Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Capítulo de Cirurgia Vascular

Tromboembolismo Venoso
Diagnóstico e Tratamento

Editores

C. Pereira Alves, C. Costa Almeida, A. Pratas Balhau

MARÇO DE 2015

SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA
CAPÍTULO DE CIRURGIA VASCULAR

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Editores
C. Pereira Alves, C. Costa Almeida, A. Pratas Balhau
Março 2015

Prefácio

O Tromboembolismo Venoso, nas suas vertentes Trombose Venosa Profunda e Tromboembolia Pulmonar, é uma patologia perfeitamente transversal a praticamente todos os médicos e todas as especialidades, sejam médicas sejam cirúrgicas. Portanto, não diz respeito só à cirurgia vascular ou à cirurgia geral, à cardiologia, à medicina interna ou à pneumologia e à cirurgia cardiotorácica. Isto significa que todos os médicos deverão estar alertados para a possibilidade da sua ocorrência, sobretudo quando se reúnem nos doentes algumas condições que a propiciam. O seu diagnóstico rápido, e a instituição atempada do tratamento adequado pelo tempo necessário, são cruciais para um bom resultado. Quer imediato, quer depois a médio e longo prazo, evitando complicações que vão desde a morte à incapacitante síndrome pós-trombótica, com todo o seu cortejo de queixas.

Muito importante também, porque eminentemente possível, é a sua profilaxia. Estão hoje estabelecidas situações em que ela é mandatória e, seja qual for a doença de base do paciente, se não for estabelecida quando devia sê-lo a responsabilidade pela sua ocorrência, e as suas consequências, poderá ser assacada, clinica e legalmente, ao médico que acompanha o doente.

Apesar de haver cirurgiões unicamente dedicados a cirurgia vascular, os cirurgiões gerais não podem ignorar essa área, desviar-se dos vasos com que a cada passo se cruzam e não querer saber da sua patologia, tantas vezes consequência doutras situações com que lidam também directamente. Ainda por cima porque a maior parte dos doentes venosos no nosso país são tratados por cirurgiões gerais. Por isso a Sociedade Portuguesa de Cirurgia criou o Capítulo de Cirurgia Vascular, para manter o foco, os conhecimentos e a prática da cirurgia vascular entre os cirurgiões gerais, transmitindo-lhes permanentemente e de forma sistemática tudo o que sejam desenvolvimentos e novidades nessa matéria.

Este livro insere-se nessas funções do Capítulo de Cirurgia Vascular, tratando especificamente do Diagnóstico e Tratamento do Tromboembolismo Venoso, passando necessariamente pela sua Fisiopatologia, uma vez que numa edição anterior se tratou da sua prevenção. Esperamos que a sua leitura seja proveitosa para os cirurgiões gerais e os seus doentes, e que ela se possa estender a todos os médicos e cirurgiões de muitas mais especialidades.

Carlos M. Costa Almeida, Prof. Doutor

Coordenador Nacional

Esta publicação faz parte da atividade educacional do Capítulo de Cirurgia Vascular da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

As opiniões expressas são da responsabilidade dos autores.

Carlos Costa Almeida
Cirurgião Geral e Vascular. Assistente Graduado Sénior de Cirurgia. Diretor do Serviço de Cirurgia C do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Regente da Cadeira de Cirurgia Vascular.

Carlos Eduardo Costa Almeida
Assistente Hospitalar de Cirurgia. Serviço de Cirurgia C do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Carlos Pereira Alves
Cirurgião Geral e Vascular. Ex-Diretor de Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Professor Jubilado de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Clínica de Veias do Hospital da Ordem Terceira em Lisboa.

Álvaro Pratas Balhau
Cirurgião Geral e Vascular. Assistente Hospitalar com Mestrado. Diretor do Serviço de Cirurgia do Hospital de Santa Maria Maior de Barcelos.

Rita Lucas
Interna do Internato Complementar de Imagiologia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Ângela Marques
Assistente Hospitalar Graduada de Imagiologia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Nuno Muralha
Interno do Internato Complementar de Cirurgia. Hospital S. João. Porto.

Mateus Amado Mendes
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia, aposentado. Ex-Diretor de Serviço do Hospital de Santo André, em Leiria.

José Neves
Cirurgião Geral e Vascular. Assistente Hospitalar Graduado. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Miguel Onofre
Interno do Internato Complementar de Cirurgia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Aida Paulino
Assistente Hospitalar de Cirurgia. Hospital Amato Lusitano. Castelo Branco.

José Pereira
Interno do Internato Complementar de Imagiologia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Luís Filipe Pinheiro
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia. Diretor do Serviço de Cirurgia 1 do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Carina Ruano
Interna do Internato Complementar de Imagiologia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Luís Silveira
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia, aposentado. Ex-Diretor do Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Castelo Branco.

Francisco Toscano
Interno do Internato Complementar de Cirurgia. Hospital dos Capuchos - Centro Hospitalar Lisboa Central.

Pedro Vaz
Assistente Hospitalar de Cirurgia. Hospital Amato Lusitano. Castelo Branco.

Indíce

Introdução 11

Trombose venosa profunda. Porquê? 21

Trombose venosa profunda - Diagnóstico 35

Trombose venosa superficial 43

Ecodoppler na avaliação da trombose venosa profunda 47

Tratamento da trombose venosa profunda 55

Tratamento invasivo do tromboembolismo venoso 91

Terapêutica compressiva na trombose venosa dos membros 97

Tromboembolismo venoso e cancro 111

Trombose venosa na gravidez e puerpério 119

Introdução

Luís Silveira

A forte incidência do tromboembolismo venoso (TEV), a morbilidade consequente e a sua alta taxa de mortalidade, justificam esta atualização de conhecimentos, quanto ao seu diagnóstico e tratamento, das Recomendações publicadas em março de 2008 pelo Capítulo de Cirurgia Vascular da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

Nos EUA, estima-se que, anualmente, o número de pessoas afetadas por TEV [trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolia pulmonar (TEP)] varie entre 300.000 e 600.000, ou seja, cerca de um a dois em cada 1.000 adultos, e seja responsável por 60.000 a 100.000 mortes. Destes, 10 a 30% falecem no primeiro mês após o diagnóstico e em 25% o primeiro sintoma é a morte súbita[1]. Se é rara em crianças, pode aumentar em incidência cerca de 1.000 vezes, atingindo quase 1% dos idosos com mais de 80 anos[2]. Durante a gravidez e após o parto, a TEV aguda ocorre em cerca de um por cada 1.000 partos[3]. Após a cirurgia, com tratamento preventivo, a TEV declara-se aproximadamente em 1% após a substituição total ou parcial do joelho e em cerca de 0,5% após a substituição total ou parcial da anca[4]. Entre as pessoas que tiveram uma TVP, metade terá complicações a longo prazo, a síndrome pós-trombótica, e cerca de 33% terá uma recorrência nos dez anos seguintes[1].

Apesar do tromboembolismo venoso ser frequente e temível, foi muito pouco falado na antiguidade, só se tendo desenvolvido a investigação a partir do séc. XVIII.

Huang Ti, o Imperador amarelo, em 2600 aC, que escreveu "*Quando o sangue coagula no pé, isto produz dor e frio gélido*"[5], estaria, provavelmente, a referir-se a trombose de origem arterial. Mas **Sushruta**, cirurgião indiano que viveu cerca de 600 aC, descreve, no que se considera o primeiro compêndio de Cirurgia, o *Sushruta Samhita*, "*Um inchaço, ..., assume uma tonalidade amarelada. É macio e flutua sob pressão, e é marcado por um acúmulo de sangue em seu corpo..., acompanhado por uma sensação de queimadura, a dor de sucção.*"[6] Esta terá sido a primeira referência escrita ao tromboembolismo venoso.

Não encontrámos referências ao TEV nos grandes clássicos, quer estrangeiros, Hippocrates, Celsus, Heraclito, Galeno, Rufus D'Éphèse, Paulus Ægineta, Avicenna, Berengarius Da Carpi, Charles Estienne ou Fabricio Ab Aquapendente, quer portugueses, Pedro Hispano ou Amato Lusitano. Quase todos descreveram membros inferiores edemaciados, mas bilateralmente, logo, com grande probabilidade, por insuficiência cardíaca.

O trombo, agora considerado elemento pernicioso quando intravascular, não o foi assim na antiguidade. Ainda antes de Cristo, **Herophilus**, (335–280 aC), escrevia "*... o sangue coagula quando removido dos seus próprios vasos (ou seja, de veias e artérias) e, desde semente faz isso também - dissecções, diz o autor, mostram que a semente coagula quando tiver sido depositada no útero - a essência da semente deve vir do sangue.*"[7]. Este conceito também se encontra no Alcorão (650), quando na 96ª sura, Al 'Alaq "O Coá-

gulo", no 2º versículo, **Maomé** diz que Alá "*Criou o homem de um coágulo (um pedaço de sangue coagulado de espessura)*"[8].
As primeiras referências ao tromboembolismo venoso, encontram-se no ano 1.000, quando **Abul Kassim**, em *Albucassis on surgery and instruments*, descreveu a tromboflebite migratória, trombose venosa superficial de repetição, e seu tratamento com ligaduras e incisão "*... então coloque uma ligadura acima e abaixo tão depressa quanto possível e cortá-lo de modo que o vapor nele fechado possa sair; e cauterize o local.*" Foi o primeiro a preconizar a trombectomia e aconselhou a flebotomia para tratamento de várias doenças[9].
Segundo Dexter[10], o primeiro caso bem documentado de trombose venosa (Fig. 1), foi descrito por **Guillaume de Saint Pathus**, em 1270, nos milagres de São Louis (Louis IX), encontrando-se o documento ilustrado, em Paris, na Bibliothèque Nationale (MS Fr 2829, Folio 87). Raoul, com

Fig. 1 - Bibliothèque Nationale, Paris (MS Fr 2829, Folio 87). O primeiro caso bem documentado de trombose venosa, descrito por Guillaume de Saint Pathus, em 1270.

20 anos, teve edema unilateral à direita, primeiro no tornozelo que se estendeu até à virilha, desenvolveu úlceras e fístulas até à exposição do osso. Aconselhado a visitar a tumba de Saint Louis, na igreja de Saint Denis, rezou, resolveu tirar pó acumulado

debaixo da pedra e aplicou nas feridas, que sararam. Curou-se em 1271 e em 1282 ainda estava vivo e bem.

Ambroise Paré, em meados do séc. XVI, fez uma descrição de trombose venosa superficial "*Quando são muitas e se juntam todas nas pernas, algumas vezes, dentro delas encontramos trombos de sangue seco e duro, causando grande dor para o doente quando ele anda ou quando se comprimem.*", nas *Oeuvres Complètes d'Ambroise Paré*[11]. E também preconizou e efetuou a trombectomia de veias superficiais, quando, no mesmo tratado refere, na página 269, "*A telles on fera ouverture au corps de la veine, à fin d'evacuer la trop grande abondance contenue en icelles, ensemble les thrombus, comprimant tant en haut qu'en bas, à fin de les faire sortir:...*".

Cabe à ***Dra. Aida Paulino*** e ao ***Dr. Pedro Vaz*** apresentarem o diagnóstico e tratamento da trombose venosa superficial.

Richard Wiseman, em 1676, pela primeira vez, na obra *Severall Chirurgicall Treatises*, página 32, descreveu a trombose venosa pós-parto "*A esposa de um boticário, que vivem no meu bairro em Old Bailey, depois de um duro trabalho de parto, foi apanhada por febre e muita dor na coxa, a partir da virilha e do quadril para baixo até o joelho, inchaço à volta do membro, sem inflamação ou descoloração da pele.*"[12]. No mesmo tratado, na página 64, refere como causas da trombose a estase e a hipercoagulabilidade e coloca a hipótese da formação do trombo se dever a alterações sistémicas da circulação sanguínea[12]. Esta tese só foi confirmada na década de 80 do séc. XX.

Será o ***Dr. Mateus Mendes*** quem abordará, a relação da gravidez e puerpério com o TEV, porque é importante e frequente.

Giovanni Lancisi, em 1718, demonstrou as obstruções nas veias e, pouco depois, apercebeu-se que muitas vezes afetava doentes que permaneciam muito tempo na cama[13], o que, de novo, foi salientado por **Ferrier**, em 1810, relacionando a imobilização prolongada no leito com o risco aumentado de trombose venosa profunda[14].

Morgagni, em Pádua, 1761, detetou coágulos nos vasos do coração e do pulmão, em doentes que tinham morte súbita, mas não conseguiu dar uma explicação[15].

Foi **John Hull** quem, em 1800, chamou, pela primeira vez, *phlegmasia dolens* à TVP e depois de referir que "*Phlegmatia dolens is a disease almost exclusively observed in lying-in women.*" pôs a hipótese de que a coagulação da "linfa" fosse devida a inflamação "*The proximate cause (of flegmatia dolens) consists in a inflammatory affection, producing suddenly a considerable effusion of serum and coagulating lymph from the exhalants into the cellular membrane of the limb.*"[16], no que foi secundado por **Jean Cruveilhier**, que em 1836, no tratado *Anatomie pathologique du corps humain*, considera que a trombose e a inflamação venosa (flebite) tinham um papel fundamental na maioria das doenças "*Je crois avoir démontré de la manière la plus positive que la coagulation du sang avec adhérence était le premier phénomène de la phlébite.*"[17] (pp. 320), e apontou a alteração das paredes venosas como causa da trombose venosa patológica "*Les oblitérations veineuses pathologiques, …, peuvent être la conséquence: 1° d'une compression;*

2º d'une oblitération par des concrétions de diverse nature; 3° d'une altération des parois veineuses." [17] (pp. 314).

A **Rudolf Virchow**, em 1844, é atribuída a descrição de uma **tríade** dos fatores implicados na coagulação[13], ainda aceite atualmente, *lesão do endotélio vascular*, *estase sanguínea* e *hipercoagulabilidade*. Como se refere atrás, Jean Cruveilhier falou na lesão do endotélio vascular e Richard Wiseman na estase e "grossura" do sangue, mas Virchow teve o mérito de as relacionar e as apresentar em conjunto. Com esta descrição, deu-se início ao *primeiro período "revolucionário"* e grande etapa no estudo da fisiopatologia do TEV, tendo o diagnóstico e tratamento médico conseguido, nos 170 anos seguintes, grande desenvolvimento.

O ***Dr. Carlos Eduardo Costa Almeida*** apresentará as explicações atuais dos conhecimentos, da fisiopatologia do TEV.

Ainda neste século, **Trousseau**, em 1865, publica o primeiro caso documentado de associação de trombose venosa com cancro[14] "*Je suis perdu, une phlébite qui vient de se déclarer cette nuit ne me laisse plus aucun doute sur la nature de mon mal.*" tendo autodiagnosticado um carcinoma do pâncreas.

Desta relação importante o ***Prof. Doutor Carlos Costa Almeida*** dará a visão do Cirurgião.

O diagnóstico da EP foi marcado pelas descobertas de: **McGinn e White**, em 1935, de alterações eletrocardiográficas[18]; **Westermark**, em 1938, primeira descrição de achados radiográficos[18]; **Robb**, em 1939, da angiografia pulmonar[18]; **Robin**, em 1960, que fez a primeira referência à saturação dos gases sanguíneos arteriais[18]; **Wagner**, em 1964, da cintigrafia com radioisótopos[18]; **Covarrubias**, em 1977, da ecocardiografia[18]; e **Sinner**, em 1978, da primeira TAC[18]. Embora **Doppler**, em 1842, tenha descrito o efeito que ficou com o seu nome, o *segundo período "revolucionário"* para o diagnóstico e, mais tarde, para o tratamento do TEV, foi iniciado com a descoberta do ***Ecodoppler***, tendo os primeiros artigos sido publicados em 1968 por **Feigl**[19]. Deve-se a **Dauzat**[20] a apresentação dos primeiros resultados no diagnóstico das tromboses venosas profundas, em 1983, a **Franceschi**[21], em 1988, a vulgarização deste método para estudo da patologia venosa e a **Jewell**[22] a demonstração das suas vantagens em relação à flebografia, em 1989.

A ***Dra.*** **Ângela Marques**, a **Dra. Rita Lucas**, a **Dra. Carina Ruano** e o **Dr. José Pereira** farão o ponto da situação do ecodoppler venoso no diagnóstico da trombose venosa profunda.

Em 1975, **Gafney**[23], caraterizou um complexo a partir de produtos de degradação da fibrina, os D-dímeros, que se mostraram muito úteis na detecção de TEV, embora a sua aplicação no diagnóstico só se tenha consolidado na década de 90 e **Wells** contribuiu para o diagnóstico, em 1998, com a apresentação de uma escala para avaliação da probabilidade de existência de TVP[24].

Da clínica e utilização destes meios complementares de diagnóstico, será feita a atua-

lização pelo ***Dr. Luís Filipe Pinheiro***.
O tratamento da TEP começou por ser cirúrgico. **Friedrich Trendelenburg**, em 1908 propôs a tromboembolectomia[18]; **John Homans**, em 1934, a laqueação da veia femoral[25]; e em 1944, a laqueação da veia cava inferior (VCI)[26]; e **Mobin-Uddin**, em 1969, preconizou a introdução de filtro na VCI[27]. Quanto ao tratamento da TVP, em 1937, **L**äwen realizou a primeira trombectomia de uma veia profunda, a veia femoral[28]. A descoberta do cateter com balão para tromboembolectomias por **Thomas Fogarty**[13], em 1965, embora mais utilizado nas obstruções arteriais, tamb**ém é útil nas de origem venosa.**
Serão os ***Dr. José Neves*** *e* ***Dr. Nuno Muralha*** quem vos apresentará, o tratamento invasivo da TVP.
Com a descoberta da cefalina que dissolve o trombo, em 1916 por **Jay McLean**[29]**,** substância que foi chamada de ***Heparina*** por **Howell e Holt**[29], em 1918, começou o *terceiro período "revolucionário"* no tratamento do TEV. **Howell e McDonald**, em 1930, recomendaram a heparina (não fracionada) para tratar o TEV no homem[27]; **Erik Jorpes**, em 1935, revelou a estrutura da heparina e persuadiu os cirurgiões a utilizá-la[13]; **Gunnar Bauer**, foi o primeiro a fazê-lo e chamou a atenção para a frequência da trombose venosa, principalmente, após fraturas das pernas[13]; **Clarence Crafoord**, em 1937, foi o primeiro a publicar um artigo em que mostrava o papel da heparina na prevenção do TEV e passou a usá-la purificada para prevenir tromboses pós-operatórias[27] (em 1928 relatou dois casos de tromboembolectomia da artéria pulmonar com sucesso); **Murray e Best**, em 1938, apresentaram os primeiros casos de prevenção da DTEV[30]; e **Byrne**, em 1955, demonstrou que o pós-operatório, principalmente de cirurgia de tumores da pélvis e fraturas das pernas, era o segundo maior fator de risco de acidentes tromboembólicos, depois da gravidez e puerpério[31].
As descobertas sucederam-se a um ritmo intenso: **Henrik Dam**, em 1935, isolou a vitamina K[13] pelo que lhe foi atribuído o prémio Nobel; em 1940, **Karl Paul Link** descobriu (o Dicumarol) a ***Varfarina***[32], iniciando a era do tratamento da DTEV por via oral; em 1942, **Dale D.U. e Jacques L.B.**, mostraram que dicumarol e heparina preveniam a trombose venosa, em animais[33]; **Quick** descobrindo o tempo de Quick, em 1943[34], conseguiu diminuir as complicações do tratamento com dicumarínicos; **Pollock**, em 1955, publicou o primeiro artigo utilizando a varfarina no tratamento do enfarte agudo do miocárdio[35]; **Barritt** e **Jordan**, em 1960, o primeiro estudo prospetivo randomizado do uso da heparina no tratamento da TEP[36]; e **Sharnoff**, em 1962, publicou o primeiro artigo com baixas doses de heparina não fracionada subcutânea para prevenir a DVT pós-operatória[37].
Kakkar, em 1972, iniciou o *quarto grande período*, quando apresentou o primeiro artigo utilizando ***Heparina de baixo peso molecular*** (HBPM) para prevenção da TVP[38] e foi o primeiro a mostrar, em 1982, que a TVP podia ser prevenida com uma dosa diária deste novo medicamento[39]. **Holm**, em 1986, propôs o tratamento da TVP com

HBPM[40] e **Handeland e Bratt**, em 1990, mostraram as vantagens destas em relação à heparina não fracionada, e aquelas começaram a ser utilizadas em ambulatório[41].
Todas estas descobertas culminaram em tratamentos, que serão apresentados pelos ***Prof. Doutor Carlos Pereira Alves***, ***Dr. Francisco Toscano*** e ***Dr. Miguel Onofre***.
Foi **Richard Wiseman**, em 1676, quem inventou a contenção venosa nas pernas[42], percussora da contenção elástica, mas só em 1952 **Wilkins** mostrou que as meias elásticas reduziam a incidência de TEP no pós-operatório[43], tendo **Calnan**, em 1970, publicado o primeiro artigo onde se defende que a compressão externa intermitente diminui a estase venosa e melhora a atividade fibrinolítica do sangue[44]. **Caprini**, em 1983, comparou aquela compressão com a resultante da utilização de meias elásticas, privilegiando estas[45].
Será o ***Mestre Dr. Pratas Balhau*** quem vos mostrará quais as suas aplicações, na atualidade.
O *quinto* e atual *período revolucionário* iniciou-se em 1979, quando é isolado um pentassacárido que vai originar o Fundaparinux, uma heparina de baixo peso molecular que pode ser administrada por via oral, obtendo-se a sua síntese em 1980. Só na primeira década de 2000, apareceram trabalhos científicos mostrando a eficácia do Fundaparinux e em 2004 de ***Novos Anticoagulantes Orais*** (NACO), Dabigatrano, Rivaroxabano e Apixabano.
Dada a atualidade destes novos anticoagulantes orais e da sua disponibilidade e comparticipação na prática clínica, serão apresentados em capítulo próprio dentro do tratamento da TVP, pelo ***Prof. Doutor Carlos Pereira Alves***.

Referências bibliográficas

1. "Deep vein thrombosis/pulmonary embolism (DVT/PE)". Centers for Disease Control and Prevention. 8 June 2012. Retrieved 5 July 2012.
2. Severinsen MT, Johnsen SP, Tjønneland A *et al*. (2010). Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: A Danish follow-up study. *Eur J Intern Med*, *21*, 268–272.
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S *et al*. (2012). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *141 suppl 2*, e691S–e736S.
4. Januel JM, Chen G, Ruffieux C *et al*. (2012). Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: A systematic review. *JAMA*, *307*, 294–303.
5. Ilza Veith (Tradução) *Nei Ching: The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine*. (pp. 142). Berkeley: University of California Press.
6. Sushruta. (2006). *The Sushruta Samhita*. 1ª Edição, Tradução de Bhishagratna. (Vol. I, pp. 156). New Delhi: Cosmo Publications.

7. Staden, H von. (Tradução). (2007). *Herophilus, The Art of Medicine in early Alexandria*. Edição e tradução de Heinrich von Staden. (pp. 293). New York: Cambridge University Press. (Edição original 1989).
8. Samir Ei Hayek (Tradução). www.gratisquran.com/br. (pp. 520). Info_br@gratisquran.com
9. Spink, Lewis, G.L. (Tradução). (1973). *Albucassis on surgery and instruments*. (pp. 606 e 607). Berkeley: University of California Press.
10. Dexter L, Folch-Pi W. (1974). Venous thrombosis: An account of the first documented case. *JAMA*, *228*, 195-196.
11. Paré, Ambroise. (1840). Œuvres Complètes d'Ambroise Paré. Réplica da 1ª Edição, Ed. J.-F. Malgaigne. (Cap. XXI, pp. 268, 269). Paris: J.-B. Baillière.
12. Richard Wiseman. (1676). *Severall Chirurgicall Treatises*. Réplica da 1ª Edição. Book 1, Cap. V, Of Abcesses and corrosive Ulcers arising from Distempers of the Uterusin (pp. 32) e Cap. XIV Of a Varix (pp. 64). Londres: EEBO Editions.
13. Knut Hæger. (1988). *The Illustrated History of Surgery*. (pp. 249, 179, 250). New York: Bell Publishing Company.
14. Mannucci PM. (2001). Historical review - Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *British Journal of Haematology*, *114*, 258-270.
15. Goodman LR. (2013). In search of venous thromboembolism: The first 2913 years. *ARJ*, *201*, W576-W581.
16. John Hull. (1800). An essay on phlegmatia dolens, including an account of the symptoms, causes and cure of peritonitis puerperalis & conjunctiva, &c &c. Réplica da 1ª Edição. (pp. 5). Manchester: R. & W. Dean & Co. ECCO Print Editions.
17. Cruveilhier J. (1849). *Traité d'Anatomie Patologique Général*. Tomo II. (pp. 314 e 320). Paris: J.-B. Baillière.
htpp://books.google.pt/books/about/Traité_d_anatomie_pathologique_généra.html?id=uQhbAAAAQAAJ&redir_esc=y.
18. Wood KE. 2009. A history of pulmonar embolism and deep venous thrombosis. *Crit Care Clin*, *25*, 115-131.
19. Feigl P, Sigel B. (1968). A Doppler Ultrasound method for diagnosing lower extremity venous disease. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, *127*, 339-350.
20. Dauzat M, Laroche JP. (1983). Lechotomographie des veines: proposition d'une méthodologie et illustration des premiers résultats pour le diagnostic des thromboses veineuse profondes. *Journal d'Imagerie Médicale*, *1*, 193-197.
21. Franceschi C. (1989). The conservative and hemodynamic treatment of ambulatory venous insufficiency]. *Phlebologie*, *4*, 567-568.
22. Person AV, Jones C, Zide R, Jewell R. (1989). Use of triplex scanner in diagnosis of deep venous thrombosis. *Arch Surg*, *124*, 593-596.
23. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, Brasher M. (1975). Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res*, *7*, 89-99.

24. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR *et al*. (1998). Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonar embolism. *Ann Intern Med*, *129*, 997-1005.
25. Homans J. (1934). Thrombosis of the deep veins of the lower leg, causing pulmonary embolism. *N Engl J Med*, *211*, 993–997.
26. Homans J. (1944). Deep quiet venous thrombosis in the lower limb. *Surg Gynecol Obstet*, *79*, 70–82.
27. Dalen, EJ. (2002). Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Treatment and prevention. *Chest*, *122*, 1801-1817.
28. Läwen A. Uber Thrombectomie bei Venenthrombose und Arteriespasmus. (1937*). Zentralbl Chir*, *64*, 961–968.
29. Wardrop D, Keeling D. (2008). The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Hematology*, *141*, 757-763.
30. Murray G, Best CH. (1938). Heparin and thrombosis: the present situation. *JAMA*, *110*, 118–122.
31. Byrne JJ. (1955). Phlebitis; a study of 748 cases at the Boston City Hospital. *N Engl J Med*, *253*, 579-86.
32. Link, Karl Paul. (1938). The discovery of Dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959, XIX, 97-107. Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at UNIV OF WISCONSIN MADISON on October 4, 2011.
33. Dale DU and Jacques LB. (1942). The prevention of experimental thrombosis by Dicoumarin. *Canad Med Assoc Jour*, *46*, 546-548.
34. Quick A. (1943). On the constitution of prothrombin. *American Journal of Physiology*, *142*, 212–220.
35. Pollock BE. (1955). Clinical experience with warfarin (Coumadin) sodium, a new anticoagulant. *JAMA*, *159*, 1094–1097.
36. Barritt DW, Jordan SC. (1960). Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*, *1*, 1309–1312.
37. Sharnoff JG, Kass HH, Mistica BA. (1962). A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet*, *115*, 75–79.
38. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J *et al*. (1972). Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind, randomized trial. *Lancet*, *2*, 101–106.
39. Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J et al. (1982). Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Brit Med J*, *284*, 375–379.
Downloaded from www.thrombosis-online.com on 2014-07-06 | IP: 188.80.116.246
40. Holm HA, Ly B, Handeland GF, Abildgaard U, Arnesen KE *et al*. (1986). Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Haemostasis*, *16 Suppl 2*, 30-37.
41. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. (1990). Dose adjusted hep-

arin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol*, *39*, 107-112.
42. Royle J, Somjen GM. (2007). Varicose veins: Hippocrates to Jerry Moore. *ANZ J. Surg*, *77*, 1120-1127.
43. Wilkins RW, Mixter G, Stanton JR, Litter J. (1952). Elastic stockings in the prevention of pulmonary embolism; a preliminary report. *New Engl J Med*, *264*, 360-364.
44. Calnan JS, Pflug JJ, Mills CJ. (1970). Pneumatic intermittent-compression legging simulating calf-muscle pump. *Lancet*, *2(7671)*, 502-503.
45. Caprini JA, Chucker JL, Zuckerman L, Vagher JP, Franck CA, Cullen JE. (1983). Thrombosis prophylaxis using external compression. *Surg Gynecol Obstet*, *156*, 599-604.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA. PORQUÊ?

Carlos Eduardo Costa Almeida

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos últimos 30 anos, os avanços no conhecimento da fisiologia da circulação venosa, dos sistemas da coagulação e fibrinolítico, do equilíbrio entre estes e dos processos de regulação endotelial, abriram novas portas ao entendimento do tromboembolismo venoso. Novas moléculas têm sido implicadas na fisiopatologia do tromboembolismo venoso (TEV), sendo agora alvo de estudos que poderão trazer novas formas de prevenção, diagnóstico e tratamento. No entanto, a teoria centenária postulada por Virchow, em que todo o trombo se inicia como um agregado plaquetar em locais de lesão endotelial e estase, mantém-se, sendo a amplificação deste por moléculas como as selectinas que tem caracterizado os avanços no conhecimento do tromboembolismo venoso.

A incidência anual de trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores é cerca de 1-2/1000 na população em geral. A incidência é dez vezes mais baixa nas primeiras duas ou três décadas de vida, aumentando progressivamente com a idade, mas estando praticamente ausente nas crianças, excepto nos casos de trombofilia ou neoplasia. A média de idade para desenvolver esta patologia difere entre homem e mulher, sendo 65 anos no primeiro e 70 no segundo, e o risco de recidiva é três vezes maior no sexo masculino. É bilateral em menos de 10% dos casos e, quando o é, sugere neoplasia subjacente. A TVP dos membros inferiores tem sempre presente o perigo de mobilização do coágulo, ou de um fragmento do coágulo, e a sua embolização cardiópeta, dando origem a uma tromboembolia pulmonar (TEP). Isso acontece mesmo em tromboses pequenas, ou pelo menos assintomáticas ou quase, podendo ser o primeiro e até o único sinal clínico da sua existência. Por outro lado, em mais de 50% dos doentes com trombose venosa proximal e em mais de 25% com trombose distal, há evidência de embolização pulmonar assintomática se fizermos o seu estudo cintigráfico de forma sistemática.

