

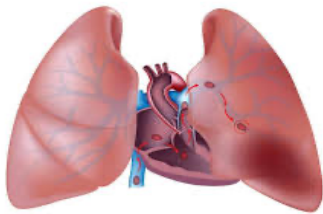
## TBL 7 - Tromboembolismo venoso: prevenção e tratamento

### TROMBOEMBOLISMO VENOSO – TEV

As apresentações mais comuns de trombose venosa são:

- 1) Trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores;
- 2) Embolia pulmonar.

Pulmonary Embolism



As causas da trombose venosa podem ser divididas em dois grupos:

- 1) Hereditária
- 2) Adquirida

**TVP provocada:** geralmente é causada por um evento conhecido (por exemplo, cirurgia, internação hospitalar).

**TVP não provocada (TVP):** implica que nenhum evento ambiental provocador identificável para TVP é evidente.

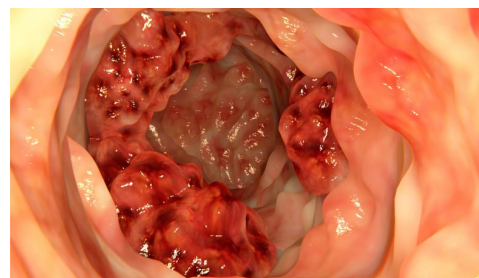
### Fatores de risco (causas) para o desenvolvimento de trombose venosa

Trombofilia herdada
Mutação do fator V Leiden
Mutação da protrombina G20210A
Deficiência de proteína S
Deficiência de proteína C
Deficiência de antitrombina

Outros distúrbios e fatores de risco
Presença de um cateter venoso central
Malignidade
Cirurgia, especialmente ortopédica
Trauma
Imobilização
Gravidez
Contraceptivos orais
Terapia de reposição hormonal
Certas terapias contra o câncer (por exemplo, tamoxifeno, talidomida, lenalidomida, asparaginase)
Insuficiência cardíaca
Doença cardíaca congênita
Síndrome antifosfolípida
Idade mais avançada (≥65 anos)
Obesidade
Doença grave do fígado
Neoplasias mieloproliferativas
Policitemia vera
Trombocitemia essencial
Hemoglobinúria paroxística noturna
Doença inflamatória intestinal
Síndrome nefrótica

### Etiologia – TEV

- **Câncer:** é um fator de risco de TVP, especialmente em pacientes idosos e naqueles com trombose recorrente.
- A associação é mais forte para tumores de células endoteliais secretoras de mucina, como cânceres intestinais ou pancreáticos.
- Cânceres ocultos.



### Fisiopatologia

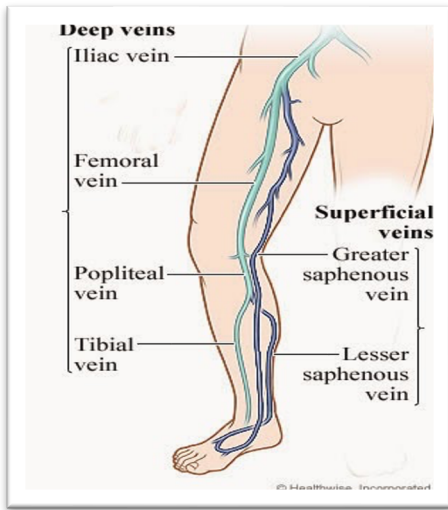
- 1) Retorno venoso prejudicado (p. ex., em pacientes imobilizados).
- 2) Lesão ou disfunção endotelial (p. ex., após fratura nas pernas).
- 3) Hipercoagulabilidade.



