

## **Trombose Venosa Profunda**

### **Introdução**

A trombose venosa profunda (TVP) é doença de alta incidência e grave problema de saúde visto a grande morbidade se não reconhecida e tratada de forma eficaz e precoce.

Nos Estados Unidos, calcula-se que cerca de 2 milhões de pacientes por ano apresentem a afecção, seja como complicação de uma enfermidade ou em decorrência de procedimentos cirúrgicos, seja como manifestação primária. Destes, estima-se que aproximadamente 600 mil apresentem trombo-embolismo pulmonar (TEP) e que 60 mil morrem deste evento. Estes números excedem a casuística de óbitos anuais por câncer de mama em mulheres americanas [1]. Em nosso meio, dois estudos revelam a importância do assunto através de dados de necropsia: foram encontrados 19,1% de embolia pulmonar em cadáveres estudados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, sendo que ela foi responsável pelo óbito em 3,7% dos casos [2]; em estudo semelhante, realizado no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, a embolia pulmonar foi causa direta dos óbitos em 2,9% das necropsias [3].

A insuficiência venosa crônica (IVC), como seqüela de TVP, afeta entre 400 e 500 mil pacientes com ulceração de pele e entre 6 e 7 milhões de pacientes com sinais de estase (dor, edema e hiperpigmentação). Cerca de 0,5% da população americana acima dos 20 anos apresenta úlcera de membros inferiores, sendo a TVP responsável por mais da metade dos casos [4]. Além do acometimento dos membros, a TVP e sua maior e mais letal complicação, o TEP, podem determinar o aparecimento de hipertensão pulmonar crônica com todas as suas conseqüências. Estes números e o fato de a trombose venosa afetar pacientes desde os mais jovens, sem doenças prévias, até os mais idosos faz com que ela constitua um problema sócio-econômico com grandes ônus tanto pelas internações quanto pelo absenteísmo em pacientes em idade produtiva. Faz-se mister, portanto, o conhecimento da doença e, especialmente da sua profilaxia por parte do corpo médico e também paramédico das instituições. Isto fez com que a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare recomendasse a criação de comissões hospitalares de prevenção e detecção de tromboembolismo venoso (TEV) [5].

### **Fisiopatologia**

No passado o estudo da gênese da TVP era calcado na crença que todo trombo iniciava-se como um agregado plaquetário em locais de lesão endotelial e baixo fluxo. Esta teoria, postulada por Virchow, perpetuou-se por mais de 100 anos e ainda serve de base para alguns estudos específicos. Porém, nos últimos 25 anos, o avanço no conhecimento da fisiologia da circulação venosa e do equilíbrio dos sistemas de coagulação e fibrinolítico, além dos processos endoteliais de regulação, abriu novos horizontes no entendimento do TEV [6].

Em condições fisiológicas, o sangue flui no interior do vaso em camadas cilíndricas e concêntricas (fluxo laminar). A distribuição dos elementos celulares em camadas ocorre por

diferença de cargas elétricas; assim, as hemáceas situam-se em posição central, mais rápida, e as plaquetas periféricamente. O endotélio normal não é reativo aos componentes do sangue e às proteínas da coagulação, mantendo um equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, porém, com leve tendência à anticoagulação. O equilíbrio trombo-hemorrágico compreende vários mecanismos complexos, envolvendo sistemas hemostáticos primários (vasos sangüíneos e plaquetas) e secundários (proteínas da coagulação). Sua regulação é feita pelo sistema fibrinolítico, pelo fluxo sangüíneo que dilui os fatores ativados da coagulação, por anticoagulantes fisiológicos (proteínas C e S, antitrombina III) e inibidores plaquetários (como a prostaciclina e o óxido nítrico).

O trombo venoso é um depósito intravascular composto de fibrina e glóbulos vermelhos com uma quantidade variável de plaquetas e leucócitos, que se forma, usualmente, em regiões de fluxo baixo ou anômalo dos seios valvares. Além disso, pode apresentar-se em áreas de traumas diretos.

Os fatores tradicionalmente implicados na patogênese da trombose venosa são a ativação da coagulação, a lesão endotelial e a estase venosa (tríade de Virchow).

Os vasos sangüíneos e o próprio sangue contém numerosas células e fatores que contribuem para o processo de coagulação. Monócitos, plaquetas, células endoteliais e musculares dos vasos são os maiores componentes celulares responsáveis pelo processo. Em resposta a uma injúria, o equilíbrio trombo-hemorrágico altera-se, favorecendo a formação maciça de trombina e, em última análise, a formação do trombo (figura 1).

A ativação do mecanismo de coagulação sangüínea ocorre com a liberação do fator tissular (FT) pelo endotélio lesado, que forma um complexo com o fator VII ativado (VIIa). Este complexo ativa os fatores IX e X em pequenas quantidades. O fator X ativado (Xa) interage com o fator V ativado (Va) formando um complexo (protrombinase) que converte a protrombina em trombina. Esta trombina não é suficiente para promover a formação de fibrina, porém, catalisa a ativação dos fatores V, VIII e IX e ativa as plaquetas.

O fator Xa desencadeia um mecanismo inibitório mediado pela liberação do inibidor da via do FT que determina inibição do complexo VIIa-FT. A ativação dos fatores X e IX fica bloqueada por esta via e eles passam a ser ativados pelo complexo IXa-VIIIa de forma mais eficaz. Formam-se grandes quantidades de fator Xa e de protrombinase que ativam maior quantidade de plaquetas e transformam o fibrinogênio em fibrina, formando um “tampão” no local da lesão endotelial. A trombina, por sua vez, ativa o fator XIII que estabiliza o coágulo. A magnitude destas reações depende da extensão da lesão tissular e da quantidade de plaquetas acumuladas na região.

Após a formação do trombo, iniciam-se reações enzimáticas, estequiométricas, pelas quais os complexos pró-coagulantes serão destruídos e as enzimas residuais inibidas. Isso acontece pelo sistema inibitório da antitrombina III, pelo inibidor da via do FT e pelo sistema da proteína C. A alteração deste sistema, determinando hipercoagulabilidade pode decorrer de condições constitucionais ou adquiridas permanentes ou transitórias, definidas como defeitos genéticos (trombofilias) ou da interação dos indivíduos com o ambiente (fatores de risco).



quatro locais: na resposta primária das selectinas, das integrinas, na inibição do gradiente citoquina/quimioquina e no sistema da proteína C [4]. É relevante o fato da heparina apresentar ação anti-inflamatória moderada além da ação antitrombótica.

Isoladamente, a estase venosa é insuficiente para provocar trombose [8]. Este fato é sabido de longa data à partir dos experimentos realizados por Joseph Lister, em 1863 [9], que observou que a simples ligadura de jugulares de cavalos ou bois era insuficiente para ocasionar coagulação do sangue represado; ela acontecia quando o vaso era removido do animal.

Esta observação sugere que a trombose venosa resulta da ação simultânea da estase local e da alteração da coagulação sangüínea; a estase parece amplificar os efeitos trombogênicos da ativação da coagulação sangüínea por dificultar a depuração dos fatores de coagulação ativados e limitar o acesso da trombina formada nas veias à trombomodulina endotelial, presente em maior densidade nos vasos capilares [1].

### **Fatores de risco**

Embora a TVP ocorra com freqüência em pacientes sem qualquer antecedente ou predisposição, sua incidência é sabidamente maior em algumas situações. Em decorrência do estado de hipercoagulabilidade, diminuição da atividade fibrinolítica e imobilidade, pacientes submetidos a operações e vítimas de traumas têm maior incidência de trombose venosa. Doenças malignas, idade avançada, falência cardíaca, episódio prévio de TVP, imobilização prolongada, obesidade, varizes, doenças intestinais inflamatórias, sepses, infarto do miocárdio, puerpério, uso de hormônios femininos e viagens longas são alguns dos fatores, que quando presentes, favorecem a ocorrência de trombose (tabela 1).

Recentemente, a descoberta das várias formas de trombofilias hereditárias e adquiridas aumentam a gama de pacientes com predisposição para a doença, especialmente aqueles mais jovens.