A ligação destas duas situações é tão íntima que elas devem ser consideradas em conjunto, seja no aspecto clínico seja no seu estudo fisiopatológico, constituindo a denominada doença tromboembólica venosa (DTV). Por isso, quando se fala de trombose venosa profunda deve ter-se sempre na ideia a tromboembolia pulmonar, com frequência utilizando-se o termo tromboembolismo venoso (TEV), sinónimo de DTV, como sinónimo de TVP, embora a sua origem também possa estar fora dos membros inferiores, nomeadamente nas veias pélvicas, raramente nas veias renais e ováricas e muito raramente nas veias dos membros superiores, para além, ainda, do coração direito. Normalmente a TVP origina-se nas veias profundas da perna e progride pelas veias proximais (poplítea, femoral, ilíaca, veia cava inferior) aumentando o risco em-

bólico (trombose ascendente). Em situações de gravidez, cirurgia protésica da anca, compressão pélvica por lesão ocupando espaço, ou síndrome de compressão ilíaca, pode ocorrer, embora com raridade, uma trombose venosa ilíaca descendente.
O sangue é um líquido com células em suspensão, que tem todos os ingredientes para passar ao estado sólido, numa questão de minutos, pela coagulação. Esta inclui-se no desígnio fisiológico de conservar fechado o aparelho circulatório através do *sistema hemostático*, constituído por três elementos - vasoconstrição, agregação plaquetar, coagulação - selando as paredes dos vasos na eventualidade duma solução de continuidade. É automaticamente desencadeada frente a uma situação dessas, mas se o for fora delas será uma resposta inadequada e transforma-se então em patologia.
Existe um permanente e delicado mecanismo pelo qual a fluidez sanguínea se vai mantendo, com factores coagulantes inibidos por anticoagulantes e fibrinolíticos que destroem os coágulos que eventualmente se formem inapropriadamente. Nesta área há distúrbios que levam a uma maior coagulabilidade, com trombose e outros de sinal contrário, conducentes a uma insuficiência de coagulação, com tendência para a hemorragia. É importante notar que na primeira situação, a de trombofilia, o estudo se faz por testes da coagulação diferentes dos da segunda, com hemorragia, que se pode chamar duma maneira geral de hemofilia, ou coagulopatia, embora este último termo se possa aplicar a ambas as situações.
A possibilidade de o sangue circulante coagular inadequadamente relaciona-se com a ocorrência de alguns factores. Rudolf Ludwig Karl Virchow, em meados do século XIX, teve o mérito de os identificar e de os sistematizar, juntando-os em três grupos: diminuição da velocidade circulatória (estase), lesão da parede vascular, estado de hipercoagulabilidade (hiperinose).
Como já referido, apesar dos inúmeros avanços no conhecimento da fisiologia venosa e do tromboembolismo venoso, essencialmente em matéria de amplificação do trombo por selectinas e micropartículas (ver adiante), a teoria de Virchow, em que todo o trombo se inicia como um agregado plaquetar em locais de lesão endotelial e estase, continua actual. A activação da coagulação, a lesão endotelial e a estase venosa (*tríade de Virchow*) continuam a ser, hoje, os factores primordiais implicados na fisiopatologia da trombose venosa. No entanto, são os novos conceitos e moléculas implicadas na génese da trombose, que hoje são alvo de estudos (alguns deles genéticos), que podem trazer avanços no diagnóstico, prevenção e tratamento da trombose venosa.
A trombose venosa resulta em inflamação dolorosa nas veias afectadas e tecidos circundantes, e por outro lado a inflamação é um potente estímulo protrombótico. A amplitude total da interacção sinergística entre trombose e inflamação e o modo como esta contribui para o desenvolvimento da trombose venosa, começam a ser conhecidos. A biologia molecular tem esclarecido relações entre mediadores da inflamação e o mecanismo da coagulação, com estimulação de substâncias procoagulantes e inibição de anticoagulantes e fibrinolíticos. Esses mediadores podem ser vertidos na circulação

sistémica, podem ser libertados localmente numa área traumatizada ou contidos dentro do próprio trombo, levando ao seu crescimento. Este parece aumentar pelo chamamento e localização na sua área das plaquetas e leucócitos activados, pelos factores que desencadearam primariamente a trombose vascular, e que induzem depois uma resposta inflamatória.
Em condições normais, o sangue apresenta um fluxo laminar, ou seja, flui em camadas cilíndricas concêntricas, em que os diversos elementos celulares são distribuídos em camadas dependendo das suas cargas eléctricas, as hemácias em posição central, mais rápida, e as plaquetas mais perifericamente, em camada mais lenta. O endotélio normal não é reactivo a estes componentes celulares nem às proteínas da coagulação, mantendo-se um equilíbrio trombo-hemorrágico com tendência ligeira para a anticoagulação.
Devido a factores extrínsecos (ex: traumatismo, cirurgia) e/ou factores intrínsecos (ex: citoquinas e outros mediadores inflamatórios) ocorre uma lesão endotelial. Em resposta a esta lesão o equilíbrio trombo-hemorrágico altera-se favorecendo a produção de trombina e a formação do trombo (Fig. 1). Segue-se a ampliação do trombo mediada por selectinas.

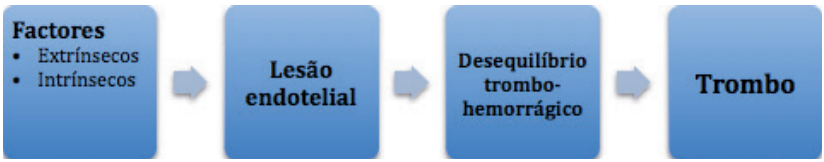


Fig. 1 - Factores como cirurgia e traumatismos (extrínsecos), além de citoquinas inflamatórias presentes nas mais diversas patologias médicas e cirúrgicas (intrínsecos), originam lesões endoteliais que promovem a formação de trombos.

2. TROMBOSE, INFLAMAÇÃO, SELECTINAS

Após uma trombose aguda, surge uma resposta inflamatória na parede do vaso e no trombo. Esta resposta leva a um crescimento do trombo, à sua organização e recanalização, que ocorre à custa de lesão da parede da veia e das suas válvulas. Leucócitos, citoquinas, factores inflamatórios como o factor de necrose tumoral alfa (TNF-α), facilitam a resposta inflamatória. Tanto factores pró-inflamatórios como anti-inflamatórios estão envolvidos neste processo complexo e ainda não totalmente esclarecido. Em todo o processo de trombose, as selectinas (P-selectina, E-selectina) têm sido integralmente envolvidas e com papel cada vez mais fascinante.
As selectinas são glicoproteínas produzidas e existentes no citoplasma dos leucócitos, plaquetas e células endoteliais. Quando estas células são activadas as selectinas surgem à superfície, passando a ter um papel sinalizador para a acumulação e adesão

dos leucócitos e plaquetas às áreas de lesão vascular e de inflamação. Estão descritas as L-selectinas (leucócitos), P-selectinas (plaquetas e células endoteliais) e E-selectinas (endotélio vascular).
No modelo animal de trombose venosa profunda, a P-selectina aumenta às seis horas após a indução do trombo, enquanto a E-selectina aumenta ao 6º dia. A citoquina anti-inflamatória IL-10 aumenta ao 2º dia e assim permanece até ao 9º, contra-balanceando a resposta inflamatória. Utilizando o modelo animal para melhor compreender o papel das selectinas na resposta trombo-inflamatória, têm sido estudados ratinhos, nos quais ambas as P- e E-selectinas foram geneticamente apagadas e ratinhos em que separadamente a E-selectina ou a P-selectina foram apagadas. Nestes estudos, a não expressão da E-selectina e de ambas as selectinas foi associada à diminuição da trombose, enquanto que a não expressão da P-selectina e de ambas foi associada a uma diminuição da resposta inflamatória da parede da veia. A inibição directa da selectina é igualmente eficaz no tratamento da TVP iliofemoral estabelecida no primata. Dois dias após a TVP, Myers e colaboradores trataram um grupo de babuínos com antagonista do receptor da P-selectina (rPSGL-Ig) e compararam-no com outros dois grupos, um tratado com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e outro com solução salina. O rPSGL-Ig mostrou-se igualmente eficaz na recanalização em comparação com a HBPM.
A P-selectina é uma molécula de adesão celular chave envolvida nas interacções entre células inflamatórias, endoteliais e plaquetas, sendo esta a razão apontada para a crescente importância desta molécula na fisiopatologia da trombose e da inflamação a ela ligada.

2.1. P-Selectina e a amplificação do trombo

Quando a P-selectina se liga ao seu receptor PSGL-1, são produzidas micropartículas (MP). Estas são fragmentos fosfolipídicos de membrana celular, que promovem a coagulação e modulam interacções entre células inflamatórias e a parede venosa, podendo ter origem em plaquetas, leucócitos e células endoteliais. No ratinho com níveis elevados de P-selectina foi notado um aumento de 50-60% na massa do trombo aos 2º e 6º dia após trombose (amplificação do trombo), tendo este facto sido associado à ocorrência de MP procoagulantes em circulação, essencialmente de origem leucocitária. Em animais deficientes em P- e E-selectina há redução da trombose e do nível de MP de origem leucocitária. Em todo este mecanismo complexo de crescimento/amplificação do trombo, a P-selectina, as MP e a trombose são interdependentes.
Proposto por Myers, o mecanismo de crescimento, ou amplificação, do trombo pode ser resumido da maneira que se segue (Fig. 2). Após um estímulo trombogénico (lesão endotelial, estase, trombofilia), as P- e E-selectinas são expressas na superfície das células endoteliais e plaquetas, facilitando as interacções leucócito-endotélio, leucócito-leucó-

cito e leucócito-plaqueta através do receptor PGSL-1. Estas interacções estimulam a formação de fibrina através do complexo FT/FVII. Pela interacção da P-selectina com o seu receptor, diversas MP são libertadas das plaquetas, leucócitos e células endoteliais. Estas MP procoagulantes são recrutadas para o local do trombo em desenvolvimento, onde amplificam a coagulação. O PGSL-1 presente na superfície das MP pode-se ligar à P-selectina em plaquetas activadas e células endoteliais, permitindo às MP actuar directamente sobre o início e propagação do trombo.

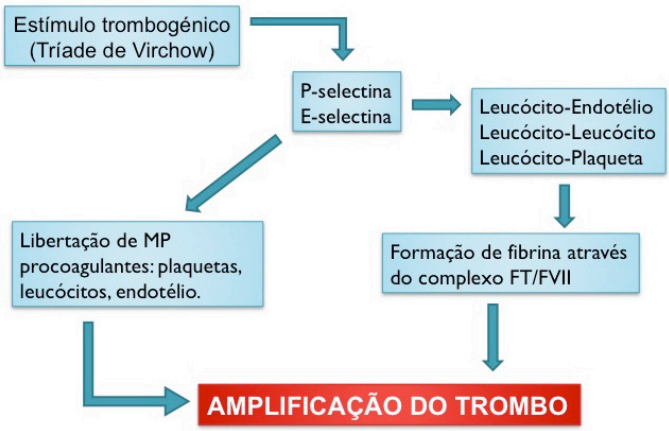


Fig. 2 - Mecanismo de amplificação do trombo proposto por Myers et al. MP – micropartículas.

2.2. P-Selectina – Novos horizontes na prevenção, Diagnóstico e tratamento

Em modelos experimentais de TVP, a presença de P-selectina, circulando pelo organismo em micropartículas ou livre, regula a deposição de fibrina e o tamanho do trombo. O bloqueio da acção da P-selectina inibe a trombose e a inflamação da parede venosa e promove a recanalização da veia trombosada. Este bloqueio parece ser tão eficaz como a heparina de baixo peso molecular em ajudar na resolução do trombo e prevenir a trombose, sem risco de complicações hemorrágicas, mas ainda com um efeito fibrinolítico. Seria pertinente pensar que reduzindo a inflamação se reduziria a trombogénese e o crescimento do trombo. No entanto, a presença de células inflamatórias, como os neutrófilos e os monócitos, é importante para a organização do coágulo, uma vez ele formado, e posterior recanalização e não deverá, por isso, ser totalmente contrariada.
O aumento da P-selectina no plasma está associado com tromboses já existentes e em amplificação ou é preditivo de futuras, enquanto a sua diminuição significa menos

trombose. Estas novas perspectivas inflamatórias da TVP abriram uma outra frente de ataque não só para a sua profilaxia e tratamento, mas também para o diagnóstico. Visto que os D-dímeros têm uma especificidade de apenas 50%, outros marcadores de trombose serão bem vindos, especialmente em casos de avaliação por ecodoppler mais difícil ou com o ecodoppler não disponível. Neste contexto a P-selectina e as micropartículas de origem plaquetar e leucocitária poderão eventualmente ser usados como novos marcadores de trombose. Antonopoulos *et al.* realizaram uma revisão de 11 estudos envolvendo um total de 586 doentes com TEV (1843 doentes no grupo controlo), a quem foi medido o valor plasmático da P-selectina solúvel (sPsel). Os resultados foram claros, revelando uma elevação significativa da sPsel em casos de TEV ($p < 0,001$), na TVP isolada ($p < 0,001$). Numa análise de subgrupos envolvendo apenas os estudos com doentes sem história médica prévia, também a sPsel estava significativamente elevada após um TEV ($p < 0,001$). Mesmo excluindo doentes com tumor sólido, HIV e anticoagulante lúpico, os resultados não se alteraram. Com estes resultados os autores daquela revisão concluem que a sPsel é um biomarcador que pode ajudar no diagnóstico do TEV, seja na TVP não complicada ou complicada por TEP.

3. ISQUEMIA RELATIVA E TROMBOSE

Factores inflamatórios libertados após uma lesão entram em circulação e vão modular o sistema fibrinolítico, aumentando os factores procoagulantes, e actuam nas células musculares lisas da parede venosa originando venodilatação. Esta, ao ser mais intensa nos seios das valvas valvulares, locais onde a parede é mais delgada, faz com que a isquemia relativa nestes pontos seja maior, aumentando a propensão à formação de trombos. Actualmente acredita-se que esta isquemia relativa (seja por venodilatação excessiva ou hipoxémia por baixo fluxo) dos seios valvares e suas cúspides, possa ser a causa de trombos venosos espontâneos que aí se formam, preferencialmente.

4. A TRÍADE DE VIRCHOW PASSO A PASSO

4.1. Estase

O sangue é um líquido não-newtoniano e, como tal, a sua viscosidade varia com a velocidade de deslocação, aumentando quando a velocidade circulatória diminui, tornando o fluxo mais difícil e podendo gerar lesões no endotélio venoso, elas só por si passíveis de ser trombogénicas. Com a redução da velocidade de deslocação, os elementos figurados, que habitualmente circulam no centro da coluna sanguínea, aproximam-se da periferia dessa coluna acabando por se aproximar tanto da parede endotelial que interagem com ela. As plaquetas e os leucócitos activam-se, aderem, libertam-se substâncias que desencadeiam a coagulação e levam à formação

dum trombo, que depois irá crescendo em volume e em extensão (Fig. 3). É nas veias mais distais que a circulação é mais lenta, sobretudo se a esse nível as veias estiverem dilatadas, oferecendo um calibre maior à circulação de retorno. Para um mesmo débito, a velocidade é inversamente proporcional ao diâmetro do vaso. Pela velocidade circulatória o trombo venoso ou "trombo de estase" é um "trombo vermelho", constituído principalmente por fibrina e rico em hemácias, ao contrário do arterial que é um "trombo branco", rico em fibrina e plaquetas, uma vez que a velocidade e a pressão circulatórias não permitem a acumulação de hemácias, "lavando" o trombo.

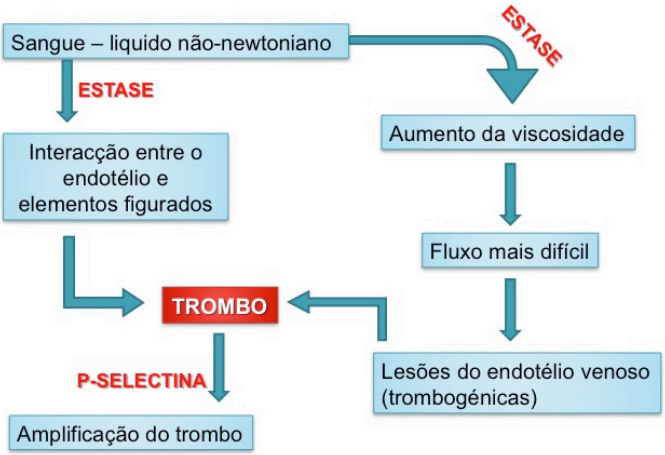


Fig. 3 - Influência da estase venosa na formação do trombo venoso. Após o início da formação do trombo, notar a importância da p-selectina na sua amplificação.

Também a posição de pé afecta a circulação nos membros inferiores, com o peso do sangue produzindo uma pressão que contraria o fluxo centrípeto nessa posição ascendente. Foi este facto que levou ao desenvolvimento de válvulas venosas na nossa espécie, com quatro membros, mas deslocando o corpo sobre dois. Segundo a teoria da isquemia relativa referida atrás, é precisamente nessas válvulas que a maior parte das vezes se inicia a trombose, o que explica também que, ao ocorrer posteriormente a fibrinólise do coágulo (tardia, porque não impediu o estabelecimento da doença trombótica venosa) ou a sua organização, uma parte das válvulas possa desaparecer.
O efeito trombogénico da estase venosa exerce-se também pela acumulação de factores de coagulação e procoagulantes eventualmente em circulação, permitindo-lhes maior tempo de contacto com o endotélio vascular, tal como às plaquetas e leucócitos activados, e agrava-se com a pressão venosa aumentada (Fig. 3).

Em 1863, Joseph Lister observou que a simples laqueação das jugulares de cavalos e bois não era suficiente para provocar a coagulação do sangue retido e que esta apenas acontecia quando o vaso era removido do animal. Sendo assim, parece que a estase venosa não será suficiente para isoladamente provocar trombose. Este facto leva a crer que a trombose venosa resulta da acção simultânea da estase e da alteração da coagulação e que a estase amplifica o efeito trombogénico da activação da coagulação.

4.2. Lesão da parede vascular

O automatismo hemostático para manter a integridade do espaço vascular está relacionado com alterações do endotélio vascular, que por mecanismos físicos e intermediários químicos estimula o início da coagulação. Nessa conformidade, lesões traumáticas da fina parede venosa podem ocasionar aderência de plaquetas e leucócitos, iniciando-se nesse local a formação dum trombo aderente à parede, mesmo na ausência da rotura que a justificaria como fisiológica. Todo este processo trombogénico é amplificado se ocorrer, concomitantemente, estase venosa, além de que ela própria parece poder provocar pequenas lesões endoteliais.
Nas tromboses venosas profundas a lesão parietal não é, habitualmente, evidente, mas o trombo tem início sempre num ponto da parede venosa, onde está fixo e a partir do qual vai crescendo. Também a lesão parietal justifica o maior risco de TVP em quem já sofreu uma, para além doutros factores predisponentes que possam existir.
Após algumas intervenções cirúrgicas têm sido descritas lesões venosas à distância do campo operatório, de tipo microrroturas ou lacerações nas válvulas, que servem como ninho de formação de trombos. Estas lesões parecem relacionadas com venodilatação, provavelmente por efeito de aminas vasoactivas e de produtos pró-inflamatórios libertados para a circulação pelos tecidos traumatizados no local da cirurgia, produzindo efeito sobre plaquetas e leucócitos, bem como sobre o endotélio venoso e o subendotélio e, também, directa ou indirectamente (através de mediadores), no músculo liso vascular (ver ponto 3, isquemia relativa).

4.3. Hipercoagulabilidade

A capacidade procoagulante é mantida no sangue normalmente circulante em equilíbrio com a sua contrária, a anticoagulante, e com a de destruição de coágulos que impeçam a circulação, a fibrinolítica. Esse equilíbrio pode romper-se no sentido da coagulação – *hipercoagulabilidade* ou *hiperinose*. Esta situação atinge-se de vários modos: aumento da concentração de factores de coagulação normalmente existentes, aparecimento de substâncias procoagulantes anormais, deficiência de factores inibidores da coagulação, ou ainda pela entrada em circulação de substâncias inflamatórias que condicionam ou estimulam uma resposta coagulante.

O termo *trombofilia* pode usar-se especificamente para definir doenças em que há anomalias intrínsecas da coagulação ou nos seus mecanismos reguladores causando uma tendência para o tromboembolismo venoso. Podem tratar-se de anomalias hereditárias (congénitas) ou adquiridas. Nem sempre são fáceis de diagnosticar clinicamente uma vez que a manifestação é variável, desde tromboses venosas profundas maciças com embolias pulmonares mortais até simples flebites superficiais de repetição.
Perturbações trombofílicas hereditárias são: a deficiência de antitrombina (em quantidade e em função ou só em função), a deficiência de proteínas C e S, a presença de factor V de Leiden, a mutação G20210A da protrombina, a hiperhomocisteinémia, elevação do factor VIII e elevação do factor IX. Há depois alterações adquiridas, como a síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos primário ou secundário (o lupus eritematoso sistémico ou outra doença autoimune), resistência adquirida à proteína C e a trombocitopenia induzida pela heparina. Juntando-se a estas há todo um conjunto de situações clínicas que conduzem a um estado hipercoagulável, das quais se especificam de seguida as principais.

4.3.1. Cancro

O *cancro* é reconhecido como um factor de risco para a TVP, embora a justificação para esse facto não seja inteiramente conhecida. Vários factores têm sido implicados (necessidade de cirurgia e internamentos, presença de cateteres totalmente implantáveis, quimioterapia, novas terapias antiangiogénicas), mas é a indução de hipercoagulabilidade por parte das células tumorais que parece ser a principal razão para o maior risco tromboembólico associado ao cancro. As células tumorais podem activar a coagulação através de diversos mecanismos: produção de procoagulantes tumorais; supressão da actividade fibrinolítica, medida pelos níveis de protéase fibrinolítica; actividade proagregante; elevação do fibrinogénio e dos marcadores de produção de trombinha; libertação de citoquinas pró-inflamatórias e pró-angiogénicas; interacção directa com o endotélio vascular e células sanguíneas do hospedeiro através de moléculas de adesão celular; indução de trombocitose e aumento da actividade plaquetar expressada por marcadores como os CD62, CD63 e PF4 (factor plaquetar 4); leucocitose. Em diversos estudos têm sido notados níveis plasmáticos elevados dos factores de coagulação V, VIIa, VIII, IX, XI, e XIIa. Também o complexo trombina-antitrombina e fragmentos de protrombina estão elevados nos doentes com cancro.
Os dois procoagulantes ligados às células tumorais melhor estudados são o factor tecidular (TF), que é o iniciador primário da coagulação, e o procoagulante canceroso (CP), que é uma protéase da cisteína que não é encontrada em tecido normal e que activa directamente o factor X, funcionando na ausência de factor VII. Alguns trabalhos têm sugerido que são o TF e o factor VIIa que mais se elevam nos doentes com cancro. A activação da coagulação e da formação de fibrina induzida pelo cancro parece cada vez mais estar ligada, intrinsecamente, ao crescimento e à angiogénese

tumorais, bem como à sua capacidade de metastização, nomeadamente através do TF. De facto muitos tumores têm mostrado activar a coagulação através de uma expressão anormalmente elevada da molécula procoagulante TF. Em condições normais, no endotélio vascular não há expressão de TF, ocorrendo apenas em casos de libertação de citoquinas inflamatórias ou lipopolissacarídeos bacterianos. Já nas células tumorais, a sua expressão é constante. Note-se que embora todas estas alterações cancerosas constituam verdadeiramente marcadores de activação da coagulação, não foi demonstrado que elas só por si sejam factores preditivos de doença tromboembólica nesses doentes. Sumarizando os factores de risco associados com o cancro, além dos inerentes ao doente (sexo feminino, idade avançada, obesidade, diabetes *mellitus*, TEV prévio), podemos falar de outros dois grupos: os relacionados com o tumor e os relacionados com o tratamento. No primeiro grupo englobamos a localização tumoral, o tipo histológico, o estádio avançado e o tempo decorrido desde o diagnóstico, pois o TEV é mais frequente no ano que se segue ao diagnóstico (talvez devido aos tratamentos cirúrgico e médico frequentes neste período). No grupo dos factores relacionados com o tratamento surgem a cirurgia major, o internamento, a quimioterapia (QT) e o tipo (novas terapias antiangiogénicas), estimuladores da eritropoiese, e os cateteres totalmente implantáveis. Segundo algumas estatísticas a QT aumenta o risco de TEV em seis vezes e o risco de recidiva em duas vezes.
Por todos estes motivos o cancro confere ao doente um risco tromboembólico 4-7 vezes maior que num doente que dele não é portador. Além disso a incidência de TEV no cancro está a aumentar, sendo as novas drogas antiangiogénicas apontadas como a principal causa. É precisamente por ser um estado procoagulante que o cancro acarreta determinadas precauções e particularidades no que diz respeito à prevenção e tratamento do TEV. Particularidades discutidas em capítulo subsequente, e que todos os médicos envolvidos no tratamento da doença oncológica têm obrigação de saber.

4.3.2. Gravidez
A *gravidez* configura um estado de hipercoagulabilidade, com aumento de factores coagulantes, diminuição de anticoagulantes e inibição de fibrinolíticos. Agravando isto há o componente estase, devido à compressão venosa pelo útero grávido e ao efeito venoso das hormonas circulantes.

4.3.3. Contraceptivos e terapia hormonal de substituição
Também os *contraceptivos orais* e a *terapêutica hormonal de substituição* têm um efeito trombogénico, aumentando os factores coagulantes e diminuindo a proteína S e a antitrombina, embora façam aumentar a proteína C. O risco trombótico relacionado com estas hormonas desaparece mal se deixem de tomar, e é muito aumentado na presença duma trombofilia congénita.

4.3.4. Intervenção cirúrgica

Nas *intervenções cirúrgicas* (sobretudo ortopédicas, abdominais, urológicas, ginecológicas e neurocirúrgicas à coluna) e nos *traumatismos major* há uma concorrência complexa de factores que levam à trombogenicidade, envolvendo potencialmente todos os elementos da tríade de Virchow. As lesões tecidulares e a manipulação cirúrgica levam à libertação de substâncias vasoactivas e de factores coagulantes que actuam localmente e à distância, aumentando o risco trombogénico. Este efeito está também relacionado com a inflamação local, mas, sobretudo, com a resposta inflamatória sistémica, com um efeito procoagulante e, principalmente, de manutenção e crescimento dos trombos formados.

Desenvolvendo-se após 10% das TVPs, o síndrome pós-trombótico (SPT) é a sequela mais grave de uma TVP, e o seu risco aumenta com as recidivas. Por sua vez a probabilidade de recidiva de uma TVP aumenta na presença de factores predisponentes irreversíveis, como o cancro, o síndrome antifosfolipídico, a deficiência de antitrombina e a homozigotia para o factor V de Leiden. Portanto, o conhecimento destas situações clínicas procoagulantes pode influenciar a abordagem terapêutica (duração) e profilática do tromboembolismo venoso (capítulos subsequentes).

5. CONCLUINDO

A fisiopatologia da trombose venosa é complexa, envolvendo a parede das veias e a lesão das mesmas por factores extrínsecos (trauma, cirurgia) ou intrínsecos (citoquinas inflamatórias), os componentes celulares do sangue e sua interacção com a parede venosa, a estase venosa que origina lesão endotelial e estimula a coagulação, o desequilíbrio entre os sistemas anticoagulante e procoagulante, e a activação de selectinas que promovem a amplificação do trombo. Todo o processo inflamatório que caracteriza a trombose venosa culmina frequentemente na recanalização venosa, embora por vezes com lesão valvular. Devido à isquemia relativa que afecta preferencialmente as válvulas, é nestas que mais frequentemente se inicia a trombose. Apesar dos avanços no conhecimento da fisiologia venosa e do aparecimento de novas moléculas envolvidas da amplificação do trombo, a tríade de Virchow (estase, lesão endotelial, hipercoagulabilidade) e a sua teoria centenária (trombo inicia-se como um agregado plaquetar em áreas de lesão endotelial e estase), continuam a ser o núcleo da trombose venosa. É no entanto nas p-selectinas que incidem os últimos estudos, apresentando estas moléculas como eventuais novos marcadores de trombose, que poderão ajudar no diagnóstico, prevenção e tratamento.

O conhecimento da fisiopatologia da trombose venosa e dos factores favorecedores da mesma, reconhecendo os doentes que os apresentam, irá permitir avaliar correctamente o risco tromboembólico e dessa forma estabelecer planos adequados de pro-

filaxia e tratamento do tromboembolismo venoso. Sendo um fenómeno patológico transversal a muitas patologias e especialidades médicas e cirúrgicas, não há que considerá-lo reservado só a algumas. A sua fisiopatologia e a possibilidade de ocorrer devem estar sempre presentes na prática clínica diária, não esquecendo que o risco tromboembólico de cada doente deve ser avaliado periodicamente, tanto no internamento com no ambulatório.