**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA – TVP**

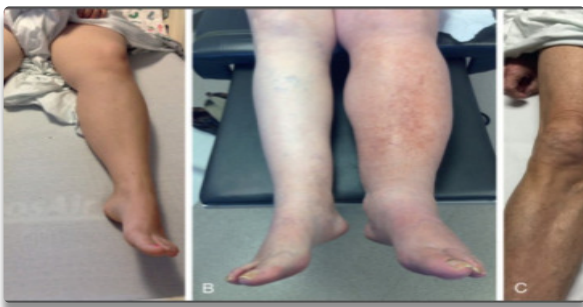
**Classificação segundo sua localização:**

- **Proximal** - quando acomete veia íliaca e/ou femoral e/ou poplítea.
- **Distal** - quando acomete as veias localizadas abaixo da poplítea.
- 80 a 95% dos casos – TVP MMII.
- Cerca de 50% dos pacientes com TVP têm EP oculta e no mínimo 30% dos pacientes de EP têm TVP demonstrável.



**SINAIS E SINTOMAS – Trombose Venosa Profunda (TVP)**

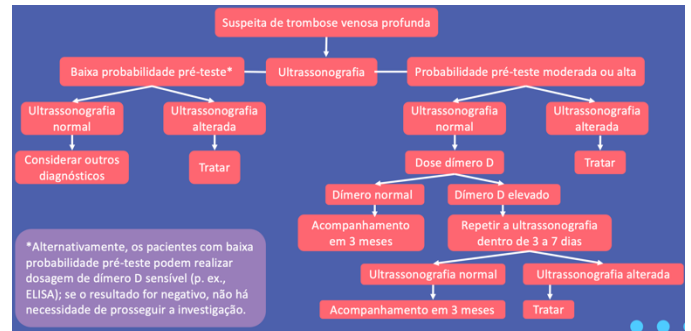
- Assintomáticos.
- Inchaço nas pernas,
- Dor,
- Calor e
- Eritema.
- Unilaterais (mas podem ser bilaterais).
- Confinados à panturrilha => TVP distal isolada, TVP proximal podem ter sintomas na panturrilha ou na perna inteira.



**Diagnóstico – TVP**

- História
- Exame físico
- Escore de Wells
- Ultrassonografia com Doppler
- D Dímero

**Diagnóstico – TVP**



**Pré-teste de probabilidade clínica para TEV – Escore de Wells modificado**

- Baixa: <1
- Intermediária: 1-2
- Alta: ≥2

Característica clínica	Pontuação
Câncer ativo (paciente recebeu previamente tratamento para câncer pelo menos a 6 meses ou atualmente recebendo tratamento paliativo)	1
Paralisia, parestesia ou imobilização da extremidade inferior	1
Imobilidade no leito por 3 dias ou mais, ou cirurgia maior nas últimas 12 semanas com anestesia geral ou regional	1
Dor localizada ao longo do trajeto do sistema venoso	1
Perna inteira edemacçada	1
Perna edemacçada, pelo menos 3 cm maior do que lado assintomático (medida realizada 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	1
Edema depressível na perna sintomática	1
Veias tributárias ectasiadas (não varicosas)	1
TVP prévia documentada	1
Diagnóstico alternativo pelo menos os parecidos com sintomas TVP	-2

**EP – EMBOLIA PULMONAR**

- Obstrução da artéria pulmonar ou de um de seus ramos por material (por exemplo, trombo, tumor, ar ou gordura) originado em outra parte do corpo.

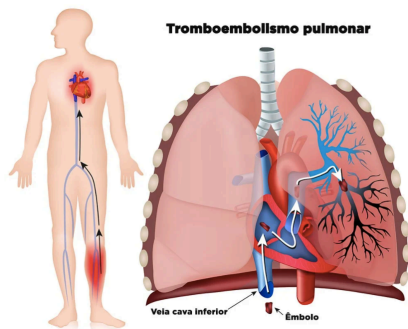
**CLASSIFICAÇÃO:**

- **Agudo** - sinais e sintomas **imediatamente** após a obstrução dos vasos pulmonares.
- **Subaguda** - dias ou semanas após o evento inicial.
- **Crônico**: ao longo de muitos anos (isto é, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; CTEPH).

