

# PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM CIRURGIA ORTOPÉDICA

## PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ORTHOPAEDIC SURGERY

Luiz Eugênio Garcez Leme<sup>1</sup>, Guilherme Turolla Sguizzatto<sup>2</sup>

### RESUMO

A importância da profilaxia do tromboembolismo venoso e de suas complicações em cirurgia ortopédica é cada vez mais significativa. Esta revisão aborda as bases fisiopatológicas da formação dos trombos em geral e em cirurgia ortopédica, sua incidência, fatores predisponentes e complicações. Apresenta, ainda, uma abordagem atualizada e crítica dos meios de profilaxia atualmente disponíveis em nosso meio.

**Descritores** – Trombose Venosa/prevenção & controle; Embolia/prevenção & controle; Ortopedia

### ABSTRACT

*The relevance of prophylaxis of venous thromboembolism and its complications in orthopedic surgery is increasingly significant. This review discusses the pathophysiology of thrombus formation in general and orthopedic surgery, its incidence, predisposing factors and complications. It also presents an updated presentation and critique of prophylaxis currently available in our environment.*

**Keywords** – Venous Thrombosis/prevention & control; Embolism/prevention & control; Orthopedics

### INTRODUÇÃO

A profilaxia para o tromboembolismo venoso (TEV) e a embolia de pulmão (EP) nas cirurgias ortopédicas, particularmente nas artroplastias, continua a causar um considerável debate entre profissionais da saúde, não apenas em nosso meio como em todo o mundo.

Esta realidade insere-se na percepção crescente de duas vertentes: por um lado da necessidade de prevenção de complicações evitáveis e de repercussão catastrófica como pode ser a do TEV e da EP e por outro o cuidado de minimizar possíveis riscos de sangramento nas intervenções cirúrgicas.

Estudos já de 1992 comparando a enoxiparina e placebo em artroplastias nos informam que o grupo submetido à profilaxia a presença de TVP detectada por flebografia foi de 17%, enquanto no grupo placebo foi de 53% ( $p < 0,0001$ ). Por outro lado, a incidência de sangramento maior ocorreu em 6% do grupo placebo

e em 8% do grupo com enoxiparina, sem significância estatística ( $p = 0,71$ )<sup>(1)</sup>.

Esta realidade tem criado em alguns países, como nos Estados Unidos, normatizações cada vez mais rígidas na exigência da adoção de mecanismos de proteção a pacientes em condições de risco.

De fato os fenômenos tromboembólicos representam as complicações mais comuns nas artroplastias, tanto os comprometimentos em artérias<sup>(2)</sup> como e principalmente os em veias que são a maior causa de morte nos três primeiros meses após a operação, respondendo por mais de 50% da mortalidade pós-operatória<sup>(3)</sup>.

Esta condição leva a um nível crescente de exigência que é incorporada aos cuidados preventivos nas grandes cirurgias ortopédicas nos Estados Unidos<sup>(4)</sup> e, paralelamente, nos grandes centros médicos.

A trombose pode ocorrer no processo fisiológico natural. Em situações normais, existe um balanço entre

1 – Médico Geriatria; Professor Associado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo, SP, Brasil.

2 – Médico Geriatria do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC/FMUSP – São Paulo, SP.

Correspondência: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 333 – Cerqueira César – 05403-010 – São Paulo, SP. E-mail: lueglem@usp.br

Trabalho recebido para publicação: 13/03/2012, aceito para publicação: 12/04/2012.

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho / *The authors declare that there was no conflict of interest in conducting this work*

fatores que impedem e promovem a coagulação. Uma alteração neste equilíbrio pode levar a uma coagulação inoportuna. Por outro lado, falhas na coagulação podem levar à hemorragia.

### A tríade de Virchow

Há mais de 150 anos atrás Rudolf Virchow *apud* Merli<sup>(5)</sup> decresceu a tríade de fatores responsáveis pela trombogênese que incluem: a estase venosa, o dano endotelial e a hipercoagulação. Como pode ser percebido, este conjunto acompanha de perto os procedimentos ortopédicos, principalmente os de grande porte como as artroplastias.

### A cascata da coagulação

O mecanismo de coagulação consiste de processos autorreguláveis que resultam na produção de um trombo de fibrina. Estes processos são controlados por cofatores inativos que, quando ativados, promovem ou aceleram a coagulação. Estes processos usualmente ocorrem nas superfícies das plaquetas, macrófagos ou nas células endoteliais, sendo iniciados por duas vias específicas: extrínseca e intrínseca.

A via extrínseca é iniciada como resultado da ativação de lipoproteínas teciduais resultante de lesões mecânicas como trauma e/ou cirurgia.

A via intrínseca envolve fatores plasmáticos circulantes.

Ambas as vias se encontram ao nível do fator X, transformado em fator Xa. Este fator promove a conversão de protrombina em trombina (fator II) que, por sua vez, transforma o fibrinogênio em fibrina, sendo este o passo chave para a formação do trombo.

A plasmina digere a fibrina, além de inativar os fatores V, VIII e o fibrinogênio, restaurando o fluxo sanguíneo normal.

Existem três mecanismos anticoagulantes que previnem a formação dos trombos: antitrombina III (ATIII), proteínas C e S e a inibição da via extrínseca (fator tecidual).

Quando ocorrem cirurgia e/ou trauma há uma diminuição na circulação de ATIII, potencializando o processo de coagulação. Estudos têm mostrado que a diminuição de ATIII é maior e permanece por mais tempo nas artroplastias do quadril (ATQ) do que em casos de cirurgia geral. Em pacientes com TVP diagnosticada no pós-operatório, os níveis de ATIII eram baixos<sup>(6)</sup>.