Bibliografia

. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. (2004). Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*, *164(9)*, 963-968.
. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. (2002). Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*, 353-368. http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2002/1/353.full.pdf+html
. Bounameaux H. (1999). *Deep Vein Thrombosis of the Lower Limbs*. *In* Phlebology - The Guide. Ramelet, Monti (Eds.). (pp. 187-195). Paris: Elsevier.
. Carmeliet P. (2001). Clotting Factors Build Blood Vessels. *Science*, *293*, 1602-1604.
. Camerota AJ. (2001). Myths, mystique, and misconceptions of venous disease. *J. Vasc. Surg*, *34(5)*, 765-773.
. Camerota AJ, Stewart GJ. (1995). *Current concepts in the etiology of posoperative deep vein thrombosis*. *In* Vascular Surgery – theory and practice. (pp. 1453-1476). Stanford, Connecticut: Appleton & Lange.
. Camerota AJ. (2004). Acute Deep Vein Thrombosis. *In* Haimovici's Vascular Surgery. 5th ed. Enrico Ascher (Eds.). (pp. 1078-1090). Massachusetts, Oxford: Blackwell Publishing.
. Camerota AJ, Stewart GJ, Alburger PD, Smalley K, White JV. (1989). Operative venodilation: a previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis. *Surgery*, *106(2)*, 301-308.
. Esmon CT. (2003). Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost*, *1(7)*, 1343-1348.
. Henke PK, Schmaier A, Wakefield TW. (2005). *Thrombosis due to hypercoagulable states*. *In* Rutherford's Textbook of Vascular Surgery. 6th ed. Rutherford (Eds.). (pp. 560-578). Philadelphia: Elsevier.
. Kazmier FJ, Spittel Jr JA. (1980). *Coagulation, Thrombosis, Anticoagulants, and Fibrinolysis*. *In* Allen Barker Hines Peripheral Vascular Diseases. 5th ed. Juergen, Spittell, Fairbairn (Eds.). (pp. 107-137). Philadelphia: WB Saunders Co.
. Lee AYY, Levine MN. (2002). Cancer and Thrombosis - Current Concepts in Patient

Care. *Chase Medical Communications*. 1-14.
. Lin J, Proctor MC, Varma M *et al.* (2003). Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg*, *37(5)*, 976-983.
. Lister J. (1863). On the coagulation of the blood. *Proc R Soc Lond*, *12*, 580-611.
. Longo C, Wakefield TW. (2007). *Fundamental Mechanisms in Venous Thrombosis*. *In* The Vein Book. John Bergan (Eds.). (pp. 331-346). Elsevier.
. Meissner MH, Strandness DE Jr. (2001). *The Epidemiology and Natural History of Acute Deep Venous Thrombosis*. *In* Handbook of Venous Disorders. 2nd ed. Gloviczki P, Yao J (Eds.). (pp. 36-48). London: Arnold.
. Middeldorp S, Briët E, Conard J. (1998). *Familial Thrombophilia*. *In* Cardiovascular Thrombosis. Verstraete M, Fuster V, Topol EJ (Eds.). (pp. 59-75). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
. Myers D, Jr., Frais D, Hawley A, *et al.* (2002). Selectines influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *J. Surg Res*, *108*, 212-221.
. Myers DD, Hawley AE, Farris DM *et al.* (2003). P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg*, *38(5)*, 1075-1089.
. Myers Jr DD, Rectenwald JE, Bedard PW, *et al.* (2005). Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. *J Vasc Surg*, *42(2)*, 329-336.
. Myers DD, Wakefield TWW. (2005). Inflammation-dependent thrombosis. *Font Biosci*, *10*, 2750-2757.
. Myers D, Wrobleski S, Londy F *et al.* (2002). New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflamatory rPSGL-Ig. *Thromb Haemost*, *87*, 374-382.
. Nowak TJ, Handford AG. (2002). *Hemodynamic Disorders*. *In* Essentials of Pathophysiology. 2nd ed. (pp. 190-203). Boston: McGraw-Hill International Editions.
. Pereira Alves C, Alves Pereira C. (2006). *Doenças venosas*. *In* Cirurgia - Patologia e Clínica. 2ª ed. Alves Pereira, Joaquim Henriques (Eds.). (pp. 1073-1113). Lisboa: McGraw-Hill.
. Rickles FR. (2001). Relationship of Blood Clotting and Tumor Angiogenesis. *Haemostasis*, *31 (suppl 1)*, 16-20.
. Rickles FR, Levine MN, Dvorak HF. (2001). Abnormalities of Haemostasis in Malignancy. *In* Haemostasis and Thrombosis - Basic Principles and Clinical Practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (Eds.). (pp. 1131-1152). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
. Ruf W. (2001). Molecular Regulation of Blood Clotting in Tumor Biology. *Haemostasis*, *31 (suppl 1)*, 5-7.
. Stewart GJ, Lachman JW, Alburger PD *et al.* (1990). Intraoperative venous dilation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or knee replacement. *Ultrasound Med Biol*, *16(2)*, 133-140.
. Thanaporn P, Myers DD, Wrobleski SK *et al.* (2003). P-selectin inhibition decreases

post-thrombotic vein wall fibrosis in a rat model. *Surgery*, *134(2)*, 365-371.
. Thomas DP. (1982). *Pathogenesis of venous thrombosis*. *In* Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. (pp. 820-830). Philadelphia: Lippincott Company.
. Virchow R. (1856). Neur Fall von todlicher Emboli der Lungenarterie. *Arch Pathol Anat*, *10*, 225.
. Wakefield TW, Dalsing MC. (2006). *Acute Venous Thromboembolic Disease*. *In* Greenfield's Surgery. 4th ed. MW Mulholland e KD Lillemoe (Eds.). (pp. 1781-1782). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
. Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR *et al*. (1997). Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc Surg*, *5(1)*, 6-15.
. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, Myers DD *et al*. (2000). Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg*, *31(2)*, 309-324.
. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD *et al*. (2014). The role of soluble P-selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, *133*, 17–24
. Ramelet AA, Perrin, Kern, *et al*. (2008). Deep vein thrombosis. *In* Phlebology. 5th ed. Ramelet, Perrin, Kern, Bounameaux (Eds.). (pp. 517-542). Elsevier.
. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhari E. (2014). Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, *8*, 129-137.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA - DIAGNÓSTICO

Luís Filipe Pinheiro

Apesar de todos os avanços que têm surgido no âmbito da doença venosa tromboembólica, esta continua a ser uma das mais significativas causas de morte evitável em ambiente hospitalar. Segundo Geerts WH et al.[4] cerca de 2.000.000 de pessoas por ano sofrem de trombose venosa profunda (TVP), dos quais 600.000 poderão sofrer de tromboembolia pulmonar (TEP), fatal em cerca de 200.000. As sequelas desta doença podem ser igualmente significativas quer pela sua gravidade, quer pelo impacto económico e social originado pelas incapacidades e limitações dos que a ela sobrevivem.
Só por si, estes indicadores são mais do que suficientes para justificar os investimentos que têm vindo a ser efectuados nesta área, em todas as suas vertentes. A importância de um diagnóstico precoce e correcto prende-se, naturalmente, com a necessidade do estabelecimento de uma terapêutica apropriada que, se intempestiva, poderá ser deletéria, ao invés de benéfica (roturas musculares ou de quistos de Baker ou hematoma traumático, por exemplo).

A identificação dos factores de risco que lhe estão subjacentes encontram-se genericamente definidos na Fig. 1 e devem ser considerados em todos os doentes hospitalizados, visando uma profilaxia adequada.

Fig. 1 - Factores de risco para doença tromboembólica venosa [1,2, 3]

Para esse efeito tem sido cada vez mais enfatizada a utilização dos critérios propostos por Caprini J, onde se procura quantificar o risco, mediante uma pontuação atribuída aos referidos factores (Fig. 2).

EVANSTON NORTHWESTERN HEALTHCARE

Thrombosis Risk Factor Assessment

Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS, RVT
Louis W. Biegler Professor of Surgery,
Northwestern University
The Feinberg School of Medicine;
Professor of Biomedical Engineering,
Northwestern University;
Director of Surgical Research,
Evanston Northwestern Healthcare
Email: j-caprini@northwestern.edu
Website: venousdisease.com

Patient's Name:_____ Age: ___ Sex: ___ Wgt:___lbs

Choose All That Apply

Each Risk Factor Represents 1 Point

- ❑ Age 41-60 years
- ❑ Minor surgery planned
- ❑ History of prior major surgery (< 1 month)
- ❑ Varicose veins
- ❑ History of inflammatory bowel disease
- ❑ Swollen legs (current)
- ❑ Obesity (BMI > 25)
- ❑ Acute myocardial infarction
- ❑ Congestive heart failure (< 1 month)
- ❑ Sepsis (< 1 month)
- ❑ Serious lung disease incl. pneumonia (< 1 month)
- ❑ Abnormal pulmonary function (COPD)
- ❑ Medical patient currently at bed rest
- ❑ Other risk factors_____

Each Risk Factor Represents 3 Points

- ❑ Age over 75 years
- ❑ History of DVT/PE
- ❑ **Family history of thrombosis***
- ❑ Positive Factor V Leiden
- ❑ Positive Prothrombin 20210A
- ❑ Elevated serum homocysteine
- ❑ Positive lupus anticoagulant
- ❑ Elevated anticardiolipin antibodies
- ❑ Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- ❑ Other congenital or acquired thrombophilia
  If yes:

Type_____

***most frequently missed risk factor**

Each Risk Factor Represents 2 Points

- ❑ Age 60-74 years
- ❑ Arthroscopic surgery
- ❑ Malignancy (present or previous)
- ❑ Major surgery (> 45 minutes)
- ❑ Laparoscopic surgery (> 45 minutes)
- ❑ Patient confined to bed (> 72 hours)
- ❑ Immobilizing plaster cast (< 1 month)
- ❑ Central venous access

Each Risk Factor Represents 5 Points

- ❑ Elective major lower extremity arthroplasty
- ❑ Hip, pelvis or leg fracture (< 1 month)
- ❑ Stroke (< 1 month)
- ❑ Multiple trauma (< 1 month)
- ❑ Acute spinal cord injury (paralysis)(< 1 month)

For Women Only (Each Represents 1 Point)

- ❑ Oral contraceptives or hormone replacement therapy
- ❑ Pregnancy or postpartum (<1 month)
- ❑ History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant

Total Risk Factor Score ☐

Fig. 2 - Avaliação de risco trombótico (Caprini).

Apesar dos factores de risco se encontrarem hoje bem identificados e associados à ocorrência da TVP, segundo Goldhaber SZ, num estudo retrospectivo realizado sobre 5451 doentes com TVP aguda, verificou que 2.726 casos foram diagnosticados no internamento e que apenas 42% tinham efectuado profilaxia nos 30 dias anteriores[4]. Contudo, e apesar de uma profilaxia adequadamente ajustada a cada caso, reconhece-se que cerca de 0,5 a 17,5% dos doentes vêm a desenvolver TVP, dependendo do

tipo de procedimentos cirúrgicos efectuados, patologias de base e multiplicidade de factores de risco associados[5]. Também o estudo ENDORSE[19], realizado em Portugal e publicado em 2011, conclui que a nossa realidade não se encontra muito distante da realidade europeia, no que respeita à preocupação com a profilaxia desta entidade, sendo necessária uma continuada sensibilização.

O DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TVP dos membros inferiores, suportado apenas pela sintomatologia e pelo exame clínico, permite, segundo Wells[4], um diagnóstico correcto em apenas 25% das situações. Por este facto, vários têm sido os esforços na tentativa de aproximar o diagnóstico a um grau de certeza de quase 100%.
Assim, a flebografia, a velocimetria por doppler contínuo, a pletismografia "strain gauge" ou de impedância e a ultrassonografia duplex, foram, no passado, alguns dos meios semiológicos utilizados. Mais recentemente, o exame ecodoppler a cores e a ecografia com compressão são universalmente reconhecidos como os preferenciais no esclarecimento de um diagnóstico, nem sempre, clinicamente, óbvio.
Têm surgido algumas publicações referindo o interesse da tomografia computorizada e da ressonância magnética, mas ainda sem validação na prática clínica.
No sentido de não só promover uma melhor acuidade diagnóstica, como uma maior generalização dos procedimentos, o diagnóstico de uma TVP dos membros inferiores assenta hoje fundamentalmente nos seguintes métodos:

I. Exame Clínico
II. Teste de D-dímero
III. Ecodoppler a cores e de compressão

I. Exame Clínico

O doente na fase de estado de TVP aguda, apresenta-se normalmente com queixas de dor gemelar ou da coxa, sensibilidade e edema do membro inferior, por vezes com sensação de cãibra, tonalidade avermelhada ou violácea do membro e dor despertada pela dorsiflexão do pé (sinal de Homans), não sendo comuns outros sintomas associados, como febre ou sinais de infecção local ou sistémica[6, 7].
Apesar desta associação, aparentemente tão característica, reconhece-se hoje que a TVP é responsável por estes sintomas apenas em cerca de 25% dos casos, devendo o diagnóstico ser confirmado por outros métodos[7].
Outras patologias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial:

- Síndrome pós-trombótico
- Celulite

- Trauma / Hematoma dos tecidos moles
- Cãibra muscular
- Quisto de Baker (com ou sem rotura)
- Tendinite

A percepção desta realidade, levou Wells, em 1977, a desenvolver um modelo clínico de pré-teste de probabilidade de trombose venosa profunda, ulteriormente adaptada e simplificada como o modelo que se apresenta na tabela abaixo[7], que pode ser também calculado com recurso a calculadoras disponíveis *online* (www.mdcalc.com/wells-criteria-for-dvt/).

Esta metodologia, não permitindo afirmar ou excluir o diagnóstico, permite avaliar a probabilidade de um doente ser, efectivamente, portador de uma TVP, considerando a sintomatologia apresentada e os diagnósticos alternativos possíveis.

Critérios de Probabilidade de TVP (Wells, 1977 modificado)[6]

Neoplasia activa	1
Paralisia ou imobilização gessada	1
Imobilização no leito > três dias ou cirurgia major nas últimas 12 semanas	1
Sensibilidade à palpação nos trajectos venosos	1
Edema generalizado do membro	1
Aumento do perímetro gemelar > 3 cm em relação ao membro saudável	1
Edema com godet limitado ao membro afectado	1
Veias superficiais dilatadas (não varicosas)	1
Diagnóstico alternativo	**-2**

Probabilidade : ≥ 3 Alta 1-2 Moderada ≤ 0 Baixa

Apesar disso, a acuidade diagnóstica apenas sobe para 50%, para os doentes considerados com moderada probabilidade, e para cerca de 62%, para os doentes com alta probabilidade. Por conseguinte, outros métodos devem obrigatoriamente ser utilizados para confirmar ou excluir o diagnóstico[8].

II. Teste de D-dímero

Processos de coagulação e fibrinólise desenvolvem-se de modo contínuo, como parte integrante da fisiologia normal da coagulação, num equilíbrio perfeito.

Durante a formação de um trombo ou coágulo fresco, os polímeros de fibrina são

degradados pela plasmina originando produtos de degradação de diferentes pesos moleculares.
O menor e mais bem caracterizado destes produtos é o D-dímero, sendo este constituído por duas subunidades idênticas derivadas de duas moléculas de fibrina[9]. Dado que a sua elevação em relação ao valor normal está sempre associada a um episódio de coagulação recente, pode afirmar-se que é uma análise com elevada *sensibilidade* (93-95%). Contudo, a sua *especificidade* é relativamente baixa (50%), dado que pode ser positiva numa multiplicidade de patologias com componente inflamatório associado, em pós-operatórios imediatos, terapêutica hipocoagulante, insuficiência renal, hepatopatia, EAM, AVC, insuficiência cardíaca, doença maligna, trauma (mesmo *minor*), gravidez, entre muitas outras[10, 11, 12].
Este teste é particularmente útil nos doentes considerados com "baixa ou moderada probabilidade" (Wells), dado que poderá ser praticamente excluída a TVP em caso de D-dímero normal[13, 14]. Os restantes deverão ser observados com ecodoppler.
A fiabilidade dos resultados depende do método de análise disponibilizado pelo laboratório. Actualmente considera-se como o mais fiável o método ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) como o SimpliRED®, ou Vidas®[15, 16].
A maioria dos *kits* disponíveis no mercado considera normal o intervalo entre 0-300 ng/l, existindo outros que consideram como normal 0-500 ng/l[15]. No entanto, em várias séries estudadas com ecodoppler, verificou-se que uma larga maioria de doentes com baixa probabilidade de TVP e D-dímero < 800 ng/l (normal 0-500), não apresentavam doença. O mesmo já não se verificou nos doentes com probabilidade moderada (1-2 de Wells), onde um número significativo de doentes apresentava alterações ultrassonográficas sugestivas[17].
Do ponto de vista prático devemos recomendar para ecodoppler todos os doentes com baixa probabilidade e D-dímero > 800 ng/l e com probabilidade moderada com D-dímero positivo (300 ou 500 ng/l, de acordo com fabricante do *kit*).

III. Ecodoppler a cores e de compressão

A ultrassonografia com doppler colorido, normalmente designada por ecodoppler, foi introduzida na prática clínica nos anos 80, então só acessível a alguns "iniciados" e entusiastas deste método[18]. Mercê dos melhoramentos técnicos, portabilidade dos equipamentos e acessibilidade de custos, tornou-se progressivamente o "gold standard" da avaliação do sistema venoso em quase todas as circunstâncias, relegando a flebografia e outros métodos apenas para situações muito particulares.
Na TVP considera-se, actualmente, que a sensibilidade deste método para o sector proximal (eixo femoro-ilíaco) se situa entre 90-98% e a especificidade muito próxima dos 100% em doentes sintomáticos[19].
O mesmo não se verifica (ainda) para o sector distal, dada a maior dificuldade de visualização e interpretação dos resultados. Contudo, ultrapassada a normal curva de

aprendizagem, é possível obter resultados próximos dos anteriormente referidos para o sector proximal.
Ao fim de algum tempo, para um não especialista em ecodoppler, é possível identificar com alguma facilidade alguns dos sinais característicos de TVP:
a) Incompressibilidade e aumento de calibre da veia ou segmento venoso comprometido. Se a veia pode ser comprimida (Fig. 3) significa ausência de coágulo no seu lúmen;

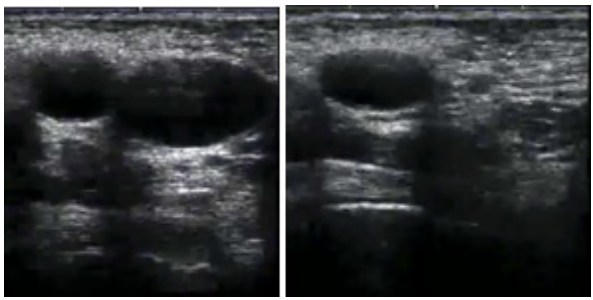


Fig. 3 - Artéria e veia femorais à esquerda e com compressão da veia na imagem da direita.

b) Visualização directa do trombo endoluminal, traduzida pela presença de imagem ecogénica ou hipoecogénica preenchendo total ou parcialmente o lúmen da veia (Fig. 4);

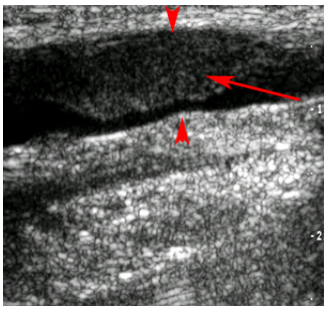
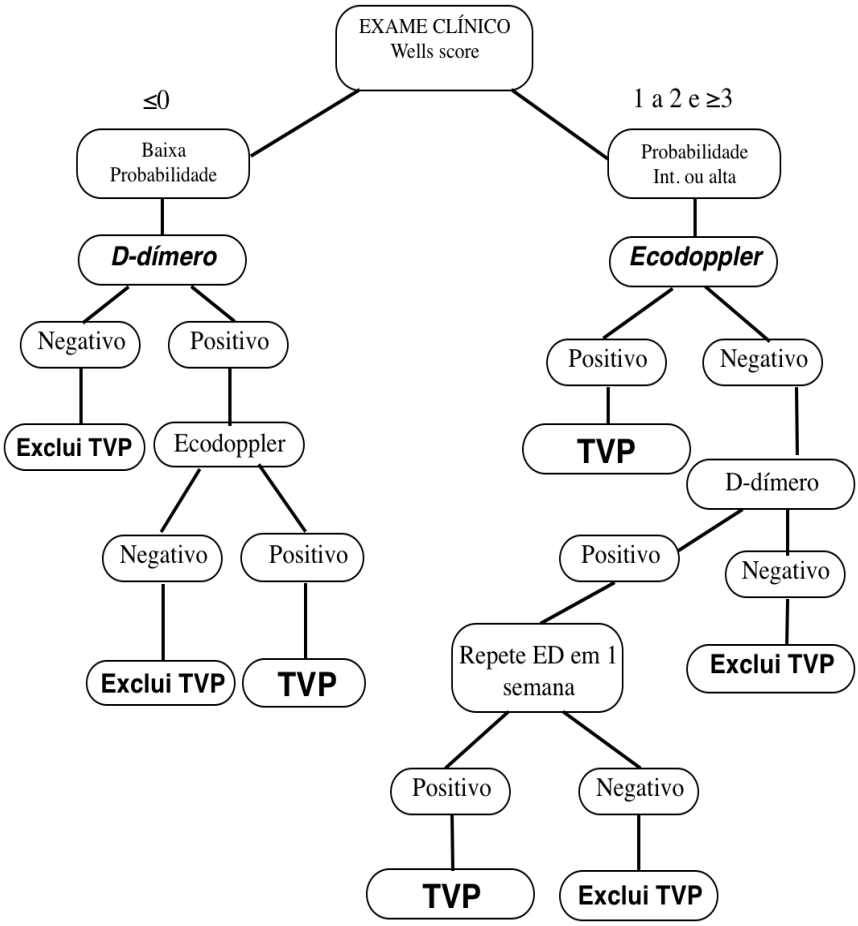


Fig. 4 - Trombo endoluminal

c) Ausência de fluxo ao doppler no segmento comprometido após compressão distal[19].
As suas principais limitações prendem-se com aspectos de natureza institucional (acessibilidade permanente, custo inicial do equipamento) e de natureza técnica (requer experiência e disponibilidade para uma prática continuada).

Descrição mais detalhada da utilização do ecodoppler colorido no diagnóstico da TVP será objecto de um capítulo próprio. No entanto, com os dados apresentados, propomos o seguinte algoritmo de decisão para o diagnóstico:

ALGORITMO DE DECISÃO



Referências Bibliográficas

1. Heit JA *et al.* (2002). *Arch Intern Med*, *162*, 1245-1248.
2. Goldhaber SZ, Tapson VF. (2004). *Am J Cardiol*, *93*, 259-262.
3. Kraaijenhagen RA *et al.* (2002). *Arch Intern Med*, *162*, 907–11.
4. Geerts WH *et al.* (2001). *Chest*, *119*, 132S–75S.
5. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J *et al.* Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. (1997). *Lancet*, *350*, 1795-1798.
6. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ *et al.* (2003). Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*, *107*, 593-597.
7. Taylor SL. (2004). Explorations of the D-dimer. *Adv. Lab*, *July*, 54-60.
8. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. (2002). Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, *162*, 747-56.
9. Funfsinn N, Caliezi C, Biasiutti FD *et al.* (2001). Rapid D-dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, *12*, 165-170.
10. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J *et al.* (2001). Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med*, *135*, 108-111.
11. Funfsinn N, Caliezi C, Biasiutti FD *et al.* (2001). Rapid D-dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, *12*, 165-170.
12. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ *et al.* (2003). Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*, *107*, 593-597.
13. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. (2003). Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta analysis. *Clin Chem*, *49*, 1846-1853.
14. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. (2002). The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*, *40*, 133-144.
15. Stein PD, Hull RD, Patel KC *et al.* (2004). D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, *140*, 589-602.
16. Talbot SR. (1982). Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction: a preliminary report. *Bruit*, *6*, 41-6.
17. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M *et al.* (2004). A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost*, *91*, 655-666.
18. Ana FRANÇA *et al.* (2011). Endorse study results in Portugal. *Acta Med Port*, *24*, 951-960.

TROMBOSE VENOSA SUPERFICIAL

Aida Paulino e Pedro Vaz

1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa superficial (TVS) ou tromboflebite superficial é uma entidade clínica bem conhecida e relativamente comum. Em regra, é uma situação benigna, no entanto, estudos recentes indicam que a TVS tem uma alta prevalência e é acompanhada, muitas vezes, de embolismo pulmonar.

2. DEFINIÇÃO

A TVS é um processo inflamatório que envolve a formação de trombos nas veias superficiais, predominantemente nos membros inferiores, podendo também apresentar-se noutras localizações, nomeadamente nos membros superiores, tronco e parede abdominal. Clinicamente apresenta-se como uma situação aguda, sintomática, caraterizada por dor, calor, eritema cutâneo e cordão subcutâneo fibroso no segmento venoso envolvido.
A formação do trombo na TVS é devida a um processo inflamatório na parede venosa, que pode ocorrer em veias varicosas (chamada de varicoflebite), mas também em veias não varicosas (flebite). O trombo adere melhor à parede das veias superficiais do que na trombose venosa profunda, contudo, a TVS pode complicar-se de tromboembolismo pulmonar (TEP).
Em regra, a TVS é um processo inflamatório estéril. Quando acompanhada de manifestações sistémicas de infeção, trata-se de flebite sética, situação relacionada, habitualmente, com o uso de cateteres periféricos.
Os fatores de risco para TVS incluem veias varicosas, imobilização prolongada, trauma, gravidez, doença maligna, uso de anticoncecionais orais e hormonas de substituição, idade, obesidade, trombofilia, quimioterapia, cateteres e injeções intravenosas.

3. PREVALÊNCIA

A prevalência exata é desconhecida, mas estima-se que seja entre 3-11%, com maior incidência no sexo feminino e predomínio nos membros inferiores. É uma entidade pouco estudada, com poucas referências em Portugal. Como atrás foi referido, a TVS pode complicar-se de tromboembolismo pulmonar assintomático, estando 2-13% associados a TEP sintomático. Estes dados demonstram que a TVS está longe de ser uma condição benigna.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, baseado no eritema, dor e cordão palpável no local da veia superficial afetada. Na maioria dos casos existe edema dos tecidos circundantes. Quando se encontra edema generalizado do membro, deve considerar-se a possibilidade de TVP. A evolução verifica-se, em regra, no sentido de resolução do processo inflamatório e trombótico. A recanalização, normalmente, ocorre passado alguns meses, ficando uma pigmentação residual e endurecimento dos tecidos.
O ecodoppler é o exame que deve ser efetuado, pois permite visualizar o segmento venoso trombosado e precisar a sua extensão, nomeadamente para a junção safeno-femoral quando envolve a veia grande safena, extensão que pode influenciar a terapêutica.

5. TRATAMENTO

Uma avaliação clínica geral é fundamental. Devem ser excluídas causas específicas, nomeadamente, trombofilia e neoplasias malignas, uma vez que poderão ser a sua primeira manifestação. Num estudo retrospetivo de 140 doentes avaliados consecutivamente, verificou-se uma associação entre TVS e neoplasia de 12,9%. A TVS não é uma doença benigna. Na fase aguda de TVS dispomos como modalidades terapêuticas: compressão, mobilização e tratamento farmacológico.

5.1. Compressão

A compressão alivia os sintomas e contribui para a resolução do processo trombótico pode ser feita com ligaduras ou meias elásticas, sendo recomendado que a ligadura exceda o segmento de veia trombosada em cerca de 10 cm. A compressão deve ser aplicada, pelo menos, durante duas semanas e preferencialmente com meia elástica classe II. Os doentes com varizes devem ser aconselhados a manter as meias elásticas até ao tratamento das mesmas.

5.2. Mobilização

Ao contrário do que se pensava no passado, o repouso e a permanência no leito são fatores de progressão do trombo em direção ao sistema profundo, pelo que se recomenda marcha regular e evitar longos períodos de imobilização quer deitado, sentado ou simplesmente em pé.

5.3. Tratamento farmacológico

A anticoagulação permanece tratamento a considerar em função da extensão da TVS e da sua progressão ascendente na coxa. O *Cochrane Database Review Group* sugere o uso de HBPM em doses intermédias, entre a dose terapêutica e profilática, durante pelo menos um mês.
Se a TVS for abaixo do joelho e pouco extensa, o tratamento de escolha é o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que podem administrados quer local quer sistemicamente; os AINEs não devem ser administrados conjuntamente com os anticoagulantes; o uso de antiagregantes plaquetários não está indicado.
Os antibióticos não devem ser administrados uma vez que se trata de um processo inflamatório estéril e a infeção está raramente envolvida.
Existe grande expectativa nas novas classes de anticoagulantes orais, que se encontram a ser testados.

5.4. Tratamento cirúrgico

A cirurgia está raramente preconizada para o tratamento da TVS, na fase aguda. Estão indicadas: a excisão do segmento afetado ou a trombectomia quando os sintomas persistem após duas semanas de tratamento médico intensivo; e a laqueação justa-femoral da grande veia safena quando existe progressão proximal da TVS.
Resolvida a fase aguda, a compressão e a mobilização mantêm-se como opções terapêuticas e deve ser considerado o posterior tratamento das varizes.

6. CONCLUSÕES

A TVS nem sempre é uma condição benigna e recentes estudos têm mostrado aumento de prevalência de tromboembolismo pulmonar.
A base do tratamento consiste na compressão com meias elásticas classe II, mobilização, anti-inflamatórios e anticoagulação com HBPM.

Bibliografia

. Botas P, Pimenta J, Santos PG, Santiago LM. (2012). Tratamento médico da tromboflebite superficial do membro inferior: heparina ou anti-inflamatórios? *Rev Port Med Geral Fam*, *28*, 351-356.
. Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud JP *et al.* (2012). Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg*, *56*, 1032-1038.
. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. (2005). Clinical Significance of Superficial Vein Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *29*, 10-17.
. Sobreira ML, Yoshida WB, Lastória S. (2008). Tromboflebite superficial: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *J Vasc Bras*, *7(2)*, 131-143.
. Clement DL. (2013). Superficial vein thrombosis: more dangerous than anticipated. *Phlebolymphology*, *20(4)*, 188-192.
. Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, Quéré I, Prandoni P, Decousus H. (2013). Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood*, *122(10)*, 1724-1729.
. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C *et al.* (2012). Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol*, *31*, 203-216**.**
. Mouton WG, Kienle Y, Muggli B *et al.* (2009). Tumors associated with superficial thrombophlebitis. *Vasa*, *38*, 167-170.
. Pereira Alves C, Costa Almeida C, Pratas Balhau A. (2008). Tromboembolismo venoso em cirurgia: Recomendações para diagnóstico e tratamento. Lisboa: Capítulo de Cirurgia Vascular da SCP.
. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P *et al.* (1999). An unexpectedly high rate of pulmonar embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*, *30*, 1113-1115
. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ *et al.* (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*, e419S-494S.

ECODOPPLER NA AVALIAÇÃO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DOS MEMBROS INFERIORES

Rita Lucas, Carina Ruano, José Pereira e Ângela Marques

1. CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS

O estudo ecodoppler dos membros inferiores no contexto de trombose venosa profunda (TVP) é considerado o método estudo de primeira linha, ao permitir avaliar a permeabilidade do sistema venoso profundo, afirmando ou excluindo a presença de trombos. É também importante para identificar a extensão proximal do trombo, uma vez que esta pode influenciar a terapêutica[1].

2. EQUIPAMENTO

É necessário um ecógrafo com Modo-B, Doppler a cores e Doppler pulsado, sonda linear de alta frequência (7.5-12 MHz) e sonda convexa (de 3.5-5MHz) para membros com edema significativo ou doentes obesos, ou para avaliar a extensão do trombo aos vasos ilíacos ou veia cava inferior.
No modo B, o foco deve ser direcionado para o vaso a estudar, sendo os ganhos otimizados de forma a manter o lúmen vascular anecogénico (na ausência de trombose ou fluxo muito lento).
No estudo com Doppler pulsado e colorido, deve manter-se um ângulo de insonação entre os 45-60º entre a sonda e o lúmen do vaso e devem ser selecionadas velocidades baixas (geralmente entre os 5-10 cm/s).

3. PROTOCOLO TÉCNICO

Inicialmente o procedimento do exame deve ser explicado ao examinado.
O doente é avaliado na posição de decúbito dorsal, com abdução e rotação externa da perna e ligeira flexão do joelho.
A compressibilidade dos vasos deve ser testada a cada 3-5 cm (com pressão suficiente para obter colapso venoso e mínimo colapso arterial)[2]. Esta manobra realiza-se com a sonda no sentido transversal, em todas as veias profundas do membro inferior, incluindo as veias femorais comuns, veias femorais (o termo veia femoral superficial foi recentemente abandonado[3]), segmento proximal das femorais profundas, popliteias, peroneais, soleares, gemelares e tibiais posteriores. As veias tibiais anteriores não são rotineiramente avaliadas devido à sua baixa incidência de trombose, a menos que os sintomas locais ou história de trauma localizado ao compartimento anterior estejam presentes[4].

O estudo inicia-se ao nível da virilha, com identificação da veia femoral comum, imediatamente abaixo do ligamento inguinal, em posição interna relativamente à artéria femoral comum. São adquiridas imagens em modo B no plano transversal (isto é, no plano do menor eixo do vaso), seguindo-se de manobras de compressão intermitente da veia ao longo da sua extensão. Em situações normais verifica-se colapso completo da veia. O segmento proximal da veia femoral profunda também deve ser avaliado se possível.

A veia femoral é então seguida ao longo do seu trajeto na face interna da coxa até o joelho, no plano transversal, sempre recorrendo às manobras de compressão para confirmação da sua permeabilidade. A veia femoral é de difícil visualização no canal dos adutores pela sua topografia mais profunda.

