

# 08 Trombose Venosa Profunda

Maurício Serra Ribeiro  
Carlos Eli Piccinato

## Introdução

**Trombose venosa** profunda (TVP) é a formação aguda de trombos nas veias profundas. Comumente emprega-se a denominação TVP quando os trombos atingem o sistema venoso profundo e **tromboflebite superficial** quando as veias superficiais são acometidas. Nos Estados Unidos são relatados mais 2,5 milhões de casos de TVP anualmente, resultando em aproximadamente 600.000 casos de embolia pulmonar, dos quais 60.000 evoluem para o óbito. Apesar de ser uma doença relativamente comum, seu diagnóstico nem sempre é fácil.

Em estudo retrospectivo feito no Hospital das Clínicas da FMRP-USP de 3.012 necrópsias seriadas de pacientes falecidos no hospital, foram encontrados 177 (5,8%) casos de embolia pulmonar. Entretanto, estudos prospectivos revelam incidência ainda maior, variando entre 10 a 20%. Destes indivíduos que são identificados com embolia na autópsia, apenas cerca de um terço teve seu diagnóstico realizado ainda em vida.

Além da embolia pulmonar, há outras complicações da TVP não menos graves. Tardiamente, as veias profundas, sede de trombos, não se recompõem funcionalmente e sobrevivem a sequela conhecida como **síndrome pós-trombótica (SPT)**. Esta se manifesta predominantemente nos membros inferiores, sob a forma de **estase venosa** (edema, varizes secundárias, eczemas, dermatite ocre, úlcera). Estima-se a incidência de SPT em 28% e a de úlcera de estase entre 0,18 a 3,9% após 20 anos do episódio de TVP. A trombose venosa, iniciada localmente em determinadas veias, pode se estender para todo o sistema venoso profundo, impedindo a drenagem e dificultando a perfusão tissular, caracterizando a **gangrena venosa** (trombose venosa maciça), felizmente rara.

Os trombos se formam no sistema venoso profundo ou superficial, provocando oclusão total ou parcial da veia. Os trombos formam-se espontaneamente ou são decorrentes de um fator predisponente por lesão parietal traumática ou inflamatória (Fig. 8.1).

A TVP tem alta incidência em pacientes hospitalizados, politraumatizados, pós-operados de cirurgias de grande porte, idosos, gestantes pós-parto, portadores de doenças neoplásicas malignas, inflamatórias, infecciosas e degenerativas e pode levar à morte súbita por embolia pulmonar. A TVP pós-operatória é uma complicação que sempre deve ser considerada e todos os esforços são empregados com o objetivo de se preveni-la.

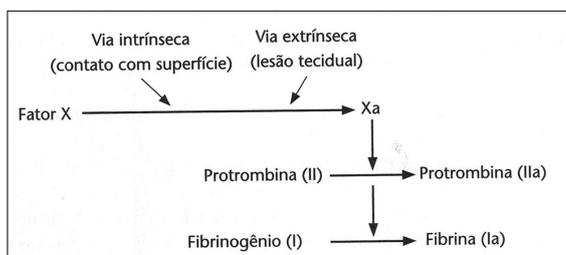
Figura 8.1 – Trombos retirados do sistema venoso profundo de membros inferiores.

## Etiopatogenia e Fisiopatologia

Virchow, em 1856, descreveu pela primeira vez os fatores primários que predispõem os pacientes à TVP, a chamada tríade de Virchow: lesão endotelial, coagulabilidade aumentada (hipercoagulabilidade) e estase venosa. A lesão endotelial é desencadeada pela cascata da coagulação basicamente por três vias: exposição da camada subendotelial ativando a tromboplastina tecidual; formação de citocinas endoteliais (TNF, IL-1 etc.); e liberação de toxinas em virtude de necrose ou de lesão tecidual. A hipercoagulabilidade está relacionada aos fatores trombofílicos primários ou secundários (trombofilia). Nos primeiros reconhecem-se fatores genéticos (aumento de fatores de coagulação como VIII e XI, mutações e diminuição de inibidores de coagulação) e nos segundos descrevem-se fatores de coagulação que aumentam em determinados estados fisiológicos, patológicos e terapêuticos, como gravidez, câncer, quimioterapia por exemplo. A *estase venosa* está relacionada à diminuição da velocidade de fluxo e de volume de fluxo como a queda do débito cardíaco no repouso ou na insuficiência cardíaca, relaxamento muscular por anestesia e perda da bomba muscular periférica para citar alguns exemplos.

O mecanismo de formação de coágulos (coagulação) pode ser resumido na cascata da coagulação sanguínea pela ação da via intrínseca e/ou extrínseca, resultando na formação da trombina que age sobre o fibrinogênio circulante formando a rede de fibrina (Quadro 8.1).

Quadro 8.1 – Cascata de coagulação sanguínea



O organismo dispõe também de mecanismos protetores que evitam a trombose por meio de inativação dos fatores ativados da coagulação (proteínas C e S e antitrombina III), produção de fatores endoteliais antitrombóticos (trombomodulina etc.), eliminação dos fatores ativados da coagulação e a fibrinólise (que promove a lise dos coágulos). O desequilíbrio entre os fatores trombogênicos e os protetores a favor dos primeiros, desencadeia a trombose venosa.

O primeiro passo na formação do trombo é a agregação plaquetária sobre a cúspide da válvula venosa; camadas de fibrina se ligam a este agregado plaquetário e atraem grandes quantidades de glóbulos brancos e vermelhos. Posteriormente, novas plaquetas se agregam sobre a superfície destes glóbulos que mantêm o processo. O trombo se propaga anterógrada (cabeça) e retrogradamente (cauda). O segmento proximal, cabeça do trombo, geralmente está "livre" ou fracamente aderido, o que o torna bastante instável. Esta instabilidade propicia, frequentemente, o seu desprendimento e migração até atingir, geralmente, o leito arterial pulmonar. Em três a cinco dias, os trombos podem ser dissolvidos (mecanismo de fibrinólise) ou podem aderir à parede venosa. Uma vez aderido, raramente se fragmenta. Os trombos que se formam em veias da panturrilha podem se estender às veias poplíteas e femoral, em cerca de 30% dos casos. Poucos trombos continuarão a se estender às veias ilíacas.