### Localização dos trombos

A maioria dos trombos desenvolve-se, possivelmente, nas veias profundas da panturrilha, ascendendo deste nível para a coxa; não obstante, até 30% dos coágulos

podem ter origem primária mais alta no segmento venoso iliofemoral, independente dos trombos eventualmente provenientes de veias da panturrilha.

Quanto à relação com o membro operado, 80% das trombozes têm aí sua origem, podendo até 20% das vezes ter origem no membro sadio.

Em sua maioria, os coágulos da panturrilha são pequenos e clinicamente insignificantes. Da mesma forma, a trombose venosa proximal pode ser não oclusiva e assintomática, sendo que em alguns casos haverá resolução espontânea sem efeitos adversos. Entretanto, há uma importante associação entre trombose venosa profunda proximal e embolia pulmonar, e também entre trombos não oclusivos silentes e embolia pulmonar sintomática ou fatal<sup>(7,8)</sup>.

### Os riscos de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados

O risco do desenvolvimento de TVP em pacientes hospitalizados é notavelmente alto, indo desde 10 a 20% em pacientes com afecções clínicas até a 80% ou mais em pacientes com lesão medular ou pacientes críticos<sup>(9)</sup>.

Entre pacientes hospitalizados e submetidos a cirurgias, aqueles com cirurgias por câncer e por cirurgias ortopédicas são os de maior risco (Tabela 1).

**Tabela 1** – Risco absoluto de TVP em pacientes hospitalizados.

Grupo de pacientes	Prevalência (%) TVP
Pacientes clínicos	10–20
Cirurgia geral	15–40
Cirurgia ginecológica maior	15–40
Cirurgia urológica maior	15–40
Neurocirurgia	15–40
Acidente vascular encefálico	20–50
Artroplastias de quadril ou joelho	40–60
Lesão medular	60–80
Trauma maior	40–80
Pacientes críticos	10–80

Taxas baseadas para TVP em pacientes não recebendo tromboprofilaxia.

Fonte: Adaptado de Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(Suppl 3):338S-400S.

### O tromboembolismo venoso e a cirurgia ortopédica

A natureza das afecções e doenças ortopédicas, como o trauma, as artroplastias, principalmente em quadril e joelho predispõem à ocorrência de tromboembolismo venoso.

O posicionamento do membro durante a intervenção, o edema pós-operatório localizado e as limitações à mobilidade no pós-operatório imediato têm participação na estase venosa com a consequente redução do fluxo sanguíneo<sup>(10)</sup>.

Durante a intervenção, a manipulação do membro, a reação térmica secundária ao uso do cimento e outras

agressões podem também ativar fatores trombogênicos que manifestarão tropismo por áreas de lesão vascular e estase<sup>(11)</sup>. Por outro lado, a perda sanguínea pode reduzir os níveis de antitrombina III e inibir o sistema fibrinolítico endógeno, permitindo assim a formação e o crescimento do trombo<sup>(12,13)</sup>, em todos os níveis.

Na evolução muitos trombos assintomáticos regredem espontaneamente sem tratamento, não havendo extensão deste trombo ou evolução para EP ou síndrome pós-trombótica (SPT)<sup>(14)</sup>. Apenas um em cada oito trombos definidos pela venografia irá evoluir para TVP sintomática<sup>(15)</sup>, sendo que os trombos proximais (acima da veia poplítea) têm maior chance de ser sintomáticos. No entanto, em torno de 10% das mortes ocorridas após ATQ são relacionadas à EP. Sabendo-se que entre 3-4% de todos os TEV sintomáticos evoluem para EP fatais<sup>(16)</sup>.

Na comparação com outras afecções que trazem pacientes aos hospitais, a taxa de TVP entre pacientes ortopédicos de alto risco é substancialmente maior, inclusive que pacientes internados por afecções clínicas ou mesmo outras cirurgias. Estudo de Geerts et al<sup>(17)</sup> mostraram que pacientes que não utilizavam profilaxia e foram submetidos à ATQ tinham uma taxa de TVP de 50-60%, sendo 20-30% proximal. A incidência total foi ainda maior nos pacientes após a ATJ, com uma taxa de 60-85% de TVP total, embora com taxa de TVP proximal menor, de 9-20%. Os pacientes com fraturas de quadril tinham uma taxa total de TVP de 30-60% sendo até 36% proximal. Nestas mesmas séries, o risco de EP fatal foi de 0,4-12,9% (Tabela 2).

Outro dado importante pode nos ser apresentado por Falck-Ytter et al<sup>(18)</sup>, que, em seu trabalho, nos apresentam gráficos comparando evolução cumulativa de TEV nos primeiros 90 dias de pós-operatório comparando não profilaxia com uso de HBPM.

Do ponto de vista temporal, estudos localizam o pico do risco de TVP e EP por volta da terceira a quarta semanas no pós-operatório, para pacientes hospitalizados<sup>(19)</sup> (Figura 1).

Outros estudos de coorte sugerem que o pico de manifestação da TVP se dá por volta do primeiro mês, podendo permanecer até a 12ª semana<sup>(20)</sup>.

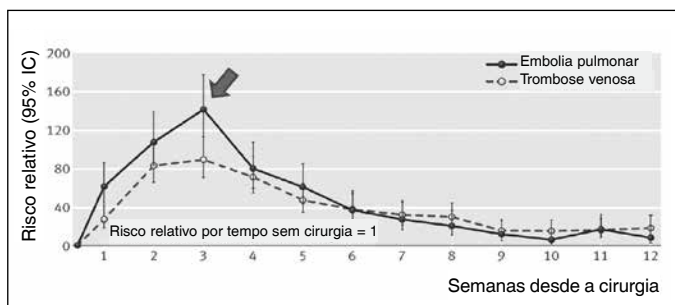
Uma análise de 11.607 pacientes submetidos à artroplastia de quadril (ATQ) entre 1976 e 1985 mostrou um risco relativo de 2,85 para a ocorrência de TVP e TEP como causa de morte nos primeiros três meses de pós-operatório quando comparados ao restante do primeiro ano<sup>(21)</sup>.