A sonda é então orientada para o plano longitudinal (paralelo ao maior eixo dos vasos), permitindo a avaliação do padrão de fluxo com Doppler cor e, se necessário, espetral. O fluxo deve ser espontâneo e fásico[1, 4, 5].

Para avaliação das veias da perna, o decúbito ventral é mais adequado (na impossibilidade deste posicionamento o exame é realizado em decúbito lateral), podendo proceder-se à flexão passiva da perna a 30º, para aumentar o aporte sanguíneo. A abordagem é semelhante à anteriormente descrita, com início na fossa popliteia, no plano transversal, com avaliação proximal da veia popliteia (na face posterior da coxa) e avaliação distal das veias da perna[1].

Para avaliação da extensão ao segmento ilíaco, é geralmente utilizada a sonda convexa de 3.5MHz, que é colocada externamente ao músculo reto abdominal. Após identificação da veia ilíaca externa é possível progredir em sentido cranial até à veia ilíaca primitiva[1, 6].

Na avaliação por ecodoppler é fundamental a realização de manobras de compressão muscular distal para aumentar o retorno venoso, permitindo diagnosticar tromboses parciais e avaliar a aderência do trombo.

Nos vasos pélvicos não é possível efetuar a compressão, pelo que os sinais diretos de trombose venosa, baseiam-se no estudo por ecodoppler a cores. Quando não é possível estudar estas veias por interposição gasosa, recorre-se a sinais indiretos na veia femoral comum utilizando as manobras de Valsalva.

Nos indivíduos saudáveis, existe um fluxo venoso anterógado constante com ligeira variação a cada ciclo respiratório. Durante a manobra de Valsalva, verifica-se um período curto de fluxo invertido, seguido de ausência de fluxo devido ao aumento da pressão intra-abdominal. No fim da manobra, verifica-se aumento abrupto do fluxo venoso, retornando-se rapidamente à linha de base.

Em casos de trombose completa das veias ilíaca externa e comum, esta variabilidade respiratória desaparece. No entanto, existem falsos negativos para este sinal, como é o caso de trombose parcial e em doentes com circulação colateral bem desenvolvida.

4. SEMIOLOGIA

Quatro componentes primordiais devem ser avaliados durante a execução de um estudo Doppler: visualização do vaso, compressibilidade, presença de fluxo e variabilidade com as manobras de compressão[2].
O fluxo venoso deve ser anterógrado e ligeiramente fásico com a respiração, especialmente nas veias centrais, devendo aumentar com compressão muscular distal. Importa salientar, contudo, que a presença de um fluxo fásico, por si só, não exclui obstrução. As manobras de Valsalva têm utilidade na avaliação de trombose nos segmentos venosos proximais à veia femoral comum[1, 5].
Clinicamente a TVP pode ser classificada em: aguda, subaguda e crónica. O termo agudo (ou mais corretamente, recente), refere-se aos primeiros 14 dias após a formação do trombo, verificando-se inflamação da parede do vaso, sendo o trombo pouco aderente, crítico para o desenvolvimento de embolia pulmonar. Entende-se por fase subaguda, o período compreendido entre a segunda semana e os seis meses após a formação do trombo e fase crónica, se for superior a esse período[5].
É controverso o papel do ecodoppler na determinação da "idade" do trombo, sendo geralmente aceite que é possível diferenciar a fase aguda, das fases subaguda e crónica. No entanto, há muito menos consenso sobre a capacidade de diferenciação entre trombo subagudo e crónico, devido ao facto de o processo trombótico poder ocorrer em várias fases e também dos processos de lise e fibrose, dentro do trombo, produzirem um aspeto heterogéneo[1].

5. SINAIS ECOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE TVP

5.1. Perda de compressibilidade do vaso

É considerado o sinal mais importante e fiável na diferenciação entre veia trombosada e permeável. Na verdade, só se pode excluir a presença de trombo, se se verificar o colapso completo do vaso. Em casos de compressibilidade parcial poderá tratar-se de trombose parcial[6].

5.2. Visualização direta do trombo

A capacidade de visualização do trombo é variável, dependendo de vários fatores, nomeadamente da sua cronicidade, extensão e dimensão do trombo. Nos estádios iniciais, geralmente, este tem alguma ecogenicidade devido à agregação de eritrócitos. Dentro de um ou dois dias, o trombo torna-se mais anecogénico e com a passagem para a cronicidade, torna-se novamente mais ecogénico[2].
A identificação do trombo depende, também, das suas dimensões e extensão (trombos

muito pequenos podem ser difíceis de identificar).
Torna-se assim fundamental a utilização do ecodoppler a cores para a deteção de ausência de preenchimento luminal, que pode ser completo ou parcial. Uma vez detetado o trombo, deve avaliar-se a sua aderência, pois trombos não aderentes (*free-floating*) são potenciais fontes de embolização pulmonar[6].

5.3. Distensão Venosa

Doentes com TVP aguda têm veias dilatadas, podendo atingir o dobro do calibre da artéria adjacente. Este fator não se verifica em casos de tromboses parciais ou em processos de trombose que ocorrem em veias com alterações cicatriciais da sua parede que impossibilitam a distensão[2].

5.4. Alteração do calibre venoso com a respiração e manobra de Valsalva

Em caso de trombose existe perda da variabilidade respiratória e ausência de resposta à manobra de Valsalva[6].

5.5. Espessamento parietal

O espessamento e irregularidade parietal são sinais ecográficos de TVP não recente[5].

5.6. Diminuição do calibre venoso

Aspetos que ocorrem tardiamente, traduzindo trombo não recente.

5.7. Colaterização

Geralmente os vasos colaterais encontram-se em topografia próxima à veia trombosada ou distalmente a esta, tendendo a ser tortuosos com fino calibre[5].

5.8. Recanalização

Geralmente ocorre da periferia do vaso para o centro, verificando-se a presença de fluxo periférico. Em algumas situações a veia fica permanentemente ocluída, apresentando-se ecograficamente como uma corda ecogénica com diâmetro inferior ao da veia "normal"[6].

6. POSSÍVEIS ARMADILHAS NO DIAGNÓSTICO DE TVP

6.1. Qualidade da imagem e regularização inadequada da escala de cor

Para além dos fatores inerentes ao doente que podem afetar a qualidade da imagem obtida (morfotipo e edema dos tecidos moles)[1], os fatores técnicos não podem ser menosprezados, tais como: uso de sonda com frequência apropriada à profundidade do vaso, o *preset* ecográfico adequado, nomeadamente no que respeita aos ganhos e escala de cor, o ângulo Doppler e as velocidades. Estes fatores devem ser otimizados para reduzir ao máximo os falsos positivos.

6.2. Dificuldade na compressão

A avaliação de algumas regiões do corpo é, tecnicamente, mais difícil requerendo alguma experiência, como é o caso dos vasos ilíacos (pela espessura do panículo adiposo abdominal e interposição de gás), da veia femoral no canal dos adutores e veias proximais da perna (resistência dos músculos adjacentes).

6.3. Duplicidade

São frequentes as duplicidades anatómicas de alguns segmentos venosos, como por exemplo, as veias femoral e popliteia. Perante uma situação de duplicidade importa documentar a patência dos dois ramos[1].

6.4. TVP recorrente

Em alguns doentes, a TVP pode apresentar-se como mais de um episódio e pode ocorrer nos segmentos venosos anteriormente afetados ou noutras localizações. Nestas situações, pode ser difícil diferenciar uma TVP subaguda de uma TVP crónica agudizada, porque o espessamento parietal pode mimetizar trombo recente.

6.5. Outras situações clínicas que mimetizam TVP

Algumas condições patológicas produzem sintomas semelhantes a TVP e a avaliação ecodoppler deve excluí-las, nomeadamente: trombose venosa superficial, hematoma, linfedema, celulite, edema, quisto de Baker, adenopatias, abcessos, fístulas arteriovenosas, roturas musculares, entre outros[1].

7. RECANALIZAÇÃO DO SEGMENTO TROMBOSADO

A lise completa de trombos pequenos pode ocorrer ao longo de um período relativamente curto de tempo, devido à atividade fibrinolítica, contudo estima-se que ocorra

apenas em 20% dos casos[5].
Na recanalização completa da veia, o lúmen aparecerá normalmente anecogénico e com um preenchimento homogéneo pelo Doppler cor.
Mais frequentemente, o processo de recanalização, ocorre de forma progressiva, podendo o trombo residual ser visto ao longo da parede da veia, produzindo um aspecto ecogénico marcado. A recanalização pode ocorrer em dois padrões: de tipo marginal, a mais frequente e com melhor prognóstico, caraterizada pela presença de fluxo à periferia do vaso com espessamento parietal e redução do diâmetro luminal; e a de tipo cavernoso, caraterizada pela presença de múltiplos pequenos canais no interior do trombo que permitem a passagem de fluxo[7].
Este processo progride geralmente no sentido distal para o proximal e ocorre predominantemente no primeiro mês, salientando-se contudo, que pode verificar-se repermeabilização até 12 meses após o episódio inicial.
No *follow-up* de doentes com TVP, pode assim justificar-se a realização de estudo ecodoppler um mês após início da terapêutica, para avaliar a recanalização precoce e manter o controlo evolutivo aos seis e 12 meses, altura a partir da qual se verifica estabilidade da recanalização[7].
Os aspetos sequelares da TVP (síndrome pós-trombótico), traduzem-se por alterações fibróticas parietais e endoluminais das veias (corda ecogénica retrátil) e presença de refluxo por lesão do mecanismo valvular[8].

8. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E PRECISÃO NO DIAGNÓSTICO DE TVP

O estudo Doppler é o primeiro estudo de imagem utilizado para excluir trombose venosa profunda[9]. A precisão e utilidade clínica deste exame têm sido estudados extensivamente. Em doentes sintomáticos, Rumack et al mostraram uma sensibilidade média para o estudo Doppler de 95% e especificidade de 98%[6].
Em doentes assintomáticos de alto risco ou doentes no período pós-operatório, os resultados são menos promissores, com uma sensibilidade média de 59% e especificidade de 98%[6]. As pequenas dimensões dos trombos, a sua natureza não oclusiva e maior prevalência de trombose isolada no segmento popliteu neste grupo de doentes, parece contribuir para a menor sensibilidade.
Perante estes resultados, o doente ideal para a avaliação ecodoppler é geralmente sintomático, com trombo cuja extremidade proximal se estende acima do joelho.
A alta especificidade do ecodoppler permite iniciar o tratamento da TVP sem mais testes confirmatórios e a sua elevada sensibilidade no diagnóstico de TVP proximal torna possível suspender o tratamento se o exame for negativo[10].
A flebografia é um exame clássico que caiu em desuso, dado o seu caráter invasivo. Têm surgido, porém, novos métodos de estudo como a flebotomografia computorizada e a angiorressonância magnética, sendo apontados como alternativas em casos

duvidosos e reservados para a deteção de causas alternativas (por exemplo exclusão de lesões pélvicas), dado o seu elevado custo[5].

9. CONCLUSÕES

O ecodoppler é o método de estudo *gold standard* no diagnóstico de TVP dos membros inferiores. É um método não invasivo, de baixo custo, fácil acesso e com sensibilidade e especificidade elevadas para doentes sintomáticos.
Permite distinguir processos de TVP recentes de não recentes.
O ecodoppler é um método de eleição no *follow-up* dos doentes com TVP, permitindo avaliar o grau de recanalização e alterações sequelares.

Referências bibliográficas

1. Thrush A, Hartshorne T. (2009). *Vascular Ultrasound: How, Why and When.* 3rd edition. Churchill Livingstone.
2. Malgor RD, Labropoulos N. (2013). Diagnosis of venous disease with duplex ultrasound. *Phlebology*, *28 Suppl 1*, 158–161.
3. Cagiati A, Bergan JJ, Gloviczki P *et al.* (2005). Nomenclature of the veins of the lower limb: Extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg*, *41*, 719-724.
4. American Institute of Ultrasound in Medicine, PRACTICE GUIDELINES—Peripheral Venous Ultrasound, revised 2010. http://www.aium.org/resources/guidelines/peripheralVenous.pdf
5. Pellerito J, Polak J. (2012). *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 6th edition, Elsevier Saunders.
6. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau W, Levine, D. (2011). *Diagnostic Ultrasound*, 4th edition. Elsevier Mosby.
7. Puskás A *et al.* (2007). Spontaneous recanalization in deep venous thrombosis: a prospective duplex ultrasound study. *Int Angiol*, *26(1)*, 53-63.
8. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K *et al.* (2006). Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs—UIP Consensus document. Part II. Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *31*, 288–299.
9. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. (2005). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*, *5*, 6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1262723/.
doi: 10.1186/1471-2342-5-6.
10. Zierler BK. (2004). Ultrasonography and Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Circulation*, *109*, I-9-I-14.

TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)

Carlos Pereira Alves, Francisco Toscano e Miguel Onofre

O objetivo do tratamento da trombose venosa profunda (TVP) visa evitar a progressão do trombo, reduzindo a carga trombótica e facilitando a resolução do trombo, diminuindo assim o risco de embolia pulmonar (EP), de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) e de sequelas pós-trombóticas (Síndrome Pós-Trombótico - SPT).

PRINCIPIOS RELEVANTES NO TRATAMENTO DA TVP

Os princípios do tratamento da TVP devem estar presentes para uma boa prática clínica.

1. O tratamento base consiste no uso correto de anticoagulantes e meias de compressão elástica.

2. Os anticoagulantes constituem um grupo de medicamentos com diferentes modos de ação no processo da coagulação.

Os principais anticoagulantes disponíveis para o tratamento da TVP são:

. Heparinas Não Fraccionadas (HNF)

. Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM)

. Anti-vitamina K (AVK)

. Novos Anticoagulantes Orais (New Oral Anticoagulants/NOACs)

3. HBPM e AVK têm, até agora, constituído o tratamento padrão das TVP;

4. As HBPM são administradas por via subcutânea numa dose única adaptada ao peso e sem necessidade de monitorização;

5. Os AVK (o mais utilizado no tratamento da TVP é a varfarina) são, em regra, iniciados ao mesmo tempo que as HBPM. A dose inicial da varfarina é de 5mg. Passados dois dias de administração deve proceder-se a determinação do INR diário que poderá implicar aumentar (se INR <2) ou diminuir a dose (se INR> 3). Quando tivemos um INR estabilizado entre 2 e 3 nas determinações de dois dias seguidos, o que se verifica, em regra, passados 4-5 dias, a HBPM deve ser parada e continuar o tratamento apenas com a varfarina.

A administração de varfarina obriga a monitorização do INR semanalmente no 1º mês, passando depois a avaliações quinzenais.

6. Os inconvenientes dos AVK levaram a estudos clínicos que demonstram as vantagens em prescrever HBPM a longo termo sem administração de varfarina. Estes estudos tem mostrado que a administração de HBPM a longo termo tem menor risco de retrombose e hemorragia, versus o esquema habitual de HBPM/AVK.

A administração de HBPM a longo termo, tem ainda a grande vantagem de não necessitar de monitorização de INR pelo que tem vindo a ser preferida, sobretudo no tratamento de doentes oncológicos.

7. A autorização de introdução no mercado e comparticipação dos Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) no tratamento da TVP e EP e na prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos, representa grande avanço para a prática clínica, uma vez que vêm permitir o tratamento por via oral, com um único fármaco, (com o dabigatrano há um periodo inicial ,de pelo menos 5 dias , de tratamento com anticoagulante parentérico), com dose fixa independente do peso, com igual eficácia e segurança que o tratamento com HBPM/AVK, sem necessidade de monitorização, sem restrições dietéticas e com poucas interações com outros fármacos.
Os NOACs representam assim uma nova fase no tratamento da TVP e a sua atualidade justifica o capítulo especial que lhe é dedicado.
8. O uso de meias de compressão elástica no tratamento da TVP deve, em regra, considerar-se logo que o edema esteja praticamente resolvido e se não existirem contraindicações, tais como, insuficiência arterial periférica com índice braço/perna < 0,8. Devem ser prescritas meias até abaixo do joelho, AD, de classe II de compressão. No período inicial as meias elásticas poderão ser ate a raiz da coxa (AG). As meias devem ser colocadas de manhã e retiradas à noite. Ensaios clínicos têm mostrado que o seu uso continuado durante dois anos diminuiu a possibilidade de síndrome pós-trombótico.
9. Perante uma suspeita clínica forte ou moderada, mesmo sem confirmação com o exame de ecodoppler, o tratamento anticoagulante deve ser iniciado de imediato. A sua continuação fica dependente da confirmação diagnóstica pelo exame ecodoppler, cuja realização não deve ultrapassar as 24/48h após suspeita diagnóstica. O início precoce do tratamento anticoagulante poderá levar a uma lise completa do trombo devido a ação combinada da lise fisiológica com a ação dos anticoagulantes.
10. O tratamento da TVP e da EP é hoje, essencialmente, ambulatório excetuando-se TVP extensa e severa, EP hemodinamicamente instável ou razões socioeconómicas.
11. A duração do tratamento da TVP não está definida considerando-se:

- Três Meses como regra;
- Seis a 12 meses para as TVP em doentes com cancro, trombofilia estabelecida, TVP idiopática ou recorrente.

Os resultados dos ensaios clínicos com os NOACs, em que se procedeu a uma extensão do tratamento, sugerem como recomendada esta extensão do tratamento na prevenção do TEV recorrente.

ANTICOAGULANTES

Heparinas Não Fraccionadas (HNF)

As HNF são cadeias de mucopolissacarídeos com pesos moleculares entre 5.000 e 25.000 daltons. Atuam por inibição de vários fatores de coagulação essencialmente os

fatores Xa e IIa.
Administrados por via intravenosa (IV) ou subcutânea (S/C).
Por via IV têm uma semivida de 1-2 horas e por via S/C de 2-4 horas; o que não permite tratamento com uma só administração por dia.
A sua excreção é essencialmente hepática.
Por via IV a ação é imediata e a janela terapêutica, entre o efeito anticoagulante desejado e o risco hemorrágico, é pequena, pelo que quando se utiliza esta via a dose tem de ser controlada pela determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) 4-6 horas após a primeira toma e assim sucessivamente.
O efeito terapêutico é obtido com uma dose que prolonga este tempo de 1,5 a 2,5 vezes.
Os seus efeitos anticoagulantes são neutralizados pelo sulfato de protamina.
Podem induzir trombocitopenia e osteoporose.
As HNF podem ser administradas sob a forma de sal sódico ou cálcico. A forma de heparina sódica é a mais usada, quer por via IV quer por via S/C.
A heparina cálcica só se administra por via S/C.
As HNF só estão disponíveis em farmácia hospitalar.
A posologia indicada no tratamento da TVP ou EP por via IV é de um *bolus* de 5.000 a 10.000 UI, seguida de uma perfusão de 15 a 25 UI/Kg/dia.
No tratamento por via S/C da TVP a dose é de 1.500 UI de 12/12h, com controlo laboratorial diário de aPTT.

Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM)

As HBPM foram obtidas a partir das HNF e têm pesos moleculares médios entre 4.000 e 5.000 daltons.
O processo de fabrico das várias HBPM disponíveis no mercado não é idêntico e as heparinas têm diferentes doses e diferentes características químicas e farmacocinéticas. Não sendo claro o significado clínico destas diferenças, as várias HBPM não são intermutáveis.
No tratamento da TEV as HBPM têm vindo a substituir as HNF.
A preferência pelas HBPM resulta das suas características nomeadamente:

- Biodisponibilidade por via subcutânea (80 a 100%);
- Longa semivida (1,7-7 horas) o que permite uma única dose diária;
- Excreção renal com previsibilidade do efeito terapêutico, em doentes com função renal normal;
- Menor ação sobre a função plaquetária e melhor relação na ação anti-Xa/anti-IIa;
- Não atravessam a placenta permitindo assim o seu uso na gravidez.

Destas características resulta na prática clínica:

- Uso por via subcutânea;

- Uma só dose diária;
- Em doentes com função renal normal, a dose a prescrever é só em função do peso;
- Menor risco hemorrágico e de trombocitopenia induzida pela heparina;
- Sem necessidade de controlo laboratorial;
- Possibilidade de uso em ambulatório (regime indicado sempre que possível);
- Redução de custos e uso mais fácil.

A par destas vantagens farmacológicas, ensaios clínicos comparando as HBPM com as HNF demonstraram idêntica eficácia e segurança. Os estudos foram alargados a doentes com EP nos quais os resultados do tratamento com HBPM comparados com a heparina clássica IV mostraram igual eficácia, alargando a indicação de uso aos casos de EP com estabilidade hemodinâmica.

Para ajudar na prescrição apresentamos alguns dados úteis das HBPM disponíveis em Portugal para tratamento da TVP e/ou EP.

Dalteparina (FRAGMIN®)

Tem as seguintes apresentações para uso no tratamento da TVP ou EP:
. FRAGMIN® 10.00UI/0,4 ml – 5 seringas pré-cheias
. FRAGMIN® 12.500UI/0,5 ml – 5 seringas pré-cheias
. FRAGMIN® 15.000UI/0,6 ml – 5 seringas pré-cheias
A posologia indicada na TVP é de 200 UI/kg/dia por via S/C não excedendo as 18.000 UI, não sendo necessária monitorização do efeito anticoagulante.
. 46-56 kg – 0,4 ml
. 57-68 kg – 0,5 ml
. 69-82 kg – 0,6 ml
Em alternativa, pode ser utilizada a dose de 100 UI/kg de peso corporal, administrada via S/C duas vezes por dia. A monitorização do efeito anticoagulante, poderá ser considerada em populações específicas.
No tratamento de doentes com TEV e cancro a administração de dalteparina a longo termo tem mostrado melhores resultados em termos de eficácia e sem aumento de risco hemorrágico que o esquema de tratamento de dalteparina associada a varfarina.
As doses recomendadas são de 200 UI/kg/dia no primeiro mês, reduzindo a dose para 150 do segundo ao sexto mês.
Para mais informações consultar o resumo das características do medicamento (disponível em www.infarmed.pt).

Enoxaparina (LOVENOX®)

Tem as seguintes apresentações para uso no tratamento da TVP ou EP:
. Lovenox 60 mg/0,6 ml
. Lovenox 80 mg/0,8 ml
. Lovenox 100 mg/1 ml
. Lovenox 120 mg
. Lovenox 150 mg

Todas as apresentações estão disponíveis em embalagens de duas ou seis unidades.
A posologia terapêutica indicada é de 1,5 mg/Kg/dia, administrada numa injeção subcutânea diária ou, em alternativa, 1 mg/Kg administrada de 12 em 12 horas.
Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) é necessário efetuar um ajuste posológico das doses terapêuticas, reduzindo a posologia de 1 mg/kg duas vezes dia para 1 mg/kg uma vez dia, ou de 1,5 mg/Kg/dia para 1 mg/kg/dia.
Nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min), embora não seja recomendado nenhum ajuste de dose, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.
Nos idosos com função renal normal não é necessária qualquer redução de dose.
Não usar a via intramuscular (IM), mas apenas a via S/C e não misturar com outras injeções ou infusões.
Os dados disponíveis de uso clínico da enoxaparina na gravidez não revelaram indícios de potencial teratogénico. No entanto, como não existem ensaios clínicos em mulheres grávidas, e os estudos em animais não são preditivos da resposta humana, a utilização de enoxaparina durante a gravidez deve ser limitada aos casos de absoluta necessidade médica.
Na anestesia espinal/epidural a colocação e remoção do cateter deve ser efetuada 10-12 horas após a administração da enoxaparina em doses preventivas, em doentes a receber doses de 1 mg/kg duas vezes por dia ou 1,5 mg/kg uma vez por dia será necessário um período de 24 horas. A dose seguinte de enoxaparina deve ser administrada pelo menos duas horas após a remoção do cateter.
Dados de ensaios clínicos indicam que no tratamento do TEV e prevenção secundária em doentes oncológicos a enoxoparina versus varfarina a longo prazo é uma opção terapêutica eficaz e com bom perfil de segurança e tolerabilidade.

Bibliografia

. Resumo das Características do Medicamento LOVENOX disponível em www.infarmed.pt
. Guy Meyer et al. (2002). *Arch Intern Med*, *162(15)*, 1729-1735.
. Steven R. Deitcher et al. (2006). *Clin Appl Thromb Hemost*, *12(4)*, 389-396.

Nadroparina (FRAXIPARINA/FRAXODI®)

Tem as seguintes apresentações para uso no tratamento da TVP ou EP:
. Fraxiparina 0,4 ml
. Fraxiparina 0,6 ml
. Fraxiparina 0,8 ml
A posologia para o tratamento da TVP ou EP não maciça é de acordo com o peso:
. ≤ 50 Kg – 0,4 ml de 12/12h
. 50-60 kg – 0,6 ml 12/12h
. 60-80 kg – 0,8 ml 12/12h
Para mais informações consultar o resumo das características do medicamento (disponível em www.infarmed.pt).

Tinzaparina (INNOHEP®)

Tem as seguintes apresentações para uso no tratamento da TVP ou EP:
. 0,5 ml (10.000 anti-Xa U.I.)
. 0,7 ml (14.000 anti-Xa U.I.)
. 0,9 ml (18.000 anti-Xa U.I.)
As apresentações estão disponíveis em caixas com seis unidades.
A posologia para tratamento da TVP ou EP não maciça é de 175 UI/Kg/dia ou seja uma injeção única por dia, de acordo com o peso:
. 50-70 kg – 0,5 ml 1 inj/dia
. 70-90 kg – 0,7 ml 1 inj/dia
. 90-110 kg – 0,9 ml 1 inj/dia

Dada a sua pequena excreção renal, a tinzaparina pode ser administrada com segurança em doentes com insuficiência renal com depuração da creatinina até 20 ml/min sem ajuste de dose .Abaixo de 20 ml/min recomenda-se monitorização anti-Xa .
A dose de tinzaparina não necessita de ser alterada em doentes com baixo índice de massa corporal.
A tinzaparina pode ser administrada com segurança nas doses terapêuticas

em doentes muito idosos desde que ajustada ao peso e com monitorização regular das plaquetas.
Dados de estudos clínicos indicam que no tratamento dos doentes com TVP e neoplasia maligna a tinzaparina a longo termo constitui terapêutica preferível à tinzaparina associada a varfarina. A tinzaparina obteve recentemente aprovação para utilização no tratamento do TEV nos doentes oncológicos devendo ser utilizada por um período de 3-6 meses.Após 6 meses a sua utilização deve ser avaliada caso a caso.
Para mais informações consultar o resumo das características do medicamento (disponível em www.infarmed.pt).

Anti-vitamina K (AVK)

O fármaco mais representativo é a varfarina (Varfine®) que é apresentado em comprimidos de 5 mg com embalagens de 20 e 60 unidades (blister).
A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia (sempre à mesma hora) com controlo laboratorial do INR. O valor pretendido de INR é entre 2 e 3 o que demora em regra dois a quatro dias. A dose poderá ter de ser aumentada ou diminuída (os comprimidos são fracionáveis) até estabilizar o INR no valor terapêutico.
A varfarina é iniciada ao 1º ou 2º dia, mantendo-se a sobreposição com HBPM durante o tempo necessário, em regra 4-5 dias, até obter valores de INR entre 2 e 3, em determinações de dois dias consecutivos. A partir daqui, a determinação do INR deve ser semanal no 1º mês e bimensal até ao fim do tratamento. Com INR abaixo de 2 deve aumentar-se a dose, com INR acima de 3 deve diminuir-se a dose.
A necessidade de controlo com INR é um dos grandes inconvenientes da varfarina.
Esta necessidade resulta da resposta variável de indivíduo para indivíduo por variações genéticas e do seu efeito ser afetado por alimentos e medicamentos. Sempre que se verifiquem alterações de alimentação ou a prescrição de novos medicamentos, deve ser informado o médico assistente, pois existe o risco de hemorragia para valores altos e o risco de retrombose para valores baixos. Os doentes idosos e os doentes com neoplasias são ainda mais sensíveis, sendo que alguns doentes com neoplasia maligna são resistentes aos agentes anti-vitamina K.
Estes múltiplos inconvenientes levaram, como já referido, à realização de ensaios clínicos, comparando as HBPM como único fármaco a longo termo com a terapêutica de HBPM + varfarina, seguida de varfarina a longo termo, constatando-se uma menor incidência de recorrências e de hemorragia, nos

doentes que tiveram a primeira opção, sobretudo nos portadores de doença neoplásica.
Em doentes a fazer AVK e que requerem interrupção temporária da mesma para, por exemplo, serem submetidos a um procedimento cirúrgico, devem substituir o AVK pela HBPM (dose preventiva) uma semana antes.
Para mais informações consultar o resumo das características do medicamento (disponível em www.infarmed.pt).

Novos Anticoagulantes Orais / New Oral Anticoagulants (NOACs)

Apixabano (ELIQUIS®)

Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas
O apixabano (Eliquis®), é um potente inibidor oral, direto, altamente seletivo e reversível do fator Xa. Ao inibir o fator Xa previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. O apixabano não necessita de antitrombina III para a sua atividade.
O apixabano é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo concentrações máximas em 3-4 horas. A ingestão de alimentos não afeta a absorção, pelo que pode ser tomado com ou sem alimentos.
Tem uma biodisponibilidade aproximada de 50%, uma ligação às proteínas de cerca de 87%, uma semivida de aproximadamente 12 horas e múltiplas vias de eliminação, sendo que a excreção renal representa apenas 27% da depuração total. Não há experiência clínica em doentes com depuração de creatinina ≤ 15 ml/min ou em doentes em hemodiálise, pelo que não está recomendado o seu uso nestes doentes. Em doentes com depuração de creatinina entre 15 e 29 ml/min sugere-se utilização com precaução e em doentes com depuração de creatinina ≥ 30 ml/min não há necessidade de ajuste da dose.
O apixabano está contraindicado na presença de: hemorragia clinicamente significativa ativa, doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, lesão ou condição considerada fator de risco para hemorragia major (tal pode incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com risco elevado de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou alterações vasculares intraespinais ou intracerebrais major), tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante (exceto em caso de alteração da terapia de ou para o apixabano ou quando a heparina não fracionada for administrada em doses necessárias para manter um cateter central venoso ou arterial aberto).
O apixabano deve ser usado com precaução nos doentes com doença hepática mode-

rada a ligeira. A função hepática deve ser estudada com determinações dos enzimas ALT e AST e bilirrubina total como parte de avaliação antes de usar este fármaco.
Não são necessários ajustes de dose em função do peso, idade ou sexo.

Interação de apixabano com outros medicamentos
Não é recomendado o uso de apixabano em doentes a tomar inibidores potentes do enzima CYP34A, tais como os antimicóticos azólicos (cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou do enzima P-gp, inibidor das protéases do HIV (ritonavir), dado que estes medicamentos aumentam a exposição ao apixabano duas ou mais vezes.
A administração concomitante com indutores potentes dos mesmos enzimas (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% da exposição ao apixabano, pelo que a administração concomitante deve ser feita com precaução. No entanto, não se recomenda qualquer ajuste de dose.
Deve também haver precaução na administração concomitante de AINES, incluindo AAS, como também não é recomendado o uso concomitante de inibidores da agregação plaquetária ou outros anticoagulantes.
Dado apixabano conter lactose nos excipientes, está contraindicado em doentes com intolerância conhecida à lactose.