A estase venosa e a lesão endotelial são consideradas fatores desencadeantes, ao passo que a hipercoagulabilidade pode ser considerada fator predisponente.

Durante as operações de grande porte, ocorre um aumento dos fatores de coagulação, diminuição da atividade fibrinolítica e estase venosa por imobilidade, entretanto a lesão endotelial nem sempre é caracterizada. Assim, quando um paciente é submetido à cirurgia torácica ou abdominal e a TVP se manifesta em veias da panturrilha (local mais comum), fica difícil comprovar a lesão endotelial.

A tromboflebite superficial por cateterismo venoso é uma complicação frequente tanto em pacientes cirúrgicos quanto clínicos, nos quais é evidente a lesão endotelial causada pelo cateter e pelas soluções que são infundidas por essa via. Este tema será abordado mais detalhadamente no fim deste capítulo.

Algumas condições que podem predispor à trombose venosa, quando associadas, apresentam uma amplificação do risco proporcional à quantidade e gravidade dos fatores envolvidos, dentro os quais podemos citar:

- **Insuficiência cardíaca:** aumenta o risco de TVP em duas a três vezes, justificado pelo aumento da pressão venosa central, diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo e imobilidade do paciente.
- **Gravidez e puerpério:** a incidência de TVP é maior provavelmente pela liberação de tromboplastina tecidual, diminuição da atividade fibrinolítica e estase venosa.
- **Anticoncepcional oral (ACO):** o risco de TVP é maior quanto maior for a dosagem de estrógenos. As pílulas anticoncepcionais atuais apresentam níveis mais baixos de estrógenos. O estrógeno tende a aumentar os níveis dos fatores de coagulação, reduzir os níveis de antitrombina III e diminuir o ativador do plasminogênio.
- **Idade:** TVP é mais comum em pacientes mais idosos, após os 40 anos e, principalmente, após os 60 anos.
- **Imobilização:** a chance de desenvolver TVP é de 15 a 30 % em pacientes imobilizados (pós-acidente vascular cerebral, pacientes acamados etc.) no período de até uma semana; por mais de uma semana, este risco pode chegar a 80%. Em pacientes com acidente vascular cerebral a TVP é mais comum no membro paralisado (63%) que no membro contralateral (7%).
- **Tromboembolismo venoso prévio:** a ocorrência prévia de TVP aumenta de três a quatro vezes o risco de TVP em pacientes submetidos à cirurgia, justificada pela predisposição do indivíduo a fatores locais, a fatores trombofílicos ou presença de neoplasia maligna.
- **Obesidade:** Alguns estudos sugerem que o risco de TVP aumenta em virtude da dificuldade de mobilização e de diminuição da atividade fibrinolítica.
- **Varizes:** o risco de TVP aumenta em duas vezes em portadores de varizes de membros inferiores.

- **Infecção:** infecções graves são consideradas fatores importantes para o desenvolvimento de TVP.
- **Neoplasias malignas:** neoplasias malignas de pulmão, próstata, tubo digestivo e de origem hematogênicas (linfomas, leucemias etc.) aumentam o risco de TVP em duas a três vezes. O mecanismo ainda é incerto, porém se sabe que estes tumores liberam fatores pró-trombóticos e diminuem a atividade fibrinolítica.
- **Trombofilia:** algumas condições hereditárias ou adquiridas aumentam o risco de desenvolver trombose venosa. Dentre as trombofilias hereditárias podemos citar: deficiência de antitrombina III, deficiência de proteínas C e S, resistência à proteína C ativada (ex: heterozigose para fator V de Leyden; trombofilia hereditária mais comum) e mutação do gene da protrombina (fator II). As trombofilias hereditárias com maior risco relativo de desenvolver TVP são a homozigose para o fator V de Leyden e a deficiência de antitrombina III.

Algumas condições clínicas adquiridas que se manifestam com deficiência de plasminogênio, disfibrinogenemia, presença de antifosfolipídicos (fator lúpico) e hiper-homocisteinemia também tem significativo potencial trombogênico. Todos estes fatores, quando associados a cirurgias de médio e grande porte amplificam significativamente os riscos.

- **Cirurgia:** as cirurgias de grande porte, cuja duração ultrapassa 60 minutos, apresentam alto risco de desenvolver TVP pós-operatória. Pesquisas desenvolvidas em pacientes submetidos a operações de grande porte, adotando-se o teste do fibrinogênio marcado com  $I^{125}$  demonstraram que a TVP instala-se principalmente em membros inferiores, cuja incidência varia de 10-42% nas cirurgias abdominais, 26 a 65% nas cirurgias torácicas e de 41 a 75% nas cirurgias de quadril.

Empregando-se o mesmo método diagnóstico de TVP (teste do fibrinogênio marcado) conseguiu-se comprovar que é durante o ato cirúrgico que aproximadamente metade (50%) dos trombos se formam. Nas primeiras 48 horas formam-se 30% e até o 7º dia de pós-operatório os outros 20%. Oitenta por cento dos trombos são degradados (mecanismo de fibrinólise endógeno) e apenas 20% deles propagam-se para veias maiores.

O local de formação desses trombos preferentemente se faz nas veias das panturrilhas (90%) e em menor número nas grandes veias ilíacas e femorais (5%) assim como no coração direito (5%) (Fig. 8.2). Sevtit sugere que a formação dos coágulos inicia-se junto às cúspides valvulares venosas (Fig. 8.3).

Distinguem-se nos trombos a cauda, o trombo primário, o trombo vermelho, a cabeça e o trombo branco (plaquetário). A fragmentação da cabeça do trombo propicia a sua migração na corrente circulatória até o coração direito e a seguir para a artéria pulmonar (Fig. 8.4).

- **Anestesia:** o tipo de anestesia empregado durante a operação parece influenciar no risco de desenvolver a TVP. O risco parece ser maior na anestesia geral que nos bloqueios regionais.
- **Quimioterapia:** além da neoplasia em si, o próprio tratamento, especialmente o quimioterápico, aumenta o risco tromboembólico.

