do tratamento para prevenção da recorrência de trombose venosa profunda

● **DR. BONNO VAN BELLEN | CRM-SP 14.563**

⋮ Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular Integrada do Hospital  
⋮ Beneficência Portuguesa de São Paulo.

O tempo de anticoagulação para a profilaxia secundária de tromboembolismo venoso (TEV) é habitualmente bem definido pelo médico. Abrange 3 ou 6 meses para casos de trombose venosa profunda (TVP) provocada; 6 meses para os demais casos; e 12 meses quando tiver ocorrido embolia pulmonar. Essa determinação independe do fato de se saber que a recorrência é frequente e pode sobrevir após quaisquer tempos de tratamento adotados.<sup>1</sup> As diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP) preconizam anticoagulação por até 3 meses em TVP provocadas e por tempo indeterminado naquelas não provocadas, mas raramente são seguidas.<sup>2</sup>

## Terapia farmacológica e risco de recorrência

Alguns dos grandes estudos fase III que avaliaram a eficácia e a segurança dos novos anticoagulantes em comparação com a antivitamina K estenderam-se para além do tempo que havia sido determinado pelo médico pesquisador. Trata-se dos chamados estudos de extensão, nos quais o fármaco foi comparado com placebo durante um período semelhante ao usado anteriormente: 6 ou 12 meses.

Esses estudos de extensão confirmaram o conhecimento que já havia, mas que era raramente considerado quanto à recorrência de TVP após a cessação da anticoagulação. O estudo Einstein Extension registrou recorrência de 7,1%.<sup>3</sup> Quatro anos depois desse estudo, surgiram outros que mostraram números algo diferentes, mas que corroboraram o achado anteriormente mencionado: no Amplify-Extension, que comparou apixabana com placebo, houve 8,8% de recorrência;<sup>4</sup> já no estudo Resonate-Extension, que comparou dabigatrana com placebo, houve 5,6% de recorrência.<sup>5</sup>

A exemplo do estudo Amplify-Extension, que comparou duas doses de apixabana (2,5 mg e 5 mg) com placebo e mostrou que ambas as doses mantinham a taxa de recorrência igualmente baixa (1,7%), foi idealizado o estudo Einstein Choice. Neste, havia três braços: em um deles, os pacientes recebiam 20 mg de rivaroxabana; em outro, 10 mg de rivaroxabana; e, no terceiro, ácido acetilsalicílico (AAS). O objetivo era verificar se haveria diferença de recorrência entre os dois braços com dose diferente do anticoagulante. Não se usou placebo no terceiro braço, pois eticamente não mais seria justificável, dados os resultados já conhecidos dos estudos de extensão.<sup>6</sup> O AAS, por outro lado, reduz o risco de recorrência em 30% quando comparado com placebo.<sup>7,8</sup> Os achados do estudo Einstein Choice mostraram 4,4% de recorrência no braço do AAS. A recorrência nos dois braços de rivaroxabana foi semelhante: 1,5% no braço de 20 mg de rivaroxabana e 1,2% no braço de 10 mg. Esses resultados, semelhantes entre os dois grupos que tomaram rivaroxabana, foram superiores ao grupo que recebeu AAS (intervalo de confiança de 95% [IC95%], 0,14 a 0,47;  $P < 0,001$ ). O estudo demonstrou, também, que a dose menor (10 mg) poderia ser usada para diminuir a recorrência a longo prazo do TEV, pois esta foi semelhante nos dois grupos (IC95%, 0,65 a 2,75;  $P = 0,42$ ). A segurança, traduzida

por eventos de sangramento não maior, mas clinicamente relevante, foi semelhante nos três braços: 2,7% no braço de 20 mg, 2,0% no braço de 10 mg e 1,8% no braço do AAS. Resultados semelhantes foram encontrados com relação ao composto de sangramento maior ou sangramento não maior, mas clinicamente relevante.

Nesse estudo, foram incluídos pacientes com trombose provocada e trombose não provocada. No entanto, sabe-se que a trombose não provocada apresenta maior risco de recorrência. Faltava, portanto, uma análise dos fatores de risco que os pacientes desses estudos apresentavam por ocasião da trombose que os afetou.