Quando se estudam artroplastias primárias de quadril e de joelho, as TVPs parecem ser mais prevalentes entre as primeiras<sup>(22)</sup> (Figura 2).

**Tabela 2** – Risco de TEV após cirurgia ortopédica em pacientes que não receberam profilaxia.

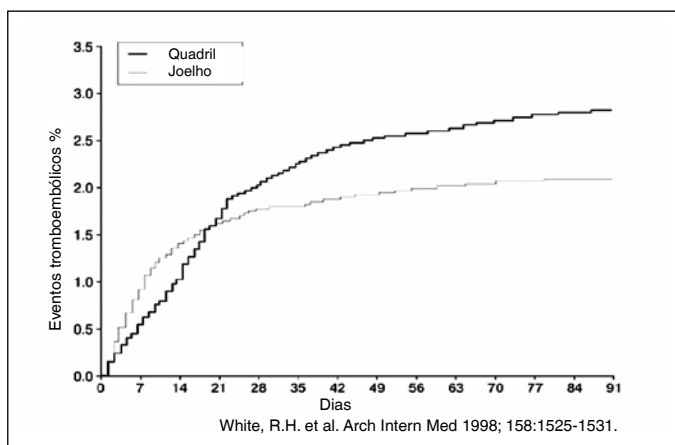
	TVP total	TVP proximal	TEP total	TEP fatal
Cirurgia	%	%	%	%
ATJ	41-85	05-22	1,5-10	0,1-1,7
ATQ	42-57	18-36	0,9-28	0,1-2,0
Fratura de quadril	46-60	23-30	03-11	0,3-7,5

Adaptado de Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2008;381S-453S.



**Figura 1** – Riscos relativos de embolia pulmonar e trombose venosa profunda por tempo.

Adaptada de Sweetland S, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ. 2009;339:b4583.



**Figura 2** – Incidência de eventos/dias após artroplastias primárias de quadril ou joelho (Kaplan-Meier).

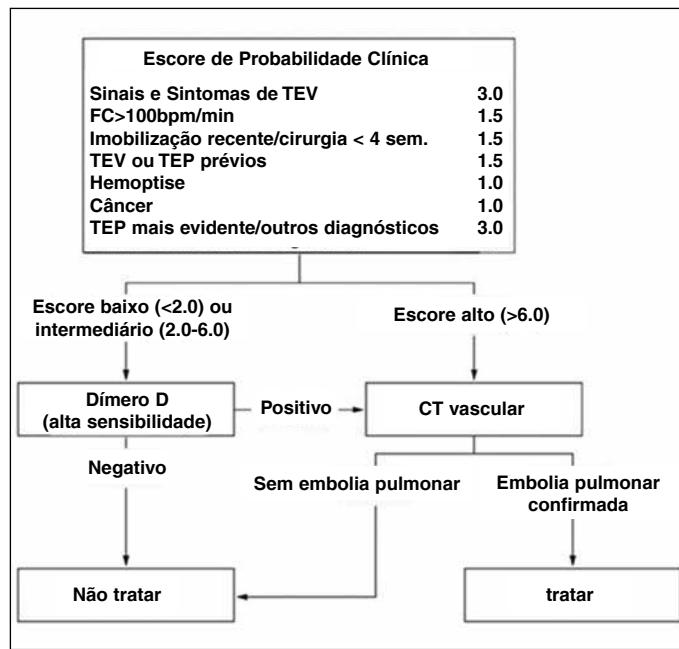
Adaptado de White RH, et al. Arch Intern Med. 1998;158:1525-31.

### Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Possivelmente, o tromboembolismo pulmonar é a mais temida complicação da TEV. Sua apresentação é variada, podendo ir desde quadros fulminantes até a dispneia leve ou mesmo a total ausência de sintomas. A taxa de letalidade acompanha esta heterogeneidade, indo desde mais de 60% até menos de 1% dos casos<sup>(23)</sup>.

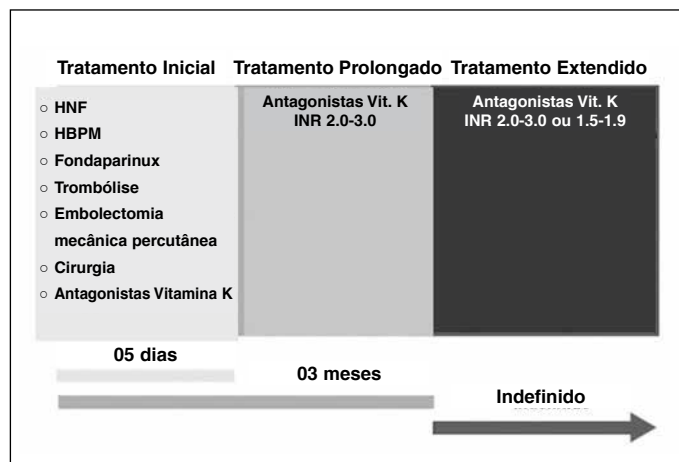
O diagnóstico, muitas vezes, pode ser difícil em sintomas variáveis, podendo ser útil o uso de algoritmos<sup>(24)</sup> (Figura 3).

