

Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: como e quando?

Venous thromboembolism prophylaxis in clinical patients: how and when?

Saete Aparecida da Ponte Nacif¹, Fernanda Martins Gazoni¹, Renato Delascio Lopes²

*Recebido da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O tromboembolismo venoso (TEV) ocorre frequentemente em pacientes internados. Apesar dos eventos serem em geral associados às cirurgias ou trauma, a maior parte dos eventos de tromboembolismos venosos sintomáticos e das embolias pulmonares ocorre em pacientes não cirúrgicos. O objetivo deste estudo foi revisar os principais aspectos clínicos relacionados ao TEV, destacando quando e como indicar sua profilaxia.

CONTEÚDO: Aproximadamente dois milhões de casos de TEV ocorrem a cada ano e sua incidência tem se elevado com o envelhecimento populacional. Para estratificação de risco de TEV, considera-se inicialmente a idade do paciente, o grau de mobilidade e as comorbidades associadas. Indivíduos com 40 anos ou mais, com mobilidade reduzida e pelo menos um fator de risco adicional para TEV (insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico isquêmico, câncer, obesidade) devem ser considerados de risco para TEV. Na ausência de contraindicações, a profilaxia está indicada.

CONCLUSÃO: A profilaxia com anticoagulantes deve ser utilizada por 6 a 14 dias, mesmo que o paciente inicie a mobilização precoce ou receba alta antes desse período. Novos anticoagulantes orais, atualmente em fase de estudo são

promissores e podem tornar-se uma opção na profilaxia do TEV em pacientes clínicos.

Descritores: fatores de risco, profilaxia, tromboembolismo venoso.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hospitalized patients are at increased risk for venous thromboembolism (VTE). Despite being associated to surgery and trauma, most of symptomatic VTE and pulmonary thromboembolism events occur in non-surgical patients. The objective of this article is to review the main clinical aspects related to VTE as well as when and how to use prophylaxis.

CONTENTS: Approximately 2 million VTE cases are diagnosed each year and its incidence has increased with population aging. To stratify the risk of VTE it is important to consider the patient age, the reduced mobility status and associated comorbidities. Adults older than 40 years old, with reduced mobility and at least one additional risk factor (heart failure, ischemic stroke, cancer, obesity) should be considered at risk for VTE. If there is no contraindication, prophylaxis should be started.

CONCLUSION: It is recommended that prophylaxis with anticoagulants should be performed during 6 to 14 days, even if the patient starts mobilization or is discharged before this period. New oral anticoagulants are being studied and under development and are promising options to the VTE prophylaxis in clinical patients.

Keywords: prophylaxis, risk factors, venous thromboembolism.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) ocorre frequentemente em pacientes internados e representa uma importante área médica para as intervenções preventivas. Apesar dos eventos serem frequentemente associados às cirurgias ou traumas, a maior parte dos eventos de tromboembolismos venosos sintomáticos e das embolias pulmonares ocorre em pacientes não cirúrgicos^{1,2}. O estudo IMPROVE, um registro prospectivo, multicêntrico, envolvendo 15.156 pacien-

1. Médica-Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP; Especialista em Clínica Médica e Área de Atuação em Medicina de Urgência pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica

2. Professor Adjunto da Divisão de Medicina Cardiovascular da *Duke University*. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. Diretor Executivo do Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica (BCRI).

Apresentado em 04 de agosto de 2009

Aceito para publicação em 02 de outubro de 2009

Endereço para correspondência:

Dr. Renato Delascio Lopes

Rua Pedro de Toledo 920 - Vila Clementino

04923-002 São Paulo SP.

E-mail: renato.lopes@duke.edu

tes de 12 países demonstrou que a maioria dos pacientes clínicos tem pelo menos um fator de risco para TEV, porém sua profilaxia foi sub-utilizada³.

Apesar dos eventos de TEV nos pacientes internados serem usualmente silenciosos, é difícil prever qual destes terá complicações trombóticas sintomáticas. Além disso, o rastreamento com exame físico e testes não invasivos não são muito eficazes e nem custos efetivos⁴.