Deleted: a

## Diagnóstico Clínico da Trombose Venosa Profunda

O quadro clínico da TVP é caracterizado basicamente por **dor, edema e aumento da temperatura da pele da região afetada**.

A dor é espontânea podendo ser permanente ou intermitente relacionada ao esforço da marcha, tosse ou ortostase. O local doloroso pode ser na panturrilha, oco poplíteo, triângulo de Scarpa, pelve, ombro ou no membro todo. Nas trombozes de veias pélvicas podem surgir sintomas de disúria, polaciúria ou tenesmo vesical.

O edema é um sinal importante e comum nas trombozes venosas. É do tipo tenso, nem sempre depressível. A pele se torna pálida, lisa e brilhante. Às vezes, o edema apresenta o sinal do cacifo. As trombozes de veias surais provocam edema de panturrilha; as de veias poplíteas de toda a perna e as do eixo fêmoro-ilíaco apresentam edema de coxa, perna e pé. A perda do balonamento da panturrilha (empastamento) caracteriza o edema muscular. Este também provoca aumento abrupto da circunferência da coxa ou da panturrilha.

A dor provocada na panturrilha pela dorsiflexão ativa ou passiva do pé caracteriza o sinal de Homans. A compressão dolorosa da panturrilha manualmente ou com ajuda do manguito de pressão caracteriza os sinais de Babcock e Lowenberg, respectivamente.

Outros sinais podem ser encontrados nas extremidades com trombose venosa: cianose, dilatação venosa superficial (aumento do retorno venoso pelo sistema superficial), temperatura elevada da pele da região. Estudo realizado na Divisão de Cirurgia Vascular e Endovascular da FMRP-USP, em 60 casos de trombose venosa profunda de extremidades, confirmadas com flebografia, descreve-se a seguinte frequência de sinais e sintomas: edema 98%; empastamento muscular 95%; dor 90%; sinal de Babcock 85%; sinal de Homans 48%; dilatação venosa superficial 48%; cianose 18%; e dor no trajeto venoso 10%.

Algumas proteínas sanguíneas tem sido descritas em concentrações aumentadas em pacientes com TVP. Uma delas são os dímeros D (produto de degradação da fibrina). Estes quando positivos associado a ultrassonografia sugerem o diagnóstico de

TVP( < 1% de falso-negativo).Por outro lado, quando os dímeros D são negativos, excluem a presença de TVP (Cap 12 Protocolos).

Sintomas e sinais de embolia pulmonar podem ser a primeira manifestação da trombose venosa profunda a qual pode ser oligo ou assintomática em uma parcela significativa dos casos. Principais sinais e sintomas clínicos que sugerem o diagnóstico de embolia pulmonar: dispnéia, dor torácica, hemoptise, síncope, taquicardia, febre, queda de pressão arterial, cianose e sudorese. Sinais eletrocardiográficos que devem ser pesquisados: taquicardia sinusal, bloqueio de ramos completos ou incompletos, inversão de onda T e sobrecarga ventricular direita. Alguns sinais radiológicos podem ser visualizados: elevação de cúpula frênica, dilatação de tronco e ramos da artéria pulmonar e opacificação pulmonar.

Sinais e sintomas gerais podem estar presentes: febre (baixa em geral), pulso acelerado (sem aumento de temperatura) e estado de angústia inexplicável.

As trombozes venosas profundas extensas (geralmente TVPs iliaco-femorais) caracterizadas por dor, edema, mas sem sinais de isquemia de extremidade caracterizam a *flegmasia alba dolens* (Fig. 8.5). Naquelas em que, além do edema importante, surgem sinais de isquemia ou mesmo de gangrena se caracteriza o quadro de trombose venosa maciça ou *flegmasia cerulea dolens* (Fig. 8.6).

Figura 8.2 – Local preferencial de formação dos trombos pós-operatórios (seios venosos soleares, seta).

Figura 8.3 – Morfologia do trombo.

Figura 8.4 – Teoria na formação do trombo venoso.

Figura 8.5 – Trombose venosa profunda (*flegmasia alba dolens*):edema de coxa, perna e pé direitos).

Figura 8.6 – Trombose venosa profunda (*flegmasia cerulea dolens*): enorme edema de coxa e áreas de necrose.

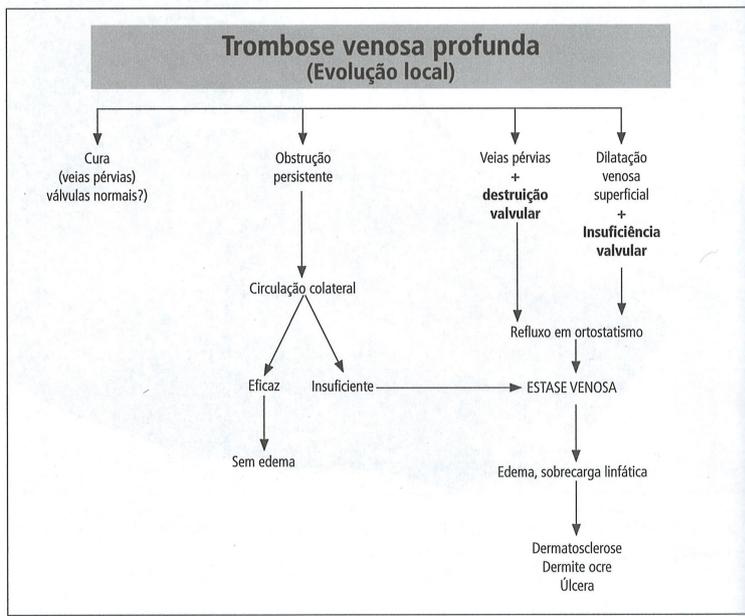
## Evolução da Doença

Como complicação mais precoce, a fragmentação dos trombos e a sua migração pela corrente venosa atinge o coração direito e daí o leito pulmonar arterial, determinando o quadro de embolia pulmonar. Este quadro, frequentemente de difícil diagnóstico, poderá ser suscitado por sintomas e sinais ao exame físico e exames adicionais como a radiografia de pulmão, eletrocardiograma, tomografia computadorizada, cintilografia ou arteriografia pulmonar conforme já comentado anteriormente.