O tratamento, uma vez feito o diagnóstico, deve ser iniciado imediatamente e segue, evidentemente, parâmetros distintos dos aplicados para a profilaxia, com fase inicial de cinco dias que pode se estender até três meses ou, em casos de alto risco de recidiva, para o resto da vida<sup>(24)</sup> (Figura 4).



**Figura 3** – Algoritmo diagnóstico para suspeita de TEP em paciente sem hipotensão ou choque.

Adaptado de Konstantinides KS. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2008;395:2804-13.



**Figura 4** – Esquema de tratamento do TEP.

Adaptado de Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2010;363:266-74.

## Outras complicações da TVP

O TEP não é a única complicação da TVP. Um paciente que tenha TEV poderá evoluir para a síndrome pós-trombótica (SPT), uma circunstância caracterizada pela ulceração venosa por estase, dor crônica severa da perna e um edema de tornozelo intratável. Em um estudo de 355 pacientes com TVP, a incidência de SPT

foi de 17,5% após um ano, 22,8% após dois anos e 28% após cinco anos<sup>(25)</sup>.

## Profilaxia

Por todas as características referidas, fica patente que a profilaxia da TVP se impõe nos procedimentos ortopédicos, de maneira mais importante – mas não exclusiva – nas artroplastias.

Nesta perspectiva, instrumentos de sensibilização dos profissionais para o seguimento de diretrizes pode representar importante papel<sup>(26)</sup>.

Cirurgiões ortopédicos geralmente têm demonstrado uma grande conscientização no uso da trombotoprofilaxia em comparação com as outras especialidades médicas. Em 2008, um questionário feito com membros da *American Association of Hip & Knee Surgeons* (AAHKS) mostrou que a maioria dos inquiridos (> 80%) concordam com os protocolos pré-operatórios de avaliação de fatores de risco para TEV e com a profilaxia pós-operatória (farmacológico e mecânico). Além disso, 28% relataram que mudaram sua prática profilática nos últimos cinco anos, aderindo ao ACCP e/ou ao AAOS<sup>(27)</sup>.

Um questionário recente da associação americana de cirurgiões do quadril e do joelho indicou que 100% de seus membros utilizavam algum método de profilaxia para TVP. Em 2003, o resultado (*HIP and KNEE Registry*) mostrou que um ou mais tipos de profilaxia foi realizado em 99% dos pacientes. Aproximadamente 89% de pacientes de ATQ e 91% de pacientes de ATJ receberam a profilaxia de acordo com as recomendações do 7º ACCP<sup>(20)</sup>.

Em nosso meio, em hospitais de São Paulo, estudo envolvendo 1.454 pacientes (589 cirúrgicos e 865 clínicos) mostrou que, apesar da existência de diversas diretrizes, a trombotoprofilaxia não é realizada de forma adequada: os pacientes de alto risco são subtratados e os pacientes de baixo risco são sobretratados<sup>(28)</sup>.

Esta circunstância deve ser mudada para assegurar que os pacientes recebam o tratamento adequado para a prevenção do tromboembolismo.

## Avaliação de risco de TEV

Uma avaliação de risco simplificada pode ser útil na avaliação clínica inicial do paciente.

O projeto Diretrizes, realizado em parceria entre a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina oferece um quadro bastante elucidativo sobre a avaliação do risco de TVP e possíveis medidas a serem tomadas<sup>(29)</sup> (Figura 5).

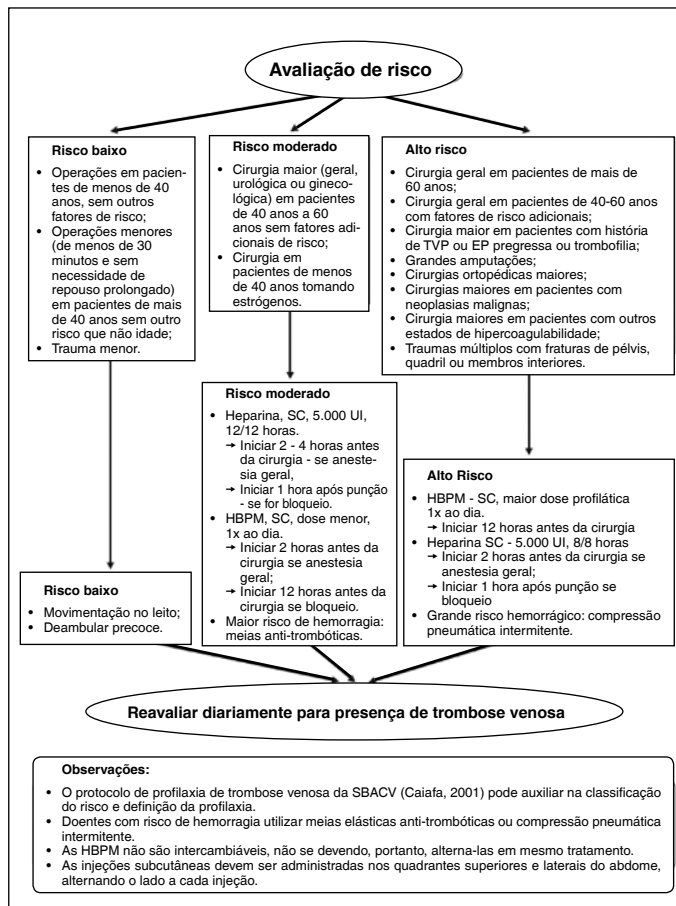


Figura 5 – Projeto Diretrizes – Diretriz de TVP. J Vasc Br. 2005;4(3):Supl 3.

**Métodos de profilaxia**

Apesar do uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou das heparinas não fracionadas (HNF) representarem o mais comum modelo de profilaxia em nosso meio, outras alternativas podem ser elencadas e consideradas de maneira crítica.