Apixabano no tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e prevenção da recorrência do tromboembolismo venoso em adultos
O programa clínico (AMPLIFY: apixabano versus enoxaparina/varfarina, AMPLIFY-EXT: apixabano versus placebo) foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabano para o tratamento de TVP e/ou EP (AMPLIFY) e terapia prolongada para a prevenção de TVP recorrente e/ou EP após seis a 12 meses de tratamento anticoagulante para TVP e/ou EP (AMPLIFY-EXT). Ambos os estudos foram ensaios aleatórios, de grupos paralelos, com ocultação dupla, multinacionais (incluíram Portugal) e em doentes com TVP proximal sintomática ou EP sintomática.
No estudo AMPLIFY, um total de 5.395 doentes foram aleatorizados para o tratamento com apixabano 10 mg duas vezes por dia, via oral, durante sete dias, seguido de apixabano 5 mg duas vezes por dia, via oral, durante seis meses. O grupo de comparação foi tratado com enoxaparina 1 mg/kg duas vezes por dia, por via subcutânea, associada a varfarina, durante pelo menos cinco dias ou até o INR estar em níveis terapêuticos. O tratamento continuava com varfarina durante seis meses, com dose ajustada para manter o INR entre 2 e 3. O resultado primário de eficácia era a prevenção de recorrência de TEV ou de morte relacionada com TEV.
Os resultados de segurança eram a ocorrência de hemorragia major e de hemorragia major + hemorragia não major mas clinicamente relevante, de acordo com as definições da ISTH.

A recorrência de TEV e mortalidade por TEV ocorreram em 2,3% dos doentes no grupo apixabano versus 2,7% dos doentes do grupo enoxaparina + varfarina.
A hemorragia major ocorreu em 0,6 % dos doentes do grupo apixabano versus 1,8% no grupo enoxaparina + varfarina.
A hemorragia major + hemorragia não major clinicamente relevante ocorreu em 4,3% do grupo apixabano versus 9,7% do grupo enoxaparina + varfarina, o que representa uma redução relativa de risco (RRR) de 69%. Os restantes acontecimentos adversos foram similares nos dois grupos.
Importante foi também o facto de os resultados observados em relação a eficácia e segurança terem sido idênticos nos doentes dos ensaios com TVP e com EP.
Face a estes resultados os investigadores concluíram "um regime de dose fixa usando só apixabano foi não-inferior à terapêutica convencional no tratamento do TEV agudo e associado a uma diminuição significativa dos casos de hemorragia".
No estudo AMPLIFY-EXT, um total de 2.482 doentes foram aleatorizados para o tratamento com apixabano, 2,5 mg duas vezes por dia, via oral, apixabano 5 mg duas vezes por dia via oral, ou placebo durante 12 meses após completar seis a 12 meses de tratamento anticoagulante inicial. Destes doentes, 836 (33,7%) participaram no estudo AMPLIFY previamente à inclusão no estudo AMPLIFY-EXT. A idade média foi de 56,7 anos e 91,7% dos doentes aleatorizados tinham tido TEV idiopática. Os objectivos finais de eficácia eram a redução do número de recorrências sintomáticas de TEV e a mortalidade por qualquer causa e os objectivos de segurança a ocorrência de hemorragia major ou não major clinicamente relevante.
Apixabano nas doses de 2,5 ou 5 mg duas vezes por dia durante 12 meses demonstrou superioridade versus placebo na redução composta de recorrência sintomática de TEV e mortalidade por qualquer causa: 11,6% no grupo placebo versus 3,8% no grupo apixabano 2,5 mg e 4,2% no grupo apixabano 5 mg. Estes resultados são estatisticamente significativos.
No respeitante à segurança, a percentagem de hemorragia major foi comparável nos três grupos: 0,2% no grupo apixabano 2,5 mg, 0,1% no apixabano 5 mg e 0,5% no grupo placebo.
A percentagem de hemorragia major + hemorragia não major clinicamente relevante foi de 4,5% no grupo apixabano 5 mg, 3,2% no grupo apixabano 2,5 mg e 2,7% no grupo placebo.
Dado cerca de 10% dos doentes experimentarem TEV recorrente depois de período de tratamento de seis a 12 meses estes resultados sugerem, na opinião dos investigadores, a necessidade de tratamento do TEV durante períodos mais longos.
A eficácia de apixabano para a prevenção de uma recorrência de TEV foi mantida em todos os subgrupos incluindo idade, sexo, IMC e função renal.
De acordo com os resultados dos ensaios clínicos AMPLIFY e AMPLIFY EXT, o apixabano oferece um importante potencial alternativo, tanto para o tratamento da TVP/

EP, bem como na extensão de tratamento para prevenção da recorrência do TEV.
Em doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar, o apixabano não é recomendado como alternativa à heparina não fracionada uma vez que a segurança e eficácia do apixabano, nestas situações clínicas, não foram estabelecidas.

Aspetos práticos na prescrição de apixabano no tratamento do TEV

Posologia

A dose recomendada de apixabano para o tratamento de TVP aguda e tratamento da EP é 10 mg via oral duas vezes por dia durante os primeiros sete dias, seguido de 5 mg via oral duas vezes por dia.
Segundo as normas de orientação clínica, a terapêutica de curta duração (pelo menos três meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização).
A dose recomendada de apixabano para a prevenção de TVP recorrente e EP é 2,5 mg via oral duas vezes por dia. Quando a prevenção de TVP recorrente e EP está indicada, deve ser iniciada a dose de 2,5 mg duas vezes por dia, após completar seis meses de tratamento com apixabano 5 mg duas vezes por dia ou com outro anticoagulante, conforme abaixo indicado na Tabela 1.
A duração da terapêutica completa deve ser individualizada após avaliação cuidadosa do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia.
Se for esquecida uma dose o doente devera tomar apixabano imediatamente e depois continuar a tomar duas vezes por dia como anteriormente.

	Esquema posológico	**Dose diária máxima**
Tratamento de TVP ou EP	10 mg duas vezes por dia durante os sete primeiros dias	20 mg
	Seguido de 5 mg duas vezes por dia	10 mg
Prevenção de TVP recorrente e/ou EP após completar seis meses de tratamento de TVP ou EP	2,5 mg duas vezes por dia	

Tabela 1 – Tratamento da TVP ou EP e prevenção de TVP recorrente e/ou EP após completar seis meses de tratamento de TVP ou EP.

Cirurgia e procedimentos invasivos

O apixabano deve ser interrompido, pelo menos, 48 horas antes da cirurgia eletiva ou

dos procedimentos invasivos com risco de hemorragia moderado ou elevado. Estão incluídas intervenções para as quais não se pode excluir a probabilidade de hemorragia clinicamente relevante ou com risco de hemorragia não aceitável.
O apixabano deve ser interrompido, pelo menos, 24 horas antes da cirurgia eletiva ou dos procedimentos invasivos com baixo risco de hemorragia. Estão incluídas intervenções para as quais qualquer hemorragia que ocorra se espera que seja mínima, não crítica na sua localização ou facilmente controlada.
Se a cirurgia e os procedimentos invasivos não puderem ser atrasados, deve-se ter precaução, tendo em consideração um risco aumentado de hemorragia. Este risco de hemorragia deve ser balanceado em relação à urgência da intervenção.
O apixabano deve ser reiniciado logo que possível após o procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica desde que a situação clínica permita e tenha sido estabelecida hemostase adequada.

Anestesia espinal/epidural ou punção lombar

A anestesia epidural ou uso de cateter epidural deve respeitar um intervalo de 20 a 30 horas desde a última dose de apixabano e a dose seguinte só deve ser administrada pelo menos cinco horas depois da remoção do cateter, dado que os doentes estão em risco de desenvolver hematomas epidurais ou espinais quando a tomar anticoagulantes.

Interrupção temporária

A interrupção de anticoagulantes, incluindo o apixabano, por hemorragia ativa, cirurgia eletiva, ou procedimentos invasivos coloca os doentes em risco aumentado de trombose. Devem ser evitadas omissões na administração e se a anticoagulação com apixabano tiver de ser temporariamente interrompida, por qualquer razão, a mesma deve ser reiniciada logo que possível.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não existem dados sobre a utilização de apixabano em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva.
Apixabano não é recomendado durante a gravidez.
Desconhece-se se o apixabano ou os seus metabolitos são excretados no leite. Como não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes, deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou abstenção da terapêutica com apixabano.

Passagem entre anticoagulantes

A alteração do tratamento de anticoagulantes por via parentérica para apixabano (e vice versa) pode ser efetuada na dose seguinte programada. Estes fármacos não devem

ser administrados em simultâneo.
Quando se alterar a terapia a doentes de antagonistas da vitamina K para apixabano, deve-se interromper a varfarina ou outro antagonista da vitamina K e iniciar apixabano quando o INR for < 2,0.
Quando se alterar a terapia a doentes de apixabano para antagonistas da vitamina K, continuar a administração de apixabano durante pelo menos dois dias após o início da terapia com antagonistas da vitamina K. Após dois dias de coadministração de terapia de apixabano com antagonistas da vitamina K, obter um INR antes da dose seguinte programada de apixabano. Continuar a coadministração da terapia de apixabano e antagonistas da vitamina K até o INR ser entre 2 e 3.

Sobredosagem
Não existe um antídoto para o Eliquis®.
A sobredosagem de apixabano pode resultar num risco aumentado de hemorragia. Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento tem de ser interrompido e a causa da hemorragia investigada. Deve ser considerado o início do tratamento adequado, por exemplo, hemostase cirúrgica ou a transfusão de plasma fresco congelado.
Em indivíduos saudáveis a administração de carvão ativado, 2-6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabano, reduziu a AUC média do apixabano em 50% e 27%, respetivamente, e não teve impacto na Cmax. A semivida média do apixabano diminuiu de 13,4 horas quando o apixabano foi administrado em monoterapia para 5,3 horas e 4,9 horas, respetivamente, quando foi administrado carvão ativado 2-6 horas após o apixabano. Consequentemente, a administração de carvão ativado pode ser útil na gestão da sobredosagem com apixabano ou da ingestão acidental.
Se uma hemorragia, com risco de vida, não puder ser controlada com as medidas descritas acima, pode ser considerada a administração do fator recombinante VIIa. No entanto, atualmente, não há experiência com a utilização do fator recombinante VIIa em indivíduos a receber apixabano. Uma nova dose de fator recombinante VIIa pode ser considerada e titulada em função da melhoria da hemorragia.

Bibliografia
. Resumo das Características do Medicamento ELIQUIS. Disponível no sitio da internet da EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
. Agnelli G et al. (2013). Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *NEJM*, *369(9)*, 799-808.
. Agnelli G et al. (2013). Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *NEJM*, *368(8)*, 699-708.

Dabigatrano (PRADAXA®)

Características farmacocinéticas e Farmacodinâmicas
O dabigatrano (Pradaxa®) é um inibidor direto e reversível do factor IIa (trombina) da cascata da coagulação. É ativo por via oral. A biodisponibilidade é muito baixa (6,5%), devido à sua hidrofilicidade com pH fisiológico, o que obrigou a desenvolver uma pró-droga, o dabigatrano etexilato. A absorção é rápida, sendo melhor em meio ácido e ligeiramente retardada pela dieta rica em gorduras. A ingestão de alimentos não afeta a biodisponibilidade do dabigatrano etexilato, mas aumenta em duas horas o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas.
Tem uma semivida de 12 a 14 horas, com uma concentração máxima alcançada 0.5 a 2.0 horas após administração. Após conversão em dabigatrano por hidrólise catalisada pelas esterases plasmáticas, 80% é excretado inalterado por via renal e 20% por via fecal, conjugado com ácido glucorónico. Não é metabolizado pelas enzimas do sistema CYP450, pelo que não há interação com fármacos metabolizados por esta via.
Com o dabigatrano observa-se uma correlação estreita entre a concentração plasmática e a ação anticoagulante, pelo que não há necessidade de monitorização.

Doentes com TVP/EP e compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal é recomendada monitorização clínica rigorosa. A função renal deve ser avaliada em todos os doentes antes de iniciar tratamento, através do cálculo da CLCr,, de modo a excluir os doentes com compromisso renal grave (CLCr < 30 ml/min).
Durante o tratamento, a função renal deve ser avaliada quando existam suspeitas clínicas de insuficiência renal.
A função renal deve ser avaliada uma vez por ano em doentes idosos (> 75 anos) ou doentes com compromisso renal. Se este for moderado poderá levar a redução da dose.

Intera*ção *com outros medicamentos
As únicas interações medicamentosas dependem da utilização de fármacos que inibam ou induzam fortemente a atividade da glicoproteína-P, tais como amiodarona, verapamilo, quinidina, rifampicina, pelo que o seu uso concomitante deve ser cauteloso ou evitado.
Fármacos que aumentem o pH gástrico, como por exemplo os inibidores da bomba de protões, reduzem em cerca de 20 a 30% a absorção do dabigatrano. No entanto, as interações com o uso concomitante de inibidores da bomba de protões ou antagonistas H2, previsíveis pelos estudos iniciais de farmacocinética, não tiveram repercussão nos resultados dos estudos clínicos do programa de desenvolvimento clínico do dabigatrano.

Dabigatrano no tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e prevenção da recorrência do tromboembolismo venoso em adultos

A eficácia e segurança de dabigatrano etexilato no tratamento da TVP e EP foram demonstradas nos ensaios RE-COVER I e II, RE-MEDY e RE-SONATE, que incluíram mais de 9.700 doentes. São estudos aleatórios, duplamente cegos, tendo sido estudada a dose de 150 mg duas vezes dia.

Os ensaios RE-COVER I e II apresentam uma metodologia idêntica. Trata-se de estudos cujo objetivo foi comparar a eficácia e a segurança do dabigatrano e varfarina no tratamento agudo da TVP e EP após um período inicial de tratamento com anticoagulante parenteral (tratamento padrão). O período de tratamento foi de seis meses. Relativamente ao *outcome* primário de eficácia, o dabigatrano demonstrou ser não-inferior à varfarina, não se verificando uma diferença na incidência de TVP e EP ou mortalidade relacionada com TVP e EP. Em termos de segurança, verificou-se um benefício do dabigatrano em relação à varfarina em termos de redução do risco de hemorragia major ou de hemorragia clinicamente relevante.

O ensaio REMEDY pretendeu avaliar o tratamento com dabigatrano comparativamente à varfarina na recorrência de TVP e EP a longo prazo. Os doentes estáveis com terapêutica anticoagulante foram aleatorizados para um dos dois braços de tratamento e acompanhados durante um período de seis a 36 meses. O dabigatrano foi não-inferior à varfarina na prevenção de recorrência de TVP e EP sintomático ou mortalidade associada a TVP e EP com uma redução significativa do risco de hemorragias *major* ou clinicamente relevantes e na hemorragia total.

O ensaio RE-SONATE pretendeu avaliar a recorrência de TVP e EP a longo prazo (seis a 36 meses), em doentes estáveis com terapêutica anticoagulante, comparando o dabigatrano ao placebo. O dabigatrano demonstrou ser superior ao placebo na redução do risco de TVP e PE recorrente ou morte inexplicada relacionada com TVP e EP, em doentes que receberam terapêutica anticoagulante durante seis a 18 meses. Relativamente a hemorragias major a frequência foi bastante reduzida para o dabigatrano quando comparado com o placebo.

Com base nos resultados destes ensaios clínicos dabigatrano está aprovado e comparticipado em Portugal no tratamento da TVP/EP, bem como, na prevenção de recorrências.

Aspetos práticos na utilização do dabigatrano no tratamento da TVP/EP

Posologia

A dose diária recomendada de Pradaxa® é de 300 mg tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes por dia, após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, cinco dias. A duração do tratamento deve ser determinada individualmente após uma avaliação cuidadosa do benefício relativamente ao risco de hemorragia. O tratamento de curta duração (pelo menos três meses) deve ter por base fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, traumatismo, imobiliza-

ção) e o tratamento prolongado deve ter por base fatores de risco permanentes ou a presença de TVP ou EP idiopáticas.
Para os seguintes grupos, a dose diária recomendada de Pradaxa® é de 220 mg tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes por dia:

- Doentes com idade igual ou superior a 80 anos;
- Doentes que tomam concomitantemente verapamilo.

Para os seguintes grupos, a dose diária de 300 mg ou 220 mg de Pradaxa® deve ser selecionada com base numa avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia:

- Doentes com idade entre os 75 e os 80 anos;
- Doentes com compromisso renal moderado;
- Doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico;
- Outros doentes com risco aumentado de hemorragia.

A dose estudada para o tratamento do TVP/EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos, foi a dose de 150 mg duas vezes por dia e que a recomendação posológica de 220 mg de Pradaxa® tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes por dia, é baseada em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, mas não foi avaliada em estudos clínicos.
Dabigatrano pode ser ingerido com ou sem alimentos e com um copo de água para facilitar a deglutição.
Os comprimidos não devem ser partidos ou mastigados.

Cirurgia, procedimentos invasivos

Doentes em terapêutica com Pradaxa® que sejam submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos têm risco aumentado de hemorragia, consequentemente, intervenções cirúrgicas podem requerer a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.
Em caso de ser necessária uma intervenção cirúrgica, o Pradaxa® deve ser temporariamente interrompido. Se possível, a operação deve ser adiada até, pelo menos, 12 horas após a última dose. Se não for possível, o risco de hemorragia pode estar aumentado. Este risco de hemorragia deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção (Tabela 2).

Função renal (CLCr em ml/min)	**Semivida estimada (h)**	**Interrupção do dabigatrano antes de cirurgia eletiva**	
		Elevado risco hemorrágico ou cirurgia *major*	**Risco normal**
≥ 80	≈ 13	Dois dias antes	24 horas antes
≥ 50 e < 80	≈ 15	Dois a três dias antes	Um a dois dias antes
≥ 30 e < 50	≈ 18	Quatro dias antes	Dois a três dias antes

Tabela 2 – Data de interrupção de dabigatrano antes de cirurgia eletiva em relação à função renal.

Anestesia espinal/anestesia epidural/punção lombar
O risco de hematoma espinal ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida e pelo uso prolongado de cateteres epidurais.
Após remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos duas horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato.
Estes doentes devem ser frequentemente observados quanto a sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

Gravidez , amamentação e fertilidade
Não há dados disponíveis de uso de dabigatrano na gravidez, pelo que não deve ser utilizado.
Não há igualmente dados disponíveis referentes a amamentação pelo que a mesma deve ser interrompida em doentes a fazer dabigatrano.
Também não há dados disponíveis relativos a fertilidade.
Mulheres com potencial reprodutivo devem evitar engravidar se estiverem a fazer Pradaxa®.

Passagem entre Anticoagulantes
De anticoagulantes administrados por via parentérica para dabigatrano
O dabigatrano deve ser administrado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos de tratamento contínuo (ex. HNF administrada por via intravenosa)
De antagonistas da Vitamina K para dabigatrano
O AVK deve ser interrompido. O dabigatrano pode ser administrado assim que o INR for < 2.0.
De dabigatrano para AVK
Ajustar o tempo de início de AVK com base na CLCr, tal como se segue:
.CLCr ≥ 50 ml/min, iniciar AVK três dias antes da descontinuação do dabigatrano;
.CLCr ≥ 30 < 50 ml/min, iniciar AVK dois dias antes da descontinuação do dabigatrano.

Monitorização
O dabigatrano não requer monitorização de rotina da coagulação. No entanto, em situações particulares (hemorragia, cirurgia urgente) pode ser aconselhável avaliar o nível de anticoagulação de um doente tratado com dabigatrano. Nestas situações, o aPTT pode ser útil para auxiliar na deteção de um excesso de atividade anticoagulante. No entanto, o aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para a quantificação precisa do efeito anticoagulante, especialmente em presença de altas concentrações plasmáticas do fármaco. Se ne-

cessário, devem ser realizados testes quantitativos mais sensíveis, tais como o teste calibrado do Tempo de Trombina diluído – um teste que permite o doseamento dos níveis plasmáticos de dabigatrano. O Tempo de protrombina (INR) não é suficientemente sensível para a avaliação da atividade anticoagulante deste novo fármaco, pelo que não deve ser usado.

Controlo de hemorragias

Hemorragia ligeira

Em caso de hemorragia ligeira recomenda-se o atraso da próxima dose ou a descontinuação da medicação se apropriado. Deverão ser utilizadas medidas hemostáticas locais.

Hemorragia moderada

Em caso de hemorragia de moderada gravidade, deve-se descontinuar a medicação, utilizar medidas hemostáticas locais, promover o aumento da diurese com o aumento do aporte hídrico, restituir o volume sanguíneo com unidades de sangue fresco total ou plasma fresco congelado e, se necessário, ponderar hemodiálise para remoção do fármaco, principalmente em doentes que desenvolvam insuficiência renal aguda sob terapêutica com dabigatrano ou em casos de sobredosagem.

Hemorragia grave ou potencialmente fatal

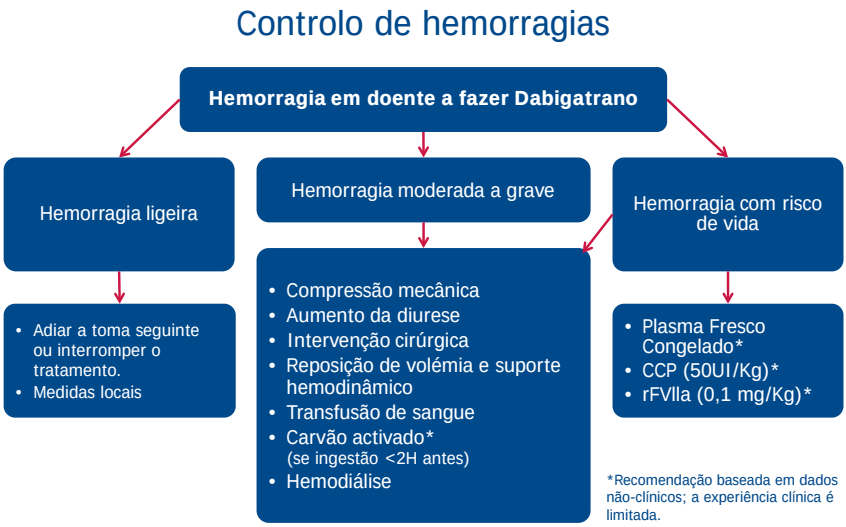
Em caso de hemorragia grave, algumas das medidas a considerar são:

- Interrupção do tratamento e investigação da origem da hemorragia;
- Se a função cardíaca o permitir, considerar o aumento da diurese, uma vez que o dabigatrano é excretado predominantemente por vial renal (cerca de 80%);
- Como a ligação do dabigatrano às proteínas plasmáticas é baixa, este pode ser dialisado, sendo que cerca de 62% do dabigatrano é removido por hemodiálise em duas horas. Em doentes que desenvolvam insuficiência renal aguda sob terapêutica com dabigatrano, a sua semivida pode ficar muito prolongada e, na presença de hemorragia major, poderá realizar-se hemodiálise para remoção do fármaco;
- Tratamento de suporte adequado, de acordo com o critério do médico, tal como a hemostase cirúrgica e reposição da volémia.

No RE-LY, em caso de hemorragia major, foi permitida a utilização de plasma fresco congelado. Também durante o ensaio, podia ser consi-

derada a utilização de concentrado de complexo protrombínico e factor VIIa recombinante, no entanto, o seu papel na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano não estava clinicamente demonstrado.

Quadro I – Organigrama dos procedimentos em face de hemorragias em doentes a tomar dabigatrano.



CCP = concentrado de complexo de protrombina; rFVIIa = Factor VIIa recombinante
van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103:doi:10.1160/TH09-11-0758

Como interpretar os resultados dos testes de coagulação?

Tempo de tromboplastina Parcial Activada (aPTT):

- Num doente efectivamente anticoagulado com dabigatrano, o aPTT deve estar prolongado 1.5-2 vezes o valor normal de referência do laboratório;
- Se o aPTT estiver dentro do valor normal de referência do laboratório (≈30 segundos) - efeito anticoagulante clinicamente não relevante do dabigatrano (o doente não está anticoagulado);
- Se aPTT > 80 segundos, em vale - está associado a um aumento do risco de hemorragia.

Teste de doseamento do dabigatrano (teste calibrado do Tempo de Trombina diluído)

- Uma medição normal indica um efeito anticoagulante clinicamente não relevante do dabigatrano;

- Uma concentração plasmática de dabigatrano > 200 ng/ml, em vale, está associada a um aumento do risco de hemorragia.

Bibliografia

. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. (2008). New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, *133*, 234-256.
. Stangier J. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*, *47*, 285-295.
. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K, Wienen W, Feuring M, Clemens A. (2010). Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, *103*, 1116–1127.
. Liesenfeld K-H, Schäfer H, Trocóniz I, Tillmann C, Eriksson B, Stangier J. (2006). *Br J. Clin Pharmacol*, *62*, 527–537.
. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). Available at www.hyphen-biomed.com.
. RCM do Pradaxa®.

Rivaroxabano (XARELTO®)

Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O rivaroxabano é um inibidor direto do factor Xa, altamente seletivo, específico e competitivo, de administração oral. A inibição do factor Xa interrompe a via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (factor II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.

O rivaroxabano é rapidamente absorvido e atinge as concentrações máximas (Cmax) 2-4h após ingestão do comprimido. A sua absorção oral é quase completa e a biodisponibilidade absoluta é elevada (80-100%). Rivaroxabano 2,5 mg e 10 mg, comprimidos, pode ser tomado com ou sem alimentos. A farmacocinética deste fármaco é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia. Os comprimidos de rivaroxabano de 15mg e 20mg devem ser tomados com alimentos e podem ser administrados, esmagados misturados com puré de maçã ou água por meio de sonda gástrica, seguido por uma refeição líquida.

Aproximadamente 2/3 da dose administrada sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra

metade eliminada por via fecal. O terço final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina. O rivaroxabano deve ser usado com precaução em doentes com taxa de depuração de creatinina 15-29 ml/min (compromisso renal grave). Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração de creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste posológico.
Até à data, não existem dados em doentes com taxa de depuração de creatinina inferior a 15 ml/min, não estando recomendado nestes doentes.
A ligação às proteínas plasmáticas no homem é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não se espera que o rivaroxabano seja dialisável.
O Rivaroxabano apresenta uma semivida de 5-9 horas, em indivíduos jovens, e de 11-13 horas nos idosos. Não são necessários ajustes posológicos em função do peso, idade e sexo do doente.
A segurança e eficácia em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
O rivaroxabano está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante, incluindo doentes com cirrose e com Child Pugh B. Também está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, nomeadamente lactulose, na presença de hemorragia ativa ou condições que apresentem um risco significativo de hemorragia, tais como: úlceras gastrointestinais no momento ou recentes, presença de neoplasia maligna com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou grandes anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais, na gravidez e aleitamento.

Interaccão de rivaroxabano com outros medicamentos
O rivaroxabano apresenta interações mínimas com outros fármacos. No entanto, por ser metabolizado através da CYP3A4, o seu uso concomitante com inibidores ou indutores desta enzima não é recomendado. A sua utilização não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos

(tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protéase do VIH (ritonavir), uma vez que estes, são potenciais inibidores da CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) podendo aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano com risco aumentado de hemorragia.
Deve-se ter precaução no uso em doentes concomitantemente tratados com AINEs, ácido acetilsalicílico (AAS) e inibidores da agregação plaquetária, porque estes aumentam o risco hemorrágico. O rivaroxabano não deve ser usado com outros anticoagulantes.
Não há necessidade de monitorização de parâmetros de coagulação (nomeadamente o INR) durante o tratamento com rivaroxabano na prática clínica.

Rivaroxabano no tratamento da trombose venosa profunda, do embolismo pulmonar e prevenção da recorrência de tromboembolismo venoso em adultos
A autorização de introdução no mercado (AIM) pela entidade europeia (EMA) e portuguesa (Infarmed) para os comprimidos de Xarelto® 15 mg e 20 mg no tratamento da TVP, EP e prevenção de TEV recorrente, resultam de um vasto programa de investigação clínica concebido para demonstrar a eficácia e a segurança do Xarelto® no tratamento da fase aguda do TEV, bem como na continuação do tratamento para prevenção de recorrências.
Foram estudados mais de 9.400 doentes em ensaios clínicos de fase III de um programa de investigação designado de programa Einstein (Einstein-DVT, Einstein-PE e Einstein-EXT). A duração de tratamento total combinada de todos os estudos atingiu um máximo de 21 meses.
No estudo Einstein-DVT foram estudados 3.449 doentes com TVP aguda, TVP recorrente e EP não sintomático e no Einstein-PE, foram estudados 4.832 doentes com EP agudo no tratamento do EP e na prevenção da TVP recorrente e EP.
Em ambos os estudos o rivaroxabano foi administrado na dose de 15 mg duas vezes por dia durante as três semanas iniciais seguido de 20 mg uma vez por dia, a duração do tratamento foi de três, seis ou 12 meses, dependendo do critério clínico do investigador, e o grupo de comparação foi tratado com enoxaparina administrada durante pelo menos cinco dias em associação com um antagonista da vitamina K (varfarina) até que TP/INR estivesse no intervalo terapêutico. O tratamento continuou com a dose do antagonista da vitamina K

ajustada para manter os valores de TP/INR no intervalo terapêutico de 2,0 a 3,0.
No estudo Einstein Extension, 1.197 doentes com TVP ou EP foram estudados na prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento foi de seis ou 12 meses adicionais nos doentes que completaram seis a 12 meses de tratamento para o tromboembolismo venoso, dependendo do critério clínico do investigador. Rivaroxabano na dose de 20 mg uma vez por dia foi comparado com um placebo.
Todos os estudos de fase III utilizaram os mesmos objetivos primários e secundários de avaliação da eficácia pré-definidos. O objetivo primário da eficácia consistiu no TEV sintomático recorrente, definido como composto da TVP recorrente ou do EP fatal ou não-fatal. O objetivo secundário da eficácia foi definido como composto da TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas.
No estudo Einstein-DVT, o rivaroxabano demonstrou ser não-inferior ao grupo comparador em relação ao objetivo primário de eficácia, 2.1% vs. 3.0%, respetivamente ($p < 0.0001$ para não-inferioridade), sendo as taxas de incidência do objetivo primário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais e não principais clinicamente relevantes), assim como do objetivo secundário de segurança (acontecimentos hemorrágicos principais) semelhantes nos dois grupos de tratamento.
No estudo Einstein-PE, o rivaroxabano demonstrou ser não-inferior à enoxaparina/AVK em relação ao objectivo primário de eficácia. As taxas de incidência de hemorragia major clinicamente relevantes foram ligeiramente inferiores no grupo de tratamento do rivaroxabano (10,3%) do que no grupo comparador (11,4%) e a incidência de acontecimentos hemorrágicos principais foi significativamente inferior no grupo do rivaroxabano (1,1%) do que no grupo de tratamento enoxaparina/AVK (2,2%).
No estudo Einstein-EXT, o rivaroxabano foi superior ao placebo - reduziu significativamente o risco de tromboembolismo venoso sintomático recorrente em 82% comparativamente ao placebo (1,3% vs 7,1%, respetivamente) na prevenção do TEV recorrente, foi bem tolerado e as taxas de hemorragia major, foram baixas e sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (0,7% vs 0,0%, para os braços do rivaroxabano e do placebo, respectivamente, p=0,11)

Aspetos práticos na utilização do rivaroxabano no tratamento da TVP/EP

Posologia

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP aguda ou EP é de 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP, como indicado na Tabela 3.