Na evolução natural da trombose venosa pode ocorrer a fibrinólise completa do trombo sem deixar sequelas evidentes, entretanto acredita-se que, em graus variados, sempre ocorra sequela cicatricial no sistema valvular venoso que se manifesta após a recanalização venosa. Se não houver a fibrinólise completa, poderá ocorrer uma reorganização dos trombos parietais e do processo cicatricial, levando a redução do lúmen, estenoses ou mesmo oclusão do segmento venoso. Ambas as alterações (insuficiência valvular ou oclusão venosa) contribuem para o quadro de insuficiência venosa crônica superveniente conhecido como síndrome pós-trombótica (SPT) (Quadro 8.2).

A recidiva da trombose venosa é um evento muito frequente na evolução destes pacientes, lembrando que eles sempre serão de alto risco para tromboembolismo venoso após o primeiro episódio.

Quadro 8.2 – Evolução local da TVP



## Diagnóstico Diferencial

Dentre os diagnósticos diferenciais da trombose venosa de membro deve-se citar: cisto de Baker roto, linfedema com celulite, erisipela, isquemia arterial aguda, hematoma de panturrilha (síndrome da pedrada), compressões venosas por tumores pélvicos ou intra-abdominais, fraturas patológicas, tromboflebite superficial, artrite aguda e lesões de menisco. O cisto de Baker é um cisto sinovial localizado na parte posterior do joelho que pode comprimir a veia poplítea e provocar edema. Quando roto, seu conteúdo se infiltra nos músculos e causa dor, simulando um quadro de TVP. A celulite caracteriza-se por sinais inflamatórios locais (calor, rubor, dor e edema) e manifestações sistêmicas de infecção, como febre e mal-estar geral. Hematomas de panturrilha surgem por ruptura de músculos da panturrilha após trauma direto ou indireto (como esforço súbito da panturrilha). Fraturas, lesões de menisco, artrites agudas e tumores pélvicos ou abdominais apresentam características clínicas especiais que se diferenciam da TVP. A tromboflebite superficial se caracteriza por trombose de veia visível e frequentemente palpável.

## Métodos Diagnósticos

- **Ultrassonografia (Mapeamento Dúplex ou Dúplex-scan):** atualmente é o exame de escolha para a investigação diagnóstica de TVP. Trata-se de método não invasivo e por isso pode ser repetido. Apresenta bons resultados, com altas sensibilidade e especificidade quando executado por examinador experiente. A caracterização de trombos em veias mais distais (tibiais e musculares) pode ser mais difícil, o que exige uma atenção especial do examinador. A ecografia (imagem modo B) e o estudo do fluxo venoso com o efeito Doppler são associados e se complementam. A imagem da veia com o trombo recente aparece como um conteúdo hipocogênico e as paredes venosas não se colabam às manobras compressivas com o transdutor, além de não apresentar fluxo ao estudo Doppler. (Fig. 8.7).
- **Flebografia:** atualmente, a flebografia diagnóstica tem apenas importância histórica sendo substituída quase que totalmente pela ultrassonografia. Diferentemente, as flebografias utilizadas como parte de planejamento ou ato cirúrgico, como, por exemplo, a trombólise cateter dirigida ou outros procedimentos endovasculares, são cada vez mais

utilizados (Fig. 8.8). Possui alta sensibilidade e especificidade. Entretanto, é um método invasivo que usa contrastes iodados e, portanto, podem ocorrer complicações de acesso, riscos de reação alérgica e nefrotoxicidade.

- **Pletismografia:** pletismografia a ar, de impedância ou fotopletismografia podem ser utilizadas para a investigação diagnóstica de TVP. Técnicas baseadas na variação de volume, permitem a avaliação do comprometimento da drenagem venosa do membro inferior pelo trombo mas, também, já foram quase que totalmente substituídos pela ecografia venosa com Doppler.
- **Teste do Fibrinogênio marcado ( $^{125}$ ):** este método é empregado apenas em pesquisa clínica. O paciente recebe previamente o fibrinogênio marcado e, no caso de se desenvolver TVP, o fibrinogênio, clivado na forma de fibrina, se deposita no sítio do processo trombótico. Este método foi adotado em pesquisas para se investigar os riscos de TVP em situações clínicas e cirúrgicas.

Figura 8.7 – Mapeamento dúplex. A. imagem longitudinal (V. veia poplítea, A. artéria poplítea). B. imagem transversa da veia poplítea com trombo (não colaba com a compressão).

Figura 8.8 – Flebografia. A. Veia femoral com suas válvulas (setas). B. Trombo obstruindo totalmente a veia femoral (seta).

### Tratamento da Trombose Venosa Profunda

O objetivo principal do tratamento é de evitar a complicação mais grave e potencialmente fatal, a embolia pulmonar. Além disso, busca-se diminuir os sintomas, evitar ou diminuir a trombose secundária e, portanto, facilitar o processo de fibrinólise endógena, proporcionando rápida recanalização do vaso. Além disso, a lise ou remoção percutânea precoce dos trombos, naqueles casos em que houver evidências de benefícios a longo prazo, tem sido cada vez mais adotada com o intuito de diminuir as sequelas da síndrome pós trombótica.

O tratamento clínico através da anticoagulação é o tratamento de escolha para a grande maioria dos casos, indicado nos casos de TVP não complicada, incluindo a apresentação conhecida como *flegmasia alba dolens*. A trombólise mecânica ou farmacológica intra-trombo cateter dirigida pode ser utilizada para as formas mais graves, ou seja, as *flegmasias*. No caso da *flegmasia cerulea dolens* a qual, por definição, existe um quadro isquêmico que invariavelmente leva a perda do membro ou a consequências sistêmicas fatais, além da anticoagulação, está indicado, necessariamente, uma abordagem mais agressiva através de trombectomia cirúrgica aberta ou a própria trombólise percutânea cateter dirigida. A terapia anticoagulante ou fibrinolítica não deverá ser utilizada quando há risco hemorrágico grave, entre os quais, pós operatório recente de cirurgia de grande porte, hepatopatas graves, hipertensos graves não controlados, acidente encefálico hemorrágico, pós operatório de cirurgia oftálmica e neurocirurgia e em pacientes com hemorragia digestiva alta ativa ou recente.