**Quadro clínico – embolia pulmonar**

- Assintomáticos.
- **Dispneia**: sintoma mais comum.
- **Dor torácica** (de natureza classicamente pleurítica),
- **Tosse**.
- **Ortopneia**.
- Dor e / ou inchaço na panturrilha ou coxa.
- **Hemoptise** => incomum.
- **Menos comum: Fibrilação atrial**.
- **Parada cardíaca ou colapso circulatório**.

É importante ressaltar que os sintomas podem ser leves ou ausentes, mesmo em grande PE.



**Diagnóstico de EP**

- Hemograma completo e análises químicas séricas.
- Gasometria arterial (gasometria arterial).
- Peptídeo natriurético cerebral (BNP).
- Troponina.
- D-dímero.
- Eletrocardiografia.
- Radiografia de tórax.
- **Angiotomografia computadorizada, cintilografia pulmonar ou angiografia pulmonar**.

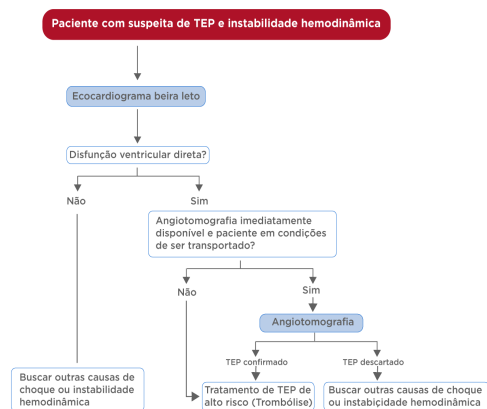
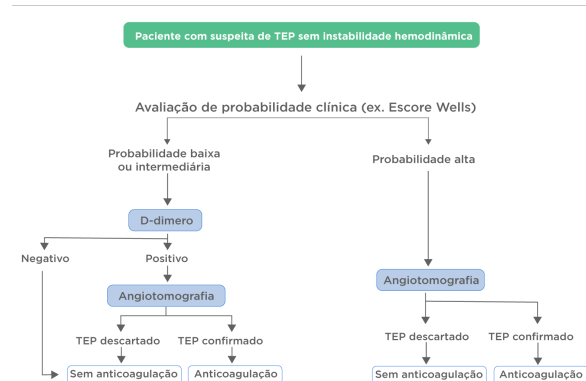
INVESTIGAR CAUSA: principal!!!

**Score de Wells – EP**

	Pontuação
Sinais e sintomas de TVP	3
Ausência de outro diagnóstico provável	3
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Imobilização (últimos 3 dias ou cirurgia nas últimas 4 semanas)	1,5
Diagnóstico prévio de TVP ou TEP	1,5
Hemoptise	1
Câncer ativo ou tratamento nos últimos 6 meses	1

Baixa probabilidade: 0 a 4 pontos; Alta probabilidade: > 5 pontos.

**Diagnóstico de EP e conduta**



**Prevenção – TEV**

A prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) pode ser definida como:

- Primária
- Secundária
- A tromboprevenção primária é preferida porque sua eficácia está bem estabelecida e é mais econômica do que o tratamento de complicações.

**Escores de risco para TEV - escore de Pádua / Caprini**

Fatores de risco	Escore	n	% dos pacientes
Mobilidade reduzida	3	214	58
Idade avançada (≥ 70 anos)	1	150	41
Infecções e/ou doenças reumatológicas	1	87	24
Insuficiência cardíaca e/ou respiratória	1	57	15
Obesidade (IMC ≥ 30)	1	38	10
Câncer em atividade	3	25	7
Infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral	1	12	3
Trauma ou cirurgia recente (último mês)	2	8	2
Terapia hormonal atual	1	2	0,5
História prévia de TEV (excluindo trombose venosa superficial)	3	1	0,3
Trombofilia conhecida	3	0	0
<b>Total</b>		<b>594</b>	

IMC, índice de massa corporal; TEV, tromboembolismo venoso.