As principais consequências adversas do TEV são: trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) sintomáticos, EP fatal, altos custos com a investigação de pacientes sintomáticos, risco de sangramento com tratamento de TEV não prevenido, aumento do risco futuro de recorrência de TEV e a síndrome pós-trombótica crônica. Para se evitar tais complicações, é necessário que os hospitais tenham protocolos para avaliação e estratificação sistemáticas dos fatores de risco para fenômenos tromboembólicos e assim, as recomendações profiláticas adequadas poderão ser realizadas.

O objetivo deste estudo foi revisar os principais aspectos clínicos relacionados ao TEV, assim como quando e como indicar sua profilaxia.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aproximadamente dois milhões de casos de tromboembolismo venoso (TEV) ocorrem a cada ano e sua incidência tem se elevado com o envelhecimento populacional. Vinte e seis por cento dos pacientes sub-diagnosticados para fenômenos tromboembólicos, ou que não foram corretamente tratados para tal doença, terão um evento fatal de TEV. Outros 26% terão recorrência não fatal de evento embólico, com sérias consequências clínicas e econômicas e irreversíveis sequelas^{5,6}.

Estudos de autópsia demonstraram que aproximadamente 10% das causas de morte dos pacientes internados são decorrentes de embolia pulmonar, mas somente uma pequena proporção destes é suspeitada antes da morte^{7,8}.

Cinquenta a 70% dos eventos tromboembólicos sintomáticos e 70% a 80% dos tromboembolismos pulmonares (TEP) ocorrem em pacientes não cirúrgicos. A internação por doença aguda não cirúrgica está associada a um aumento de 8 vezes para risco de TEV, o que representa quase um quarto de todos os eventos de TEV. Na média, pacientes clínicos sem fatores de risco que não estão recebendo profilaxia são de baixo risco para desenvolverem TEV, com taxa de TVP diagnosticada por venografia em torno de 15% e entre 5% e 7% com ultrassonografia (USG) como teste de *screening*⁴.

O TEV é a maior complicação do câncer e uma importante causa de morbidade e mortalidade. Estima-se que 4% a 20% dos pacientes com câncer apresentam TEV e 14,3% dos pacientes internados com câncer morrem como conse-

quência direta de embolia pulmonar. A quimioterapia e a reposição hormonal, particularmente com tamoxifeno, aumentam o risco de TEV semelhante à cirurgia⁹.

A incidência de TVP em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) varia de < 10% a quase 100%, o que ilustra a grande diversidade de doenças e diferentes associações de fatores de risco para TEV dos pacientes internados nestas unidades.

A taxa de TVP assintomática em pacientes que embarcam em vôos com tempo superior de viagem a 4h está em torno de 1,1% entre os pacientes de baixo risco e de 3,9% entre os de alto risco⁴.

No registro de RIETE, somente 28% dos pacientes agudamente doentes com mobilidade reduzida receberam profilaxia para TEV, *versus* 67% dos pacientes cirúrgicos. Durante o seguimento, tanto TEV quanto sangramentos fatais, foram mais comuns em pacientes clínicos¹⁰.