Entre os cuidados gerais que devem ser adotados em pacientes com TVP de membros, deve-se orientar repouso relativo com a elevação do membro acometido para favorecer a drenagem venosa e diminuir o edema. Anti-inflamatórios não esteroideais podem ser utilizados, com a ressalva de que podem potencializar a ação anticoagulante. A necessidade de internação deverá ser avaliada para cada caso, levando-se em consideração a gravidade do quadro, doenças associadas, regime de anticoagulação que será adotado, além de questões sociais e de acesso aos serviços de saúde. Recomenda-se o uso de meias elásticas, de preferência de alta compressão (40 mmHg), após a fase aguda, a mais sintomática. As meias tem o objetivo de melhorar o edema e os sintomas da SPT, porém sem evidências que tenham ação na prevenção desta no longo prazo.

Em TVPs distais dos membros inferiores, as quais acometem apenas as veias da perna ( ex: tibiais; e musculares, ex: gastrocnêmicas e soleares) sem acometer a veia poplítea ou veias mais proximais, pode-se optar pelo acompanhamento com ultrassonografias seriadas por 2 semanas e, se caso houver progressão da trombose, anticoagula-se. Para os casos com sintomas mais intensos ou quando existe risco maior de extensão para veias mais proximais (neoplasias, TVP espontânea, ou outros fatores trombofílicos significativos) ou, ainda, para os casos em que a vigilância com imagens seriadas é dificultosa, recomenda-se a anticoagulação. Risco hemorrágico e desejo do paciente também devem ser levados em consideração nestes casos. Essa conduta mais conservadora para as TVPs distais justifica-se pelo seu baixo risco de embolização ou extensão para veias mais proximais (15% dos casos)

### Anticoagulação

Nas últimas décadas, novas drogas foram lançadas pela indústria farmacêutica com o surgimento de novos regimes de anticoagulação na prática clínica, dando-se preferência, atualmente, às heparinas de baixo peso molecular e, mais

recentemente, aos novos anticoagulantes orais (*non-vitamin K oral anticoagulants*; NOACs), em detrimento à heparina não fracionada ou aos anticoagulantes anti-vitamina K (AVK). A seguir discute-se alguns aspectos das principais drogas anticoagulantes.

Os NOACs, além da vantagem da via de administração oral, foram desenvolvidos para suprir as limitações dos AVKs. Os NOACs são tão efetivos quanto aos AVKs, apresentam posologia mais conveniente já que podem ser administrados em dosagens fixas sem controle rotineiro da coagulação. Além disso, apresentam menor incidência de eventos hemorrágicos graves, incluindo hemorragias intracranianas. Isto é uma grande vantagem, haja vista serem as hemorragias do sistema nervoso central, a complicação mais temida da anticoagulação. Dentre os NOACs autorizados para tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) citam-se a dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e endoxabana. A dabigatrana age essencialmente inibindo a trombina (fator IIa), enquanto que os demais são inibidores diretos do fator Xa. A rivaroxabana, por exemplo, para tratamento do TEV, deve ser administrada na dosagem de 15 mg duas vezes ao dia por 21 dias e, a seguir, mantida em 20 mg 1 vez ao dia. Por apresentarem excreção, em grande parte, via renal, os NOACs devem ser utilizados cautelosamente em doentes com clearance de creatinina menor que 30 ml/min e é contraindicado naqueles com clearance menor que 15 ml/min. Recentemente, antídotos específicos foram lançados no mercado. Idarucizumab reverte a ação da dabigatrana enquanto que o Andexanet alfa age sobre os inibidores do fator Xa. Os NOACs, devido às inúmeras vantagens encontradas em estudos bem conduzidos, têm sido indicados, em consensos internacionais, como a primeira opção no tratamento de TEV em pacientes não oncológicos.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM; fracionadas) são usadas no tratamento hospitalar ou ambulatorial da trombose venosa profunda. Alguns exemplos dessa classe estão a enoxaparina, nadroparina, e a dalteparina. No caso da enoxaparina, a dosagem preconizada é de 1 mg/kg de 12/12 horas, subcutaneamente. A vantagem dessa classe é de não necessitar de controle laboratorial por possuir uma distribuição sérica mais previsível. Ainda, as HBPMs são a primeira opção de tratamento de TEV em paciente oncológicos e em gestantes. Suas desvantagens são a ausência de antídoto específico e a apresentação apenas em formulação parenteral. Não é recomendado o uso das HBPM em pacientes com clearance menor que 30 ml/min; em alguns casos pode-se fazer ajuste de doses.

Os esquemas de anticoagulação endovenosos com heparina não fracionada (HNF) ainda são utilizados principalmente em pacientes com insuficiência renal grave, mais comumente em unidades de terapia intensiva ou quando associados a terapias fibrinolíticas loco-regionais. Na anticoagulação com HNF preconiza-se uma dose de ataque em bolus de 80 UI/kg endovenosa com manutenção de infusão contínua de 18 UI/kg/h (esquema de Raschke); por exemplo: em um adulto de 70 kg pode-se se fazer uma diluição de 10000 UI de heparina não fracionada em 250 ml de solução glicosada 5% ou, solução fisiológica 0,9%, com tempo de infusão de 8 horas. Deve-se solicitar TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado) cada 6 h após o início da anticoagulação e ajustar dose de manutenção conforme o resultado. Dosagem de TTPA a cada 6 h nas primeiras 24 h até se atingir um controle adequado. A seguir, o TTPA pode ser solicitado uma vez ao dia e seu valor mantido entre 1,5 e 2,5 vezes o controle. Solicitar plaquetas a cada dois dias pelo risco de trombocitopenia induzida por heparina. A anticoagulação, na fase aguda, com heparinas deve ser mantida por 5 a 7 dias e a seguir com anticoagulação oral.