	Esquema posológico	**Dose diária máxima**
Dia 1 a 21	15 mg duas vezes por dia	30 mg
Dia 22 e seguintes	20 mg uma vez por dia	20 mg

Tabela 3 – Tratamento e prevenção das TVP e EP com rivaroxabano.

No caso de esquecimento de uma dose durante as primeiras três semanas de tratamento com 15 mg duas vezes por dia (dias 1 a 21), o doente deve tomar imediatamente o rivaroxabano para assegurar a toma de 30 mg/dia, podendo tomar-se dois comprimidos de 15 mg em simultâneo, retomando no dia seguinte a toma diária e regular de 15 mg duas vezes por dia, conforme recomendado.

No caso de esquecimento de uma dose durante a fase de tratamento de uma toma diária (dia 22 e seguintes), o doente deve tomar imediatamente o rivaroxabano e continuar no dia seguinte com a toma diária, conforme recomendado. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

A duração do tratamento deve ficar ao critério do clínico em função do TEV ter tido fatores de risco transitórios ou não e do risco hemorrágico.

Doentes com TVP/EP e compromisso renal

No tratamento da TVP aguda, EP agudo e prevenção da TVP recorrente e EP, os doentes com compromisso renal moderado (taxa de depuração da creatinina de 30 a 49 ml/min) ou grave (taxa de depuração da creatinina de 15 a 29 ml/min) devem ser tratados com 15 mg duas vezes por dia durante as primeiras três semanas. Após isto, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. A redução da dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia deve ser considerada se o risco avaliado de hemorragia do doente se sobrepõe ao risco de TVP recorrente e EP. A recomendação para utilização de 15

mg tem por base modelos farmacocinéticos, não tendo sido estudada neste contexto clínico.

Cirurgia e procedimentos invasivos

Rivaroxabano deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e de acordo com o critério clínico do médico. Se o procedimento não puder ser adiado, o risco acrescido de hemorragia deve ser avaliado em relação à urgência da intervenção. Xarelto® deve ser reiniciado após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica logo que for possível, desde que a situação clínica o permita e a hemostase adequada tenha sido estabelecida conforme determinado pelo médico assistente.

Anestesia espinal/epidural ou punção lombar

No que diz respeito a anestesia epidural e uso de cateteres epidurais, o uso de rivaroxabano, tal como outro anticoagulante apresenta maior risco de hematoma epidural, com risco de alterações neurológicas, pelo que o seu uso deve obedecer a criteriosa análise de risco/benefício. A anestesia deve respeitar um intervalo de 20 a 30 horas desde a última dose de rivaroxabano Aconselha-se remoção de cateter, pelo menos, 18 horas após a última toma e só reiniciar rivaroxabano seis horas após a remoção do mesmo.

Fertilidade, gravidez e amamentação

A segurança e eficácia do rivaroxabano não foram estabelecidas na gravidez. Os estudos em animais revelaram potencial toxicidade reprodutiva, e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, estando assim contraindicado durante a gravidez.

A segurança e eficácia do rivaroxabano não foram estabelecidas em mães que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que rivaroxabano é excretado no leite, sendo contraindicado durante a amamentação.

Não se realizaram estudos específicos com rivaroxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade realizado em ratos.

Passagem entre anticoagulantes

AVK para Rivaroxabano

Em doentes tratados para TVP, EP e na prevenção da TVP recorrente e EP, o tratamento com AVK deve ser interrompido e a terapêutica

com Xarelto® deve ser iniciada assim que o INR for ≤ 2,5. Durante a passagem de doentes de AVK para rivaroxabano, os valores do INR estarão falsamente elevados após a toma de Xarelto®. O INR não é uma medida válida para determinar a atividade anticoagulante de rivaroxabano e, portanto, não deve ser utilizado.

Rivaroxabano para AVK

Durante a passagem para um AVK, Xarelto® e o AVK devem ser administrados simultaneamente até o INR ser ≥ 2,0. Durante os dois primeiros dias do período de passagem, deve utilizar-se a dose inicial padrão do AVK, seguida de uma dose do AVK baseada nas determinações do INR.

Anticoagulantes parentéricos para Rivaroxabano

Em doentes tratados com um anticoagulante parentérico em administração contínua como, por exemplo, heparina não fracionada intravenosa, Xarelto® deve ser iniciado na altura da interrupção. Doentes tratados com um anticoagulante parentérico num regime de dose fixa como, por exemplo, a HBPM, Xarelto® deve ser iniciado 0-2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérica.

Sobredosagem/Controlo da hemorragia

À data não existe um antídoto específico, estando o mesmo em investigação. Em caso de sobredosagem, poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção. Se ocorrer uma complicação hemorrágica, a administração seguinte de rivaroxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido. O tratamento da hemorragia deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da mesma, podendo estar indicado desde a compressão mecânica (ex. na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, a administração de concentrados eritrócitos (se anemia), plasma fresco congelado (se coagulopatia) ou plaquetas. Se a hemorragia não puder ser controlada com as medidas anteriores, deve considerar-se a administração de um agente de reversão procoagulante, como por exemplo, concentrado do complexo de protrombina (CCP), concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPA) ou factor VIIa recombinante (FVIIa-r). Contudo, existe atualmente uma experiência clínica muito limitada com a utilização destes produtos em indivíduos tratados com rivaroxabano. Devido à elevada ligação às proteínas, não é esperado

que rivaroxabano seja dialisável.

Testes de Coagulação

Rivaroxabano não exige a monitorização de rotina da exposição. Contudo, a medição dos níveis de rivaroxabano pode ser útil em situações excecionais. Estão agora disponíveis no mercado, para medição dos níveis de rivaroxabano, testes antifator Xa com calibradores específicos do Xarelto® (rivaroxabano). Se clinicamente indicado, o estado hemostático pode ser avaliado pelo TP utilizando Neoplastin. Os seguintes testes de coagulação estão aumentados: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) e razão normalizada internacional calculada (INR). A determinação do INR foi desenvolvida especialmente para medir os efeitos dos AVK e, por este motivo, não é adequada para determinar a atividade de rivaroxabano.

Bibliografia

. Resumo das Características do Medicamento Xarelto. Disponível no sitio da internet da EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

. The EINSTEIN Investigators. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, *363(26)*, 2499-510.

. The EINSTEIN-PE Investigators. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, *366(14)*, 1287-1297.

. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R *et aI*. (2013). 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*, *11 (1):21*.

. Kubitza D, Becka M, Schwers S *et aI*. (2013). Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, *2(3)*, 270-277.

. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D *et al*. (2013). Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*, *132(4)*, 420-426.

Complicações da terapêutica anticoagulante

O principal efeito secundário dos anticoagulantes é o risco de hemorragia.
Este risco é maior nas heparinas, sobretudo se usadas por via IV.
As HBPM parecem ter ligeiramente menor risco hemorrágico que as HNF S/C, no entanto, nos ensaios clínicos realizados, este risco teve uma incidência não significativa.
A trombocitopenia induzida pelas heparinas, é um fenómeno imunoalérgico que pode ser grave. As HBPM parecem ter uma frequência duas a três vezes menor que as HNF. Quando surge é em regra entre o 5º e o 10º dia de tratamento, podendo no entanto ser mais precoce se o doente já tiver recebido ou efetuado terapêutica com heparina anteriormente. Traduz-se por uma queda nas plaquetas superior a 30%-50%. O seu tratamento consiste essencialmente em parar o anticoagulante. Em casos mais graves pode considerar-se a administração de *lepirudina* (Refludan®) com bolus de 0,4 mg/kg seguido de uma perfusão de 0,15 mg/kg/h ajustados a valores de INR de 1,5 a 2,5 em dois dias consecutivos, se a função renal for normal. Em casos menos graves pode fazer-se um bolus seguido de infusão de 0,10 mg/kg/h.

Duração do tratamento do TEV

As *guidelines* do American College of Chest Physicians de 2012 recomendam pelo menos três meses de anticoagulação para o tratamento do TEV, procedendo ao fim destes a uma análise dos fatores de risco para decisão de continuar o tratamento, decisão que deve ser baseada num balanço entre o risco de recorrência e o risco de hemorragia.
A determinação do valor dos D-dímeros após três ou seis meses de anticoagulação com valor preditivo da probabilidade de recorrência, tem estado na base de estudos que apontam valor elevado como útil na decisão de prolongar a duração da terapêutica anticoagulante.
Também o estudo com ecodoppler da trombose residual tem sido investigado, aqui com resultados inconsistentes, talvez justificados pelas diferentes definições de trombose residual. Nestes estudos parece verificar-se que o grau de resolução da trombose só seria significativo se detetado aos três meses e não aos seis meses.
Não estando assim definida a duração de tratamento do TEV, recomendam-se como linhas de orientação:

- Fazer tratamento com anticoagulantes pelo menos durante

três meses na TVP.

- Considerar manter o tratamento anticoagulante durante seis meses nos doentes oncológicos, nas TVP idiopáticas ou recorrentes e na EP.
- Ao fim destes períodos de tratamento proceder a uma análise clínica do risco de retrombose e risco de hemorragia, bem como eventual determinação dos D-dímeros e da trombose residual no exame ecodoppler, e decidir da continuação do tratamento anticoagulante.
- Estudos longitudinais têm indicado uma alta taxa de recorrência do TEV, sobretudo em doentes com alto risco como os casos de episódios recorrentes de TVP ou doentes com neoplasia maligna, o que têm estado na origem de recomendações de extensão do tempo de duração da terapêutica anti-coagulante.
- Os ensaios clínicos de extensão do tratamento com os novos anticoagulantes orais são favoráveis a esta extensão de tratamento do TEV.
- Meias elásticas até abaixo do joelho, AD, classe II de compressão, mantidas por período de dois anos, parecem reduzir, o risco de síndroma pós-trombótico.

TVP e neoplasia maligna oculta

O risco de neoplasia maligna em doentes com TVP idiopática é de cerca de 2-8 vezes maior que nos doentes com TVP secundária a fatores de risco trombótico conhecidos.
Esta associação tem estado na origem de considerar indicada a pesquisa de neoplasia oculta nestes doentes, parecendo consensuais como regras gerais:

- Proceder em todos os doentes com TVP idiopática a uma história e exame clínico completos, pesquisando, sinais, sintomas e antecedentes familiares suspeitos de doença maligna, e eventualmente pedir meios complementares de diagnostico simples como, por exemplo, radiografia tórax e ecografia abdómino-pélvica.
- Proceder a TAC tóraco-abdómino-pélvico se na presença de dados clínicos suspeitos de malignidade ou antecedentes familiares e em casos de TVP bilateral, TVP recorrente ou TVP de localização pouco habitual.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

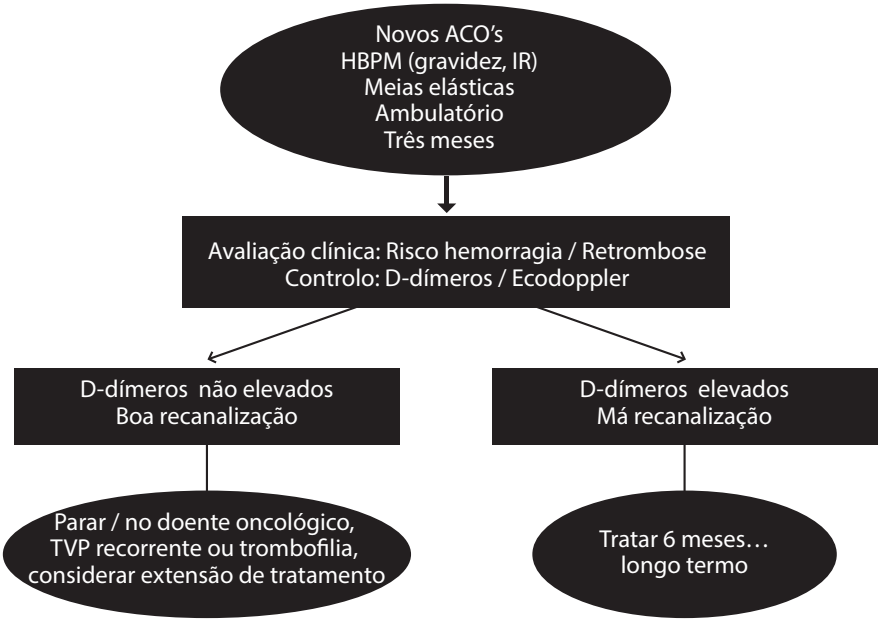
No Quadro II apresenta-se um organigrama do tratamento para a TVP em 2015.

Apixabano (Eliquis®), dabigatrano (Pradaxa®) e rivaroxabano (Xarelto®) são novos anticoagulantes orais com indicação para tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e prevenção da recorrência do tromboembolismo venoso em adultos, indicações até aqui tratadas com HBPM e AVK.
Estes NOACs permitem tratamento com um único fármaco (com o dabigatrano há um período inicial de pelo menos 5 dias de tratamento com anticoagulante parentérico), com dose fixa diária independente do peso, reduzida interação com medicamentos ou alimentos e com igual eficácia e segurança que o tratamento clássico com HBPM e AVK.
Estes novos anticoagulantes, tal como as HBPM não necessitam de monitorização de rotina como a determinação do INR.
Os NOACs não devem ser prescritos na gravidez e amamentação.
Os riscos de hemorragia, nomeadamente de hemorragia major, são comuns a todos os anticoagulantes, razão pela qual a prescrição de apixabano, dabigatrano e rivaroxabano deve ser feita com monitorização clínica exigente.
Os médicos, aquando da prescrição, devem considerar com atenção os fatores de risco hemorrágico dos doentes bem como a monitorização clínica de sinais e sintomas de hemorragia durante o período de tratamento.
A função renal deve igualmente merecer atenção. A insuficiência renal pode constituir contraindicação ou redução de dose e as recomendações diferem entre os anticoagulantes.
As posologias de apixabano, dabigatrano e rivaroxabano são diferentes, pelo que o médico deve conhecer bem as posologias indicadas de cada um deles.
Os médicos devem notificar as entidades oficiais de efeitos adversos associados a prescrição de apixabano, dabigatrano e rivaroxabano.
As HBPM são o tratamento anticoagulante de escolha na gravidez, quando necessário, e na insuficiência renal, particularmente nos idosos.
Nos doentes com cancro, apesar de nos ensaios clínicos com os novos anticoagulantes orais cerca de 4% dos doentes serem doentes com cancro e a análise em separado destes doentes ter revelado resulta-

dos de eficácia e segurança sobreponíveis aos outros doentes, a escolha de prescrever HBPM ou NOACs no doente oncológico com TEV, fica ao critério do médico perante o doente concreto tendo em consideração os dados dos ensaios clínicos bem como a prescrição de um medicamento por via oral ou por via S/C. Nos guidelines da NCCN (cancer associated venous thromboembolism disease version 1.2014) a terapêutica de eleição para o tratamento da fase aguda do TEV são as HBPM .Para tratamento a longo prazo devem usar-se preferencialmente as HBPM em monoterapia durante 6 meses em doentes com TVP proximal ou EP e na prevenção de recorrência de TEV em doentes com cancro avançado ou metastizado .Os NOACs não estariam recomendados em doentes com cancro devido á falta de dados robustos provenientes de ensaios clínicos controlados em doentes oncológicos .As guidelines do ACCP de 2012 recomendam o uso preferencial das HBPM tanto para o tratamento da fase aguda como para o tratamento a longo termo em doentes com cancro.

Quadro II - Organigrama do tratamento para a TVP em 2015

TRATAMENTO DAS TVP 2015



Bibliografia

. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. (2012). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, *126*, 4015-4285.

. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism International Consensus Statement. (2007). Edizione Minerva Medica.

. Hull DR et al for the Lite trial Investigators. (2006). Long-term Low-molecular-weight Heparin versus Usual Care in Proximal – Vein Thrombosis in Patients with cancer. *AM J Med*, *119*, 1062-1072.

. Hull DR et al for the LITE trial Investigators. (2007). Self Managed Long-term Low-molecular-weight Heparin: The Balance of Benefits and Harms. *AM J Med*, *120*, 72-82.

. Hull DR et al for the LITE trial Investigators. (2009). Self Managed Long-term Low-molecular-weight Heparin versus usual care: Patients Satisfaction and post-thrombotic syndrome. *AM J Med*, *122*, 762-769.

. Romera A et al. (2009). A randomized Label Trial comparing Long-term sub-cutaneous low molecular weight heparina with oral anticoagulant therapy in treatment of deep venous thrombosis. *AM J Vasc-Endovascular Surg*, *37*, 349-356.

. Bradjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. (1997). Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet*, *349*, 759-762.

. Porter LJ, Le F Nicholson EA. (1989). Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg*, *76*, 269-297.

. Prandoni P, Lesing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. (2004). Below Knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome – a randomized trial. *Ann Intern Med*, *141*, 249-256.

. Kahn SR, Elman E, Rodger MA, Wells PS. (2003). Use of elastic compression stockings after deep vein thrombosis – a comparison of practice and perception of thrombosis physicians and patients. *J*

Thromb Hemost, *1*, 200-206.

. Van Dongen CH, Prandomi P, Frulla M, Marchiori A, Prims, MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulation treatment and the development of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb Haemostasis*, *3*, 939-942.

. Hull RD, Raskob GE, Brand RF, Oineo GF, Valentn KA. (1997). Relations between the time to achieve the lower limit of APTT therapeutics range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*, *157*, 256-268.

. Zierler BK. (2004). Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*, *109*, 9-14.

. Bradjes DPM, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. (2004). Immediate mobilization in acute vein thrombosis reduce post-thrombotic syndrome. *Int angiol*, *23*, 206-212.

. Partsch H, Blattler W. (2000). Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparina. *J Vasc Surg*, *32*, 861-869.

. Paskas A. Balogh Z, Hadadil, Inure M, Orban E, Kosa K, Brassai Z, Moresa SA. (2007). Spontaneous recanalization in deep vein thrombosis: a prospective duplex ultrasound study. *Int Angiol*, *vol 26, n1*, 53-63.

. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J et al. (1993). A comparison of molecular-weight heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N *Engl J Med*, *334*, 667-681.

. Lapidus L, Borrentzen J, Fahlen M, Thomsen HG, Hasselbom S, Larson L et al. (2002). Home treatment of deep vein thrombosis, an out patient treatment model with once daily injection of low molecular-weight heparin (tinzaparin) in 555 patients. *Oathophysiol Haemost thromb*, *32*, 59-66.

. Rodger MA, Gange-Roder C, Howley HE, Carrier M, Coyle D, Wells PS. (2003). The outpatient treatment of deep vein thrombosis delivers cost savings to patients and their families, compared to inpatients therapy. *Thromb Res*, *112*, 13-18.

. Segal JB, Bolger DT, Jenkes MW, Krishnan JA, Streiff MB, Eng J et al. (2003). Outpatient therapy with low molecular weight heparina for

the treatment venous thromboembolism: a review of efficacy, safety and costs. *Am J Med*, *115*, 298-308.

. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, de Lissovoy G. (2002). Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest*, *122*, 108-114.

. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. (2000). Clinical outcomes and costs of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with low molecular weight heparins: the vascular midi-pyrinees study. *Arch Inter Med*, *160*, 1769-1773.

. Dunn AS, Schechter C, Gotlin A, Vamovolakis D, Jacobs E, Saccks HS et al. (2001). Outpatient treatment of deep vein thrombosis in diverse inner-city patients. *Am J Med*, *110*, 458-462.

. Schwartz T, Schmith B, Holein U, Beyer J, Schroder HE, Schellong HS. (2001). Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. *B Med J*, *322*, 1212-1213.

. Zculman S, Rhedin AS, Linmarker P, Carlsson A, Larfarks G, Nicoli P et al. (1995). A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after first episode of venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial study group. *N Eng J Med*, *332*, 1661-1665.

. Levine M, Hirsh J, Gent M, Terpie AG, Weitz J, GinsbergJ et al. (1995). Optimal duration of anticoagulant therapy a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, *74*, 606-611.

. Kearon C, Hirsh J, Gent M, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR et al. (1999). A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N England J Med*, *340*, 901-907.

. Pinede L, Nimet J, Duhant P et al. (2001). Comparison of three and six months of oral anticoagulation therapy after a first episode of deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of six and twelve weeks of therapy after isolated deep vein thrombosis. *Circulation*, *103*, 2453-2460.

. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Lovac MJ, Wells P, Julian JÁ et al. (2004). Comparison of one month with three months of antico-

agulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost*, *2*, 743-749.

. Oktae GL, Ergul EG, Kiziltepe U. (2007). Occult malignancy in patients with venous thromboembolism: risk indicator and a diagnostic screening strategy. *Phlebology*, *vol 22(2)*, 75-79.

. Bura A, Cailleux N, Bienvenu B et al. (2004). Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost*, *2*, 441-444.

. Monreal M, Lensing AW, Prins MH et al. (2001). Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonar embolism. *J Thromb Haemost*, *2*, 876-881.

. Monreal M. (2005). Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, *3*, 2389-2390.

. Taki Gallanis MD and all (2014). The New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism: A New Paradigma Shift in Antithrombotic Therapy. *Current Therapeutic Reseach,* 76-83.

TRATAMENTO INVASIVO DA TVP/EP

Nuno Muralha e José Neves

O tratamento estandardizado da trombose venosa e da sua complicação *major*, a embolia pulmonar, comummente designado por doença tromboembólica, assenta numa correcta anti coagulação e no uso de suporte elástico, como já foi, previamente, tratado noutra secção desta publicação. Em alguns raros casos, todavia, temos de recorrer a outras armas terapêuticas, quer por o doente ser resistente aos anticoagulantes, quer pela urgência ditada pela situação clínica do doente, quer ainda nos casos em que a anticoagulação está contra-indicada.
Entre essas armas contam-se: os trombolíticos, os filtros cava e finalmente a trombectomia, quer cirúrgica quer por via transcutânea endovascular com cateter.

1. TROMBOLÍTICOS

Como sabemos a homeostase sanguínea resulta do equilíbrio entre os factores pro-coagulantes e os factores fibrinolíticos. Quando o fiel deste equilíbrio tende para a pro-coagulação gera-se, no interior das veias, um coágulo. A abordagem ao tratamento deste coágulo pode ser feita com recurso aos agentes anticoagulantes ou aos agentes fibrinolíticos. Assim, enquanto o tratamento com os anticoagulantes tende a impedir a progressão da extensão do trombo para agilizar a lise fisiológica do trombo formado, o tratamento fibrinolítico age como um reforço directo da lise fisiológica, que vai actuar directamente no trombo para facilitar a sua destruição.
Do ponto de vista teórico o uso dos agentes trombolíticos é atraente, porque a sua acção directa sobre o trombo levaria a uma mais acelerada destruição deste, aliviando mais rapidamente os sintomas clínicos, preservando as válvulas e, deste modo, preveniria o SPT.
Na década de 70 o uso dos fibrinolíticos motivou grande entusiasmo, porém os eventos hemorrágicos fatais, relativamente frequentes, para além da demonstração de que o seu uso não trazia qualquer benefício extra ao tratamento clássico, nomeadamente na prevenção da síndrome pós-trombótico, veio frenar este entusiasmo e relegá-lo para casos selectivos e realizados em unidades especializadas, dados os cuidados de vigilância e controlo que estes doentes precisam.
Assim, a indicação para o uso de trombolíticos na trombose venosa é reservada às situações de phlegmasia cerulea dolens em doentes jovens, correctamente anticoagulados e sem contra-indicações para trombólise, em que o risco de gangrena do membro é iminente.
Existem alguns ensaios clínicos que indiciam benefícios na utilização da trombólise dirigida por cateter associada à fragmentação mecânica do trombo nas tromboses iliofemorais extensas, no entanto não existem evidências que suportem haver benefícios

a longo prazo, no que concerne à prevenção da recorrência da TVP e da síndrome pós-trombótica, comparativamente ao tratamento com anticoagulação.
Ao contrário da TVP, na embolia pulmonar existem algumas evidências de uma diminuição da mortalidade e da recorrência de EP com a administração de trombolíticos.
Têm indicação para terapêutica trombolítica os doentes com confirmação imagiológica de embolia pulmonar, os doentes que não tenham contra-indicação e que apresentem pelo menos um dos seguintes achados:

- Hipotensão arterial;
- Hipoxemia grave;
- Embolia de um grande território;
- Disfunção grave do ventrículo direito.

São **contra-indicações absolutas** para o tratamento com trombolíticos:

- Acidente vascular isquémico nos últimos três meses;
- Neoplasia intracraniana;
- Traumatismo craniano recente com fractura ou contusão cerebral;
- Cirurgia recente ao cérebro ou medula;
- Hemorragia activa;
- Hemorragia gastro-intestinal nos últimos seis meses;
- Diátese hemorrágica.

Como **contra-indicações relativas** consideram-se as seguintes situações:

- Diátese hemorrágica não grave;
- Tratamento anti-coagulante;
- Hipertensão não controlada (sistólica > 180 e diastólica > 110);
- Cirurgia nos dez (10) dias anteriores ao tratamento;
- Hemorragia recente (não intracraniana);
- Procedimentos invasivos recentes;
- Reanimação cardio-respiratória traumática;
- Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm3;
- Retinopatia diabética;
- Gravidez;
- Idade > a 75 anos;
- Sexo feminino;
- Raça negra;
- Peso > a 60 Kg.

Entre os agentes trombolíticos comercializados contam-se: Estreptoquinase, Alteplase, Reteplase e Tenecteplase.

A estreptoquinase, por via sistémica, é o único trombolítico que está aprovado, pela

FDA, no tratamento da trombose venosa. A dose indicada para este efeito é de 250.000 U iv em bolus durante 30 minutos, seguido de uma perfusão continua de 100.000 U/h durante 24-72 horas.
No tratamento da embolia pulmonar as opções são mais alargadas, porém a preferência vai para a Reteplase e Tenecteplase por terem uma maior rapidez de actuação, menor risco hemorrágico e maior comodidade de posológica.
O Reteplase é adiministrado em dois bólus de 10 UI iv com intervalo de 30 minutos.
O Tenecteplase é administrado em bólus iv de 0,5 mg/kg, num máximo de 50 mg.
Os trombolíticos podem também ser administrados por cateter percutâneo directamente no interior do trombo, permitindo uma maior eficácia e rapidez de acção, usando menor quantidade de trombolítico, que estaria, assim, associado a um menor risco de complicações hemorrágicas, do que o seu uso por via sistémica. Esta técnica, porém, tem maior risco de hemoragia no local da punção e requer o recurso a equipamento específico que não está disponível na maioria dos nossos hospitais, para além de requerer experiência em procedimentos em radiologia de intervenção.

2. PROTECÇÃO MECÂNICA / FILTROS NA VEIA CAVA INFERIOR

A incidência de trombose venosa recorrente e embolismo pulmonar é difícil de determinar e persiste muito para além do período de internamento.
A grande maioria dos doentes é adequadamente tratada só com com o recurso à anti-coagulação. Em alguns casos, porém, é necessário associar uma protecção mecânica, um filtro na veia cava inferior que deve ser colocado acima da cabeça do trombo, impedindo a migração de fragmentos do mesmo para a árvore pulmonar.
Os filtros na veia cava não eliminam totalmente o risco de embolia pulmonar, mas impedem a ocorrência de episódios graves, fatais, de embolia.
Estes filtros são colocados pela técnica Seldinger por via percutânea, quer pela veia femoral quer pela veia jugular interna direita sob anestesia local.

Indicações para a colocação de filtros na veia cava inferior:

- Doentes com contra-indicação para a anti-coagulação;
- Doentes que, apesar de uma correcta anti-coagulação, têm episódios recorrentes de embolia pulmonar;
- Doentes com trombose venosa recente e que necessitam parar a anti-coagulação por alguns dias, por exemplo para cirurgia urgente.

O uso de filtros temporários em situações de alto risco de tromboembolismo, sobretudo antes de cirurgias por neoplasia, nomeadamente pélvicas e renais, é recomendado por alguns autores, porém não existem evidências que suportem tal indicação.
A colocação de filtros não é isenta de riscos. A perfuração da veia pode acontecer

como complicação imediata do procedimento, a migração do filtro e a trombose da veia cava são outras das complicações possíveis.

3. TROMBECTOMIA CIRÚRGICA

A primeira descrição da trombectomia da veia femoral data de 1937 e foi realizada por Läwen com o intuito de restabelecer de imediato o fluxo venoso, preservando as válvulas e prevenindo assim a ocorrência de posterior síndrome pós-trombótico.
O entusiasmo dos bons resultados obtidos a curto prazo por diversos autores, logo viria a ser frenado pelos resultados a longo prazo, pois a retrombose e a incompetência valvular eram uma constante.
A trombectomia tem de ser realizada sob anestesia geral e com pressão expiratória positiva para prevenir a embolização pulmonar. O doente deve ser posicionado com elevação do plano da cabeça.
A veia femoral é abordada na prega inguinal por uma incisão arciforme de concavidade mediana e, uma vez isolada a veia e referenciada com dois nastros vasculares, faz-se uma venotomia longitudinal entre estes.
Procede-se então à trombectomia proximal com cateter Fogarthy. De seguida, o trombo distal é removido mecanicamente por espressão do membro inferior com ligaduras elásticas e/ou por compressão manual.
No fim é recomendável associar a construção de uma fístula arterio-venosa para prevenir a retrombose.

Actualmente, as **indicações para trombectomia cirúrgica** são:

- Doentes com *phlegmasia cerulea dolens* (trombose ileofemoral) que não cede ao tratamento agressivo com heparina e elevação dos membros, tenham bom estado geral, espectativa de vida superior a um ano e que apresentem contra-indicações para trombólise por cateter;
- Doentes com gangrena venosa.

São **contra-indicação** para a trombectomia cirúrgica:

- Tempo de evolução superior a dez (10) dias;
- Presença de sinais de insuficiência venosa crónica;
- História prévia de TVP no mesmo membro.

4. TROMBECTOMIA MECÂNICA PERCUTÂNEA

A trombectomia mecânica percutânea está presentemente a ser utilizada para dissolver, fragmentar e aspirar os trombos e êmbolos em doentes com trombose aguda maciça ileofemoral e embolia pulmonar. Os resultados a longo prazo desta técnica sobre a parede da veia e as válvulas não são conhecidos, por isso são necessários estudos

randomizados para estabelecer o seu papel no tratamento da TVP e sua complicação *major*, a EP.

São **indicações para trombectomia mecânica percutânea**:

- Trombose venosa ileofemoral extensa com envolvimento da cava em doentes jovens sem comorbilidades e com longa esperança de vida;
- Doentes com *phlegmasia cerulea dolens* que não cede ao tratamento agressivo com heparina e elevação dos membros e que apresentem contra-indicações para trombólise por cateter.
- Doentes com gangrena venosa.