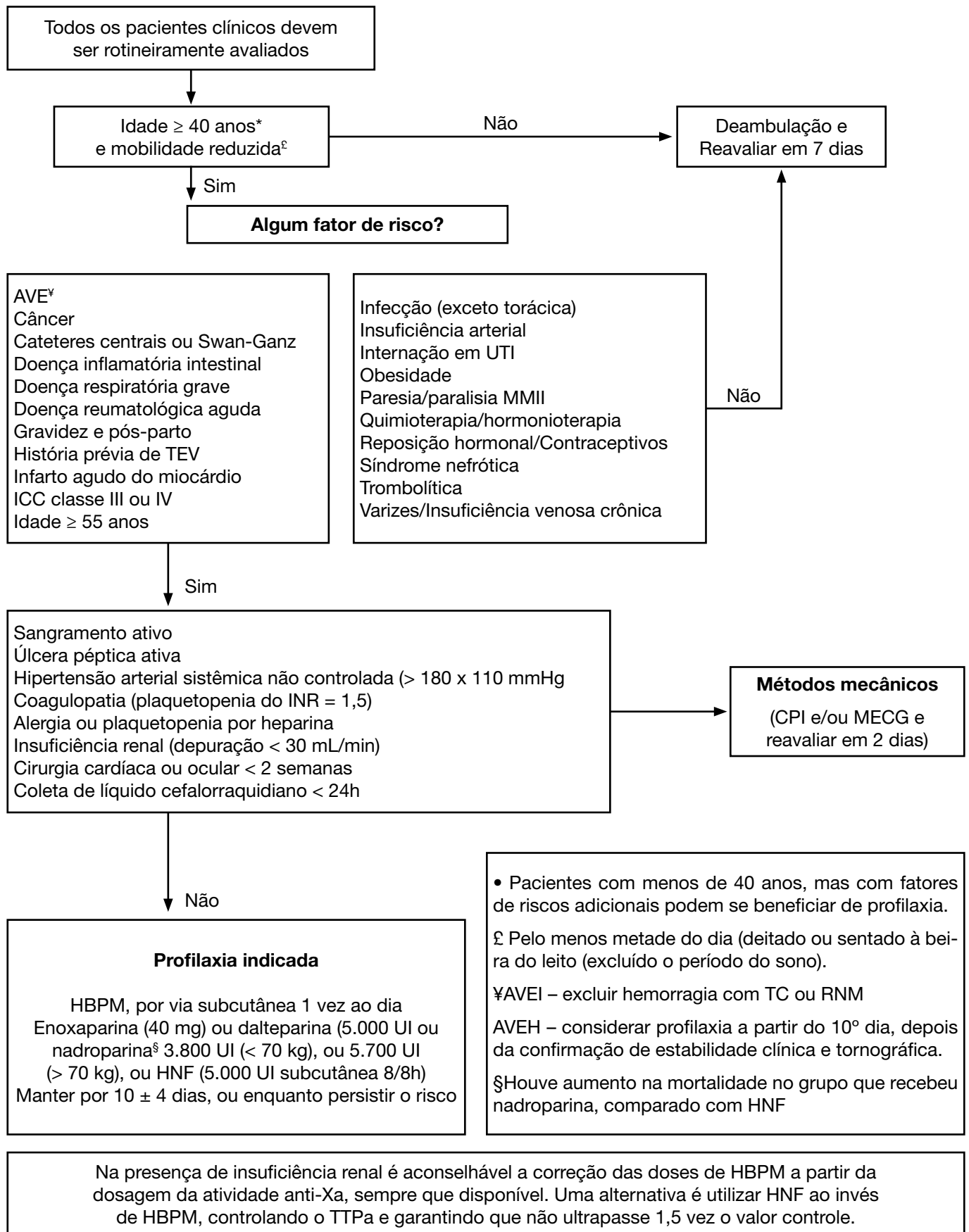
O estudo ENDORSE, um grande estudo observacional para profilaxia para TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos, incluiu 32 países, 358 hospitais e 68183 pacientes. O estudo demonstrou que mais da metade dos pacientes internados tinham risco para TEV e que a profilaxia foi subutilizada tanto em pacientes cirúrgicos quanto pacientes clínicos (59% e 40%, respectivamente)¹¹. Logo, existe uma evidente lacuna entre as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais e a prática clínica observada no dia a dia em diversos países^{4,9,12}.

QUANDO USAR PROFILAXIA?

Para estratificação de risco de TEV, considera-se inicialmente a idade do paciente, o grau de mobilidade e as comorbidades. Indivíduos com 40 anos ou mais, com mobilidade reduzida e pelo menos um fator de risco adicional para TEV deve ser considerado de risco. Na ausência de contraindicações, a profilaxia está indicada. Para pacientes mais jovens com um ou mais fatores de risco a profilaxia também pode ser benéfica⁹. (Algoritmo 1). Vale ressaltar que a maioria dos eventos sintomáticos de TEV intra-hospitalar acontece após o paciente ter iniciado a mobilização. Assim, conclui-se que a mobilização sozinha não previne evento tromboembólico em pacientes internados⁴. Comparado com indivíduos no contexto cirúrgico, existem poucos estudos avaliando a profilaxia para TEV em pacientes clínicos. A tabela 1 mostra as recomendações da diretriz brasileira de tromboprofilaxia em pacientes clínicos, baseadas em evidências, em diversas condições clínicas¹².

Idade

A incidência de TEV aumenta com a idade, porém não é claro se isto ocorre por alterações nos fatores de coagulação ou pela presença de comorbidades trombogênicas, tais como insuficiência venosa periférica, insuficiência cardíaca.



Algoritmo 1 – Avaliação da necessidade de profilaxia para TEV em pacientes clínicos internados¹².