Inicialmente, podemos dividir a profilaxia em mecânica e farmacológica.

**PROFILAXIA MECÂNICA**

**Deambulação precoce**

O mais simples e possivelmente mais aplicável meio de prevenção da estase venosa e da TVP é, quando possível, a deambulação precoce.

A deambulação precoce está associada a uma menor incidência de TEV sintomático pós-ATQ<sup>(30)</sup>. Além disto, a estimulação à deambulação precoce associada à fisioterapia motora após fratura de quadril pode estar associada a um retorno precoce à comunidade, menor tempo de internação hospitalar, menores complicações e baixa mortalidade após seis meses<sup>(31)</sup>.

**Métodos mecânicos**

Métodos como as meias elásticas de compressão graduada (MECG), a compressão pneumática intermitente (CPI) e o massagador venoso plantar (MVP), aumentam a velocidade de fluxo venoso e reduzem a estase venosa. Tais métodos têm o benefício de não apresentarem risco para sangramento, apresentando vantagens em pacientes com risco aumentado de sangramento. Por outro lado, estes métodos podem ser de difícil instalação ou manutenção pela limitação à movimentação do paciente e ao desconforto que podem trazer. Têm ainda contraindicação em situações como fratura exposta, infecção de membros inferiores, insuficiência arterial periférica, insuficiência cardíaca grave e ulceração em membros inferiores.

O início da profilaxia com métodos mecânicos pode ser de eleição em pacientes com alto risco de sangramento; no entanto, quando este risco é temporário, deve-se começar a profilaxia por meios farmacológicos assim que o risco diminuir. Outro fator a ser considerado é a adesão irregular a estes métodos e o treinamento para a correta utilização, devendo apenas ser removido por pouquíssimo tempo (durante a deambulação ou uso do banheiro).

Dados atuais (9º ACCP) sugerem a utilização dos métodos mecânicos em adição à profilaxia farmacológica durante a internação em pacientes com alto risco para TVP em cirurgias ortopédicas maiores<sup>(18)</sup>.

**Profilaxia farmacológica**

Até a alguns anos, a heparina e warfarina foram, na prática, as únicas drogas utilizadas na terapia anticoagulante. Elas são extensamente disponíveis, baratas, eficazes, e contam com antídotos específicos. No entanto, são consideradas problemáticas por causa de sua necessidade de monitoração cuidadosa.

A warfarina tem um início de ação lento, interage com várias drogas e alimentos, uma janela terapêutica estreita e ação paradoxal pró-trombótica inicial.

A heparina necessita de monitorização quando utilizada de forma terapêutica, além de poder desenvolver trombose e sangramento em um quadro chamado trombocitopenia induzida pela heparina (HIT).

**Antiagregantes plaquetários: o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel**

O ácido acetilsalicílico e o clopidogrel correspondem a medicamentos com ação de bloqueio permanente (AAS) ou temporário (clopidogrel) da agregação plaquetária.

O uso do AAS como agente profilático para o TEV é controverso. Apesar do AAS ser mais eficaz que o place-

bo na profilaxia do TEV, o 9º ACCP não recomenda sua utilização como método profilático único em cirurgias ortopédicas, tanto pelas fragilidades na evidência de sua ação quanto pela possibilidade de alteração gástrica<sup>(18)</sup>.

Se por um lado os antiagregantes plaquetários são de escassa utilidade na prevenção da trombose venosa, são essenciais na prevenção da trombose arterial e podem representar um risco aos procedimentos ortopédicos.

De fato pode representar um desafio para a equipe ortopédica a necessidade de abordar pacientes que façam uso de AAS e clopidogrel na prevenção de obstrução coronária e uso de *stents* farmacológicos, nos quais a suspensão da medicação pode representar risco de trombose do *stent*. Nesta condição, deve-se equilibrar os riscos de cessar clopidogrel *versus* o risco de aumento de sangramento que a terapia antiplaquetária dupla gera<sup>(32)</sup>.

Se o risco de sangramento é demasiado elevado, a terapia antiplaquetária, suspensa deve ser reintegrada logo que considerada razoável após a cirurgia.

### **warfarina**

A warfarina, através do bloqueio da vitamina K, é um inibidor da carboxilação-gama de vários fatores da coagulação sanguínea (fatores II, VII, IX, X, e as proteínas C e S). Não atua nos fatores de coagulação circulantes, somente na síntese destes no fígado, o que explica seu efeito tardio.

Embora fartamente utilizada na América do Norte, entre nós a warfarina é pouco usada como profilaxia em cirurgia ortopédica devido principalmente à sua inconstância terapêutica, interações medicamentosas amplas, interações alimentares e necessidade de monitorização laboratorial.

Quando utilizada, a warfarina depende do controle da atividade da protrombina através da medida da RNI (razão normalizada internacional).

Como efeito indesejável, a warfarina apresenta de início um discreto efeito pró-coagulante, o que pode exigir o uso concomitante de heparina nas primeiras 72 horas.

### **tecarfarina**

A tecarfarina é um anticoagulante oral recente, da família dos antagonistas da vitamina K epóxido-redutase. Ao contrário da warfarina, ela é metabolizada pelas esterases, e não pelo sistema do citocromo P450, evitando, assim, interações medicamentosas. Por outro lado, parece ser mais estável ao controle pelo INR do que a warfarina. Encontra-se no momento em fase III de estudos clínicos e ainda não disponível em nosso meio<sup>(33)</sup>.