**Tabela 1 – Risco de TVP de acordo com os eventos presentes – Consenso do National Institute of Health (NIH), U.S.A.. Cada fator equivale a 1 ponto, exceto quando indicado em frente outro valor. Quanto maior a pontuação obtida, maior o risco de desenvolver T.V.P..**

- 
- TVP ou TEP prévios \_\_\_\_\_ 3 pontos.
  - Idade acima de 70 anos \_\_\_\_\_ 3 pontos.
  - Idade entre 61 e 70 anos \_\_\_\_\_ 2 pontos.
  - Idade entre 40 e 60 anos \_\_\_\_\_
  - AVC.
  - IAM.
  - ICC.
  - Obesidade.
  - DPOC grave.
  - Traumatismos.

- Cirurgias com mais de 2 horas de duração.
  - Cirurgia pélvica ou prótese de Fêmur ou joelho.
  - Repouso por mais de três dias.
  - Fraturas de membros inferiores ou pélvicas.
  - História familiar de TVP.
  - Estase venosa.
  - Varizes de membros inferiores.
  - Infusão endovenosa por um período maior que 24 horas.
  - Doenças malignas.
  - Doença inflamatória intestinal.
  - Gravidez e puerpério.
  - Estrogenioterapia.
  - Corticoterapia.
  - Septicemia.
- 

### **Quadro Clínico**

A TVP, dependendo de sua localização, pode causar dor na musculatura posterior da perna, na coxa ou na região inguinal; no entanto, por vezes ela evolui assintomaticamente. Nos membros superiores, a dor limita-se ao braço e antebraço. Há apenas uma pequena correlação entre a extensão e localização do processo trombótico e o local da dor. Embora a dor seja usualmente limitada à panturrilha nas trombozes de veias de perna, quando o acometimento é de veias mais proximais, a dor pode apresentar-se difusa ou em qualquer segmento do membro, raramente sendo muito intensa. Habitualmente é referida como queimação, cãibra ou sensação de peso, tendo caráter insidioso e intensidade variável, mais branda com o repouso e mais intensa com o esforço.

O exame do membro pode revelar dor em pontos específicos de trajetos venosos à palpação. O sinal da dorsiflexão dolorosa (Homans) é de baixa sensibilidade e especificidade, sendo sua presença ou ausência inexpressivas.

Quando presente, o edema unilateral ou assimétrico é o melhor sinal de TVP. Edemas bilaterais estão, mais comumente, relacionados a doenças sistêmicas, exceção feita à trombose da veia cava inferior. Na maioria das vezes, o edema fica restrito ao tornozelo na trombose de veias da panturrilha. Nos casos de trombose ilíaco-femoral o edema pode acometer todo o membro; nesta condição pode aparecer o quadro de *phlegmasia alba dolens*, onde, ao lado do edema difuso, há também palidez cutânea acentuada da extremidade decorrente de espasmo arterial. O comprometimento das veias musculares da panturrilha torna a musculatura mais túrgida, fato perceptível à palpação da região com o joelho fletido (sinal da bandeira).

Apesar de pouco comum, a distensão do sistema venoso superficial no território da obstrução pode ser perceptível à visualização direta. É mais comum em região pré-tibial (veias sentinelas de Pratt), em regiões inguinais e supra-púbica nas trombozes de território ilíaco-femoral e no ombro nas oclusões de veia subclávia.

#### **TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

Cianose cutânea pode ser observada em extensão variável dependendo da localização e do comprometimento da trombose. Em casos mais graves onde há trombose venosa extensa, atingindo inclusive as vênulas e capilares venosos, aparece o quadro de *phlegmasia cerulea dolens*, que se caracteriza por cianose, petéquias, diminuição de pulsos e síndrome compartimental. Pode ocorrer choque por represamento de parte da volemia e edema intersticial e, em casos mais graves, gangrena venosa, com alta taxa de mortalidade e de amputações.

Do ponto de vista geral, pode ocorrer febre baixa e mal estar inespecífico, além de aumento da temperatura do membro afetado.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico presuntivo da TVP é comparável, segundo Johnson, a um jogo de “cara e coroa”, ou seja, as chances de acerto e erro são de 50%[10]. Isto é corroborado pelo fato de muitos casos evoluírem assintomáticos.

O diagnóstico se baseia no quadro clínico e nos exames complementares de imagem e laboratoriais.

## **Diagnóstico por imagem**

O método ideal para diagnóstico de TVP seria aquele com altas acurácia, especificidade e sensibilidade, com alto valor preditivo. Além disso, deve ser seguro, de baixo custo, com mínimo desconforto para o paciente, portátil, facilmente aplicável e interpretável, com resultado imediato; deve, ainda, ser capaz de detectar coágulos em veias superficiais e profundas dos membros e nas veias de pelve e abdome. É necessário que faça a diferenciação entre coágulos recentes e antigos, oclusivos ou não, se há cauda livre do trombo (trombo secundário), se há ou não recanalização, sua extensão e se há comprometimento valvar.

Nenhum dos métodos utilizados atualmente consegue preencher completamente estes critérios. Entretanto, cada exame tem suas peculiaridades, vantagens e desvantagens.

Apesar de sua menor acurácia para trombozes de veias de perna e intra-abdominais e de ser examinador-dependente, o dúplex scan é o método não invasivo que mais se aproxima destes critérios. O modo B do ultrassom acoplado ao Doppler colorido faz com que o exame seja o mais eficaz dos métodos não invasivos na análise morfo-funcional do segmento analisado. As características estudadas por este exame são a compressibilidade do vaso, a variação fásica do fluxo com a respiração ou com manobra de Valsalva e a presença de material ecogênico no interior da veia. Segue como maior problema deste exame, o alto custo do aparelho que dificulta o acesso ao método em muitos locais.

A flebografia ascendente continua sendo o padrão ouro no diagnóstico da TVP. Quando bem realizada, apresenta alta especificidade e sensibilidade, exceto para as veias sinusóides intramusculares, femoral profunda, ilíaca interna e comum e cava inferior; sua interpretação é difícil, com taxas de discordância de cerca de 10% entre examinadores experientes. É exame

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

demorado e doloroso que pode causar tromboflebitis e reações alérgicas ao contraste, que é nefrotóxico. Por ser um exame morfológico, ele nos fornece poucos dados fisiológicos como a severidade da obstrução e graus de recanalização.

A fluxometria com doppler é, sem dúvida, o exame de mais fácil acesso para análise de um membro com TVP. Apesar da baixa sensibilidade e especificidade, é portátil e encontrado em consultórios médicos. Ele avalia a ausência ou a alteração do fluxo em veias axiais que, potencialmente, podem ser fontes de êmbolos fatais.

Modernamente, dois exames vêm sendo citados como tendo boas sensibilidade e especificidade no diagnóstico das trombozes venosas: a flebotomografia computadorizada e a angiorressonância nuclear magnética. Ambos são exames precisos que podem avaliar toda a circulação venosa, além de permitirem a avaliação de ambos os membros e a identificação de doenças associadas (tumores, compressão extrínseca). Suas principais desvantagens são o alto custo e a dificuldade de acesso aos métodos. Em ambos os casos os pacientes deverão ser deslocados para o local do exame. Na angiorressonância o tempo longo para obtenção das imagens e na flebotomografia o uso de contraste iodado são fatores limitantes dos métodos.

### **Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial baseia-se na busca de marcadores da coagulação e da fibrinólise e de distúrbios da coagulação congênitos ou adquiridos, especialmente em pacientes jovens, com história pregressa ou familiar.

Embora as enzimas ativadas da coagulação e fibrinólise sejam transitórias, subprodutos de sua ativação podem ser mensurados. O D-dímero, produto da degradação da fibrina pela plasmina reflete a atividade fibrinolítica e a presença de trombos no interior dos vasos. A mensuração de seus níveis plasmáticos apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico da TVP tendo sido incorporado em alguns algoritmos diagnósticos[11,12,13,14,15], apresenta, no entanto, baixa especificidade pela presença de falsos-positivos em doenças crônicas, procedimentos cirúrgicos ou traumas. Porém, níveis normais excluem a presença da doença. Alguns estudos mostraram que níveis iniciais elevados (acima de 2000 ng/ml) podem ter valor preditivo para a recorrência da TVP. Outros produtos também titulados são: o fragmento da protrombina 1+2, o fibrinopeptídeo A e o complexo trombina-antitrombina. Estes refletem a atividade da ativação da trombina[14].