Tabela 1 – Evidências e recomendações específicas de profilaxia contra TEV em pacientes com condições clínicas diversas, de acordo com a I Diretriz Brasileira de Tromboprofilaxia em pacientes clínicos¹²

Condição	Método	Dose
TRH/CCH + situações de risco	HNF (D)	5.000 UI – 8-8h
	HBPM (D)	Dalteparina (5.000 UI por dia, ou enoxaparina (40 mg/d)
ICC	HNF (A)	5.000 UI – 8-8h
	Enoxaparina (A)	40 mg por dia
	Dalteparina (D)	5.000 UI por dia
	Nadroparina (D)	3.800 UI (< 70 kg), ou 5.700 UI (≥ 70 kg)
IAM	HNF (A) (B)	5.000 UI 12-12 h, ou dose plena de 120 UI/kg
	Dalteparina (B)	-
	Deambulação precoce (B)	-
	MECG (B)	-
AVE isquêmico	HNF* (B) (A)	5.000 UI 8-8h ou 12-12h
	HBPM * (A)	Dalteparina (2.500 UI 12-12h, ou enoxaparina (40 mg/d)
	MECG ** (A) (B)	CPI = HNF 5.000 UI 12-12h
	CPI + HNF *** (B)	-
AVE hemorrágico	Fase inicial:	
	HNF ou HBPM (B)	Não usar
	MECG/CPI** e *** (A) (B)	-
	Fase tardia:	
HNF ou HBPM **** (D)	-	

* Quando excluída hemorragia cerebral durante a admissão com método adequado de imagem (RC ou RNM) e estabelecida a presença de déficit motor importante que limite a mobilidade. No entanto, o uso sistêmico em todos os pacientes pode aumentar o risco de sangramento importante;

** Não tão eficazes em pacientes com risco muito elevado;

*** Atenção para as contraindicações de compressão pneumática intermitente (CPI), p. ex: insuficiência vascular periférica;

**** A profilaxia pode ser considerada a partir do 10º dia depois do evento e após a confirmação de estabilidade clínica e tomográfica;

***** Excluir pacientes com alto risco de sangramento (p. ex: concomitância de metástases hepáticas ou uso de quimioterápico fluoracil e derivados).

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVE = acidente vascular encefálico; TEV = tromboembolismo venoso; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; MECG = meia elástica de compressão gradual; CPI = compressão pneumática intermitente.

Pacientes com mais de 40 anos, em geral, estão sob maior risco, principalmente se estiverem com mobilidade reduzida definida como mais de 50% do tempo acordado deitado no leito e apresentarem pelo menos um fator de risco adicional à idade.

Doenças cardiovasculares

Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm maior risco de TEV, principalmente aqueles com mobilidade reduzida (OR 2,6; 95% CI 1,4-4,7)¹³. A fração de ejeção (FE) é inversamente proporcional ao risco; FE < 20% está relacionada a um risco cerca de 40 vezes maior, FE entre 20% e 40%, a um aumento de três vezes e FE > 45%, apresenta cerca de duas vezes mais chances de fenômenos tromboembólicos. Portanto, ICC é um importante fator de risco para TEV, principalmente nos indivíduos em estágios avançados como em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA)¹³.

O acidente vascular encefálico (AVE) representa um grande fator de risco para TEV, sobretudo no membro paralisado, com taxas de evento de 28% a 75%¹⁴.

Quando se trata de evento hemorrágico, as taxas de TEV são maiores quando comparado ao AVE isquêmico. Um estudo retrospectivo avaliou 1.953 pacientes com acidente vascular

encefálico hemorrágico (AVEh) e 15.599 com acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), mostrando que a prevalência de TVP foi 4 vezes maior no primeiro grupo em comparação com o segundo. Mesmo após o controle de outros fatores de risco para TEV, como gravidade da condição e tempo de permanência no hospital, no AVEh, o risco (OR) para TVP foi de 2,60; IC de 95% 1,49-4,55; p = 0,0008)¹⁵. O risco de TEV na síndrome coronariana aguda (SCA) é difícil de ser avaliado porque os pacientes neste contexto clínico recebem anticoagulação plena de rotina. As evidências existentes são de estudos antigos, com número pequeno de pacientes. Zawilska e col. demonstraram que a incidência de TVP foi de 62,5%, quando o tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) era apenas repouso no leito por 5 dias¹⁶.