Estratificação de risco		Tromboprofilaxia
Escore de Pádua – Pacientes clínicos		
< 4 pontos	Baixo risco	Deambulação precoce
≥ 4 pontos	Alto risco	HNF: 5.000 UI 8/8h HBPM: 40 mg 1x/12h Profilaxia mecânica quando houver contra-indicação da quimioprofilaxia e reconsiderar quando o risco de sangramento diminuir
Escore de Caprini – Pacientes cirúrgicos		
0 ponto	Muito baixo risco	Deambulação precoce
1-2 pontos	Baixo risco	Deambulação precoce
3-4 pontos	Moderado risco	HNF: 5.000 UI 12/12h HBPM: 20 mg 1x/12h Profilaxia mecânica quando houver contra-indicação da quimioprofilaxia e reconsiderar quando o risco de sangramento diminuir
≥ 5 pontos	Alto risco	HBPM: 40 mg 1x/12h Profilaxia mecânica quando houver contra-indicação da quimioprofilaxia e reconsiderar quando o risco de sangramento diminuir

HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada.

## Profilaxia – TEV

- **É o método preferido para prevenção de TEV.**
- **Medicamentos:**
  - Heparina não fracionada de baixa dose.
  - Heparina de baixo peso molecular.
  - Fondaparinux.
  - Fator Xa oral ou inibidores diretos da trombina.
- **Métodos mecânicos:**
  - Compressão pneumática intermitente (IPC) e/ou meias de compressão graduada (GCS).

## Profilaxia secundária – TEV

- **Reservada para pacientes nos quais a profilaxia primária é contraindicada ou se mostra ineficaz.**
- A profilaxia secundária também é usada durante a gravidez em mulheres com alta suspeita clínica de TVP, mas com ultrassom compressivo negativo de membros inferiores.

## TRATAMENTO - TVP

- **Anticoagulação:** heparina injetável seguida de um anticoagulante oral (varfarina, ou um inibidor do fator Xa ou inibidor direto de trombina).
- O tratamento da TVP dos membros inferiores e superiores geralmente é o mesmo.
- **Trombolítico:** estreptoquinase, alteplase ou tenecteplase.

## Pacientes altamente selecionados com TVP:

- TVP iliofemoral extensa que são mais jovens (< 60 anos) e não apresentam fatores de risco para sangramento.
- TVP extensa que apresenta isquemia do membro em evolução ou vigente (p. ex., flegmasia cerulea dolens).

## Cirurgia:

- Raramente é necessária.

## Por quanto tempo anticoagular TVP?

- Fatores de risco transitórios para TVP (p. ex., imobilização, cirurgia) => 3 a 6 meses.
- TVP idiopática (ou espontânea) sem fatores de risco conhecidos ou TVP recorrente -> pelo menos 6 meses.
- Pacientes selecionados => provavelmente por toda a vida, a menos que haja alto risco de complicações por sangramento.
- Estados de hipercoagulabilidade selecionados (p. ex., síndrome do anticorpo antifosfolípide, deficiência de proteína C, S ou deficiência de antitrombina) => Anticoagulação de longa duração.

## Tratamento – EP

- Suporte respiratório.
- Suporte hemodinâmico.
- Drogas vasoativas.
- Anticoagulação empírica.