É conhecido há vários séculos que desordens da coagulação são responsáveis por doenças de manifestação hemorrágica, porém, há poucas décadas têm sido demonstradas as contrapartidas, ou seja, alterações da crase sangüínea que originam a doenças trombóticas. A este grupo de alterações dá-se o nome de trombofilias. Elas são tendências geneticamente determinadas que favorecem quadros de tromboembolismo venoso em pacientes abaixo dos 40 anos, sem causa aparente e com tendência à recorrência[16]. As principais desordens genéticas incluem: resistência à ação da proteína C ativada (fator V de Leiden), deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, mutação do gene da protrombina, hiper-homocisteinemia, e mais raramente disfibrinogenemias e outras.

Dentre as trombofilias congênitas, destaca-se, por sua freqüência, a resistência à proteína C ativada. Em algumas casuísticas chega a variar entre 20 e 60% dos casos de trombose venosa. Ela está associada a uma mutação de ponto de sentido trocado “missense” no gene do fator V. O fator V mutante também conhecido como fator V de Leiden é causado por uma substituição da Arginina na posição 506 por uma Glutamina, alterando o sítio de clivagem reconhecido pela proteína C ativada. Não sendo inativado, o fator V ativado mutante mantém sua propriedade coagulante resultando em um estado de hipercoagulabilidade[17].

As manifestações clínicas da trombofilia dependem do genótipo. Em pacientes heterozigotos, o tromboembolismo venoso é a mais freqüente forma de apresentação, sendo que em cerca de metade destes casos ocorre uma associação com fatores de risco circunstanciais (cirurgias, gestação, imobilização). Em pacientes heterozigotos o fator V de Leiden é menos expressivo do que os outros defeitos.

A apresentação homozigótica é mais rara e, mais grave, estando associada à púrpura neonatal fulminante. No caso de homozigose para o fator V de Leiden, a doença parece dobrar o risco de fenômenos tromboembólicos, sem relação aparente com púrpura neonatal fulminante ou trombose arterial como nas outras mutações[16].

Além das trombofilias, outros estados de hipercoagulabilidade podem estar relacionados com quadros trombóticos. Estes são de caráter adquirido e compreendem as neoplasias, as doenças mieloproliferativas, o Lupus Eritematoso Sistêmico e a síndrome anti-fosfolípide.

De forma prática, pacientes com quadro de TVP, devem ser avaliados laboratorialmente, antes das medicações, com, no mínimo, hemograma completo, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA). Naqueles pacientes com menos de 40 anos, com doença recidivada e história familiar, associada ou isoladamente, indica-se a pesquisa de trombofilias, principalmente a resistência à proteína C ativada por ser mais prevalente. Em pacientes acima de 60 anos, sem fatores de risco aparentes, defende-se a pesquisa de neoplasia oculta no diagnóstico da TVP e, se negativa, repetir a busca em 6 meses. Postula-se que as neoplasias que têm como primeira manifestação um quadro tromboembólico apresentem pior prognóstico.

### **Diagnóstico diferencial**

Várias são as condições mórbidas que devem ser diferenciadas da TVP. Estas condições podem coexistir com a trombose. Por isso, muitas vezes, é fundamental a propedêutica armada para afastar a TVP e tratar com segurança a doença.

As doenças que entram no diagnóstico diferencial das tromboes venosas são aquelas que cursam com dor, edema, turgescência muscular e alterações na coloração do membro (tabela 2)[10].

**Tabela 2 – condições mórbidas que podem simular TVP.**

- 
- distensão muscular ou trauma fechado;
  - rotura muscular com hematoma subfascial;
  - hematoma ou hemorragia espontânea;
  - rotura de cisto sinovial;
  - artrite, miosite ou sinovite;
  - celulite ou linfangite;
  - flebites;
  - insuficiência arterial (*phlegmasia alba dolens*);
  - gestação ou dor secundária ao uso de hormônios femininos;
  - linfedema;
  - lipedema;
  - insuficiência venosa crônica;
  - compressão venosa extrínseca;
  - edema sistêmico;
  - edema postural;
  - fístula artério-venosa.

---

*Tabela retirada de Sumner DS: Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. Em Rutherford RB [ed]: Vascular Surgery. 4<sup>a</sup> ed. Filadélfia, Pensilvânia, W.B.Sounders Company, 1995, pag. 1700.*

**Tratamento**

O tratamento da TVP tem por objetivo principal a prevenção das complicações agudas e das seqüelas tardias. Para tanto, a precocidade e eficácia da terapêutica são fundamentais. Portanto, a identificação dos pacientes com fatores de risco para a doença, mesmo que assintomáticos, deve remeter à lembrança da profilaxia adequada e à busca ativa inclusive com a propedêutica armada.

É necessário, para o entendimento da terapia, que se tenham comentários sobre a história natural da doença.

A complicação aguda mais temível e freqüente da TVP é a embolia pulmonar. Ela ocorre por fragmentação e migração, em direção à artéria pulmonar, do trombo não aderido à parede venosa. Estudos com cintilografia pulmonar mostraram taxas de até 50% de embolia pulmonar em pacientes com TVP documentada, mesmo naqueles assintomáticos{18,19}. Por outro lado, em pacientes com embolia pulmonar, a trombose venosa foi detectada em 70% dos casos. Embolias maciças podem levar ao comprometimento do sistema cárdio-respiratório e, até à morte. Êmbolos pequenos podem ser clinicamente insignificantes, porém, seu efeito cumulativo pode levar ao *cor pulmonale*.

Ainda na fase aguda, e não menos temível que a embolia, a *phlegmasia dolens* é um quadro raro em nossos dias. Deve ser identificada e prontamente tratada para que se evite a gangrena venosa.

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

A dor, quadro presente em cerca de 50% dos pacientes sintomáticos, deve ser tratada com analgésicos comuns e elevação dos membros que tem por finalidade ajudar na redução da dor, facilitar o retorno venoso e conseqüentemente diminuir o edema. Cabe ressaltar que a propriedade anti-inflamatória da heparina, droga fundamental na terapêutica desses pacientes como veremos mais adiante, também é útil para atenuar este sintoma. Os anti-inflamatórios não hormonais devem ser usados com muito critério, visto que potencializam a ação da heparina e aumentam o risco de sangramento no organismo, particularmente no trato gastrointestinal.

A complicação tardia da TVP é a síndrome pós-trombótica. A maioria dos médicos não associa o tratamento inicial à gravidade da seqüela e sim, acham que esta é uma evolução inexorável da doença independentemente do tratamento na fase aguda[20].

Acreditamos que a TVP e a síndrome pós-trombótica sejam fases distintas da mesma doença e que a busca por terapias seguras que aumentem a fibrinólise seja o caminho para diminuir a lesão valvar e a obstrução residual.

## **Anticoagulação**

Constitui a base do tratamento clínico da TVP e deve ser instituída precocemente, pois é consenso que quanto mais rápido e eficaz o tratamento da fase aguda, menores as chances de graves seqüelas tardias.

De início deve-se lançar mão de drogas como a heparina que atuam rapidamente produzindo hipocoagulabilidade sangüínea para evitar a progressão da trombose; posteriormente, utilizam-se os anticoagulantes orais para manutenção da anticoagulação por períodos mais ou menos longos de acordo com cada caso.

Analisaremos à seguir os anticoagulantes disponíveis em nosso meio ressaltando seu modo de ação, indicações, contra-indicações e efeitos colaterais.

## **Heparinas**

Com a descoberta da heparina em 1916 por McLean [21] e sua introdução clínica em 1935, ela se tornou a droga anticoagulante mais efetiva à partir de 1960 [22]. Ela é superada apenas pelo ácido acetil-salicílico como medicação mais utilizada pelos cirurgiões vasculares.