Câncer

Pacientes com câncer têm pelo menos seis vezes mais risco de TEV quando comparados com aqueles que não o têm^{17,18} e pacientes com câncer ativo representa quase 20% de todos os novos eventos de TEV que ocorrem na população geral¹⁹.

Os portadores de câncer que desenvolvem fenômenos tromboembólicos têm alta taxa de recorrência destes eventos, durante e após a anticoagulação tradicional²⁰. O TEV

no paciente com câncer está associado à redução significativa da sobrevida²¹.

Os tumores com maior incidência de TEV são de ovários, vias biliares, estômago, cólon, próstata, rim, pulmão, e neoplasias malignas hematológicas²²⁻²⁴.

Além da hipercoagulabilidade devido ao câncer, os pacientes muitas vezes são submetidos à hormonioterapia/quimioterapia, com necessidade de cateter venoso profundo e de longa permanência, ou cirurgia, aumentando ainda mais os riscos de TEV. O estudo multicêntrico ARISTOS, com 2373 pacientes que foram submetidos à cirurgia oncológica, mostrou que TEV foi a causa mais comum de mortalidade em 30 dias representando 46,3% de todos os óbitos²⁵. Por isso, há forte evidência que este grupo de pacientes quando submetidos à cirurgia ou estiverem com mobilidade reduzida ou presença de uma intercorrência clínica deverão receber profilaxia para TEV. Porém isto não deve ser uma rotina para aqueles indivíduos que estejam com cateter venoso central e/ou recebendo hormonioterapia/quimioterapia, mas que não se enquadrem nas situações descritas⁵.

Pacientes críticos

A incidência de TVP na unidade de terapia intensiva (UTI) é alta, podendo chegar a taxa de 30%. Em cerca de 27% dos pacientes que são submetidos à autópsia, há sinais de embolia pulmonar.

O risco de TEV no paciente crítico deve ser individualizado e depende das doenças de base, porém na maioria das vezes estes indivíduos apresentam múltiplos fatores de risco, incluindo cirurgias recentes, trauma, neoplasias, acidente vascular encefálico, idade avançada, insuficiência respiratória e cardíaca e, durante a internação na UTI, adquire outros elementos de risco como imobilidade total no leito, paralisia farmacológica, cateter venoso central, procedimentos invasivos, ventilação mecânica, uso de fármacos vasoativos e diálise.

Por outro lado, deve-se considerar que estes pacientes frequentemente têm também risco aumentado de sangramentos por mecanismos como insuficiência renal ou hepática, plaquetopenia, sangramento digestivo, dentre outros.

A recomendação atual é que se faça avaliação de rotina para risco de TEV em todos os pacientes internados na UTI e que a trombotprofilaxia seja usada na maioria dos casos. Para pacientes com risco moderado indica-se tanto HNF quanto HBPM e para pacientes com risco elevado indica-se HBPM (1A) Quando houver um risco aumentado de sangramento, recomenda-se o uso de profilaxia mecânica e assim que esse risco diminuir, deve-se substituir ou adicionar a profilaxia medicamentosa⁴.

Viagem de longa distância

As viagens aéreas prolongadas parece ser um fator de risco para TEV, porém de leve magnitude. As taxas de incidência

variam muito, de acordo com o desenho dos estudos.

Em alguns deles não há risco associado e em outros o aumento é de até quatro vezes. A incidência neste grupo de indivíduos está relacionada à sua duração (em geral, as viagens com mais de 4h) e fatores de risco individuais. Apesar de dados escassos, o risco de TEV também está aumentado em viagens de carro, ônibus e trem²⁶⁻²⁹.

A maioria dos indivíduos com TEV associado à viagem possui pelo menos mais um fator de risco para trombose, como TEV prévio, cirurgia recente ou trauma, neoplasia, gravidez, uso de anticoncepcional, idade avançada ou trombofilia.

Em estudos prospectivos, nos quais se usou rastreamento com ultrassom Doppler venoso, todos os casos de TVP foram assintomáticos e limitados a veias distais das pernas. A importância clínica desses eventos, assim como a indicação de profilaxia, ainda é incerta³⁰.