### **heparina não fracionada (HNF)**

A heparina é um ativador da enzima sanguínea anti-trombina III. Esta enzima inibe vários fatores da coagu-

lação (II, IX e X) e mais significativamente a trombina, que forma o trombo de fibrina. A heparina não fracionada (HNF) é utilizada em baixas doses por via subcutânea (SC) podendo ser 10.000ui SC de 12/12hs ou 5.000ui SC de 8/8hs. Um dos efeitos adversos mais temidos é a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) em que ocorre a formação de anticorpos anti-heparina/fator plaquetário, plaquetopenia, com efeito pró-trombótico, podendo evoluir para sangramento, trombose e embolias e até ao óbito. Quando há suspeita de HIT, a heparina deverá ser imediatamente suspensa.

### **heparina de baixo peso molecular (HBPM)**

É obtida através da despolimerização da heparina e age, principalmente, bloqueando o fator Xa. Poderá ser usada por via subcutânea, geralmente em uma única aplicação diária, sem necessidade de monitorização laboratorial. Isto permite, inclusive, a aplicação domiciliar de forma segura e eficiente. Atualmente, as mais utilizadas em nosso meio são:

- enoxaparina nas apresentações de 20mg (utilizadas em paciente com *clearance* de creatinina >30ml/min) ou 40mg a dosagem mais utilizada como profilaxia nas cirurgias ortopédicas; e
- dalteparina nas apresentações de 2.500UI e 5.000UI.

Apesar de também poderem desenvolver TIH, vários estudos sugerem que a incidência de HIT durante a profilaxia com HBPM é menor quando comparada à HNF. Por sua segurança e eficácia, a enoxaparina hoje é utilizada como comparador (*gold standart*) para o desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes.

### **fondaparinux**

O fondaparinux é um pentassacarídeo cuja atividade antitrombótica é o resultado da inibição seletiva do fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII). A neutralização do fator Xa interrompe a cascata da coagulação sanguínea e, assim, inibe a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo.

Como um benefício sobre as outras apresentações injetáveis, não inativa a trombina (fator II ativado), não possui efeito sobre as plaquetas e não reage de maneira cruzada com o soro de pacientes com trombocitopenia heparina-induzida.

Um total de 144.806 pacientes foram incluídos em um estudo que mostrou menor incidência de TEV com fondaparinux (1,5%), comparado com enoxaparina (2,3%), dalteparina (2,1%) e HNF (4,2%). Significativamente menos pacientes no grupo fondaparinux tiveram algum

evento ou foram readmitidos nos hospitais devido a um evento de TEV, comparado com as outras medicações<sup>(34)</sup>.

Pacientes com função renal rebaixada, principalmente idosos com diabetes e aqueles com alto risco de sangramento devem ter sua dose de HBPM ou fondaparinux reduzida.

## Novas drogas anticoagulantes

### a) rivaroxabana

A rivaroxabana é um inibidor direto, altamente seletivo, do fator Xa disponível por via oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínsecas e extrínsecas da cascata da coagulação, inibindo a formação e o desenvolvimento da trombina. A rivaroxabana não inibe a trombina (fator II ativado) e não tem nenhum efeito sobre as plaquetas<sup>(35)</sup>.

Mais de 9.500 pacientes (7.050 em ATQ e 2.531 em ATJ) foram avaliados em estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, fase III, chamados *RECORD-programme*. A dose utilizada foi de rivaroxabana 10mg iniciada até 6hs do fechamento da ferida cirúrgica, comparada com enoxaparina 40mg SC iniciada 12hs antes da cirurgia.

TVP total ocorreu em 79 de 824 pacientes (9,6%) que receberam rivaroxabana e em 166 de 878 (18,9%) que receberam enoxaparina (redução do risco absoluto, 9,2%); TVP proximal ocorreu em nove de 908 pacientes (1,0%) com rivaroxabana e 24 de 925 (2,6%) com enoxaparina (redução do risco absoluto, 1,6%). Eventos sintomáticos ocorreram menos frequentemente com rivaroxabana do que com enoxaparina ( $P = 0,005$ ). Sangramento maior em 0,6% dos pacientes no grupo rivaroxabana e 0,5% nos pacientes no grupo enoxaparina. A incidência de efeitos adversos, a maioria gastrointestinal, foi de 12,0% com rivaroxabana e 13,0% com enoxaparina.

### b) dabigatrana

O etexilato de dabigatrana é um inibidor oral direto da trombina. Sua eficácia foi analisada em estudos que compararam o etexilato de dabigatrana (220 ou 150mg por dia) com a enoxaparina. O primeiro estudo<sup>(36)</sup> envolveu um total de 2.101 doentes submetidos à ATJ (150mg ou 220mg uma vez ao dia) e o segundo<sup>(37)</sup> envolveu um total de 3.494 doentes submetidos à ATQ. Em ambos os estudos, o parâmetro principal de eficácia foi o número de TEV ou mortes por qualquer causa durante o período de tratamento.

Em ambos os estudos, o etexilato de dabigatrana foi tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção TEV ou óbito.

Recentemente, no entanto, estudos têm relatado relação entre o uso de dabigatrana e o aumento de eventos

coronarianos, incluindo infarto do miocárdio<sup>(38)</sup>, o que poderá colocar sua utilização sob suspeita até novos estudos.

## Propostas de profilaxia atuais

A nona edição (2012) das diretrizes clínicas baseadas em evidências do *American College of Chest Physicians*<sup>(18)</sup> dispõe de normativas de prevenção em cirurgia ortopédica de grande porte, a saber:

### Artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

Uso estendido após a alta até o 35º dia após a cirurgia de um dos seguintes: HBPM e, alternativamente, fondaparinux, apixaban, dabigatrana, rivaroxabana, HNF, antagonista Vit K, Aspirina® (polêmico).

\*Durante a internação: compressão pneumática intermitente (mais de 18 horas/dia).