Para atingir seu efeito anti-coagulante, a heparina liga-se a antitrombina III produzindo uma mudança conformacional que converte a antitrombina III de um lento em um rápido inibidor da fibrina. Além disso, ela pode ter um efeito anti-coagulante secundário através do co-fator II da heparina; pode inibir a ação plaquetária prolongando o tempo de sangramento; inibe as células musculares lisas vasculares e liga-se ao endotélio.

O complexo heparina-antitrombina III inativa a trombina e ativa os fatores de coagulação IX, X, XI e XII. Inibe, também, a ativação da trombina induzida pelos fatores V e VIII. A heparina é neutralizada pelo fator 4 plaquetário e por outras proteínas plasmáticas como a glicoproteína rica em histadina e a vitronectina.

A farmacocinética da heparina não segue regras lineares. Com o aumento da dose há uma elevação da meia-vida biológica. Alguns acreditam que o risco hemorrágico aumente com o aumento da dose e que pode ser medido por testes de anti-coagulação *in vitro* (TTPA). Há algum mérito nesta observação para pacientes com fatores de risco associados. Entretanto, para pacientes sem fatores de risco um valor de TTPA supra-terapêutico não parece estar associado com o risco aumentado de complicações hemorrágicas clinicamente significantes. Estudos mostram que um grande número de pacientes continua a ser inadequadamente tratado por receio de complicações hemorrágicas. Um número inaceitável de fenômenos tromboembólicos ocorre quando não se atinge níveis de TTPA superiores a 1,5 vez o valor normal, principalmente nas primeiras 24 horas. Postula-se, portanto, que a anticoagulação deva ser agressiva em pacientes sem fatores de risco para hemorragia e que deva seguir algoritmos (tabela 3) [23].

**Tabela 3** – Algoritmo de dose inicial e manipulação da heparina.

Dose inicial <i>in bolus</i>	80 – 100 unidades/Kg		
Infusão inicial	18 unidades/Kg/Hora		

  

TTPA (segundos)	Pausa na infusão	Ajuste de dose	Próximo TTPA
< 45	Não	Aumentar 200 unidades/hora	6 horas
45 – 55	Não	Aumentar 100 unidades/hora	6 horas
55 – 85	Não	Não	Dia seguinte
85 – 90	Não	Diminuir 100 unidades/hora	6 horas
90 – 100	30 minutos	Diminuir 100 unidades/hora	6 horas
> 100	60 minutos	Diminuir 200 unidades/hora	6 horas

Em alguns pacientes, apesar das altas doses de heparina (acima de 40.000 U.I./dia), não há alteração significativa dos níveis do TTPA. Eles são ditos como tendo resistência à heparina, e apresentam concentrações plasmáticas elevadas de fator VIII e proteínas séricas com afinidade pela heparina (Glicoproteína rica em histidina, Fator 4 plaquetário, Vitronectina e Fibronectina). O controle laboratorial destes pacientes deve ser feito através de titulação da heparinemia com

o sulfato de protamina ou pela atividade anti-fator Xa [24]. Alternativamente, a heparina fracionada pode ser utilizada por estes pacientes, uma vez que sua ligação protéica ocorre em menor escala.

Além do sangramento, a trombocitopenia é uma temida complicação da heparinoterapia que pode ser reconhecida entre cinco e dez dias após o início do tratamento e acomete 2-20% dos pacientes; está mais associada ao uso da heparina bovina. Constitui resposta imunológica do tipo antígeno-anticorpo, dose-independente, causada

por anticorpos anti-plaquetas heparino-induzidos levando a agregação plaquetária, trombocitopenia e conseqüentes complicações tromboembólicas. A contagem de plaquetas deve ser monitorada em todos os pacientes recebendo heparina independente da via de administração ou da dose [23,25]. Queda no número de plaquetas além de 30% indica uma alta probabilidade de se estar diante de trombocitopenia induzida pela heparina, o que requer monitorização cuidadosa destes elementos sangüíneos e suspensão da heparinoterapia. Outras complicações menos freqüentes são: osteoporose, alopecia, hipoadrenalismo e anafilaxia [10,25,26].

Contra-indicações absolutas e relativas para o uso da heparina são mostradas na tabela 4.

**Tabela 4 – Contra-indicações para o uso de heparina.**

Absolutas	-Sangramento ativo -Hipersensibilidade conhecida -Trombocitopenia -AVCH recente -Hipertensão maligna -Diástase hemorrágica
Relativas	-História de trauma recente -AVC em evolução (< 1 mês) -Procedimentos cirúrgicos maiores (< 2 semanas) -Neoplasias -Sangramento prévio de TGI e de TGU -Insuficiência renal -Insuficiência hepática

Legenda: -AVC – acidente vascular cerebral; AVCH – acidente vascular cerebral hemorrágico; TGI – trato gastro-intestinal; TGU – trato gênito-urinário.

Em caso de sangramento na vigência do uso de heparina, o tratamento inicia-se pela suspensão da droga. Nos casos de persistência da hemorragia, utiliza-se o sulfato de protamina titulando-se a dose guiado pelo TTPA. Em caso de instabilidade hemodinâmica devem ser utilizados hemoderivados para reposição de elementos figurados (concentrado de hemáceas) e de fatores de coagulação (plasma fresco congelado).

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são um *pool* de moléculas preparadas pela despolimerização da heparina convencional, com peso molecular entre 3500 e 5000 daltons. Estas moléculas mantêm sua afinidade pela antitrombina III, porém, por seu baixo peso molecular (< 5400 daltons) elas têm maior atividade sobre o fator Xa retardando a geração da protrombinase e da trombina (tabela 5). A biodisponibilidade deste tipo de heparina é mais sensível às variações da dose e após administração subcutânea é próxima a 100%. Têm meia vida 2 vezes maior que a não fracionada (tabela 6) [27]. A ligação da heparina não fracionada às proteínas plasmáticas é responsável pela sua menor biodisponibilidade em baixas concentrações, pela variabilidade de sua resposta anti-coagulante quando usada em doses fixas e pelo fenômeno laboratorial da resistência à heparina. A ligação protéica da HBPM é muito menor que a da não fracionada, sendo uma das principais razões para sua maior utilidade clínica.

O efeito antitrombótico da heparina é o resultado da inibição da coagulação sanguínea, ao passo que os efeitos hemorrágicos são causados tanto pelo seu efeito anti-coagulante como por seu efeito sobre a função plaquetária e permeabilidade vascular [28]. A HBPM produz menor sangramento microvascular por não inibir a função plaquetária e da parede vascular na mesma extensão da heparina não fracionada.

**Tabela 5 – Características das heparinas.**

<b>HBPM</b>	Peso molecular (Daltons)	Atividade anti- Xa/IIa	Meia-vida (minutos)
Enoxiparina	4500	2,7/1	129-180
Dalteparina	5000	2/1	119-139
Nadroparina	4500	3,2/1	132-162
Tinzaparina	4500	1,9/1	111
Reviparina	3900	5/1	180
<b>Heparina não fracionada</b>	2-35000	1/1	30-240

Observação: Padrão de referência internacional da HBPM: 168 U.I. anti-Xa/mg e 68 U.I. anti-IIa/mg.

**Tabela 6** – Propriedades farmacológicas das heparinas.

	Heparina não fracionada	HBPM
Meia-vida	Dependente da dose (30 min à 4 horas)	Dependente da dose (2 a 4 horas)
Biodisponibilidade		
- dose baixa	- 30%	- 90%
- dose alta	- 90%	- 90%
Eliminação		
- dose baixa	- Captação celular	- Renal
- dose alta	- Renal	- Renal

As doses terapêuticas das HBPM estão dispostas na tabela 7.

**Tabela 7** – Posologias das HBPM (administração subcutânea).

HBPM	Posologia
Nadroparina	85 U.I./Kg 2x ao dia ou 170 U.I./Kg 1 x ao dia
Dalteparina	100 U.I./Kg 2 x ao dia ou 200 U.I./Kg 1x ao dia
Enoxiparina	1 mg/Kg 2x ao dia ou 1,5 mg/Kg 1x ao dia

Nos sangramentos induzidos pelas HBPM o sulfato de protamina é o antídoto que pode ser utilizado. Cabe ressaltar que ele se liga a cadeia moleculares acima de 5400 daltons, portanto, neutraliza fracamente estas heparinas. Pelo seu efeito hipotensor e bradicardizante em algumas situações, ele é reservado para casos em que ocorra risco de vida.