Para viajantes de longa distâncias (> 8h), recomenda-se uso de roupas folgadas, principalmente nas pernas ou quadris, com hidratação adequada e frequentes exercícios de contração de panturrilhas. Para viajantes com elevado risco para TEV recomenda-se uso de meias de compressão gradual, com pressão em tornozelo em torno de 15 a 30 mmHg (2C) ou uma dose única profilática de HBPM antes da partida (2C)⁴.

Outras condições clínicas

Pacientes com doença aguda, internados, que estejam restritos ao leito e que possuem um ou mais fatores de risco adicionais (TEV prévio, sepse, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, neoplasias, obesidade, cateter venoso central, gravidez, puerpério, hormonioterapia, trombofilia, hemoglobinúria paroxística noturna), deverão ser considerados para profilaxia para TEV.

PROFILAXIA. COMO FAZER?

Existem alguns obstáculos para a implementação de programas efetivos de profilaxia para TEV, como o desconhecimento das recomendações, medo de sangramento, limitações econômicas e ausência de uma ferramenta eficaz, de rápida aplicação e sistemática para avaliação de risco⁹.

Uma vez decidida a indicação de profilaxia, é de extrema importância a escolha correta da melhor maneira de realizá-la (Tabela 1).

Profilaxia mecânica

Métodos mecânicos específicos de trombotprofilaxia incluem meias de compressão gradual (MCG), botas de compressão pneumática intermitente (BCPI) e bomba venosa dos pés (BVP), que aumentam o retorno venoso e/ou reduzem estase venosa nas pernas. O principal atrativo para o uso desses dispositivos é o fato de não aumentarem o risco

de sangramento. Todos esses dispositivos têm sido comprovadamente eficazes para reduzir o risco de TVP, mas eles têm sido menos estudados do que os anticoagulantes e em geral eles são menos eficazes do que os anticoagulantes para a profilaxia de TVP. Nenhum estudo com dispositivo mecânico foi realizado para avaliar risco de morte ou TEV⁴.

As recomendações baseadas na Oitava Edição do *Guideline do American College of Chest Physicians* reforçam que métodos mecânicos de trombotoprofilaxia estão indicados para pacientes que necessitem de profilaxia, mas apresentam alto risco de sangramento ou possivelmente como adjunto a anticoagulação (recomendação 2 A); para pacientes com profilaxia mecânica fica recomendada atenção para o uso apropriado e para aderência (recomendação 1 A).

Aspirina

A aspirina e outras medicações antiplaquetárias são eficazes para reduzir grandes eventos vasculares trombóticos em pacientes de risco para ou aqueles que têm doença aterosclerótica estabelecida. Evidências sugerem que agentes antiplaquetários fornecem alguma proteção para TEV em pacientes internados. Porém não são recomendados como profilaxia por se conhecer outros métodos para profilaxia mais eficazes⁴.

Anticoagulantes

Uma metanálise com 9 estudos clínicos aleatórios que incluíram mais que 20.000 pacientes demonstrou que o uso de anticoagulante reduziu 64% o número de TEP fatais, 58% TEP sintomáticos e 53% TVP sintomáticas, sem aumento significativo no número de sangramentos. Entretanto, o benefício absoluto da trombotoprofilaxia foi baixo, com número necessário para tratar (NNT) para prevenir TEP sintomático de 345 e sem nenhum efeito sobre a mortalidade por qualquer causa. Nenhum estudo demonstrou diferença significativa nas taxas de sangramento ou TVP com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF)⁴.

Não existe nenhuma evidência que a heparina não fracionada 3 vezes ao dia seja melhor do que 2 vezes, apesar desta diferentes doses nunca terem sido comparadas diretamente. Numa metanálise que incluiu 8.000 pacientes, o uso de HNF três vezes ao dia esteve associado a um aumento de eventos com sangramentos importantes e não houve maior número de eventos tromboembólicos com 2 vezes ao dia⁴. Na maioria dos estudos os regimes de heparina envolveram altas doses profiláticas de heparina: HNF 5000 UI 8/8h, enoxaparina 40 mg/dia, dalteparina 5000 UI por dia ou nadroparina (3800 UI para pacientes com menos de 70 kg e 5700 UI para mais ou igual a 70 kg). Todos esses estudos provaram a eficácia desses regimes em reduzir a incidência de TEV, o que leva a conclusão que pacientes clínicos se beneficiam de doses altas profiláticas de heparina⁸.