Os antagonistas da vitamina K (AVK) são anticoagulantes orais como a varfarina sódica ou a femprocumona que tem ação mais lenta impedindo a formação hepática dos fatores de coagulação (fatores II, VII, IX e X). Seu pico máximo de ação se atinge em 48 a 72h. O controle anticoagulante é feito com o tempo de protrombina (TP) mantendo-se o INR (*International Normalized Ratio*) entre 2 e 3. Podem ser iniciados concomitantemente à anticoagulação pelas heparinas e mantidos como terapêutica única após atingir a faixa terapêutica. Mantém-se, geralmente, meio a um comprimido como dose de manutenção. Mensal ou quinzenalmente, recomenda-se controle pelo TP. Nunca devem ser utilizados como terapêutica inicial única no tratamento da TVP por não apresentarem ação imediata e por estarem associados à necrose cutânea induzida por cumarínicos, quando administrados isoladamente no início do tratamento. O paciente deverá ser orientado quanto ao uso deste medicamento em situações de trauma ou sangramento. Algumas drogas potencializam a ação anticoagulante destes medicamentos (aspirina, outros anti-inflamatórios não hormonais etc.); outras a inibem (alguns antibióticos, alupurinol etc.). As complicações hemorrágicas pelo uso dos AVK devem ser tratadas de imediato. Em caso de sangramento, os AVKs devem ser suspensos e deve-se administrar vitamina K1 (intramuscular ou endovenoso) ou plasma fresco e concentrado de fatores, nos casos mais graves. As principais desvantagens dos AVKs são o difícil controle na faixa terapêutica com a necessidade de dosagens laboratoriais rotineiras, além da frequente interferência da alimentação e de outras drogas na sua ação farmacológica.

## Duração do tratamento

A decisão sobre o tempo de tratamento anticoagulante depende de algumas variáveis como: TEV provocada ou não provocada; proximal ou distal isolada; primeiro episódio ou recorrência; e associação com câncer ativo. Para TVP ou EP

proximais associados a pós-cirúrgico ou fator de risco transitório (ex: trauma), a recomendação é de se anticoagular por 3 meses. Para o primeiro episódio de TVP ou EP não provocada, ou seja, sem um fator desencadeante identificável, a recomendação é de se anticoagular por no mínimo 3 meses, podendo se estender até 12 a 24 meses. Para a decisão do tempo de anticoagulação nesses casos deve-se avaliar o risco-benefício de uma anticoagulação mais prolongada levando-se em conta, principalmente, o risco de sangramento. Após o segundo episódio de TEV não provocada, a anticoagulação estendida (mais de 3 meses) é a regra. Para os pacientes com TEV associado a neoplasia maligna, também deve-se fazer anticoagulação estendida, muitas vezes sem data definida de término do tratamento. Para TVP distais isoladas, a recomendação é de anticoagulação por 3 meses. Todos os pacientes em regime de anticoagulação estendida devem ser reavaliados, pelo menos uma vez ao ano, quanto ao risco-benefício de se manter o esquema anticoagulante.

### Tratamento cirúrgico e endovascular da TVP

Trombectomia venosa na TVP é indicada para as apresentações em que existe comprometimento da perfusão do membro (*flegmasia cerulea dolens*). Recomenda-se, também, no mesmo ato operatório, a realização de uma fístula artério-venosa temporária para aumentar o fluxo de retorno e evitar a retrombose. A fasciotomia dos compartimentos musculares pode ser empregada como medida coadjuvante ou inicial, seguida pela anticoagulação.

A remoção precoce cateter-dirigida dos trombos pode ser feita por meio de uma trombólise mecânica, farmacológica ou a combinação de ambos. O objetivo é de se evitar as complicações tardias da SPT, corroborado por estudos de seguimento de longo prazo. Não há, porém, impacto na incidência de embolia pulmonar ou incidência de retrombose. Ela é indicada para os casos de TVP ilíaco-femoral isolada ou em associação a TVPs em outros segmentos. A *flegmasia cerulea dolens*, pelo seu risco de perda do membro e complicações sistêmicas, é uma indicação bem estabelecida. Além disso, para casos de primeiro episódio de TVP ilíaco-femoral (*flegmasia alba dolens*) com início dos sintomas em menos de 14 dias, em que o doente apresenta boa capacidade deambulatória e boa expectativa de vida, também é uma alternativa segura e eficaz. As contraindicações para terapia trombolítica, naturalmente, devem ser observadas. Não há evidências, atualmente, que justifique o uso da trombólise sistêmica para tratamento de TVP sem EP.

Após a trombectomia venosa mecânica ou por trombólise, o paciente deve ser mantido anticoagulado por tempo adequado.

Em pacientes nos quais há contra-indicação à anticoagulação, ou quando há embolia pulmonar mesmo em regime de anticoagulação adequada, pode-se realizar a colocação percutânea de dispositivos intracavais, conhecidos como filtros de veia cava. Os filtros de veia cava, portanto, tem a função de impedir a migração maciça de trombos via veia cava inferior até o pulmão. Outras indicações dos filtros de veia cava são as embolizações pulmonares recorrentes com baixa reserva pulmonar ou cardíaca e pós trombectomia pulmonar cirúrgica.

### Tromboflebite Superficial

A tromboflebite superficial pode ser distinguida em espontâneas e aquelas desencadeadas por uso de cateter ou injeção de drogas diretamente nas veias superficiais.

**As tromboflebitas superficiais espontâneas** surgem em indivíduos que apresentam estados de hipercoagulabilidade (trombofilias primárias e adquiridas). Na maioria das vezes está associada a alterações secundárias de coagulação e/ou fibrinólise: neoplasia, gravidez, uso de anticoncepcional oral, condições que propiciam estase venosa, como varizes de membros inferiores, imobilização e ainda condições de disfunção endoteliais, como doença de Behcet, Mondor e Buerger.

A reação inflamatória da parede venosa e das adjacências costuma ser intensa. A incidência real de embolia pulmonar é controversa, podendo variar de 3 a 33% segundo alguns autores. De um modo geral, sua incidência é considerada baixa, porém existe o risco do trombo se estender e atingir o sistema venoso profundo. Além disso, é comum a associação com TVP concomitante.