A monitoração laboratorial não é necessária nas HBPM pois, por suas propriedades farmacocinéticas, elas têm um efeito anticoagulante estável e mantido quando administrada por via subcutânea 1 ou 2 vezes ao dia. Estes avanços permitem maior comodidade posológica e segurança no tratamento da TVP. Com isto, em muitos casos, torna-se factível a terapêutica ambulatorial desta condição [29,30,31].

## **Anticoagulantes orais**

Em 1920, no Canadá, Schefield e Roderick observaram que a ingestão de um certo tipo de trevo era responsável por uma doença hemorrágica que acometia alguns cervos. Mas somente em 1940 Link isolou o dicumarol, responsável pelas hemorragias, o primeiro anticoagulante oral descoberto [32].

Os anticoagulantes orais são compostos orgânicos lipossolúveis de rápida absorção pelo trato gastro-intestinal que agem inibindo o ciclo da vitamina K. Eles impedem a carboxilação hepática dos fatores vitamina K-dependentes: II, VII, IX, X, proteína C e proteína S. Os cumarínicos causam queda na concentração plasmática do fator VII e da proteína C, inicialmente, por terem uma meia-vida mais curta (6 a 8 horas), ao passo que os outros fatores demoram cerca de 24 a 48 horas para diminuir. Portanto, com o início da terapia cumarínica, um estado transitório de hipercoagulabilidade precede o efeito antitrombótico por aproximadamente 24 horas e é associado às baixas concentrações de proteína C. Este fato torna obrigatório o uso concomitante da heparina na fase inicial da anticoagulação oral [33].

A ação dos cumarínicos é monitorada pelo tempo de protrombina (TP). Porém, face às variações laboratoriais na determinação do TP (pelos diferentes tipos de tromboplastinas utilizadas) estabeleceu-se o RNI (relação normatizada internacional) como índice para controle de ação dos anticoagulantes orais. Este índice estabelece a relação entre o TP do indivíduo estudado e os padrões e deve ser mantido entre 2 e 3, pois nestes níveis há uma boa eficácia em prevenir efeitos tromboembólicos recorrentes quando comparado com níveis superiores de anticoagulação, porém, com menos complicações hemorrágicas.

As duas drogas mais utilizadas em nosso meio são a warfarina (Marevan<sup>r</sup>) e femprocumarol (Marcoumar<sup>r</sup>) que diferem pela meia-vida plasmática. O primeiro tem meia-vida de 35 a 45 horas e tempo de ação de 96 a 120 horas, enquanto que o último tem meia-vida de 160 horas e ação por 170 a 240 horas.

Pela necessidade de controle contínuo por tempo prolongado, a colaboração e o bom entendimento do paciente são fundamentais, considerando-se os riscos e as limitações. Estudos comprovam que uma sólida relação médico-paciente aumenta a aderência ao tratamento e minora a ansiedade associada e as complicações da terapêutica [34]. Os pacientes devem ser orientados quanto a variação da absorção e da ação do cumarínico. Ele é melhor absorvido em jejum e tem sua atividade potencializada ou inibida por medicações como antibióticos, hormônios tireoidianos, barbitúricos, hipoglicemiantes orais e outros. Deve-se evitar também alimentos ricos em vitamina K como vegetais de folhas escuras e alface.

Sua principal complicação é o sangramento com incidência de cerca de 2% dos casos. Nesta situação, a terapia deve ser descontinuada e medidas de suporte devem ser tomadas. A transfusão de hemoderivados para correção de anemia e reposição de fatores de coagulação deve ser estudada para cada caso. Os pacientes com maior risco para complicações hemorrágicas são aqueles com mais de 75 anos, com hipertensão arterial mal controlada, arteriopatia evolutiva, tratamento com tiazídicos e tratamento prolongado. Nos primeiros três meses de uso da droga, o sangramento é, estatisticamente mais comum, sendo necessária nesta fase, uma vigilância mais intensa. Outra complicação é a síndrome warfarínica

### **TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

que atinge menos de 0,01% dos pacientes entre o 3º e 7º dias de tratamento e, deve-se ao estado de hipercoagulabilidade inicial pela diminuição de proteína C. Está associada a deficiência de antitrombina III, Lupus Sistêmico e malignidade manifestando-se clinicamente com necrose cutânea.

As contra-indicações para o uso dos anticoagulantes orais estão dispostos na tabela 8.

**Tabela 8 –** Contra-indicações para o uso de cumarínicos.

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipertensão arterial severa;</li><li>- Insuficiência renal grave;</li><li>- Traumatismo craniano ou operações intracranianas recentes;</li><li>- AVC recente;</li><li>- Úlcera gastroduodenal ativa;</li><li>- Cirrose hepática descompensada;</li><li>- 1º e 3º trimestres da gestação.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Intervenção cirúrgica recente;</li><li>- Idade &gt; 75 anos;</li><li>- Insuficiência renal e hepática moderadas.</li></ul>

### **Fibrinolíticos**

A dissolução precoce dos trombos parece ser a melhor forma de evitar a embolia pulmonar e minorar a síndrome pós-trombótica. Os agentes fibrinolíticos como a estreptoquinase e o r-TPA (ativador do plasminogênio tissular recombinante) aparecem como as drogas de escolha para este tipo de tratamento. Algumas perguntas ainda permanecem : qual o tipo de trombo que pode ser dissolvido? a lise do trombo é importante para a preservação da função valvar a longo prazo?.

Vários estudos prospectivos randomizados estão em andamento para tentar descobrir formas de diminuir os riscos desta terapia e a melhor via de administração das drogas [35,36].

Alguns autores mostram que pacientes submetidos a terapia fibrinolítica têm, tardiamente, um melhor prognóstico funcional.

### **Tratamento cirúrgico**

As técnicas cirúrgicas vêm sendo progressivamente aprimoradas nas últimas décadas tanto na área arterial quanto venosa. Apesar disto, cirurgias que atuam rapidamente de forma cirúrgica sobre oclusões arteriais agudas, o fazem com parcimônia nos casos venosos. Este é um assunto ainda controverso, porém, há tendência na literatura médica a intervenções cirúrgicas, particularmente nas tromboes ilíaco-femorais [37].

As piores complicações ocorrem nas tromboes venosas proximais. A desobstrução precoce dos vasos e a manutenção do fluxo são os objetivos principais da trombectomia venosa. A imediata

e prolongada anti-coagulação e, em alguns casos, a construção de pequenas fístulas artério-venosas para aumentar o fluxo nos segmentos trombectomizados são auxiliares importantes na durabilidade da patência do vaso. Em pacientes em que a trombectomia não é possível pode-se estabelecer uma derivação veno-venosa cruzada pela região pré-púbica com a Veia Safena contra-lateral ou com prótese de politetrafluoroetileno expandido (PTFE). Estenoses venosas residuais podem ser tratadas por endoluminal com angioplastias e colocação de *stents* [38]. Vários estudos demonstram que estes procedimentos diminuem a gravidade da síndrome pós-trombótica.

Nos pacientes com contra-indicação para anticoagulação ou, naqueles que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos com alto risco para embolia pulmonar indica-se a interrupção da veia Cava Inferior com um filtro intraluminal. Estes dispositivos podem ser temporários ou permanentes [39].

### **Outros agentes anti-trombóticos**

Novas drogas anti-trombóticas estão em desenvolvimento para o aprimoramento da terapia dos processos tromboembólicos. Atualmente, para pacientes portadores de trombocitopenia induzida pela heparina e para aqueles em que a terapia com cumarínicos é inadequada, a anticoagulação é feita com heparinas de baixo peso molecular, heparinóides, inibidores da trombina e inibidores da função plaquetária.