A recomendação *guideline* americano é que a dosagem do anticoagulante seja aquela sugerida pelo fabricante (1C)⁴. O PREVAIL, estudo multicêntrico, prospectivo, avaliou a eficácia e segurança da enoxaparina (40 mg, por via subcutânea ao dia) *versus* heparina não fracionada (5000 UI SC 12/12h) para prevenção TEV em pacientes com AVEi. Foram incluídos 1762 pacientes, aleatorizados entre os dois grupos de tratamento dentro das primeiras 48 horas do início dos sintomas. Os indivíduos receberam a profilaxia por 10 ± 4 dias e durante este tempo, avaliou-se como desfecho primário composto de eficácia a incidência de TVP assintomática ou sintomática e EP sintomática ou fatal. O estudo demonstrou que a enoxaparina foi superior a HNF para a prevenção de TEV e trombose venosa profunda proximal, reduzindo a incidência total para 43% sem aumentar o risco de sangramento importante⁹.

Outro importante aspecto da profilaxia é o tempo de profilaxia. Comumente pensa-se que assim que o paciente possa ser capaz de deambular o risco de TEV passa a ser menor e com isso não se faz necessário o uso de profilaxia. Entretanto, não há suporte na literatura para esse raciocínio e na maioria dos estudos com pacientes clínicos, a profilaxia para TEV geralmente foi feita entre 6 e 14 dias. No estudo PREVENT autores são específicos em relação ao ponto que todos os pacientes deveriam receber a medicação (placebo ou dalteparina) por 14 dias mesmo se recebessem alta precoce. As recomendações atuais são que a profilaxia para TEV deve ser mantida por pelo menos 6 a 14 dias¹².

O estudo EXCLAIM investigou o potencial benefício da profilaxia prolongada para TEV em pacientes doentes agudos com mobilidade reduzida recente. Pacientes clínicos internados foram aleatorizados para enoxaparina (40 mg/dia) ou placebo por 28 dias adicionais depois de 10 dias de profilaxia com enoxaparina. O estudo demonstrou redução significativa de TEV (4,9% *versus* 2,8%, $p = 0,0011$). O risco de sangramento foi significativamente mais frequente no grupo de enoxaparina (0,6% *versus* 0,1%, $p = 0,019$). Baseado neste estudo, a profilaxia prolongada com enoxaparina (40 mg/dia) é eficiente para a diminuição das taxas de TEV quando comparado com placebo, porém riscos de sangramentos devem ser avaliados e criteriosamente equilibrados no contexto clínico de cada paciente⁹.

Para pacientes com alteração da função renal leve a moderada a HNF é preferida em relação a HBPM para profilaxia para TEV em pacientes clínicos baseados em nível C de evidência (Classe IIa). Se a HBPM for escolhida para esses pacientes, recomenda-se a dosagem sanguínea da atividade anti-Xa para ajuste de sua dose¹².

Nas diretrizes americanas, recomenda-se conhecer a função renal antes de se utilizar HBPM, fondaparinux ou outro tipo de antitrombótico (1A). Aconselha-se usar dose mais baixa, ou monitorar nível sérico do fármaco ou seu efeito anticoagulante. De maneira geral, a diretriz americana

recomenda com o mesmo nível de evidencia e grau de recomendação (1A) o uso de HBPM, baixas doses de heparina não fracionada e fondaparinux para pacientes clínicos admitidos ao hospital com insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, câncer, sepse, história previa de tromboembolismo venoso, doença neurológica aguda ou doença inflamatória intestinal que se encontra com mobilidade reduzida e que não apresentem contraindicações para o uso de anticoagulantes profilaticamente. Quando estas estão presentes, a recomendação é o uso de profilaxia mecânica (Grau de recomendação 1A).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Os anticoagulantes orais disponíveis atualmente possuem limitações consideráveis como janela terapêutica estreita e resposta variável a dose similares, no caso dos antagonistas da vitamina K, e uso parenteral, no caso das heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular.

Por isso, novos anticoagulantes orais, com características farmacológicas e clínicas mais atrativas, tem sido desenvolvidos e alguns deles já estão sendo testados em ensaios clínicos, incluindo estudos de profilaxia de TEV em pacientes clínicos.