O quadro clínico é de início geralmente agudo, persistindo durante 1 a 3 semanas. Os sintomas e sinais costumam ser locais. Há um processo inflamatório: calor, dor, rubor (eritema) caracterizado à palpação por **cordão endurecido** doloroso e aumento da temperatura ao longo do trajeto venoso (Fig. 8.9).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a linfangite, a erisipela (Fig. 8.10) e o eritema nodoso. A Ultrassonografia Duplex é o exame subsidiário mais utilizado para confirmação diagnóstica e investigação de trombose em outros locais.

O tratamento se faz à base de calor local e anti-inflamatórios não hormonais quando a dor é significativa. Pomadas locais com ação analgésica também são prescritas (pomadas heparinóides). Meias elásticas também podem ser prescritas. Na grande

maioria das vezes, a tromboflebite superficial espontânea trata-se de processo inflamatório asséptico sendo contraindicado o uso de antibióticos.

A tromboflebite superficial pode ser de veias varicosas ou não. Naquelas não associadas a varizes, deve-se necessariamente investigar doenças subjacentes ou estados de hipercoagulabilidade. A anticoagulação normalmente não é indicada, a não ser que exista progressão da flebite. Para as tromboflebitides superficiais associadas a varizes, recomenda-se anticoagulação quando há acometimento dos troncos safenos associado, ou não, à ligadura da croça (safeno-femoral ou safeno-poplíteo). O tratamento cirúrgico formal das varizes pode ser feito em tempo variável, mas, preferencialmente, dentro da primeira semana do quadro.

**A tromboflebite superficial por cateterismo venoso** é uma complicação muito comum no meio hospitalar pelo uso rotineiro desta via para a administração de líquidos e de drogas em pacientes internados. As causas são decorrentes da agressão à parede venosa pelo traumatismo do cateter ou punção, à lesão mecânica pela presença do cateter, à natureza e a concentração das soluções injetadas. O risco de infecção local é aumentado se o cateterismo for por dissecação, daí a preferência pela punção percutânea. A duração da infusão parece ser fator importante na gênese da tromboflebite, por isso, em pacientes que necessitam manter maior tempo de utilização de acesso venoso, deve-se alterná-lo a cada 4 ou 5 dias. Este último fato também justifica a punção percutânea ao invés do cateterismo venoso a céu aberto pois, uma vez a veia dissecada, esta não poderá mais ser usada. A manifestação clínica da tromboflebite superficial por cateterismo venoso caracteriza-se pela dor no local e o processo inflamatório e, às vezes, febre em geral mais alta que a tromboflebite superficial espontânea.

O tratamento desta tromboflebite induzida por cateter inclui a pronta remoção deste com solicitação de cultura da ponta do cateter e antibiograma se houver suspeita de infecção. Hemoculturas são especialmente úteis nos casos de septicemias desencadeadas por tromboflebitides sépticas.

Figura 8.9 – Tromboflebite superficial de safena magna. Notar hiperemia na coxa (seta).

Figura 8.10 – Erisipela bolhosa (coxa direita).

## Profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV)

A profilaxia primária da TVP e da embolia pulmonar (EP) baseia-se em métodos físicos e/ou farmacológicos com o objetivo de impedir ou, pelo menos, diminuir o risco de um paciente desenvolver TVP ou EP em situação de risco, sejam clínicas ou cirúrgicas.

O método profilático ideal seria aquele que oferecesse simplicidade, segurança e eficácia, aplicável a todos os pacientes com risco de TVP, cobrisse todo o período de risco e fosse economicamente viável.

Empregam-se métodos mecânicos e ou farmacológicos.

Os **métodos mecânicos** baseiam-se em:

- **Deambulação precoce:** solicita-se ao paciente operado ou pós-parto ou com doença clínica que se movimente ativamente (caminhar) dentro das suas possibilidades. Apesar de recomendado, não se tem comprovação científica de sua eficiência.
- **Elevação dos membros inferiores:** quando possível, é solicitada.
- **Exercícios ativos e passivos das pernas:** movimentação ativa (dorsoflexão, extensão e flexão dos membros) no leito ou mesmo passiva (quando acompanhantes dos pacientes colaboram com a movimentação do paciente). Apesar de empregado, este método também não é comprovado.
- **Compressão elástica (meia elástica):** muito empregada nos Estados Unidos e na Europa, tem demonstrado eficácia em alguns trabalhos clínicos diminuindo a incidência de TVP em pacientes submetidos à cirurgia geral e à neurocirurgia. Pode ser associada a métodos farmacológicos.
- **Compressão pneumática externa intermitente:** realizada por botas ou perneiras infladas cíclicas e sequencialmente com ar; tem se mostrado de valor na profilaxia da TVP em vários tipos de pacientes. É o método de escolha no caso em que os métodos farmacológicos aumentam o risco hemorrágico (pacientes politraumatizados ou neurocirúrgicos) etc.

Os métodos farmacológicos baseiam em administrar as seguintes drogas:

- **Heparina não fracionada:** utilizadas nas doses subcutâneas de 5000 UI de 12/12 horas ou 8/8 horas. Comprovou-se a queda de incidência de TVP, em cirurgia geral, de 22,4% (controle) para 9,9% nos pacientes tratados.

- **Heparina de baixo peso molecular (HBPM):** as HBPM são preparadas a partir da heparina padrão, que processos químicos ou enzimáticos fracionam a heparina em moléculas de 2.000 a 6.000 dáltons. Devido ao tamanho de suas moléculas, embora ajam como a heparina não fracionada, acelerando a ação da antitrombina, elas têm menor ação inibitória ao fator IIa (trombina), atuando principalmente sobre o fator Xa, além de ter maior biodisponibilidade e vida média mais prolongada. A enoxaparina, droga referência dessa classe, é utilizada em dosagens de 20 mg ou 40 mg 1 vez ao dia subcutaneamente.
- **Fondaparinux sódico:** é um inibidor indireto do fator Xa, usado em aplicações subcutâneas. Liberado inicialmente como profilaxia farmacológica na dose de 2,5 mg, 1 vez ao dia para cirurgias ortopédicas. Pode ser utilizado também para cirurgias abdominais ou pélvicas, principalmente com risco aumentado de sangramento. Deve ser iniciado de 6 a 8 horas após a cirurgia.
- **Anticoagulantes orais não-vitamina K (NOACs):** são inibidores diretos do fator IIa (dabigatrana) ou Xa, recomendados para profilaxia em cirurgias ortopédicas.
- **Anticoagulante oral anti-vitamina K (AVK):** descrito no passado para o uso profilático, porém tem caído em desuso por apresentar potencialmente maior risco de hemorragia sem comprovado efeito protetor.
- **Aspirina (ácido acetilsalicílico):** estudos mostram que pode ter certa ação na prevenção da TEV em pacientes cirúrgicos, porém não está indicado como medicação de primeira linha para essa finalidade.