As drogas anti-trombóticas, como lepirudina, hirudina e hirulog, agem por ligação com a trombina do trombo e com a trombina circulante, inativando seu sítio enzimático. Estudos preliminares mostram que sua ação é comparável à da heparina e é particularmente útil nos casos de trombocitopenia induzida pela heparina por não causar reações cruzadas que podem ocorrer com o uso de heparinas de baixo peso molecular (de 25,5% a 34%) e dos heparinóides (20%) [40].

Os heparinóides são agentes que catalisam a atividade de inibidores naturais da coagulação, tal como a ação da heparina. Os mais conhecidos são: o pentassacarídeo, uma heparina de baixíssimo peso molecular correspondente ao sítio de fixação da heparina à anti-trombina III e farmacologicamente superior às heparinas não-fracionadas e de baixo peso molecular; o dermatan sulfato, uma glicosaminoglicana que se liga ao co-fator II da Heparina, inativando a trombina, com um menor risco hemorrágico mas ainda com uma pior biodisponibilidade; e o danaparóide, uma mistura de heparan sulfato, dermatan sulfato e condroitina, também usado em casos de trombocitopenia induzida pela heparina [41].

### **Fisioterapia**

O tratamento tradicional da TVP compreende a heparinização e o repouso no leito com elevação dos membros acometidos. Estudos preliminares tentam demonstrar que a deambulação precoce associada a compressão elástica ou inelástica dos membros não aumenta

o risco de embolia pulmonar e, por outro lado, melhoram a dor e o edema mais rapidamente. Estes procedimentos devem ser iniciados assim que o paciente estiver anticoagulado, já nas primeiras 24 horas [42].

### **Tratamento da síndrome pós-trombótica**

Embora menos dramática que a embolia pulmonar como consequência da TVP, a síndrome pós-trombótica (SPT) está associada com repercussões sócio-econômicas. A incidência real é difícil de determinar e provavelmente varia entre diferentes populações de pacientes. Alguns sintomas pós-trombóticos incluem dor, edema, hiperpigmentação e ulceração e costumam se manifestar em 29% a 79% dos pacientes em um período de até cinco anos após um episódio agudo de TVP.

A fisiopatologia da SPT é a hipertensão venosa. Esta é consequência da obstrução venosa residual e da incompetência valvar [20]. Em um estudo prospectivo amplo que avaliava a história natural da trombose venosa aguda tratada com anticoagulação, Markel e colaboradores encontraram 17% dos pacientes com refluxo valvar ao final da primeira semana que progrediu para 66% em 1 ano [43]. O

refluxo é mais comum em pacientes com TVP oclusiva. Curiosamente em 38% dos pacientes não ocorreu incompetência valvar. São os que tendem a apresentar recanalização completa e precoce, em até 3 meses do diagnóstico [44]. Estes achados apagam o conceito prévio da destruição valvar em 3 a 5 dias da trombose venosa.

É fato que o adequado tratamento da trombose aguda está diretamente relacionado com as seqüelas deixadas no decorrer da resolução do quadro [44]. Como foi dito anteriormente, a TVP e a SPT são fases evolutivas de uma mesma doença. Há grande controvérsia sobre a duração do tratamento para que se minimizem as seqüelas [45].

Comerota recomenda estratégias terapêuticas de acordo com o nível do acometimento do trombo associado aos fatores de risco [46]. Até a década passada o tratamento era linear independentemente do quadro e da resolução.

Atualmente, as recomendações da duração do tratamento anticoagulante dependem do risco de recorrência do fenômeno tromboembólico e da localização da TVP. A taxa cumulativa da recorrência da TVP após o primeiro episódio é de 5% em três meses, 9% em 6 meses, 12% em 1 ano, 15 a 18% em 2 anos e 30% em 10 anos [47]. As trombooses idiopáticas e aquelas com fatores de risco persistentes estão associadas a alto risco de trombose recorrente.

As recomendações correntes para o tratamento encontram-se na tabela 9.

**Tabela 9 – Duração do tratamento anticoagulante.**

Duração	Situação
6 semanas a 3 meses	- Trombose de veias de perna; - Trombose pós-operatória sem outro fator de risco.
3 a 6 meses	- Primeiro episódio com fatores de risco reversíveis; - Primeiro episódio em paciente heterozigoto para fator V de Leiden.
Pelo menos 6 meses	- Primeiro episódio idiopático.
> 12 meses a uso contínuo	- TVP recorrente; - Primeiro episódio nas seguintes condições: - malignidade até resolução; - fator V de Leiden homozigoto; - anticorpo anti-fosfolípide; - deficiência de antitrombina III, proteínas C e S; - heterozigose para fator V de Leiden e protrombina mutante.

A classificação da síndrome pós-trombótica confunde-se com a utilizada para a estase venosa crônica, ou seja, a classificação CEAP (clínica, etiologia, anatomia e patofisiologia), índice de severidade clínica venosa (Venous Clinical Severity Score) e o índice de doença segmentar venosa (Venous Segmental Disease Score). A primeira é a mais utilizada, tendo sido idealizada no *American Venous Forum* em 1994 estabelecendo um consenso no diagnóstico e classificação da doença venosa crônica [48,49]. As duas outras foram criadas para complementar a primeira (Tabelas 10, 11 e 12) [50]. A perspectiva com o desenvolvimento destas classificações é de um melhor entendimento da doença venosa crônica, a fim de aprimorar sua terapêutica e minorar suas conseqüências.

**Tabela 10 – Classificação CEAP.**

**C – Classificação clínica, apresentação sintomática (s) ou assintomática (a).**

Classe 0	Sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa.
Classe 1	Telangiectasias, veias reticulares ou edema maleolar.
Classe 2	Veias varicosas.
Classe 3	Edema sem alterações de pele.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Classe 4	Alterações de pele (hiperpigmentação, eczema venoso, lipodermatoesclerose}.
Classe 5	Alterações de pele com úlcera cicatrizada.
Classe 6	Úlcera de pele.

### E – Classificação etiológica.

Congênita	Causa presente desde o nascimento.
Primária	Causa indeterminada.
secundária	Causa conhecida (pós-trombótica, pós-trauma e outras).

### A – Localização anatômica.

1	<i>Veias superficiais ( A<sub>S1-5</sub> ):</i> Telangiectasias/veias reticulares
2	Safena magna acima do joelho
3	Safena magna abaixo do joelho
4	Safena parva
5	Sem acometimento da Safena
6	<i>Veias profundas ( A<sub>D6-16</sub> ):</i> Veia cava inferior
7	Veia ilíaca comum
8	Veia ilíaca interna
9	Veia ilíaca externa
10	Veias pélvicas: gonadal, ligamento uterino
11	Veia Femoral comum
12	Veia Femoral profunda
13	Veia Femoral superficial
14	Veia Poplítea
15	Veias Tibiais ( anterior, posterior ou Peroneira)
16	Veias musculares (gastrocnêmicas, soleares e outras)
17	<i>Veias perfurantes ( A<sub>P17-18</sub> ):</i> Coxa
18	Perna

**P - Classificação patofisiológica:**

- Refluxo
- Obstrução
- Refluxo e Obstrução

**Tabela 11** – Índice de Severidade clínica venosa.

sintoma	Ausente=0	Leve=1	Moderado=2	Grave=3
dor	nenhuma	Ocasional, não restritiva	Diária, limitante com uso ocasional de analgésicos	Diária, séria limitação das atividades, uso regular de analgésicos
Veia varicosas	nenhuma	Poucas, dispersas	Múltiplas: Safena magna e veias varicosas na coxa <u>ou</u> perna	Extensas: coxa e perna ou Safena magna e parva
Edema venoso	nenhum	Edema perimaleolar vespertino	Edema após o almoço, acima do tornozelo	Edema matutino, necessitando de mudança de atividade e elevação
Pigmentação da pele	Nenhuma ou focal, baixa intensidade	Difusa, porém limitada e antiga (marrom)	Difusa, 1/3 distal da perna ou recente (roxa)	Extensa (1/3 proximal) e recente
Inflamação	nenhuma	Celulite moderada, peri-ulceração	Celulite moderada, 1/3 distal da perna	Celulite severa ou eczema venoso significativo
Enduração	nenhuma	Focal, perimaleolar (<5cm)	Medial ou lateral, menos de 1/3 da perna	Todo terço distal da perna ou mais
Número de úlceras	0	1	2	3
Tempo de úlcera ativa	nenhum	< 3 meses	> 3 meses, < 1 ano	Não cicatrizada em 1 ano.
Tamanho da úlcera ativa	nenhuma	< 2 cm de diâmetro	2 – 6 cm diâmetro	> 6 cm de diâmetro
Terapia compressiva	Não utilizada ou não complacente	Uso intermitente de meia elástica	Uso regular de meia elástica	Meia elástica e elevação do membro.