Bibliografia

. Haimovic H. (1996). *Vascular surgery – Principles and Techniques*. New York: Appleton-Century-Crofts.
. Greenfield LJ *et al.* (1997). *Essentials of Surgery – Scientifics principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
. Souba WW *et al.* (2005). *ACS surgery: principles and practice*. Mac- Graw Hill Medical.
. Liapsis CD *et al.* (2007). *European Manual of Medicine – Vascular Surgery*. Berlin: Springer.
. Nicolaides AN *et al.* (2007). Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*, *32*, 111-259.
. Emmerich J *et al.* (2006). Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, *96(3)*, 251-257.
. Cotroneo AR *et al.* (1996). Venous interruption as prophylaxis of pulmonary embolism: vena cava filters. *Rays*, *21(3)*, 461-480.
. Hann CL, Streiff MB. (2005). The role of vena cava filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev*, *19(4)*, 179-202. Review.
. Rutherford RB. (2005). Prophylactic indications for vena cava filters: critical appraisal. *Semin Vasc Surg*, *18(3)*, 158-165. Review.
. http:chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/e419S.full.html
. www.medigraphic.org.mx (2011). *Cirujano General*, *33 supl1*.

TERAPÊUTICA COMPRESSIVA NA TROMBOSE VENOSA DOS MEMBROS

Pratas Balhau

1. INTRODUÇÃO

O tratamento compressivo é imprescindível no tratamento da trombose venosa superficial (TVS) e da trombose venosa profunda (TVP). Para o seu êxito é necessária uma prescrição correcta, que exige conhecimento dos produtos e das suas indicações, e tempo para educar e informar o doente sobre este tratamento.
Esta terapêutica reduz a dor, o edema, favorece a mobilização precoce, permite o regresso mais rápido à actividade profissional, melhora a qualidade de vida e reduz os custos finais do tratamento.

2. DEFINIÇÃO

Contenção é o efeito produzido sobre o membro por uma prótese compressiva que actua de forma passiva. Por exemplo, uma ligadura não elástica que se opõe ao aumento de volume do músculo quando este faz esforço. Em repouso, esta ligadura exerce uma pressão débil ou quase nula, mas durante o esforço ela opõe-se ao aumento de volume das massas musculares, aumentando a força de pressão (Fig.1).
Compressão é o acto de aplicar uma tensão sobre o membro e exercer sobre este uma pressão que se vá transmitir aos tecidos subjacentes, utilizando uma prótese elástica. No esforço o efeito da compressão aumenta pela contracção das massas musculares, mas em repouso mantêm-se a compressão.

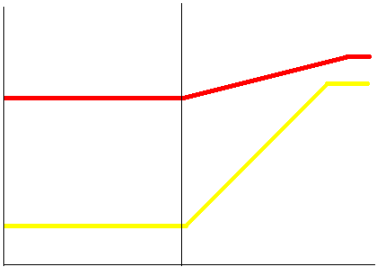


Fig. 1 - Variação de pressão exercida pela compressão/contenção em repouso e no esforço.

3. MECANISMOS DE ACÇÃO

Em 1983, G. Bassi e R. Stemmer apresentaram globalmente os quatro efeitos principais da compressão sobre as veias, na sequência de vários trabalhos de outros autores sobre

esse assunto:

- redução do calibre das veias superficiais, profundas e sobretudo musculares;
- restabelecimento da função valvular com redução ou supressão do refluxo patológico;
- aceleração da velocidade da corrente venosa;
- diminuição do volume sanguíneo do membro, com diminuição do volume do segmento venoso do mesmo.

Estudos clínicos posteriores mostraram que o uso de compressão elástica nos doentes com patologia venosa consegue:

- melhoria do edema;
- aumento do volume venoso expelido;
- aumento da velocidade circulatória;
- melhoria da drenagem veno-linfática;
- diminuição da pressão venosa ambulatória;
- suporte elástico das paredes doentes das veias varicosas;
- melhoria da actividade fíbrinolítica.

Os efeitos benéficos da contenção ou compressão sobre todo o sistema venoso, superficial, profundo e veias comunicantes, resultam de a mesma fazer diminuir a capacidade em volume do sistema venoso, o refluxo e a pressão no sistema venoso superficial, aumentar a pressão intersticial e reduzir o edema.

Esta acção benéfica sobre diferentes parâmetros hemodinâmicos é acompanhada por diminuição dos sintomas: dor, parestesias, claudicação, sensação de peso e mal-estar dos membros.

Com a compressão podem-se fazer colapsar parcial ou totalmente as veias superficiais e profundas. Assim, um membro sob compressão tem a sua capacidade venosa notavelmente reduzida, acumulando-se menos volume de sangue nos membros, em ortostatismo. Ao mesmo tempo, diminuindo o calibre dos vasos venosos, a velocidade do sangue dentro deles aumenta, reduzindo-se, pois, a estase.

A eliminação da estase melhora a situação metabólica local, suprimindo o edema e a sensação dolorosa, de prisão ou de peso do membro.

A compressão, aumentando a pressão no território subcutâneo, mas também no espaço subaponevrótico, com picos na deambulação, aumenta a eficiência da bomba dos gémeos, opondo-se ao refluxo venoso e empurrando o sangue no sentido do coração a cada passo dado. E pode conseguir-se mesmo, segundo alguns, pela redução do lúmen das veias e consequente aproximação das cúspides das válvulas venosas, alguma recuperação da função valvular perdida.

Esse estreitamento das veias devido ao aperto externo pronunciado comprime os trombos. Na TVP isto significa protecção contra uma embolia pulmonar. Especialmente importante é o estreitamento das veias femorais, já que delas partem a maioria das embolias fulminantes; a redução de 1/3 a 1/5 do seu lúmen é suficiente para a

prevenção da embolia, como já foi muitas vezes demonstrado por flebografias. A experiência demonstrou que quatro a seis horas são suficientes para iniciar a fixação e organização do trombo. Com a compressão acelera-se a degradação do trombo.
Ao aumentar a pressão por movimentos, deambulação, tosse ou esforço (manobra de Valsalva), o lúmen das veias profundas dilata-se. Sem compressão, um trombo pode libertar-se com facilidade. Com a compressão, ao aumentar a pressão venosa as veias dilatam-se apenas até à amplitude que tinham originalmente em decúbito sem compressão.
Existe por vezes o medo de que a compressão das veias trombosadas origine, ou facilite, o desprendimento de trombos. A prática de exames venosos com ecodoppler tem vindo a demonstrar que este medo não é fundamentado. De facto, um dos critérios essenciais para diagnóstico ecodoppler de uma trombose venosa é a veia, com trombos no seu interior, não se deixar comprimir, ao contrário de uma veia sem trombos, que é facilmente colapsada. Para estabelecer esta incompressibilidade, a veia é comprimida com a sonda ecográfica e esta compressão não ocasiona a libertação de trombos.
Há quem tema que a compressão das veias superficiais possa impedir a circulação sanguínea de retorno quando as veias profundas estão trombosadas. A prática tem demonstrado que, em geral, tal não acontece. Com o aumento da variação de pressão venosa produzida pela bomba músculo-aponevrótica, nesse caso músculo-aponevrótico-cutânea, ou "músculo-aponevrótico-compressiva", abrem-se muitas colaterais e favorece-se, na realidade, a circulação venosa. Mas há que reconhecer que existem na realidade casos, muito pouco frequentes, de TVP particularmente extensa e maciça, em que a compressão venosa superficial muito marcada pode agravar a dificuldade de drenagem venosa do membro.

4. TERAPÊUTICA

Para o tratamento da TVS e TVP há dois tipos de terapêutica compressiva: ligaduras e meias elásticas para os membros inferiores ou mangas elásticas para os membros superiores.
As ligaduras têm mais ou menos elasticidade e mais ou menos distensibilidade segundo a sua textura e o material de que são feitas. As ligaduras menos elásticas fornecem alta pressão durante o trabalho muscular, pequena pressão na face de relaxamento e promovem o retorno venoso. Segundo Murphy e cols., as ligaduras mais elásticas fornecem uma maior compressão do que as menos elásticas quando o doente está deitado, enquanto que quando sentado ou a caminhar o efeito é semelhante. A grande vantagem da ligadura é que se pode adaptar ao volume do membro, eventualmente variável de dia para dia e mesmo durante o dia, e se pode fazer variar também o grau da compressão fornecida. As ligaduras mais elásticas mantêm-se mais estáveis na perna depois de aplicadas convenientemente.

As meias ou as mangas elásticas têm muita elasticidade e distensibilidade, produzem pequena pressão durante o trabalho muscular, mas mantêm pressão na fase de relaxamento, limitando o refluxo. Poderemos dizer, globalmente, que as ligaduras favorecem principalmente o retorno venoso nas veias profundas e a principal acção das meias e das mangas é impedir o refluxo do sistema venoso profundo para o superficial.
Mas é claro que a eficácia da contenção/compressão depende fundamentalmente da adesão do doente. Uma vez ela conseguida, a ligadura ou meia prescrita deve ser apropriada, ter a compressão adequada e o comprimento necessário.
É muito importante salientar o valor da deambulação ou outros movimentos associados à contenção. Só a contenção, sem deambulação ou outros movimentos, corresponderá na verdade a metade da terapêutica. Assim, a deambulação ou outros movimentos, pela contracção e relaxamento sucessivos dos músculos da perna, faz funcionar a bomba aspirante/premente venosa, ou "coração periférico da perna", cuja acção é reforçada pela contenção. Se não houver deambulação, se não houver movimentos de flexão e extensão da articulação do tornozelo, essa bomba não funciona e o efeito da contenção fica então reduzido.

4.1. Ligaduras

Actualmente, com a evolução da tecnologia, há a possibilidade de usar ligaduras perfeitamente elásticas ou não elásticas, amovíveis ou não, impregnadas ou não de medicamentos, adesivas ou não adesivas, com várias larguras e comprimentos.
As ligaduras, qualquer que seja o seu tipo, têm indicações específicas e são utilizadas temporariamente na resolução de situações agudas ou de duração limitada no tempo, como no caso da TVP.
A colocação de uma ligadura deve obedecer a uma técnica perfeitamente correcta, só possível para pessoal treinado, já que a ligadura incorrectamente aplicada, não só não tem o efeito terapêutico compressivo desejado (se muito fraca), como pode provocar complicações (se muito apertada ou errada ou irregularmente apertada).
A aplicação deve efectuar-se com o membro elevado. Por exemplo no membro inferior a pressão deve ser decrescente: máxima no pé e tornozelo, para ir diminuindo até ao joelho, havendo o cuidado de distribuir uniformemente a pressão a fim de não provocar lesões traumáticas na pele. Se a ligadura estiver demasiado apertada, além de restringir a mobilidade pode dificultar ou obstruir a circulação sanguínea, originando dores ao doente.
Por exemplo no membro inferior inicia-se a aplicação da ligadura elástica dando-se duas voltas em redor do pé junto à base dos dedos; depois faz-se um primeiro "oito" à volta do tornozelo, usando uma tensão moderada e constante; a seguir a umas três voltas completas no calcanhar e planta do pé, realiza-se finalmente um segundo "oito", acima do tornozelo, que precede o enrolamento ou "cruzamento alternado" até ao joelho. Deve envolver-se todo o membro, desde a base dos dedos até logo abaixo do joe-

lho, utilizando uma ou duas ligaduras, consoante o tamanho delas e o comprimento e volume da perna. Cada volta deverá sobrepor-se em metade à volta anterior, permitindo assim um melhor efeito compressivo e uma maior estabilidade da ligadura durante os movimentos (Fig. 2, 3 e 4).

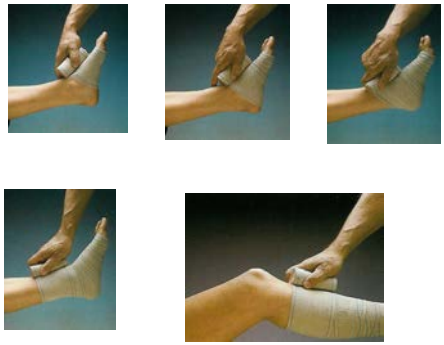


Fig. 2 - Colocação de ligadura elástica no pé, tornozelo e perna.

Fig. 3 - Colocação de ligadura elástica no joelho

Fig. 4 - Colocação de ligadura elástica na coxa.

Após o diagnóstico de trombose a compressão deve ser iniciada imediatamente. Uma pressão mínima de 30 mmHg a nível do tornozelo é suficiente para reduzir a dor e o edema (se o edema é inferior a 3 cm de diâmetro, comparado com o contra-lateral). Quando o edema é superior a 3 cm a ligadura não elástica é preferível.
Na fase aguda da trombose deve controlar-se várias vezes ao dia a pressão da contenção, restabelecendo, mediante o seu reforço, o grau de compressão perdido pela diminuição da estase e do edema. O estreitamento intenso e uniforme das veias profundas pela contenção dá lugar a um aumento da velocidade do fluxo venoso ao andar, muito maior do que o que produz em veias sãs o caminhar sem contenção. Esta corrente venosa rápida constitui a profilaxia mais segura para a não extensão da trombose.
Existem contra-indicações à utilização da terapêutica compressiva na TVP: na *phlegmasia cerulea dolens* e quando a compressão possa agravar uma arteriopatia subjacente.

4.2. Meias e mangas elásticas

As meias e mangas elásticas que actualmente se fabricam atingem já uma grande perfeição, por permitirem uma compressão decrescente, constante de baixo para cima e terem uma durabilidade muito aceitável, mantendo, as de boa qualidade, o grau de compressão durante seis meses de uso diário.
Há vantagens no seu uso:

- pode ser aplicada pelo próprio doente, o que já não acontece com as ligaduras;
- a pressão é regular, constante e independente da iniciativa do doente, contrariamente às ligaduras;
- desaparecem os riscos de lesão da pele, que podem existir pela compressão intempestiva com ligaduras aplicadas por pessoas não treinadas para tal.

Contudo, para ser eficaz, a meia ou a manga elástica deve:

- apresentar uma contenção suficiente e decrescente;
- ser arejada;
- não provocar prurido no membro;
- estar bem receitada, quanto ao seu tipo, tamanho e força compressiva;
- ser trocada por uma nova mais ou menos todos os seis meses;
- ser colocada logo pela manhã.

As contra-indicações das meias ou mangas elásticas são:

- edemas irredutíveis de causa não circulatória;
- hipodermites em estado agudo;
- insuficiência arterial (isquemia dos membros);
- eczemas exsudativos ou sangrantes;
- infecções da pele;
- grandes úlceras venosas, infectadas e dolorosas.

O doente deverá consultar novamente o seu médico se sentir, passado alguns dias, que a compressão da meia ou da manga não está adequada, quer por excesso (demasiado apertada), quer por defeito (demasiado solta).
Há vários fabricantes de meias e de mangas elásticas de compressão decrescente, mas todos eles produzem meias e mangas elásticas que respeitam, em valor aproximado, as quatro classes de compressão universalmente aceites pelos angiologistas, propostas pelo Comité Europeu de Estandardização:

- Classe I (compressão baixa) - 15 a 21 mmHg
- Classe II (compressão média) - 23 a 32 mmHg
- Classe III (compressão forte) - 34 a 46 mmHg
- Classe IV (compressão extra forte) - > 49 mmHg

Estas classes de compressão têm indicações terapêuticas diferentes, porque têm um efeito diverso sobre o sistema venoso (Tabela 1).

	Superficial	**Profundo**
Classe I	Débil	Nenhum
Classe II	Médio	Mínimo
Classe III	Forte	Médio
Classe IV	Extra forte	Forte

Tabela 1 – Efeitos das classes de compressão sobre os sistemas venosos superficial e profundo.

As meias e de mangas elásticas da classe de compressão II e III são as que têm indicação no tratamento das TVP, de acordo com a extensão e gravidade.
Para se conseguirem tabelas de meias e de mangas elásticas, foi criada uma "linguagem" aceite por todos os interessados, angiologistas, cirurgiões vasculares e fabricantes de meias.

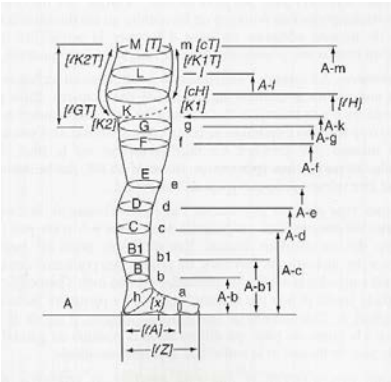


Fig. 5 - "Standard Hohenstein". Referências para medidas de meias.

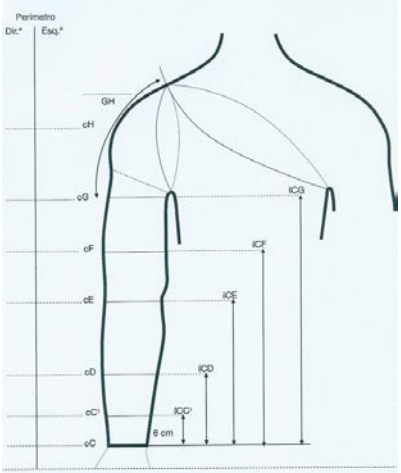


Fig. 6 - Esquema para manga de contenção elástica por medida. As mangas possuem três sistemas de fixação distintos: com um cinto de suspensão; com rebordo superior em silicone ou presa à alça do *soutien*, nos graus de compressão I, II e III.

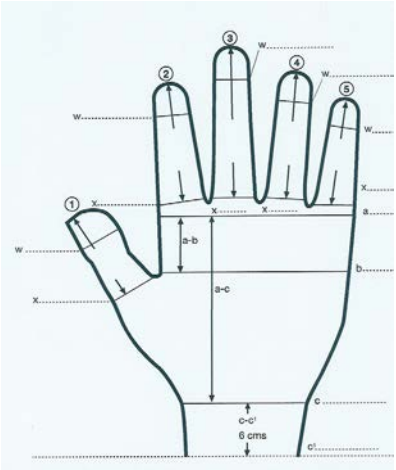


Fig. 7 - Esquema para luvas de contenção elástica por medida. As luvas fabricam-se sem dedos mas com polegar, com meios dedos ou dedos inteiros nos graus de compressão I e II Devem utilizar-se separadas da manga (duas peças distintas).

Assim dividiu-se o membro por linhas imaginárias que pudessem dar, de uma forma simples, uma ideia correcta das dimensões do membro (Fig. 5, 6 e 7). Na Fig. 5, por exemplo:

. b - é a circunferência mais estreita da perna acima do tornozelo;
. c - é a circunferência mais larga da barriga da perna;
. d - é a circunferência mais estreita abaixo do joelho;
. e - é a circunferência a meio do joelho;
. f - é a circunferência da coxa medida a meia altura.

Deste modo é possível ter perímetros e comprimentos em centímetros.

Também foram estabelecidos os tipos de meia com base nestas linhas. Na Fig. 8 temos alguns exemplos.

Fig. 8 - Tipos de meias para o membro inferior

Para escolher a meia certa em cada caso, basta medir com uma fita métrica de costura o perímetro (b, c e f) e a altura (A-D e A-G) em centímetros, segundo essas linhas. Essas medidas devem ser tomadas aos dois membros inferiores ao membro doente e ao membro saudável, o mais cedo possível no dia após o repouso nocturno, ou depois de um período de repouso em decúbito com os membros inferiores elevados, a fim de se lhes reduzir o volume ao que eles possuem no momento do levantar matinal do leito.
A prescrição da meia para o membro com TVP deve basear-se nas médias das medidas dos membros saudável e doente.
Nas TVP abaixo do joelho basta usar meia do tipo A-D, se a trombose é mais proximal terá de usar meia do tipo A-G.
Para prescrever a manga correcta para o doente basta medir em centímetros o perímetro do punho (cC), o perímetro do cotovelo (cE) e o perímetro do braço junto à axila (cG). Deve-se medir o comprimento do membro superior do punho até à prega do cotovelo (CE) e do punho até à axila (CG) (Fig. 9 e 10).

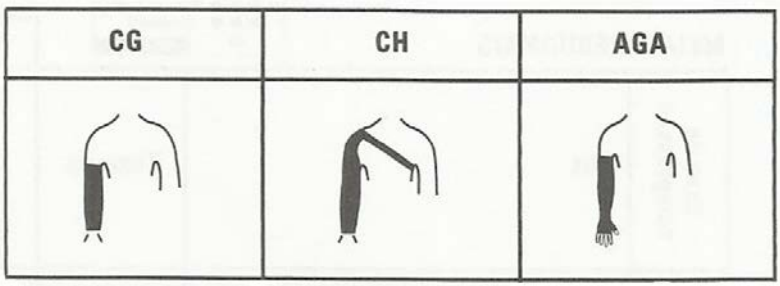
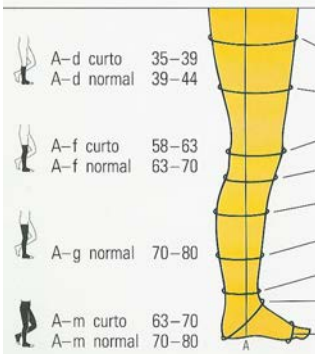


Fig. 9 - Tipos de mangas de compressão para o membro superior com elasticidade transversal e longitudinal, com três graus de compressão.

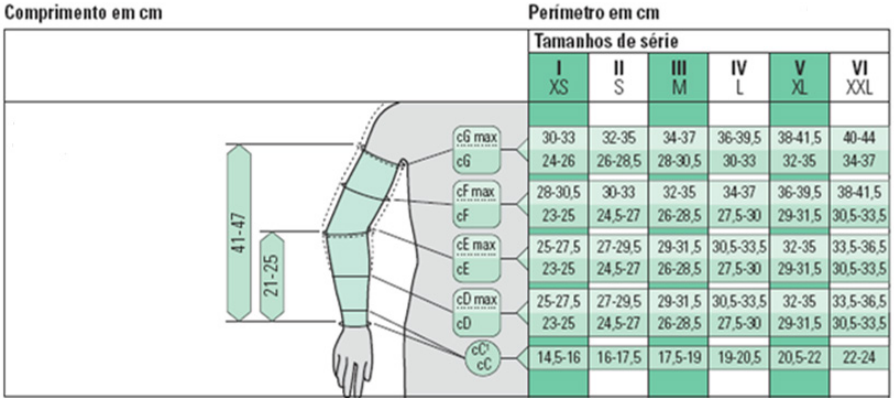
Fig. 10 - Tipos de luvas de compressão com elasticidade transversal e longitudinal, com dois graus de compressão devem ser usados como complemento da manga. As luvas são mais usadas nos linfedemas.

Quando não há meia ou manga que sirva ao doente, poder-se-á mandar fazer uma meia ou manga por medida.
A duração do uso da terapêutica compressiva tem a ver com a gravidade, a localização, a extensão da TVP e a síndrome pós-trombótico que se possa vir ou não a desenvolver. Alguns autores dizem que se deve usar durante três meses para a trombose profunda da perna e até um ano para a trombose ílio-femoral. Outros autores preferem fazer o controlo do uso da meia com o ecodoppler. Mas muitos concordam com o uso da meia enquanto persistirem as queixas de edema, dor, parestesias, sensação de peso e mal-estar e lesões tróficas.
Todas as marcas de meias ou mangas médicas têm tabelas (Tabelas 2 e 3) pelas quais o médico pode escolher, de comum acordo com o seu doente, a meia ou manga que este vai usar, consoante o seu comprimento, tamanho e classe de compressão.



Medidas em cm		Tamanhos de série					
		x-small I	small II	medium III	large IV	x-large V	xx-large VI
	g	40 – 57,5	44 – 62,5	48 – 67	52 – 72	56 – 78	60 – 84
	f	38 – 53	41 – 58	44 – 63	47 – 68	50 – 72	53 – 76
	e	29 – 34	31 – 37	34 – 40	37 – 43	40 – 46	43 – 49
	d	26 – 31	28 – 34	31 – 37	34 – 40	37 – 43	40 – 46
	c	27 – 34,5	30 – 37,5	33 – 40,5	36 – 43,5	39 – 46,5	42 – 49,5
	b'	22 – 26,5	24 – 29	26,5 – 31,5	29 – 34	31,5 – 36,5	34 – 39
	b	17,5 – 19,5	19,5 – 21,5	21,5 – 23,5	23,5 – 25,5	25,5 – 27,5	27,5 – 29,5
	h	26 – 30	29 – 32	31 – 34	33 – 36	35 – 38	37 – 40
	a	17 – 21,5	19 – 23,5	21 – 25,5	23 – 27,5	25 – 30,5	27 – 33,5

Tabela 2 - Exemplo de tabela de meias elásticas médicas



Tamanhos de série	I XS	II S	III M	IV L	V XL	VI XXL
cG max	30-33	32-35	34-37	36-39,5	38-41,5	40-44
cG	24-26	26-28,5	28-30,5	30-33	32-35	34-37
cF max	28-30,5	30-33	32-35	34-37	36-39,5	38-41,5
cF	23-25	24,5-27	26-28,5	27,5-30	29-31,5	30,5-33,5
cE max	25-27,5	27-29,5	29-31,5	30,5-33,5	32-35	33,5-36,5
cE	23-25	24,5-27	26-28,5	27,5-30	29-31,5	30,5-33,5
cD max	25-27,5	27-29,5	29-31,5	30,5-33,5	32-35	33,5-36,5
cD	23-25	24,5-27	26-28,5	27,5-30	29-31,5	30,5-33,5
cC' cC	14,5-16	16-17,5	17,5-19	19-20,5	20,5-22	22-24

Tabela 3 - Exemplo de tabela de mangas elásticas médicas.

Compete ao médico tirar as medidas para a meia ou manga elástica, para além de escolher o tipo e a qualidade da mesma. É ele que conhece o quadro clínico, por isso é ele que pode avaliar da necessidade do doente em termos de grau de compressão e de extensão do membro a ser comprimida. Não se deve deixar esta missão aos vendedores ou fabricantes, nem tão pouco aos doentes. Caso contrário, a tentação do doente é grande e acaba por comprar, por razões estéticas ou económicas, meias débeis ou demasiado fortes, ou então de tamanhos inadequados, que podem não corresponder às necessidades da sua trombose.
Finalmente, é conveniente que o médico se mantenha informado sobre as características das meias e mangas existentes à venda, suas eventuais modificações funcionais, qualitativas, estéticas e de preço.

Bibliografia

. Biswas S, Clark A, Shields DA. (2007). Randomized clinical trial of the duration of compression therapy after varicose vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg. 33(5)*, 631-637.
. Brizio EO, Stemmer R, De Simone J, Savia C. (1994). Effets hémodynamiques des bas médicaux de compression sur le retour veineux. *Phlébologie*, *47*, 12-17.
. Benigni JP, Uhl JF, Cornu-Thénard A, Blin E. (2007). Bandages de compression, Influence des techniques de pose sur leur efficacité et leur tolérance. *Phlébologie*, *60, nº1*, 85-92.
. European Committee for Standardization (CEN). (2001). *Non active medical devices*. Working Group 2 ENV 12718: European Pre-standard "Medical Compression Hosiery". CEN TC 205. Brussels: CEN.

. Cornu-Thénard A, Benigni JP, Uhl JF, Le Floch E, Pastel P, Mayou-Mogo P, Parpex P, Gardon-Mollard G. (2006). Recommandations de la Société Française de Phlébologie sur l'utilisation quotidienne de la thérapeutique compressive. *Phlébologie*, *59, nº3*, 237-244.
. Fischer H F, Haid H. (1984). *Tratamento Conservador de las Flebopatias. In* Enfermedades de las Venas. Barcelona: Ed. Salvat.
. Guex JJ. (1994). Le comprimé et la compression ou la compliance des patients. *Phlébologie*, *47*, 23-27.
. Junbeck C, Thulin I, Darenheim C, Norgren L. (1997). Graduated compression treatment in patients with chronic venous insufficiency: a study comparing low and medium grade compression stockings. *Phlebology*, *12*, 142-145.
. Lance G. (1996). *Manuel Pratique de Contention / Compression*. Paris: D et D Medical.
. Lugli M, Cogo A, Guerzoni S, Petti A, Maleti O. Effects of eccentric compression by a crossed-tape technique after endovenous laser ablation of the great saphenous vein: a randomized study. *Phlebology*, *24(4)*, 151-156.
. Mollard CG, Ramelet AA. (1999). *La Contention Médicale*. Paris: Masson.
. Mollard JM. (1995). La contention/compression dans la maladie post thrombotique. *Phlébologie*, *48*, 79-81.
. Mollard JM. (1992). *Traitement compressif en phlébologie*. (pp. 69-75). Paris: John Libbey Eurotext.
. Mollard JM, Lance G. (2005). Contention/Compression élastique. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Angiologie*, *19*, 3640-3645.
. Mosti G, Mattaliano V, Arleo S, Partsch H. (2009). Thigh compression after great saphenous surgery is more effective with high pressure. *Int* Angiol, *28(4)*, 274-280.
. Rabe E, Partsch H, Jünger M *et al.* (2008). Guidelines for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *35*, 494-500.
. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. (2000). *Traitement compressif des membres*. Paris: Editions Phlébologiques Françaises.
. Partsch H. (2003). Evidence based compression therapy. *Vasa*, *Suppl 63*, 1-39.
. Partsch B, Partsch H. (2005). Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg*, *42*, 734-738.
. Partsch H. (2008). Le rôle de la compression dans la prévention du syndrome post-thrombotique après thrombose veineuse aigue: revue de la littérature. Phlebologie, *61, 2,161-167.*
. Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P *et al.* (2008). Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease - a consensus. *Int Angiol*, *27*, 193-219.
. Partsch H, Mosti G, Mosti F. (2010). Narrowing of leg veins under compression demonstrated by magnetic resonance imaging (MRI). *Int Angiol*, *29(5)*, 408-410.
. Partsch H, Mosti G, Uhl JF. (2012). Unexpected venous diameter reduction by com-

pression stocking of deep, but not of superficial veins. *Veins and Lymphatics*, *1:e3*, 7-9. *http://www.researchgate.net/publication/268292213_Unexpected_venous_diameter_reduction_by_compression_stocking_of_deep_but_not_of_superficial_veins*.
. Rastel D. (2012). Bas médicaux de compression et recommandation de la HAS dans la thrombose veineuse profonde. *Phlébologie*, *65,1*, 32-*36*.
. Stout N, Partsch H, Szolnoky G *et al*. (2012). Chronic edema of the lower extremities: international consensus recommendations for compression therapy clinical research trials. *Int Angiol*, *31*, 316-329.
. Stemmer R. (1992). Bases Théoriques et Pratiques de la Compression. *J Mal Vasc*, *17(4)*, 329-332.
. Thiney G, Becker F, Ouchene A. (2007). Observance et compression veineuse élastique. *Phlébologie*, *60, nº 3*, 293-302.
. Vin F. (2003). Conférence Internationale de Consensus sur la Compression. *Phlébologie*, *56, nº 4*, 315-367.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO E CANCRO

Carlos Costa Almeida

O tromboembolismo venoso (TEV), nas suas vertentes de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolia pulmonar (TEP), é uma patologia muito frequente e para a qual contribuem uma série de factores de risco já há muito conhecidos, elencados pela primeira vez por Virchow, em 1856: hipercoagulabilidade, estase circulatória, lesões endoteliais. A estes vieram mais recentemente juntar-se reacções inflamatórias, sejam locais sejam de carácter sistémico. Todos estes factores, na sua totalidade ou em combinações diversas, podem surgir num número enorme de situações, nas quais se desencadeia um processo trombótico venoso e eventualmente a embolização pulmonar dum coágulo.