Não há necessidade de controle laboratorial para o uso profilático dessas medicações. Os principais efeitos colaterais da heparina (hemorragia, trombocitopenia e osteoporose) são maiores que aquelas das heparinas de baixo peso molecular. As doses e nome comercial das medicações em uso atualmente estão no Quadro 8.3.

Quadro 8.3 Doses profiláticas de algumas medicações antitrombóticas			
Drogas	Nome comercial	Doses	Início
Heparina não fracionada	Liquemine®	5.000 UI 12/12h ou 8/8h	2-4h antes da cirurgia (ou uma hora após bloqueio neuroaxial)
Nadroparina	Fraxiparina®	0,3 ou 0,6 mL 12/12h	2-4h antes da cirurgia (ou 12h antes, se bloqueio neuroaxial está programado)
Enoxaparina	Clexane®	20 mg – 40 mg 24h	2-4h antes da cirurgia (ou 12h antes, se bloqueio neuroaxial está programado)
Dalteparina	Fragmin®	2.500 UI 24h	2-4h (ou 12h antes se bloqueio neuroaxial está programado)
Fondaparinux	Arixtra®	2,5 mg 24h	6-8h após a cirurgia
Rivaroxabana	Xarelto®	10 mg 24h	6-8h após a cirurgia

## Profilaxia do TEV em pacientes clínicos

A indicação de profilaxia para TEV em pacientes clínicos é baseado na perda de mobilidade, idade e fatores de risco adicionais para TEV. A princípio, pacientes com mais de 40 anos com algum grau de imobilidade e mais algum fator de risco adicional (doenças sistêmicas, varizes, TEV prévio, internação em UTI, acidente vascular cerebral, etc), que não tenham risco aumentado de sangramento, são candidatos à profilaxia farmacológica. Em pacientes com risco aumentado de eventos hemorrágicos, métodos físicos podem ser utilizados. O tempo de profilaxia farmacológica é variável a depender das condições clínicas subjacentes, mas devem durar inicialmente de 6 a 14 dias. A medicação recomendada é a HBPM, dose profilática maior (ex: enoxaparina 40 mg) ou HNF 5000 UI de 8/8 horas.

## Profilaxia do TEV perioperatória

Em cirurgia geral, a incidência de TEV pode chegar em 25% nos pacientes sem profilaxia, ao passo que nos pacientes com profilaxia a incidência é ao redor de 7%. Os riscos de desenvolver TVP no pós-operatório (modificado de Bergqvist, 2007) podem ser resumidos da seguinte forma:

- **Baixo risco:** pacientes > 40 anos, sem nenhum fator de risco, cirurgias pequenas: 30 min (TVP proximal < 1%; embolia pulmonar fatal 0,01%).
- **Risco moderado:** pacientes com 40-60 anos, cirurgia maior: abdominal ou pélvica, sem fatores de risco; cirurgia em pacientes com menos de 40 anos, com mais de um fator de risco (TVP proximal 2 a 4%; embolia pulmonar fatal 0,1 a 0,4%).
- **Alto risco:** cirurgia em pacientes com 40-60 anos, com fator de risco adicional; cirurgia em pacientes acima de 40 anos, com TVP ou EP prévia, neoplasia maligna ou grande operação ortopédica (TVP proximal 4 a 8%; embolia pulmonar fatal 0,4 a 1%).

Os métodos recomendados, na profilaxia da TVP, de maneira geral, são:

- **Cirurgias de baixo risco:** métodos mecânicos (deambulação precoce, movimentação no leito).
- **Cirurgias de risco moderado:** métodos mecânicos (deambulação precoce) associados a métodos farmacológicos (heparina 5.000 UI – 2h antes da operação e a seguir 12/12h) ou Enoxaparina – 20 mg – 2h antes da operação e a seguir 20 mg/dia ou Nadroparina – 0,3 mL – 2h antes da operação e a seguir 0,3 mL – 12/12h.
- **Cirurgias de alto risco:** métodos mecânicos (deambulação, movimentação) associados a métodos farmacológicos (heparina – 5.000 UI - 2h antes da operação e a seguir 5.000 UI 8/8h ou enoxaparina – 40 mg – 2h antes e 40 mg/dia ou nadroparina – 0,6 – 2h antes e 0,6 mL de 12/12h.

O tempo de permanência da profilaxia farmacológica deve ser de, no mínimo, 7 a 10 dias independente de deambulação ou alta hospitalar. Este período pode ser prolongado dependendo das condições clínico-cirúrgicas do indivíduo. Para pacientes com história de TEV prévio ou submetidos a cirurgias oncológicas, o tempo de profilaxia pós-operatória preconizado é de 28 dias, enquanto que para os pacientes submetidos a artroplastia do quadril ou joelho este tempo se estende para 35 dias.

No capítulo 12 (protocolos) encontram-se maiores detalhes a respeito dos riscos de TEV de pacientes clínicos e cirúrgicos e a conduta a ser adotada em cada caso.

#### Referências Recomendadas

1. Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
2. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
3. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149:315-352.
4. Maffei FHA, Rollo HA. Trombose venosa profunda dos membros inferiores. Incidência, patogenia, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA et al. **Doenças Vasculares Periféricas**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ltda, 2016, p.1776-95.
5. Meissner MH et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2012; 55:1449-62.
6. Sobreira ML, et al. Tromboflebite superficial: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. J Vasc Bras 2008;7:131-43.
7. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 ;35:1056-65.