Observações: veias varicosas – veias > 4 mm

Edema venoso – edema muscular, com alteração significativa com a elevação do membro ou outras evidências de etiologia venosa, regular (diário).

O tamanho da úlcera é medido em seu maior diâmetro.

**Tabela 12** – Índice de doença segmentar venosa.

índice	Refluxo	índice	obstrução
1/2	Safena parva	-	-
1	Safena magna	1	Safena magna
1/2	Perfurantes na coxa	-	-
1	Perfurantes na perna	-	-
2	Veias de panturrilha, múltiplas	1	Veias de panturrilha múltiplas
1	Veia Tibial posterior	-	-
2	Veia Poplítea	2	Veia Poplítea
1	Veia Femoral superficial	1	Veia Femoral superficial
1	Veia Femoral profunda	1	Veia Femoral profunda
1	Veia Femoral comum	2	Veia Femoral comum
-	-	1	Veia ilíaca
-	-	1	Veia cava inferior
<b>10</b>	<b>Índice de refluxo máximo</b>	<b>10</b>	<b>Índice de obstrução máxima</b>

Observação: Refluxo significa incompetência de todas as válvulas do segmento. Obstrução significa oclusão total ou mais de 50% de estreitamento em metade do segmento estudado. Em alguns casos pode ocorrer refluxo e obstrução no mesmo segmento. A classificação anatômica é baseada em estudo flebográfico ou em dúplex scan. A ligadura das Safenas magna ou parva não aumenta o índice de obstrução, mas diminui o refluxo.

### **Profilaxia**

Diante da gravidade das complicações agudas e tardias do tromboembolismo venoso, a profilaxia da TVP é fundamental. Tem por função diminuir a incidência da trombose, prevenir a morte por embolia pulmonar, minimizar os riscos de complicações a longo prazo como a insuficiência venosa crônica e a hipertensão pulmonar e, conseqüentemente, diminuir os custos da internação hospitalar [51].

A profilaxia pode ser feita através de métodos físicos e farmacológicos. Estes métodos são uma elegante demonstração da Tríade de Virchow, uma vez que agem sobre a estase venosa, a ativação da coagulação e a lesão endotelial. A escolha dos métodos isolados ou associados

depende da avaliação individual de cada paciente segundo seus fatores de risco e as contra-indicações para o tratamento (tabela 13) [49].

**Tabela 13** – Classificação do risco para a T.V.P.

Fator de risco	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
História prévia de T.V.P.	Nenhuma	Suspeita	provada	Múltipla	-
imobilização	Nenhuma	1 a 3 dias	> 3 dias	Paraplegia aguda	-
Pós-operatório	Anestesia local	<45min	>45 min	>3h, operação pélvica	-
idade	< 40 anos	40 a 70 anos	> 70 anos	-	-
malignidade	Nenhuma	Não recorrente	Tumor regional	Metástase	-
Tipo de malignidade	Outro que não adenocarcinoma	Adenocarcinoma, glioma	-	-	-
Doença cardíaca	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	-
Trauma local	Nenhum	Lesão de partes moles	Fratura de Tíbia/Fíbula	Fratura de Fêmur	Fratura de pelve ou bacia
Estado pré-trombótico	Nenhum	Suspeito	tratado	Não-tratado	-
Terapia hormonal	Não	Sim	-	-	-
Gravidez e puerpério	Ausente	Presente	-	-	-
obesidade	Normal	> 175% do peso ideal	-	-	-

Observações: A doença cardíaca segue a classificação da New York Heart Association (NYHA); a terapia hormonal refere-se a doses maiores que 50 microgramas ao dia de etinil estradiol por tempo prolongado.

Os métodos físicos de profilaxia da TVP incluem medidas simples que visam aumentar a velocidade do fluxo venoso e diminuir a estase. A deambulação precoce, a elevação dos membros inferiores, a fisioterapia e o uso de meias de compressão graduada devem ser sempre empregados embora não tenham sua eficácia bem comprovada. Ensaio mostram que isoladamente estas medidas têm pouca ou nenhuma eficácia. Porém, em combinação com outras medidas diminui as taxas de TVP, particularmente em pacientes de baixo risco. Outros métodos físicos mais complexos incorporam a compressão pneumática intermitente e a eletro-

estimulação muscular. A bomba venosa plantar não tem ainda seu efeito protetor bem definido, mas apresenta bons resultados no tratamento da SPT [52]. A eletro-estimulação só pode ser utilizada em pacientes anestesiados. A compressão pneumática intermitente é reservada para pacientes com alto risco hemorrágico. Além da diminuição da estase venosa, acredita-se que ela aumente a atividade fibrinolítica endógena localmente.

A profilaxia farmacológica baseia-se no uso de drogas anticoagulantes e inibidoras da atividade plaquetária.

As heparinas são as drogas mais utilizadas e têm maior eficácia comprovada. A heparina não fracionada em baixas doses e as HBPM são utilizadas nas doses indicadas na tabela 14.

Em estudos recentes, as HBPM são apontadas como tendo maior eficácia que a heparina não fracionada, em pacientes clínicos de médio e alto risco [53], pacientes oncológicos em que há melhora do prognóstico [54,55] e em cirurgias ortopédicas com diminuição das complicações hemorrágicas.

**Tabela 14-** Doses profiláticas das heparinas.

Droga	Risco moderado	Alto risco
Heparina não fracionada	5000 U.I. sc 2 vezes ao dia	5000 U.I. sc 3 vezes ao dia
Enoxaparina	20 mg sc 1 vez ao dia	40 mg sc 1 vez ao dia
Nadroparina	0,3 ml sc 1 vez ao dia	0,6 ml sc 1 vez ao dia
Dalteparina	2500 U.I. sc 1 vez ao dia	5000 U.I. sc 1 vez ao dia

Observações: Para pacientes de risco moderado, as doses devem ser iniciadas 2 horas antes da indução anestésica; naqueles de alto risco deve-se administrar 12 horas antes. Observações não válidas para anestésias loco-regionais. Neste caso, a primeira dose é administrada concomitantemente ao bloqueio. Deve-se aguardar 12 horas da retirada de cateteres intra ou extra-durais para a administração da primeira dose.

Outras drogas utilizadas são os anticoagulantes orais que têm ação efetiva em prevenir o tromboembolismo venoso; contudo, seu uso rotineiro não tem aceitação geral pelo risco de complicações hemorrágicas. São utilizados em profilaxias prolongadas, em doses que mantêm o valor de RNI entre 1,3 e 1,5. Drogas anti-agregantes plaquetárias não têm eficácia comprovada. As mais utilizadas são o ácido acetil-salicílico e o dextran.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1 - Hirsch J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism - a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996; 93 : 2212-2245.

2- Maffei F H A, Falleiros A T S, Venezian L A, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev. Ass. Med. Bras.* 1980; 26:7.

3 – Maffei F H A. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. Em Maffei F H A (ed). *Doenças Vasculares Periféricas*. 2ª ed, São Paulo, Medsi; 1995.

4 - Wakefield T W, Strieter R M, Prince M R, Downing L J, Greenfield L J. Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc. Surg.* 1997; 5(1): 6 -15.

5 - Maffei F H A, Caiafa J S, Ramacciotti E, Castro A A. Para grupo de elaboração de normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda. Belo Horizonte: SBACV; 2001.

6 – Comerota A J, Stewart G J. Current concepts in the etiology of postoperative deep vein thrombosis. Em Callow A D, Calvin B E (ed). *Vascular Surgery – theory and practice*. 1ª ed, Stanford, Connecticut, Appleton & Lange, 1995: 1453 – 1476.