Conhecido muito já do processo fisiopatológico da trombose venosa e das condições que a ela conduzem, é possível frequentemente prever a sua ocorrência e por isso procurar preveni-la. No meio de um grande número de causas, essa propensão para o TEV decorre também de muitas outras patologias, delas se tornando, não poucas vezes, uma complicação que pode ser fatal ou invalidante num futuro próximo.

Uma das situações patológicas relacionadas com a trombose venosa é o cancro. O primeiro a afirmá-lo foi o cirurgião francês Armand Trousseau, em 1865, atribuindo a ocorrência de tromboses venosas superficiais de repetição (tromboflebite migratória), sem serem varicoflebites, ao cancro do estômago. Depois ampliou-se esse relacionamento a outros cancros viscerais, sobretudo o adenocarcinoma do pâncreas e do cólon e recto, sendo conhecido como síndrome de Trousseau.

O TEV "idiopático" pode, na realidade, ser considerado um marcador de cancro, dada a sua relação conhecida com doenças oncológicas, destacando-se nessa relação, para além das leucemias, alguns tipos de tumor maligno sólido visceral, como os adenocarcinomas do estômago, pâncreas, cólon e recto, esófago, pulmão, bexiga e ovário. Num doente com uma TVP idiopática há cerca de 10% de risco de lhe vir a ser diagnosticado um tumor maligno nos dois anos seguintes, em especial um dos atrás referidos. Por outro lado, num doente com um desses tumores a possibilidade de desenvolver um episódio trombótico venoso está aumentada, e mais ainda durante o seu tratamento, seja cirúrgico ou médico (quimioterapia).

É importante, neste ponto, recordar que cerca de 50% das tromboses venosas profundas podem passar despercebidas. Por isso no acompanhamento dum doente oncológico, tendo presente aquela possibilidade aumentada, há que ter um grande índice de suspeição para a sua ocorrência. Foi demonstrada, por exames direccionados para outros aspectos da doença, a ocorrência de episódios de TEV assintomáticos, como também de incidentais, isto é, sintomáticos mas não suspeitados por apresentarem sinais e sintomas menos habituais e não característicos. Estes episódios assintomáticos ou incidentais de tromboembolismo venoso são, naturalmente, diagnosticados mais

frequentemente em doentes oncológicos internados, por estarem sujeitos a um estudo mais apertado.
Por outro lado, o tromboembolismo venoso, diagnosticado ou não, ocorrido no decurso de um daqueles tumores constitui um factor de pior prognóstico em termos de mortalidade, seja pelo tumor, seja directamente pelo próprio tromboembolismo, que constitui a segunda causa de morte em séries envolvendo os tumores malignos sólidos viscerais indicados. Nessas condições, de intercorrência em doença oncológica, está sujeito a uma taxa maior de recidiva, bem como a mais complicações hemorrágicas, que nos doentes não oncológicos. Por isso, impedir episódios de tromboembolismo venoso durante uma doença oncológica constitui um factor de maior sobrevida dos doentes. E compreende-se que, não sendo este livro sobre profilaxia do TEV, falando de cancro se tenha de elaborar muito sobre ela.
A evidência clínica e estatística mostram a relação entre tromboembolismo venoso e doença oncológica, mais marcada nalguns tipos de cancro. Mas qual a fisiopatologia desse relacionamento, à luz dos factores trombóticos conhecidos? Noutro capítulo se trata deste assunto especificamente, por isso aqui apenas têm lugar algumas notas que suportem a parte clínica.
Para começar, há no cancro um conjunto de condições sobreponíveis às de outras situações trombogénicas, incluindo as relacionadas com intervenções cirúrgicas duma maneira geral: imobilização prolongada no leito, com falta de bomba da perna e estase; caquexia, também com diminuição da velocidade circulatória; desidratação. E, além disso, eventuais compressões venosas localizadas, gerando dificuldade circulatória distal.
Depois, há uma estimulação oncológica da coagulação e inibição da fibrinólise. Nesse campo tem sido descrita uma grande variedade de alterações trombogénicas, como: presença de factores de coagulação activados em circulação; elevação do fibrinogénio e dos marcadores de produção de trombina; trombocitose e elevação da actividade plaquetar; supressão da actividade fibrinolítica; presença de procoagulantes tumorais, incluindo alguns libertados na circulação por reacções inflamatórias locais ou sistémicas. Este conjunto de alterações constitui-se como uma síndrome paraneoplásica, configurando uma hipercoagulabilidade secundária.
Quer dizer, a doença oncológica estimula a coagulação e inibe a fibrinólise. Como marca disso podem ser detectados no sangue circulante variações anormais de alguns elementos: aumento do número de plaquetas e da taxa de fibrinogénio, aumento dos D-dímeros e do factor de von Willebrand, produtos de degradação da fibrina (FDP). Estas variações devem entender-se como marcadores, por um lado das alterações oncológicas da coagulação, no sentido da trombofilia, por outro de uma evolução mais desfavorável da doença de base, seja localmente seja, ao que parece, estimulando a metastização à distância (de qualquer maneira com um pior prognóstico).
As plaquetas aumentadas em número activam-se e libertam grânulos (*a-granules*)

contendo uma série de substâncias, tais como factores angiogénicos (*platelet-derived growth factor, PDGF, epidermal growth factor, EGF, vascular endotelial growth factor, VEGF*), que contribuem para a neovascularização do tecido neoplásico, e uma variedade de citoquinas (*TGF-b, IL-1, CCL5, IL-8, MIP-1a*) que promovem a libertação e migração de células neoplásicas. Em modelos biológicos experimentais foi demonstrado que as plaquetas e o fibrinogénio aumentados potenciam a actividade metabólica do tumor. E no adenocarcinoma colorrectal correlacionam-se pré-operatoriamente, tal como os D-dímeros também, com o tamanho do tumor e o grau de invasão local, embora não com o grau ou poder de metastização. Procura-se avaliar o efeito destas alterações no resultado da quimioterapia e da radioterapia.

É, pois, claro que doentes portadores de tumores malignos frequentemente apresentam uma activação anormal do sistema da coagulação e, por isso, têm uma elevada incidência de tromboembolismo venoso. E que essas alterações podem ser um marcador da existência de doença oncológica e um factor de risco oncológico, tal como o episódio trombótico venoso em si.

O diagnóstico deve ser precoce e o tratamento eficaz e instituído de imediato, com uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). Segundo as linhas de orientação actuais, a sua duração não deverá ser inferior a três meses, podendo estender-se a seis, ou além disso, dependendo da avaliação clínica do doente, em termos de factores e marcadores trombogénicos eventualmente presentes. O tratamento deverá ser mantido com HBPM, em vez de passar para um anticoagulante oral como a varfarina. Poderá vir a ser substituída por um dos novos anticoagulantes orais (NACO), mas por enquanto não há estudos que demonstrem ser segura essa substituição. Em caso de recidiva trombótica durante o tratamento, se o doente tiver passado a varfarina deverá regressar à HBPM; se continuar a ser-lhe administrada HBPM, dever-se-á aumentar a dose.

O tromboembolismo venoso é largamente prevenível e existem múltiplos medicamentos e métodos que podem fazer com eficácia a sua profilaxia, mesmo nos casos associados a cancro. Perante essa associação, pareceria razoável estabelecer-se a sua profilaxia sistemática enquanto se mantivesse a doença activa. Mas a verdade é que não há ainda estudos que o recomendem.

O mesmo não se passa para o período de tratamento cirúrgico do tumor, em que se acrescentam as condições trombogénicas, operatórias e peri-operatórias, ligadas a uma intervenção cirúrgica de duração superior a uma hora. A *American Society of Clinical Oncology* e a *National Comprehensive Cancer Network* estabeleceram como linha de orientação a profilaxia trombótica nos doentes de cancro internados e operados, baseados em grandes estudos internacionais que incluíam apenas uma minoria de doentes oncológicos, extrapolando os seus resultados. Mas cada vez mais os doentes operados por cancro são tratados sobretudo em ambulatório e o TEV pode surgir já após a alta hospitalar. Num estudo recente, cerca de 80% dos casos de tromboem-

bolismo venoso em doentes oncológicos ocorreram em ambulatório. As orientações dizem que a profilaxia deve começar 2-12 horas antes da intervenção, com HBPM, e estender-se até um mês depois da intervenção (bem depois da alta, portanto), embora haja também quem diga o contrário, que a tromboprofilaxia em doentes com cancro em ambulatório não tem vantagens. Eventualmente poderá vir a recorrer-se a um dos novos anticoagulantes orais, mas ainda não há estudos conclusivos nessa área.

Como atrás se disse, não há evidência, pelo menos ainda, de ser vantajoso manter todos os doentes oncológicos sob prevenção de trombose venosa, o que pareceria razoável pela associação entre a duas situações. É que, sem pôr esta em causa, a prevalência dos episódios trombóticos nos doentes cancerosos está longe de ser homogénea. Ela é sobretudo marcada nos tumores viscerais sólidos, atrás enumerados, e nas leucemias, mas mesmo nesses é muito variável de doente para doente, acabando por os números globais não serem muito significativos. É o que tem sido usado como argumento contra o uso alargado de tromboprofilaxia em doentes oncológicos não seleccionados. Daí que se sinta a necessidade de estratificar os doentes em relação com o seu risco trombótico, com vista ao estabelecimento da tromboprofilaxia. Neste contexto, o risco calculado não é só preditivo de TEV, mas também preditivo dos benefícios da profilaxia. Os mecanismos de estratificação englobam múltiplas variáveis, e desde logo se cingiram ao grupo das doenças oncológicas mais atreitas a tromboembolismo venoso. Depois, nesse grupo, houve estudos que apontaram alguns marcadores indicativos de indivíduos ou subpopulações em risco trombótico acrescido e que podem, por isso, lucrar mais com a profilaxia. São eles: trombocitose, leucocitose, hemoglobina baixa e elevação de D-dímeros. Para além dos doentes operados, há estudos que tornaram evidente a vantagem da prevenção anti-trombótica nos doentes daquele grupo a fazer quimioterapia, especialmente por tumores localmente avançados ou metastáticos, e sobretudo se com os três primeiros marcadores presentes. Prevenção essa que não se acompanhou de complicações extra, nomeadamente hemorrágicas.

Após o tratamento de um episódio de TEV estabelecido, não há orientação definida quanto a manter o doente em profilaxia. Deixa-se ao critério clínico, consoante os factores trombogénicos presentes. Desde logo a doença oncológica em actividade e o antecedente de trombose venosa, aos quais se poderão juntar outros, como a idade avançada, pouca mobilidade, eventual caquexia, insuficiência venosa, doença cardíaca, etc.. Como contra, um possível perigo de hemorragia.

À laia de resumo, há uma relação marcada entre TEV e doença oncológica, mais evidente num grupo de cancros (leucemias e tumores sólidos viscerais como os adenocarcinomas do estômago, pâncreas, cólon e recto, esófago, pulmão, ovário, bexiga), e neste nos doentes com alguns marcadores presentes. Por isso tem de haver um elevado índice de suspeição em relação a tromboembolismo venoso nos doentes com cancro. Um TEV, mesmo que não diagnosticado, num doente oncológico pode ser factor de pior prognóstico vital, seja pelo tumor seja pela própria trombose, pelo que

a tromboprofilaxia deve ser considerada, quer em internamento quer em ambulatório, havendo que, para melhores resultados, estratificar o risco trombótico. No tratamento cirúrgico é mandatória. Na quimioterapia é aconselhada por alguns estudos, em especial nalguns doentes com tumor avançado, sem perigo hemorrágico relevante. Após um episódio trombótico intercorrente tratado, deixa-se ao critério clínico estabelecer-se ou não tromboprofilaxia subsequente e a sua duração, com base nas condições trombogénicas encontradas, para além do cancro activo.

O tratamento deve ser imediato, com heparina de baixo peso molecular subcutânea, que cada vez mais se mantém em vez de ser substituída por anticoagulante oral. O uso dos novos anticoagulantes orais neste contexto ainda está em estudo. O tratamento não deve ser inferior a três meses, podendo estender-se a seis, ou mais, dependendo das condições clínicas.

Finalmente, o tromboembolismo venoso como marcador de doença oncológica. Num doente com uma trombose venosa profunda idiopática, que pode ser o primeiro sinal dum cancro a manifestar-se nos dois anos seguintes, vale a pena investir num diagnóstico oncológico? Não há orientações definidas nesta matéria, sendo consensual que na maior parte dos casos os exames nada revelarão nessa fase. Será mais curial manter o doente em observação clínica mais apertada naquele período de tempo. Ou então fazer uma TAC toracoabdominopélvica: se contribuir alguma vez para um diagnóstico precoce, justificará moralmente a sua pouca eficiência nessas condições. E terá valido a pena.

Referências bibliográficas

. Alok A Khorana, Michael B Streiff, Dominique Farge, Mario Mandala, Philippe Debourdeau, Francis Cajfinger, Michel Marty, Anna Falanga, and Gary H. Lyman. (2009). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action. *J Clin Oncol*, *27(29)*, 4919-4926.

. Ay C, Pabinger I. (2010). Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res*, *125 Suppl 2*, S12-15.

. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, Kornek G, Marosi C, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. (2008). High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*, *112(7)*, 2703-2708.

. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. (2009). D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*, *27(25)*, 4124-4129.

. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. (2002). Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*, *1*, 353-368.

. Caprini JA. (2010). Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med*, *16(5)*, 448-452.
. Connolly GC, Khorana AA. (2010). Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res*, *125 Suppl 2*, S1-7.
. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. (2012). Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, *2*, CD008500.
. Di Nisio M1, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. (2014). Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, *8*, CD008500.
. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, Khosla SG, Rivera E. (2004). Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*, *164(15)*, 1653-1661.
. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. (2013). International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*, *11(1)*, 56-70.
. Fennerty T. (2001). Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *BMJ*, *323(7315)*, 704-705.
. Kawai K, Watanabe T. (2013). Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today*, *44(5)*, 797-803.
. Khorana AA. (2012). (2012). Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*, *2012(1)*, 626-630.
. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, *119(3)*, 648-655.
. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. (2013). Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*, *5*, 101-108.
. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*, *168(21)*, 2377-2381.
.Khorana AA, Francis CW, Menzies KE, Wang JG, Hyrien O, Hathcock J, Mackman N, Taubman MB. (2008). Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost*, *6(11)*, 1983-1985.
. Langer F, Eifrig B, Marx G, Stork A, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK. (2002). Exacerbation of antiphospholipid antibody syndrome after treatment of localized cancer: a

report of two cases. *Ann Hematol*, *81(12)*, 727-731.
. Larsen AC, Brøndum Frøkjaer J, Wishwanath Iyer V, Vincents Fisker R, Sall M, Yilmaz MK, Kuno Møller B, Kristensen SR, Thorlacius-Ussing O. (2015). Venous thrombosis in pancreaticobiliary tract cancer: outcome and prognostic factors. *J Thromb Haemost*, *Jan 16*. doi: 10.1111/jth.12843.
. Lee AYY, Levine MN. (2002). Cancer and Thrombosis - Current Concepts in Patient Care. (pp. 1-14). Connecticut, Chase Medical Communications, Inc.
. Lin J, Proctor MC, Varma M, Greenfield LJ, Upchurch GR Jr, Henke PK. (2003). Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg*, *37(5)*, 976-983.
. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A. (2015). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*, *Jan 20*, http://jco.ascopubs.org/content/early/2013/05/13/JCO.2013.49.1118
. Panova-Noeva M, Falanga A. (2010). Treatment of thromboembolism in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*, *11(12)*, 2049-2058.
. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, Cigolini M, Ambrosio GB, Monreal M, Girolami A, Prandoni P; SOMIT Investigators Group. (2004). Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*, *2(6)*, 884-889.
. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, Cate JW. (1992). Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*, *327(16)*, 1128-1133.
. Rickles FR. (2001). Relationship of Blood Clotting and Tumor Angiogenesis. *Haemostasis*, *31 (suppl 1)*, 16-20.
. Rickles FR, Levine MN, Dvorak HF. Abnormalities of Hemostasis in Malignancy in Hemostasis and Thrombosis - Basic Principles and Clinical Practice. (2001). Eds. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. (pp. 1131-1152). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
. Ruf W. (2001). Molecular Regulation of Blood Clotting in Tumor Biology. *Haemostasis*, *31 (suppl 1)*, 5-7.
. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. (2012). Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*, *36(1)*, 192-200.
. Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguel G, Dunkler D, Schwarzinger I, Steger G, Jaeger U, Zielinski C, Pabinger I. (2010). High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*, *8(1)*, 114-120.

. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. (2000). Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, *343(25)*, 1846-1850.
. Sousou T, Khorana A. (2009). Identifying cancer patients at risk for venous thromboembolism. *Hamostaseologie*, *29(1)*, 121-124.
. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. (2000). Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, *343(25)*, 1846-1850.
. Thaler J, Ay C, Pabinger I. (2012). Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost*, *108(6)*, 1042-1048.
. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. (2009). High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *29(12)*, 2176-2181.

TROMBOSE VENOSA NA GRAVIDEZ E PURPÉRIO

Mateus Amado Mendes

A trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores é uma patologia cuja gravidade, especialmente pelo risco de embolia pulmonar (EP), requer toda a atenção médica. A vigilância deve ser ainda maior ao longo da gravidez, especialmente por duas razões: em primeiro lugar, porque estão em risco duas vidas, da mãe e do feto; por outro lado, o estado gravídico é já em si trombogénico, constituindo fator de risco para tromboembolismo. O organismo da mulher vai-se adaptando e preparando progressivamente para o grande momento do parto, quando é indispensável uma hemostase eficaz. Mas este mecanismo natural contribui para o aumento do risco de trombose durante a gravidez.

É hoje sabido que a EP constitui a primeira ou segunda causa de morte materna nos países mais desenvolvidos. Só é possível reduzir a morbilidade e mortalidade por tromboembolismo com profilaxia oportuna e tratamento precoce e bem orientado.

Ao falarmos de trombose venosa e gravidez, devemos ter em conta três fases do processo: o período da gravidez propriamente dito, o trabalho de parto e o puerpério. Teremos em conta os aspetos específicos de cada uma destas fases.

1. FISIOPATOLOGIA

Em 1856, Virchow descreveu a sua famosa tríade, que continua atual, na abordagem do tromboembolismo: estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Estes fatores estão todos presentes na grávida, daí considerarmos a gravidez como situação de risco para tromboembolismo e de, como tal, dever merecer a nossa atenção.

- ***Estase venosa***, deve-se ao aumento do calibre venoso e à compressão da veia cava e veias ilíacas, com a consequente redução do fluxo.
- ***Coagulabilidade***, está aumentada e é considerada normal e indispensável como preparação para o traumatismo do parto. Haveria hemorragia grave se este sistema não fosse ativado. Há um aumento dos fatores de coagulação (fibrinogénio, factores II, VII, VIII e X) e aumento da adesividade plaquetar. Em simultâneo a ação fibrinolítica está reduzida.
- ***Lesão do endotélio***, é inevitável durante o trabalho de parto, que é sempre traumático ou mesmo no decorrer de uma cesariana. Daí os riscos de tromboembolismo no pós-parto imediato e puerpério serem uma constante.

Para além destes fatores, presentes em toda a gravidez, há que referir as trombofilias, que por vezes só se manifestam na gravidez, por associação com os fatores atrás referidos. As mais frequentes são o chamado fator V de Leiden e a síndrome anti-fosfolipídico. Esta síndrome, para além de agravar o risco de TVP, está na origem de abortamentos por trombose dos vasos placentares.

2. PREVENÇÃO

Tendo em conta as condições propícias ao desenvolvimento tromboembólico na gravidez e puerpério, é imperioso prestar toda a atenção à prevenção, sobretudo se houver outros fatores de risco associados, como idade superior a 40 anos, antecedentes de TVP ou EP, multiparidade (gémeos), varizes, vida sedentária, obesidade, tabagismo e trombofilias conhecidas. A profilaxia deve ser iniciada precocemente quando há fatores de risco, sem esquecer a situação, relativamente frequente, de períodos mais ou menos prolongados de repouso no leito por ameaça de aborto ou parto prematuro. A profilaxia deve manter-se, no mínimo, até seis semanas após o parto.
A profilaxia da trombose venosa merece, na grávida, uma atenção especial, quer pela frequência com que pode ocorrer, quer pelos riscos acrescidos para a mãe e para o filho. Tendo em conta que os anticoagulantes orais ultrapassam a barreira fetoplacentar, não devem ser administrados durante a gravidez, pelo risco de anomalias fetais, nomeadamente ao nível do sistema nervoso central e hemorragia neonatal. Embora o risco maior de embriopatia ocorra entre as seis e doze semanas, parece-nos desaconselhável utilizar a varfarina em todas as fases da gravidez, até porque aumenta o risco de abortamento espontâneo.
Hoje é consensual a utilização de Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), em dose profilática, sempre que justificado e enquanto se mantiverem os fatores de risco, no mínimo, até seis semanas após o parto.
A utilização de meias elásticas é uma medida complementar, mas indispensável, pois reduz a estase e promove o retorno venoso. As meias devem ter uma prescrição correta e grau de contenção adequado (habitualmente 23-32 mm Hg).
Outras medidas higieno-dietéticas a implementar: evitar longos períodos de pé ou sentada, evitar exposição solar e banhos de água muito quente, não usar roupas apertadas e elevar os membros inferiores nos períodos de repouso, evitar o excesso de peso para além daquele que está de acordo com a fase da gravidez em que se encontra.

3. TRATAMENTO

Ao falarmos do tratamento do tromboembolismo venoso na grávida, daremos particular realce à TVP, já que esta patologia é responsável por mais de 80% das embolias pulmonares e consequente morbilidade e mortalidade. É importante o diagnóstico precoce para que se implemente a terapêutica tão cedo quanto possível e assim reduzir o risco das complicações.
Atualmente, a regra é a TVP ser tratada em ambulatório, mesmo na grávida. Há contudo algumas situações que aconselham internamento: sintomatologia muito exuberante, patologia associada grave, antecedentes de EP e problemas obstétricos. Uma doente que não ofereça confiança no que se refere ao cumprimento da terapêutica ou

não tenha condições socioeconómicas mínimas, tem também critério de internamento. Estas situações aconselham vigilância permanente, em regime hospitalar, durante alguns dias. Mas, sempre que possível, o tratamento pode e deve ser ambulatório, embora com controlo médico. Tem grande benefício para a doente, que pode ser tratada no seu ambiente familiar, deambular mais, prevenindo a estase e também correr menos riscos de infeções cruzadas hospitalares. É benéfico para os serviços, que assim podem utilizar as camas para tratar patologias mais pesadas. Finalmente, mas também importante, é mais económico para os Sistemas de Saúde.
O tratamento ambulatório pressupõe algumas regras importantes, como sejam a boa colaboração da doente e familiares, fácil acesso a um Serviço de Saúde, se possível de Cirurgia Geral ou de Obstetrícia e o cumprimento rigoroso do plano terapêutico estabelecido.
As heparinas, quer a clássica (não fracionada) quer a de baixo peso molecular, não atravessam a barreira placentar, pelo que podem ser utilizadas sem risco. Porém, a utilização e controlo terapêutico indispensável na heparina não fraccionada, levantam dificuldades que a relegaram para segundo plano, há já alguns anos.
As HBPM vieram simplificar a terapêutica. Não sendo necessário administração IV, em perfusão contínua ou várias administrações diárias, nem controle analítico da coagulação. A doente pode estar comodamente no seu lar e aí receber o tratamento adequado.
Em resumo o tratamento da TVP na grávida em três pontos: anticoagulação, contenção elástica, exercícios de marcha.

3.1. Anticoagulação

Deve iniciar-se o mais cedo possível, pelo que é indispensável o diagnóstico precoce.
Como foi dito anteriormente, não deve ser administrada varfarina durante a gravidez, pelo risco de malformações no feto. Não obstante as complicações surgirem especialmente entre a sexta e a décima segunda semana de gravidez, pensamos ser mais seguro o tratamento com HBPM. Para além das possíveis malformações, o descolamento da placenta é outra complicação dos anticoagulantes orais (varfarina), que pode surgir em qualquer momento da gravidez e contribuir assim para um abortamento.
A anticoagulação na grávida deve ser feita com HBPM, seguindo a posologia do tratamento da TVP em geral.
Novas heparinas vêm sendo desenvolvidas, as chamadas HBPM de segunda geração, mas não estão comercializadas em Portugal. Também os novos anticoagulantes orais, que cada vez mais vão sendo utilizados em diversas situações clínicas, na substituição da varfarina, não devem ser usados na grávida. Não há estudos que permitam a utilização segura.

3.2. Contenção elástica

Utilizando meias elásticas (collant para gravidez) que devem ser prescritas pelo médico, tendo em conta a gravidade do quadro clínico. Habitualmente uma compressão de 23 a 32 mmHg (classe II) é suficiente, mas, nos casos mais graves com edema importante, é aconselhável uma compressão de 34-46 mmHg (classe III).

3.3. Exercícios de marcha

Contribuem para reduzir a estase e assim assegurar um melhor retorno venoso. A marcha e o exercício físico moderado, contribuem para a prevenção do tromboembolismo venoso e são indispensáveis durante o tratamento, pois ajudam a reduzir a estase. A velha frase "*repouso absoluto no leito*", utilizada durante décadas para o tratamento da TVP, está, há muito, ultrapassada.

4. O PARTO E A SUA PREPARAÇÃO

Durante o trabalho de parto aumentam as condições tromboembólicas, por predominância dos fatores pró-coagulantes e pelo traumatismo do parto que origina lesão vascular, especialmente ao nível pélvico. Por outro lado, pode haver uma hemorragia mais intensa, especialmente na mulher que está anticoagulada.
A conjugação dos diversos fatores, aparentemente contraditórios, obriga a que se estabeleça um conjunto de regras para que não haja acidentes inesperados:
- **Anticoagulação ajustada**, antes e depois do parto. Cerca de 24 horas antes da data prevista do parto, a HBPM deve passar a dose profilática. Se o parto decorrer com analgesia epidural, o cateter não deve ser introduzido antes de passarem pelo menos 12 horas da última dose de HBPM. Também a sua retirada deve ocorrer 10-12 horas após administrar HBPM. Algumas horas após o parto e logo que não haja evidência de hemorragia ativa, a HBPM deve ser retomada em doses terapêuticas.
- **Contenção elástica durante o parto**, é obrigatória. Podem ser utilizadas ligaduras elásticas, até à raiz das coxas ou meias elásticas. A contenção elástica reduz o risco de formação de trombos ao nível dos membros inferiores durante o trabalho de parto.

5. PUERPÉRIO

O risco acrescido de tromboembolismo continua, pelo menos até às seis semanas após o parto, o que torna obrigatório manter anticoagulação. Passado este período e após controlo com ecodoppler, pode suspender-se a terapêutica se não houver fatores de risco que obriguem a continuá-la. Existindo aqueles, pode ser necessário manter anticoagulação em doses profiláticas, por tempo indeterminado.

Os anticoagulantes orais não passam para o leite materno, pelo que podem ser utilizados, com segurança, logo no puerpério. A varfarina é prescrita na dose de 5 mg diários em simultâneo com a HBPM, seguindo o esquema habitual. Suspende-se a heparina logo que o INR tenha valores entre 2-3. Mas tendo em conta a iatrogenia da varfarina e o controle laboratorial apertado a que obriga, cada vez mais se preconiza manter a terapêutica com HBPM.

6. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DISTAL

Durante a gravidez, são frequentes as queixas de dores nas pernas, cansaço e edema. Muitas vezes não há patologia, sendo estes sintomas apenas o reflexo das alterações fisiológicas próprias deste estado. É contudo indispensável excluir o diagnóstico de trombose venosa profunda, fazendo um ecodoppler venoso, sempre que há dúvidas. Quando a trombose é distal, não ultrapassando o nível do joelho, é menor a probabilidade de surgirem complicações. Porém, tendo em conta que os fenómenos tromboembólicos na grávida têm um risco acrescido, deve tratar-se segundo o esquema que sugerimos para o tratamento da TVP.

7. TROMBOSE VENOSA SUPERFICIAL

Trata-se habitualmente da trombose de veias varicosas. Não tem gravidade significativa e apesar de alguma dor local não tem outras consequências que não seja o aspecto estético. Os problemas podem surgir se houver progressão do trombo para o sistema venoso profundo, pelo que é necessário manter a vigilância e controle com ecodoppler à menor suspeita clínica de agravamento.
A meia elástica, mantendo a deambulação normal, é suficiente na maior parte dos casos. Quando há um coágulo muito volumoso e dor intensa, pode optar-se por uma pequena incisão e extração do coágulo com anestesia local. A laqueação da crossa da safena interna pode ser necessária se houver progressão significativa do trombo, em direção à região inguinal. O risco de embolia pulmonar é mínimo nas situações de trombose venosa distal e trombose venosa superficial, mas tendo em conta a gravidade acrescida das complicações quando ocorrem durante a gravidez, é aconselhável exercer uma vigilância estreita sobre estes problemas aparentemente menores.

8. RESUMO

A gravidez, parto e puerpério, apresentam condições propícias ao desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos. Este facto deve motivar atenção redobrada na profilaxia e no tratamento, pois são duas vidas que estão em perigo.
A profilaxia, feita com HBPM, complementada com meias elásticas, justifica-se sem-

pre que haja fatores de risco associados e deve manter-se, no mínimo, até seis semanas pós-parto.
O tratamento da TVP na grávida deve ser feito com HBPM, com a posologia recomendada para a TVP em geral.

Bibliografia

. Bates SM *et al*. (2004). Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*, *126(3 suppl)*, 627s-644s.
. Blann AD. (2006). Venous thromboembolism. *BMJ*, *332*, 215-219.
. Greer A Lan. (1999). Thrombosis in pregnancy – maternal and fetal issues. *Lancet*, *353*, 1258-1265.
. Hirsh J et al. (2004). Heparin and low molecular weight heparin. *Chest*, *126(3 suppl)*, 188s-203s.
. James Andra H, (2012). Prevention and treatment of thromboembolism venous in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 55, 774-787.
. James Andra H. (2009). Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *29(3)*, 326-331.

. MacReady N. (2013). Hospitalization linked Clotting Risk in Pregnant Women. *BMJ*, *347*, http://www.bmj.com/content/bmj/347/bmj.f6099.full.pdf. doi: 10.1136/bmj.f6099.
. Pabinger I and Grafenhofer. (2003). Anticoagulation During Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*, *29*, 633-638.
. Ralli E. (2013). Venous Thromboembolism in Pregnancy – Current State of the Art. *Minerva Med*, *104(5)*, 563-578.
. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. (2007). Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Guideline NGC-5922. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=11385
. Silveira PRM. (2002). Trombose Venosa Profunda e Gestação – aspectos etiopatogénicos e terapêuticos. *J Vasc. Br*, *1(1)*, 65-70.
. Springel EH. (2013). Thromboembolism in pregnancy. http://emedicine.medscape.com/article/2056380-overview.
. Sultan AA. (2013). Risk of First Venous Thromboembolism in Pregnancy Women in Hospital. *BMJ*, *347*, http://www.bmj.com/content/bmj/347/bmj.f6099.full.pdf. doi: 10.1136/bmj.f6099.

Notas

Patrocínio

Bayer HealthCare

Bristol-Myers Squibb

Sociedade Portuguesa de Cirurgia
Capítulo de Cirurgia Vascular

Rua Xavier Cordeiro, 30 . 1000-296 LISBOA . PORTUGAL
spcirurgia@clix.pt