### Fratura de quadril

Uso estendido após a alta até o 35º dia após a cirurgia de um dos seguintes: HBPM, e, alternativamente, fondaparinux, HNF, antagonista Vit K, Aspirina® (polêmico).

\*Durante a internação: compressão pneumática intermitente (mais de 18 horas/dia).

### Profilaxia estendida

Em um estudo de 1998, 19.586 ATQ e 24.059 ATJ com incidência cumulativa de TEV foi de 2,8% e 2,1, respectivamente, o tempo médio do diagnóstico; após a cirurgia, foi de 17 dias para a ATQ e sete dias para ATJ. Embora 88% destes pacientes receberam profilaxia enquanto internados, 76% e 74% dos eventos tromboembólicos foram diagnosticados após a alta hospitalar, e somente 32% destes pacientes continuaram com a profilaxia em casa<sup>(8)</sup>.

Em um estudo multicêntrico com 15.020 pacientes mostrou que aqueles que recebiam HBPM continuaram durante toda a fase do estudo, isto é, mesmo após a alta. Todavia, aproximadamente 37% dos pacientes submetidos à ATQ que receberam inicialmente HBPM não continuaram a receber após a alta, que atualmente é uma recomendação da Diretriz do ACCP. Em contraste, a duração da profilaxia com warfarina com ou sem CPI foi mais curta<sup>(9)</sup>.

Atualmente, a recomendação é que se mantenha a profilaxia para TEV em pacientes submetidos à ATQ e no pós-operatório da fratura de fêmur por pelo menos quatro semanas, enquanto que pacientes submetidos à ATJ, por pelo menos 10 dias. Os pacientes que sofreram trauma raquimedular com lesão total da medula espinhal devem ser anticoagulados por pelo menos seis semanas.

## Bloqueio anestésico

Revisões sistemáticas têm demonstrado que o bloqueio neuroaxial reduz a morbidade cardíaca e pulmonar e o sangramento quando comparado com a anestesia geral. O controle da dor e a satisfação do paciente também são melhores com este método. Entretanto, em pacientes utilizando medicações anticoagulantes, pode ocorrer uma raríssima – mas devastadora – complicação: o hematoma epidural ou medular<sup>(19)</sup>.

Alguns cuidados devem ser tomados para se aumentar a segurança do bloqueio anestésico em pacientes que estão recebendo ou receberão anticoagulantes, tais como: contraindicar bloqueio anestésico em pacientes com alterações da coagulação.

Anti-inflamatórios e AAS não parecem aumentar o risco de hematoma subdural ou medular.

Clopidogrel deverá ser suspenso por pelo menos sete dias antes do bloqueio.

## INDICAÇÃO

### Artroplastia total de joelho (ATJ)

Para os pacientes submetidos à ATJ deverá ser utilizada:

- enoxaparina 40mg SC 1x ao dia, iniciada até 12h no pré ou pós-operatório. Na impossibilidade:
- dalteparina 5.000ui SC 1x ao dia, iniciada até 12h no pós-operatório.
- dabigatrana 110mg VO iniciada 1 a 4h no pós-operatório, 24h após a primeira dose dois comprimidos de 110mg juntos.
- rivroxabana 10mg VO 1x ao dia, iniciada de 6 a 12h no pós-operatório.
- Bloqueadores de vitamina K.

A profilaxia deverá ser utilizada por pelo menos 10 a 14 dias, podendo ser estendida a 35 dias, dependendo dos fatores de risco associados.

A utilização de métodos mecânicos (CPI, MECG, MVP) deverá ser associada a um destes métodos farmacológicos descritos acima, no período de internação.

No caso de risco alto de sangramento, poder-se-ia utilizar a CPI até poder ser introduzida uma das drogas acima, ou como método adjuvante caso o paciente já tenha apresentado TVP prévia.

Não está indicada a utilização de HNF, AAS, por serem métodos menos eficazes e/ou seguros.

### Artroplastia de quadril (ATQ)

Segundo a Diretriz de 2012 do 9º ACCP recomenda-se

a profilaxia com HBPM por pelo menos quatro semanas, devendo-se utilizar:

- enoxaparina 40mg SC 1x ao dia, iniciada até 12h no pré ou pós-operatório. Na impossibilidade:
- dalteparina 5.000ui SC 1x ao dia, iniciada até 12h no pós-operatório.
- dabigatrana 110mg VO iniciada 1 a 4h no pós-operatório, 24h após a primeira dose dois comprimidos de 110mg juntos.
- rivroxabana 10mg VO 1x ao dia, iniciada de 6 a 12h no pós-operatório.
- Bloqueadores de vitamina K.

Poderão ser utilizadas meias elásticas de compressão graduada (20-30mmHg no tornozelo) por todo este período, em associação aos métodos farmacológicos, diminuindo ainda mais o risco de TEV além de melhorar o edema, facilitando a deambulação.

A profilaxia deverá ser utilizada por pelo menos 10 a 14 dias, podendo ser estendida a 35 dias, dependendo dos fatores de risco associados.

### Artroscopia de joelho

Em cirurgias menos agressivas, como a artroscopia de joelho, também pode ser observado o fenômeno do TEV, em estudos utilizando USG doppler e venografia em pacientes que não receberam profilaxia. Estes dados sugerem uma incidência de 9,9% de TVP total e 2,1% de TVP proximal<sup>(35)</sup>, fazendo com que a análise de risco de TVE e eventual profilaxia possa ser interessante também nestes pacientes.

Em pacientes jovens sem nenhum outro fator de risco para TEV, deve-se apenas optar por deambulação precoce. Não está indicado qualquer outro método para profilaxia da TVP.