Uma análise de dados dos três estudos Einstein permitiu melhor juízo quanto a tal questão.<sup>9</sup> Foram reunidos os pacientes dos estudos Einstein Extension e Einstein Choice. O primeiro com 1.188 pacientes e o segundo com 3.365, totalizando 4.553 indivíduos. Destes, 2.832 haviam sido medicados com rivaroxabana, 1.131 com AAS e 590 com placebo. A causa do evento trombótico de cada um dos pacientes era conhecida, de modo que foi possível determinar em qual grupo de causas desencadeantes houve a recorrência da trombose. As causas arroladas nessa população de pacientes foram agrupadas, conforme se pode aferir na Tabela 1.

**TABELA 1** ■ Fatores de risco para recorrência de trombose venosa profunda.

Tipo de fator de risco	Magnitude	Descrição
Não provocado ou idiopático		Ausência de: cirurgia ou traumatismo recente, câncer ativo, história familiar de TEV, trombofilia conhecida, gravidez, uso de estrógenos
Provocado por fator de risco persistente	Menor	Doença intestinal inflamatória, paralisia/paresia de MMII, ICC, IRC com ClCr < 50 mL/min, IMC > 30kg/m <sup>2</sup> , história familiar de TEV, trombofilia
	Maior	Câncer ativo
Provocado por fator de risco transitório	Menor	Imobilização, viagem > 8 horas, puerpério, estrógenos, traumatismo de MMII com imobilização transitória
	Maior	Cirurgia de grande porte, traumatismo, cesárea

TEV: tromboembolismo venoso; MMII: membros inferiores; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRC: insuficiência renal crônica; ClCr: *clearance* de creatinina; IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: adaptada de Weitz JI et al., 2017.<sup>6</sup>

Em todos os grupos de pacientes, houve recorrência, exceto nos pacientes que apresentavam fator de risco transitório maior. Nestes, não houve recorrência em nenhum dos regimes medicamentosos, rivaroxabana 10 mg ou 20 mg, ou AAS, nem com placebo. Nos demais grupos de pacientes, houve recorrência em todos os regimes medicamentosos, com exceção daqueles que recebiam rivaroxabana 10 mg ou 20 mg e que tinham fator de risco persistente maior, ou seja, indivíduos com câncer ativo.

Do ponto de vista de segurança, somente os pacientes que receberam placebo não apresentaram sangramento. Tanto nos pacientes que receberam AAS quanto nos tratados com rivaroxabana, ocorreu sangramento.

## Conclusão

O fato de ter havido recorrência em todos os grupos, exceto no que reúne pacientes com fator de risco transitório maior, remete à recomendação de que a anticoagulação a longo prazo deva ser considerada em todos os demais indivíduos, inclusive nos que apresentam fator de risco transitório menor.

## Referências bibliográficas

1. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1995;332:1661-5.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
3. Buller HR. Once-daily oral rivaroxaban versus placebo in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The Einstein-Extension Study. *Blood.* 2009;114(22):LBA-2.
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
5. Shulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
6. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-22.
7. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1959-67.
8. Simes J, Becattini C, Agnelli G et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. The INSPIRE Collaboration. *Circulation.* 2014;130:1062-71.
9. Prins MH et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96.





## Proteção contra trombose associada a câncer que os pacientes precisam

- ◆ XARELTO® é o único NOAC até o momento com estudo em esquema de monoterapia\* em trombose associada a câncer com evidência de **menores taxas de TEV recorrente e baixas taxas de sangramento maior comparáveis às da dalteparina<sup>1,9,10</sup>**



## Proteção para diferentes perfis com EP/TVP

- ◆ XARELTO® oferece um **tratamento eficaz**, com taxas de **sangramento maior ≤1%**<sup>a,b,2,6-8</sup>
- ◆ **Simple**s de iniciar e com a **flexibilidade da dosagem adequada ao perfil do paciente** no tratamento estendido de EP/TVP<sup>1</sup>



## [AGORA SUGERIDO NAS DIRETRIZES DA ISTH, ASCO, ESC E ITAC PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER]

TVP: Trombose Venosa Profunda; EP: embolia pulmonar; CAT: Trombose associada a câncer

\*Rivaroxabana não necessita, diferentemente de outros NOACs usados em trombose associada a câncer, de tratamento inicial com heparina de baixo peso molecular.  
<sup>a</sup>Desfecho secundário na população com CAT. <sup>b</sup>Definido como sangramento fatal, HIC e sangramento em órgão crítico.