No último ano, quatro ensaios clínicos foram realizados, comparando o rivaroxaban, um anticoagulante oral inibidor do fator Xa, e a enoxaparina, em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho e quadril³¹⁻³⁴. O rivaroxaban, neste contexto, teve menor número de desfecho composto primário (TVP total, EP não fatal e morte), ou TEV importante (TVP proximal, EP e morte por TEV) nos quatro estudos clínicos analisados. Não houve diferença nas taxas de sangramento entre os dois grupos.

O inibidor direto de trombina oral dabigatran foi testado no mesmo contexto de cirurgia ortopédica para prevenção de TEV^{35,36}. Esta medicação, na dose de 220 ou 150 mg não se mostrou inferior a enoxaparina (40 mg) nos pacientes submetidos a prótese total de joelho³⁷. Entretanto, quando o dabigatran foi comparado com enoxaparina 30 mg duas vezes ao dia, as taxas de TEV foram maiores no grupo do anticoagulante oral³⁸. A taxa de sangramento e de toxicidade hepática foi semelhante entre as duas medicações.

CONCLUSÃO

A profilaxia para TEV está recomendada para pacientes clínicos agudos, hospitalizados, maiores que 40 anos, com mobilidade reduzida e pelo menos um fator de risco adicional para TEV, como regra geral e conforme sugerido pelas diretrizes brasileira de profilaxia de TEV em pacientes clínicos. Pacientes mais jovens do que 40 anos, mas apresentando importantes fatores de risco podem se beneficiar da profilaxia. A profilaxia com anticoagulantes deve ser uti-

lizada por 6 a 14 dias, mesmo que o paciente comece a mobilização precoce ou receba alta antes desse período. Novos anticoagulantes orais, atualmente em fase de estudo são promissores e podem tornar-se uma opção na profilaxia do TEV em pacientes clínicos. Riscos de sangramentos devem sempre ser avaliados à luz do quadro clínico, e a indicação de profilaxia para TEV deve ser indicada sempre para os pacientes e não apenas para as doenças.

REFERÊNCIAS

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004;126:(Suppl3):338S-400S.
2. Francis CW. Prophylaxis or thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*, 2007;356:1438-1444
3. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*, 2007;132:936-945. doi:10.1378/chest.06-2993.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice Guidelines (8th edition). *Chest*, 2008;133:(Suppl6):381S-453S
5. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. *Circulation*, 1996;93:2212-2245.
6. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update.
7. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest*, 2001;120:791-795.
8. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, et al. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*, 2007;3:533-553.
9. Lopes RD, Becker RC, Garcia D, et al. Highlights from the I international symposium of thrombosis and anticoagulation in internal medicine. *Thromb Thrombolysis*, 2009;28:106-116.
10. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from RIETE registry. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1892-1898.
11. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2008;371(9610):387-394. doi:10.1016/S0140-6736(08)60202-0
12. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, et al. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos - Projetos Diretrizes. www.amb.org.br, 2006 (Manual).
13. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*, 2001;54:810-816.

14. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*, 1977;2(8042):800-801
15. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*, 2003;82:364-369.
16. Zawilska K, Psuja P, Lewandowski K, et al. Low dose heparin in the prevention of thrombotic complications following acute myocardial infarction. *Cor Vasa*, 1989;31:179-185.
17. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000;160:809-815.
18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005;293:715-722.
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2002;162:1245-1248.
20. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*, 2004;164:1653-1661.
21. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2000;343:1846-1850
22. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006;166:458-464
23. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*, 1999;78:285-291.
24. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*, 2002; 87:575-579.
25. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the ARISTOS project. *Ann Surg*, 2006;243:89-95.
26. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, et al. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet*, 2000;356:1492-1493.
27. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003;163:2771-2774.
28. Schwarz T, Siegert G, Oettler W, et al. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Intern Med*, 2003;163:2759-2764.
29. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA Study). *PLoS Med*, 2006;3:e307.
30. Gallus AS. Travel, venous thromboembolism, and thrombophilia. *Semin Thromb Haemost*, 2005;31:90-96.
31. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008;358:2765-2675.
32. Kakkar AK, Brenner D, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;372:31-39.
33. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008;358:2776-2786.
34. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009;373:1673-1680.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1573-1580.
36. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2005;3:103-111.
37. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2007;5:2178-2185.
38. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*, 2009;24:1-9.