7 - Comerota AJ. Myths, mystique, and misconceptions of venous disease. *J. Vasc. Surg.* 2001, 34(5): 765 –773

8 - Thomas D P. Pathogenesis of venous thrombosis. Em Colman (ed): *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Filadelfia, J B Lippincott Company, 1982: 820-830.

9 - Lister J. On the coagulation of the blood. *Proc R Soc Lond.* 1863, 12: 580 - 611.

10 - Sumner DS. Diagnosis of deep venous thrombosis. Em Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*. 4a. ed. Filadelfia, Pensilvânia, W. B. Saunders Company, 1995: 1698-1743.

11 - Bernardi E, Prandoni P, Lensing A W, Agnelli G, Scannapieco G, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicenter Italia D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ.* 1998;317: 1037-1040.

12 - Michiels JJ. Rational diagnosis of deep vein thrombosis (RADIA DVT) in symptomatic outpatients with suspected DVT: simplification and improvement of decision rule analysis for

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

the exclusion and diagnosis of DVT by the combined use of a simple clinical model, a rapid sensitive D-dimer test and compression ultrasonography (CUS). *Semin Thromb Hemost.* 1998, 24: 401-7.

13 - Van Der Graaf F, Van Der Borne H, Van Der Kolk M, Wild PJD, Janssen GWT, Van Uum SHM. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 191-198.

14 - Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WC, Manzo RA, Strandness DE. Markers of plasma coagulation and fibrinolysis after acute deep venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2001, 32(5): 870-880.

15 - Dryjski M, Brien-Irr M S, Harris L M, Hasset J, Janicke D. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34 (6): 1010-1015.

16 - Stefano VD, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilias: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996, 87(9):3531-3544.

17 - Yamamoto, LU. Estudo hemostático, genético e do fator V de Leiden em trombose venosa profunda. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1999.

18 - Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. *JAMA.* 1994, 271: 223-5.

19 - Lopez-Beret P, Pinto J M, Romero A, Orgaz A, Fontcuberta J, Ablas M. Systematic study of occult pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2001; 33 (3): 515-21.

20 - Comerota AJ. acute deep venous thrombosis. Em Gloviczki P, Yao JST (ed): *Handbook of venous disorders - guideline of the American Venous Forum.* London, Chapman & Hall, 1996.

21 - McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am. J. Physiol.* 1916; 41: 250-257.

22 - Silver D, Kapsch DM, Tsoi EKM. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis and hemorrhage. *Ann. Surg.* 1983; 198(3): 301-306.

23 - Zierler B (ed). Integrated care pathway for venous thromboembolism. Agency for Health Care Policy & Research. 1998.

24 – Young E, Prius M, Levin M N et al. Heparin binding to plasma proteins, na important mechanism for heparin resistance. *Thromb. Haemost.* 1992; 67: 639.

25 - Potron G, Nguyen P. Héparinothérapie. Em *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Angéiologie.* 1997,19-3560: 1-10.

26 – Warkentin T E, Levine M N, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R S, Gent M, Kelton J G. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1330-1335.

27 – Sarret M, Kher A, Toulemond F. Low Molecular weight heparin therapy – an evaluation of clinical trials evidence. *New York, Basel, Marcel Drekker Inc.,* 1999.

28 – Sobel M, Fish W R, Toma N, Luo S, Bird K, Mori K, Kusumoto S, Blystone S D, Suda Y. Heparin modulates integrin function in human platelets. *J. Vasc. Surg.* 2001; 33 (3): 587-94.

29 – Turpie A G G. Tromboembolia venosa e heparinas de peso molecular baixo: novas opções de tratamento. [www.medscapebrasil.com/tromboembolia](http://www.medscapebrasil.com/tromboembolia). 1999.

30 – Blättler W, Kreis N, Blättler I K. Practicability and quality of outpatient management of acute deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2000; 32 (5): 855-860.

31 – Schwarz T, Schimidt B, Schroder J B H E, Schellong S M. Eligibility for home care treatment of deep vein thrombosis: a prospective study in 202 consecutive patients. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34 (6): 1065-1070.

32 - Elalamy I, Samama MM. Anticoagulants oraux. Em *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Angéoiologie.* 1997, 19-3550: 1-7.

33 - Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(24); 1816-1827.

34 – Barcellona D, Contu P, Sorano G G, Pengo V, Marongim F. The management of oral anticoagulant therapy: the patients point of view. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 49-53.

35 – O’Meara J J, McNutt R A, Evans A T, Moore S W, Downs S M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone in deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1864-9.

36 – Lin P H, Chiu C, Surowiec S M, Conklin B, Bush R L, Lumsdin A B. Evaluation of thrombolysis in a porcine model of chronic deep venous thrombosis: na endovascular model. *J. Vasc. Surg.* 2001; 33 (3): 621-7.

37 – Comerota A J. Venous Thromboembolism. Em Rutherford R B (ed): *Vascular Surgery*. 4<sup>a</sup> ed . Filadelfia, Pensilvânia, W. B. Saunders Company, 1995: 1785-1814.

38 – Hurst D R, Forauer A R, Bloom J R, Greenfield L J, Wakefield T W, Willians D M. Diagnosis and endovascular treatment of ilio caval compression syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34 (1): 106-113.

39 – Greenfield L J. Caval interruption procedures. Em Rutherford R B (ed): *Vascular Surgery*. 4<sup>a</sup> ed. Filadelfia, Pensilvânia, W. B. Saunders Company, 1995: 1815-1824.

40 - Mudaliar JH, Liem TK, Nichols WK, Spadone DP, Silver D. Lepirudin is a safe and effective anticoagulant for patients with heparin-associated antiplaquetelet antibodies. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34(1): 17-20.

41 - Boneu R. Nouveaux agents antithrombotiques. Em *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Angéiologie*.1999; 19-3590: 1-4.

42 - Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J. Vasc Surg.* 2000; 32(5): 861-9.

43 – Markel A, Manzo R, Bergelin R, Standness E. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J. Vasc. Surg.* 1992; 15: 377-384.

44 – Meissner M H, Manzo R A, Bergelin R O, Strandness D E. Deep vein insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J. Vasc. Surg.* 1993; 18: 596-605.

45 – Schulman L, Rhedin A S, Lindmarker P, Carlsson A Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1601-1605.

46 – Comerota A J. Treatment of acute deep vein thrombosis. Em Callow A D, Calvin B E (ed): *Vascular Surgery – Theory and practice*. 1<sup>a</sup> ed, Stanford Connecticut, Appleton & Lange, 1995: 1463-1476.

47 – Haenin J H, Wollershein H, Janssen M C H, Van't Hof M A, Steijlin P M, Van Langen H, Strotnicki S H, Tvin T. Evolution of deep venous thrombosis: a 2-year follow up using duplex ultrasound scan and strain-gauge phethysmography. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34(4): 649-655.

48 – Kistner R L. Definitive diagnosis and definitive treatment in chronic venous disease: a concept whose time has come. *J. Vasc. Surg.* 1996; 24(5): 703-710.

- 49 – Porter J M, Moneta G L et al. Reporting standards in venous disease: an update. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21: 632-645.
- 50 – Rutherford R B, Padberg F T, Comerota A J, Kistner R L, Meissner M H, Moneta G L. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J. Vasc. Surg.* 2000; 31 (6): 1307-1312.
- 51 – Lacroix L A, Leclerc J R. Prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. Em Callow A D, Calvin B E (ed): *Vascular Surgery – Theory and practice*. 1<sup>a</sup> ed, Stanford Connecticut, Appleton & Lange, 1995: 1477-1490.
- 52 – Arcelus J I, Caprini J A, Sehgal L R, Reyna J J. Home use of impulse compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34(5): 805-811.
- 53 – Samama M M, Cohen A T, Darmon J Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson C G, Turpie A G, Weissinger N. Estudo Comparativo da enoxaparina e placebo na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes com doença clínica aguda. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793-800.
- 54 – Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur. J. Cancer* 1997; 33(1): 50-55.
- 55 – Kakkar A K, Willianson R C N. Low molecular weight heparins in cancer. *Hemostasis* 1997; 27: 32-39.