Alto risco	Intermediário	Baixo Risco
Instabilidade hemodinâmica	Presença de sinais de gravidade ou comorbidades sérias ou disfunção de ventrículo direito	Não apresenta sinais de gravidade, comorbidades graves e disfunção de ventrículo direito.
	PESI III-IV	PESI I-II

## Alto risco – EP

- **Instabilidade hemodinâmica:**
  - Internar na UTI.
- **Trombólise sistêmica:**
  - => Alteplase, tenecteplase e estreptoquinase
- Considerar **embolectomia pulmonar cirúrgica:** nos casos nas quais a trombólise está contraindicada ou falhou.
- Considerar filtro de veia cava

## Contraindicação à trombólise?

### Absoluta

Hemorragia intracraniana prévia
Lesão vascular cerebral estrutural conhecida (ex.: MAV)
Neoplasia intracraniana primária conhecida
AVC isquêmico nos últimos 3 meses
Suspeita de dissecação de aorta
Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (exceto menstruação)
Hipotensão severa não controlada após tratamento inicial
TCE ou traumatismo facial nos últimos 3 meses

### Relativa

AVC isquêmico nos últimos 3-6 meses
Terapia anticoagulante no momento com RNI > 1,7
Gravidez
Idade > 75 anos
Pericardite
Cirurgia de grande porte nos últimos 3 meses
Sítio vascular não compressível
Úlcera péptica ativa
Doença hepática avançada

## Risco intermediário – EP

- Sem comprometimento hemodinâmico => **anticoagulação parenteral ou oral ( sem técnicas de reperfusão).**
- Hospitalização.
- Anticoagulação:** prefira **heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux** ao invés da heparina não fracionada.
- Se paciente tiver **disfunção de VD + troponina +:** Monitorar durante as primeiras horas ou dias devido ao risco de descompensação hemodinâmica precoce e alterações circulatórias.

## Baixo risco - EP

- Anticoagulação oral.**
- Alta precoce.**
- Risco de morte precoce relacionado a EP ou complicações graves é baixo.
- Não há comorbidades graves ou condições agravantes que demandem hospitalização.
- O atendimento ambulatorial adequado e tratamento anticoagulante podem ser fornecidos, considerando a adesão do paciente e as possibilidades oferecidas pelo sistema de saúde e infraestrutura social.

## Dose dos novos anticoagulantes

Tabela 1. Estudos com novos anticoagulantes orais para o tratamento do tromboembolismo venoso.

Medicamento	Mecanismo	Estudo	Doses	Tempo de tratamento, meses	Eficácia (Recorrência TEV fatal; não inferioridade)	Segurança (SM ou SMR)
Dabigatrana	Inibidor da trombina	Schulman et al. <sup>(11)</sup>	enoxaparina/dabigatrana 150 mg a cada 12 h	6	dabigatrana (2,4%) vs. varfarina (2,1%)	SM: dabigatrana (1,6%) vs. varfarina (1,9%)
Dabigatrana	Inibidor da trombina	Schulman et al. <sup>(12)</sup>	enoxaparina/dabigatrana 150 mg a cada 12 h	6	dabigatrana (2,3%) vs. varfarina (2,2%)	SM: dabigatrana (0,3%) vs. varfarina (0,0%)
Rivaroxabana	Inibidor do fator Xa	EINSTEIN Investigators et al. <sup>(13)</sup>	rivaroxabana 15 mg a cada 12 h por 3 semanas; 20 mg/dia	3, 6 ou 12	rivaroxabana (2,1%) vs. varfarina (3,0%)	SMR: rivaroxabana (8,1%) vs. varfarina (8,1%)
Rivaroxabana	Inibidor do fator Xa	EINSTEIN Investigators et al. <sup>(14)</sup>	rivaroxabana 15 mg a cada 12 h por 3 semanas; 20 mg/dia	3, 6 ou 12	rivaroxabana (2,1%) vs. varfarina (1,8%)	SMR: rivaroxabana (10,3%) vs. varfarina (11,4%)
Apixabana	Inibidor do fator Xa	Agnelli et al. <sup>(15,16)</sup>	apixabana 10 mg a cada 12 h por 7 dias; 5 mg a cada 12 h	6	apixabana (2,3%) vs. varfarina (2,7%)	SM: apixabana (0,6%) vs. varfarina (1,8%)
Edoxabana	Inibidor do fator Xa	Hokusai-VTE Investigators et al. <sup>(17)</sup>	heparina baixo peso molecular por 5 dias; edoxabana 60 mg/dia	3-12	edoxabana (3,2%) vs. varfarina (3,3%)	SMR: edoxabana (8,5%) vs. varfarina (10,3%)

TEV: tromboembolismo venoso; SM: sangramento maior; e SMR: sangramento maior/relevante.