**REFERÊNCIAS:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91. • 2. Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. • 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015;38(2):63–8. • 4. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2013;11(1):21. • 5. Ageno W., Mantovani L.G., Haas S. et al. XALIA: rationale and design of a non-interventional study of rivaroxaban compared with standard therapy for initial and long-term anticoagulation in deep vein thrombosis. *Thrombosis J.* 2014;12(1):16. • 6. Banco de dados IQVIA MIDAS. Vendas do 4º trimestre de 2017. • 7. Cálculo baseado no banco de dados IQVIA MIDAS; vendas do Q1 2019. 8. Ageno W., Mantovani L.G., Haas S. et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12–21. 9. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. 10. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–624

**XARELTO®:** RIVAROXABANA 10 MG/15 MG/20 MG. REG. MS 1.7056.0048. **INDICAÇÕES:** PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E EMBOLIA SISTÊMICA EM PACIENTES ADULTOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL (FA) NÃO-VALVULAR. TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP) E PREVENÇÃO DE TVP E EMBOLIA PULMONAR (EP) RECORRENTES APÓS TVP AGUDA. EM ADULTOS TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR (EP) E PREVENÇÃO DE EP E TVP RECORRENTES EM ADULTOS. PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS A CIRURGIA ELETTIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU QUADRIL. **CONTRAINDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER EXCIPIENTE; SANGRAMENTO ATIVO OU CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO; DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA A COAGULOPATIA E RISCO DE SANGRAMENTO CLINICAMENTE RELEVANTE; GRAVIDEZ E LACTAÇÃO. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** NÃO RECOMENDADO EM PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO SISTÊMICO CONCOMITANTE COM ANTICOMBICÓTIOS AZÓLICOS OU INIBIDORES DAS PROTEÍNAS DO HIV. POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4 E DA GP-EM PACIENTES COM comprometimento renal grave (clearance de creatinina <15 mL/min); EM PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS DE IDADE OU COM VALVULAS CARDÍACAS PROTÉTICAS. DEVE SER INTERROMPIDO PELO MENOS 24 HORAS ANTES DE INTERVENÇÃO OU CIRURGIA. **USO COM CAUTELA:** EM PACIENTES COM comprometimento renal grave (clearance de creatinina 15–29 mL/min) ou com comprometimento renal moderado concomitantemente com medicamentos que levem ao aumento da concentração plasmática de rivaroxabana; EM PACIENTES TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM PRODUTOS RENINAIS QUE AFETAM A HEMOSTASIA OU COM POTENTES INDUTORES DA CYP3A4; EM PACIENTES COM RISCO ELEVADO DE SANGRAMENTO. EM PACIENTES EM RISCO DE DOENÇA GASTROINTESTINAL ULCERATIVA. TRATAMENTO PROFILÁTICO APROPRIADO PODE SER CONSIDERADO. **MONITORAMENTO CLÍNICO DE ACORDO COM AS PRÁTICAS DE ANTICOAGULAÇÃO E RECOMENDADO DURANTE TODO O PERÍODO DE TRATAMENTO.