Para pacientes com algum fator de risco para TEV, ou um procedimento complicado, deverá ser discutida a profilaxia, seja ela mecânica ou farmacológica, podendo ser estendida para o domicílio por até sete dias<sup>(39)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombopprofilaxia pode representar um dos maiores benefícios a ser oferecido a um paciente que necessite – por motivos de ordem eletiva ou de urgência – uma intervenção ortopédica, particularmente as artroplastias de MMII.

Em estudo de análise aberta de TEV em três anos de seguimento em um hospital universitário com 3.300 cirurgias e 15.000 pacientes tratados anualmente, a in-



cidência de TEV nos grupos clássicos de alto risco na fratura de quadril, ATQ e ATJ foram baixas, sendo de aproximadamente 0,6% e a de embolia pulmonar de 0,27% com dois casos de óbito por embolia pulmonar ocorridos nos dias 72 e 109 após a cirurgia. Pacientes

com fraturas de quadril tiveram mais TEV. A maioria dos casos de TEV ocorreu após a alta.

Estes dados nos dão a magnitude da importância da profilaxia e de seu potencial em redução de riscos nos pacientes ortopédicos.

## REFERÊNCIAS

- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, Haviernick S, Atkinson S, Bourgouin J. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery—a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost.* 1992;67(4):417-23.
- Fidelis Júnior R, Amatuzzi MM., Leão PP, Leme LEG. Trombose arterial relacionada à artroplastia total de joelho: revisão de literatura. *Acta Ortop Bras.* 2005;13(4):209-12.
- Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(319):1-12.
- Streiff MB, Haut EB. The CMS ruling on venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: weighing risks and benefits. *JAMA.* 2009;301(10):1063-5.
- Merli GJ. Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis—pulmonary embolism in the elderly *Clin Geriatr Med.* 2006;22(1):75-92.
- Rapaport SI. *Hematologia: introdução.* 2a. ed. São Paulo: Roca; 1990.
- Lieberman JR, Huo MM, Hanway J, Salvati EA, Sculco TP, Sharrock NE. The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty with hypotensive epidural anesthesia. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(3):341-8.
- Pellegrini VD Jr, Clement D, Lush-Elman C, Keller GS, Everts CM. The natural history of thromboembolic disease following hospital discharge after total hip arthroplasty: the case for routine surveillance. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(333): 27-40.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(Suppl 3):338S-400.
- Menzin J, Richner R, Huse D, Colditz GA, Oster G. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmacoeconomic evaluation. *Ann Pharmacother.* 1994;28(2):271-5.
- Bredbacka S, Andreen M, Blombäck M, Wykman A. Activation of cascade systems by hip arthroplasty. No difference between fixation with and without cement. *Acta Orthop Scand.* 1987;58(3):231-5.
- Eriksson BI, Eriksson E, Gyzander E, Teger-Nilsson AC, Risberg B. Thrombosis after hip replacement. Relationship to the fibrinolytic system. *Acta Orthop Scand.* 1989;60(2):159-63.
- Francis CW, Ricotta JJ, Everts CM, Marder VJ. Long-term clinical observations and venous functional abnormalities after asymptomatic venous thrombosis following total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(232):271-8. PubMed PMID: 3383492.
- Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, MacKinnon B, Magier D, Hirsh J. Post-thrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):669-72.
- Kaboli P, Henderson MC, White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Med Clin North Am.* 2003;87(1):77-110.
- Colwell CW Jr, Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(7):932-40.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, 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-325S.
- Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009 Dec 3;339:b4583. doi: 10.1136/bmj.b4583.
- Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(6):799-807.
- Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, Bulstrode C, Nugent I, Gill L. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ.* 1991;303(6815):1431-5.
- White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1525-31.
- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363(3):266-74.
- Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2804-13.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7.
- Paiva EF, Rocha ATC. Como implementar uma diretriz: da teoria à prática. Exemplo da profilaxia para tromboembolismo venoso. *Acta Med Port.* 2009;22(1):21-32.
- Markel DC. Venous Thromboembolism (VTE) screening, prophylaxis, evaluation & management in adult hip & knee arthroplasty: results of the 2008 survey of American Association of Hip & Knee Surgeons (AAHKS). *J Arthroplasty.* 2009;24(2):e86.
- Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WB, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1266-70.
- Maffei FHA, Caiafa JS, Ramacciotti E, Castro AA para o Grupo de Elaboração de Normas de Orientação Clínica em Trombose Venosa Profunda da SBACV. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda (revisão 2005). Salvador: SBACV; 2005. Disponível em: URL: <http://www.sbacv-nac.org.br>
- White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1758-64.
- Hoening H, Rubenstein LV, Sloane R, Horner R, Kahn K. What is the role of timing in the surgical and rehabilitative care of community-dwelling older persons with acute hip fracture? *Arch Intern Med.* 1997;157(5):513-20.
- Steele MJ, Fox JS, Fletcher JP, Grigg LE, Bell G. Clopidogrel dilemma for orthopaedic surgeons. *ANZ J Surg.* 2011;81(11):774-84.
- Bavisotto LM, Ellis DJ, Milner PG, Combs DL, Irwin I, Canafax DM. Tecarfarin, a novel vitamin K reductase antagonist, is not affected by CYP2C9 and CYP3A4 inhibition following concomitant administration of fluconazole in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(4):561-74.
- Shorr AF, Kwong LM, Sarnes M, Happe L, Farrelly E, Mody-Patel N. Venous thromboembolism after orthopedic surgery: implications of the choice for prophylaxis. *Thromb Res.* 2007;121(1):17-24.
- Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy.* 2005;21(6):727-30.
- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, 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(1):103-11.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, 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(11):2178-85.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):397-402.
- Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):73-82.