## Dose e ajuste para função renal da enoxaparina e fondaparinux

	Função renal normal	Cl Cr < 30	Cl Cr < 15
Sem ajuste	1 mg/Kg subcutâneo de 12 em 12 horas	1 mg/Kg uma vez ao dia	Não usar
Fondaparinux	2,5 mg/dia subcutâneo (<50Kg) 7,5 mg/dia subcutâneo (50 – 100 Kg) 10 mg/dia subcutâneo (>100mg)	Não usar se Cl Cr < 20	Não usar
Heparina não-fractionada	Ataque: bolus IV 80 U/Kg – máximo 4.000 U Depois: 18 U/Kg/h – máximo 1.000 U/h Controle: TTPa 1,5 - 2,5 Diluir 5 ml de heparina (Apresentação de 5000 UI por ml) em 245 ml de SF = 100 U/ml.	Sem ajuste	

**Varfarina:** Iniciar no 1º dia junto com enoxaparina, heparina não-fractionada ou fondaparinux.

**Iniciar com a dose de 5 mg por dia e ajustar dose até obtenção de RNI em faixa terapêutica(2-3).**

## Doses dos trombolíticos

Nome	Alteplase (rT-PA)	Estreptoquinase	Tenecteplase
Mecanismo de ação	Ativador tissular do plasminogênio.		
Nome comercial	Actlyse®	Streptase®, Solustrep®, Streptokin®	Metalyse®
Apresentação	75mg; 110mg; 150mg	250.000 UI; 750.000 UI; 1.500.000 UI	40mg; 50mg
Via	Intravenoso	Intravenoso	Intravenoso
Posologia	Bolus inicial de 10mg em 1-2min seguido de 90mg em 2 horas. A dose total não deve exceder 1,5mg/kg em pacientes com peso <65 Kg	Dose inicial: 250.000 UI em 30mins, seguido de 100.000UI/h por 24h	Dose em bolus conforme o peso: <60Kg: 30mg; 60-70Kg: 35mg; 70-80Kg: 40mg; 80-90Kg: 45mg; >90Kg: 50mg
Diluição	Diluir o pó em água para injetáveis para formar uma solução de concentração de 1mg/mL	Diluir em 100 a 250mL de SG 5%	Diluir em 100 a 250mL de SG 5%

## Por quanto tempo anticoagular EP?

- A anticoagulação oral deve ser mantida por pelo menos 3 meses.
- Anticoagulação estendida levando em consideração fatores como:
  - Episódio provocado (ex. pós-trauma ou cirurgia) ou espontâneo.
  - Risco de recorrência.
  - Tolerância ao tratamento.
  - Risco de sangramento.
  - Presença de trombofilia.

### Filtro na veia cava inferior (FVCI)

- TVP dos membros inferiores e com contraindicações para terapia com anticoagulantes ou
- TVP recorrente (ou embolia), apesar da anticoagulação adequada.



### Populações especiais

- **Pacientes com malignidade** - Em pacientes hemodinamicamente estáveis com malignidade e EP => **heparina de baixo peso molecular** e alguns dos anticoagulantes orais diretos, edoxaban e apixaban são usados como anticoagulantes.
- **Pacientes grávidas** - Para a maioria das mulheres grávidas com EP hemodinamicamente estável, a **heparina de baixo peso molecular** subcutânea em dose ajustada é o agente preferido para anticoagulação inicial e de longo prazo devido ao seu perfil de segurança fetal favorável.