** XARELTO CONTEM LACTOSE. ANESTESIA NEURAXIAL (EPIDURAL/ESPINAL) – APÓS ESSE TIPO DE ANESTESIA OS PACIENTES TRATADOS COM ANTITROMBÓTICOS CORREM RISCO DE UM HEMATOMA EPIDURAL OU ESPINAL. O RISCO É MAIOR COM O USO DE CATETERES EPIDURAIS DE DELORA. O RISCO TAMBÉM PODE AUMENTAR POR PUNÇÃO TRAUMÁTICA OU REPETIDA. O CATETER EPIDURAL NÃO DEVE SER RETIRADO ANTES DE 18 HORAS APÓS A ÚLTIMA ADMINISTRAÇÃO DE RIVAROXABANA. A RIVAROXABANA DEVE SER ADMINISTRADA NO MÍNIMO 6 HORAS APÓS A REMOÇÃO DO CATETER. SE OCORRER PUNÇÃO TRAUMÁTICA, A ADMINISTRAÇÃO DA RIVAROXABANA DEVERÁ SER ADIADA POR 24 HORAS. **EVENTOS ADVERSOS:** ALERGIA, TONTURA, CEFALÉIA, SINCOPE, HEMORRAGIA OCULAR, TAQUICARDIA, HIPOTENSÃO, HEMATOMA, EPITAXIA, HEMORRAGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL E DORES ABDOMINAIS, DIARRÉIA, NÁUSEA, CONSTIPAÇÃO, DIARRÉIA, VÔMITO, PRURIDO, ERUPÇÃO CUTÂNEA, EQUIMOSE, DOR EM EXTREMIDADES, HEMORRAGIA DO TRATO UROGENITAL, FEBRE, EDEMA PERIFÉRICO, FORÇA E ENERGIA EM GERAL REDUZIDAS, ELEVADA DAS TRANSAMINASES, HEMORRAGIA PÓS-PROCEDIMENTO, CONTUSÃO. **POSOLOGIA:** PARA PREVENÇÃO DE EP EM FA, A DOSE RECOMENDADA É DE 20 MG UMA VEZ AO DIA. PARA PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL MODERADA (CLCR <30–30 mL/min) OU GRAVE (CLCR <30–15 mL/min) A DOSE RECOMENDADA É DE 15 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA. PARA PREVENÇÃO DE AVC EM FA EM PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) COM COLOCAÇÃO DE STENT, DEVEM RECEBER UMA DOSE REDUZIDA DE 15 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA (OU 10 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL MODERADA (CLCR <50–30 mL/min)) ASSOCIADO A UM INIBIDOR DE P2Y12 (EX: CLOPIDOGREL). ESTE REGIME DE TRATAMENTO É RECOMENDADO POR NO MÁXIMO 12 MESES APÓS A ICP COM COLOCAÇÃO DE STENT. TRATAMENTO DO TEV: A DOSE RECOMENDADA PARA O TRATAMENTO INICIAL DE TVP E EP AGUDAS É DE 15 MG DE XARELTO® DUAS VEZES AO DIA PARA AS PRIMEIRAS SEMANAS, SEGUIDO POR 20 MG UMA VEZ AO DIA PARA CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO E PARA A PREVENÇÃO DE TVP E EP RECORRENTES. APÓS A CONCLUSÃO DE PELO MENOS 6 MESES DE TRATAMENTO PARA TVP OU EP, XARELTO® 10 OU 20 MG UMA VEZ AO DIA É RECOMENDADO COM BASE EM UMA AVALIAÇÃO DE RISCO INDIVIDUAL DE TVP RECORRENTE EM RELAÇÃO AO RISCO DE SANGRAMENTO. XARELTO® 15 E 20 MG DEVEM SER INGERIDOS COM ALIMENTOS. PROFILAXIA DE TVP APÓS ARTROPLASTIA DE QUADRIL (ATO) E JOELHO (ATO): A DOSE RECOMENDADA É DE 10 MG UMA VEZ AO DIA, COM OU SEM ALIMENTO. OS PACIENTES DEVEM SER TRATADOS POR 5 SEMANAS APÓS ATO OU POR DUAS SEMANAS APÓS ATI. A DOSE INICIAL DEVE SER TOMADA 6 A 10 HORAS APÓS A CIRURGIA, CONTANTO QUETENHA SIDO ESTABELECIDO A HEMOSTASIA. CLASSIFICAÇÃO PARA FORNECIMENTO: PRODUTO MEDICINAL SUJEITO A PRESCRIÇÃO MÉDICA. (cod.XAR 2019-06-14-138) **Para informações completas, vide bula do produto (VE0219-CCD514 e VE0219-CCD511)**

## CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA A COAGULOPATIA. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTIMICÓTIPO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.