

Tratamento convencional da trombose venosa profunda proximal: ainda uma boa opção?

Conventional treatment of proximal deep venous thrombosis: still a good choice?

Winston Bonetti Yoshida¹

Os objetivos do tratamento da trombose venosa profunda (TVP) são prevenir ocorrência de embolia pulmonar, síndrome pós-trombótica e recorrência da TVP. Para tal, vários tipos de tratamentos estão disponíveis no arsenal terapêutico¹.

O tratamento conservador tradicional inicial seria feito com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), seguido de varfarina (antagonista da vitamina K, AVK) em longo prazo. Outro tratamento empregado, em especial para casos mais graves e extensos, seria o tratamento fibrinolítico (alteplase/Actilyse[®]), seguido de anticoagulantes. Além disso, para esses casos, a trombectomia venosa com cateter de Fogarty seguida de anticoagulantes poderia ser uma alternativa. Mais recentemente, o pentassacarídeo e uma série de novos anticoagulantes, chamados de NOACs (*new oral anticoagulants*) e posteriormente denominados de DOACs (*direct oral anticoagulants*), foram testados e vêm gradativamente sendo usados no tratamento da TVP e da embolia pulmonar.

Na avaliação da indicação desses tratamentos, há a necessidade de se refletir sobre a relação entre a eficiência e a segurança dessas terapias, com base em seus custos. A trombectomia venosa é um tratamento bastante conhecido entre os cirurgiões vasculares, tendo sido mais empregado depois da introdução do cateter de Fogarty em 1963. Em estudo de Qvarfordt et al.², verificou-se redução significativa da pressão intramuscular logo após a trombectomia iliofemoral. Em revisão recente, Eklof³ salientou resultados pouco animadores na década de 1960, mas que melhoraram com a introdução de aperfeiçoamentos técnicos, como a confecção de fistula arteriovenosa adjuvante. No consenso do ACCP (American College of Chest Physicians) de 2016, ressalta-se a falta de estudo randomizados, e a recomendação é de tratamento anticoagulante sobre a trombectomia (grau de evidência 2C)⁴. Diante da invasividade do procedimento, e falta de evidências, é uma alternativa pouco utilizada.

A fibrinólise, por outro lado, teve mais aceitação ao longo do tempo. Em revisão sistemática da Cochrane Library feita por Watson et al.⁵, englobando as publicações do período de 1969 a 2013, a fibrinólise sistêmica, local ou por cateter foi comparada ao tratamento conservador em 1.103 pacientes. A lise completa do trombo ocorreu em 48,2% dos casos tratados com fibrinolíticos em comparação com 27,2% dos pacientes submetidos ao tratamento conservador. Porém, a síndrome pós-trombótica ocorreu em 42,9% e 64%, respectivamente, o que não foi uma diferença expressiva, tendo em vista os riscos de sangramento e custos envolvidos na fibrinólise. Em estudo com técnica mais recente, aplicando o agente fibrinolítico localmente por meio de cateter, Bashir et al.⁶ verificaram, em 3.649 pacientes, que a permanência hospitalar foi 40% maior e os custos hospitalares foram três vezes maiores nos pacientes tratados com fibrinolíticos em comparação com o tratamento conservador. Além disso, o tratamento conservador esteve associado a complicações significativamente mais frequentes, como embolia pulmonar, hemorragia intracraniana e hematomas. Levando em conta os custos e as complicações graves, sem mencionar a exposição aos raios X e o uso de contraste, a fibrinólise deve ser uma opção cautelosa no tratamento dessa doença.

Os DOACs são de registro e uso mais recentes. As grandes vantagens seriam o uso oral, sem necessidade de controle laboratorial, e o processo de produção sintético. As desvantagens seriam o custo e a ausência de antídotos. Em revisão sistemática apresentada por Robertson et al.⁷, estes observaram, em comparação com tratamento convencional, o favorecimento dos NOACs do tipo anti-Xa quanto à recorrência de TVP nos primeiros 3 meses de tratamento, passando a ser similar após os 3 meses. A recorrência de TVP com o DOAC do tipo anti-IIa (dabigatrana) foi similar ao longo do tempo. Em relação ao sangramento, houve, em geral, favorecimento dos DOACs. Os DOACs são, portanto, drogas sintéticas, efetivas e seguras, mas

¹Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Botucatu, SP, Brasil.

ainda com custos maiores e sem antídotos. Além disso, não podem ser usadas em crianças, adolescentes e mulheres grávidas.

As limitações da heparina são o uso parenteral, a necessidade de controle laboratorial, a possibilidade de ocorrência de trombocitopenia induzida, a osteoporose no uso prolongado e a alopecia⁸. Além disso, é uma droga de origem animal, o que pode causar riscos de contaminação por germes ou substâncias indesejadas. Por conta do processo de obtenção da matéria prima a partir de intestinos de porcos na China, em 2008, houve uma contaminação por sulfato de dermatan nas heparinas em todo mundo, com graves complicações hemorrágicas nos pacientes⁹.

A varfarina é uma droga obtida de uma planta chamada “trevo doce” e foi usada inicialmente como veneno para ratos. A aplicação clínica como anticoagulante oral ocorreu a partir de 1954. Essa droga tem como limitações o início de ação demorado, a eliminação demorada, uma janela terapêutica estreita e uma grande gama de interações medicamentosas¹⁰. Porém, apresenta eficácia no tratamento em longo prazo, com índice de complicações baixo¹¹, além do baixo custo.

A HBPM surgiu na década de 1980, fruto de estudos pioneiros do Prof. Carl P. Dietrich da Escola Paulista de Medicina¹². Tem como vantagens uma dose-resposta mais previsível, sem necessidade de monitoramento, e via subcutânea de administração, com possibilidade de uso domiciliar¹³. Porém, o processo de produção é biológico a partir da HNF. Seu uso é bastante consagrado e eficiente, servindo de padrão para testes de outras drogas anticoagulantes.

Na virada do século passado, foi introduzido o pentassacarídeo, uma droga sintética que, como o nome diz, contém exclusivamente os cinco sacarídeos da heparina e da HBPM, responsáveis pela ligação com a antitrombina. Esse medicamento (fondaparinux), tal como a HBPM, é de uso parenteral por via subcutânea e foi amplamente testado em comparação com a HBPM na prevenção e no tratamento da TVP, mostrando-se similar em eficácia e segurança¹⁴. Foi lançado com custos muito altos; porém, com o passar do tempo, os preços foram ficando competitivos com as HBPM.

No consenso do ACCP de 2016⁴, sugeriu-se o uso de DOACs para tratamento inicial da TVP nos pacientes sem câncer, mas com alternativa de HBPM e AVK quando não for possível. Nos pacientes com câncer, houve recomendação de HBPM e AVK na terapia de longo prazo (3 meses). Recomendou-se também preferência pelo tratamento anticoagulante em vez da trombólise por cateter e substituição do tratamento feito com DOACs por HBPM e AVK no caso de recorrência da TVP.

Diante desse quadro, haveria ainda espaço para indicação do tratamento conservador? A resposta é sim, pois é um tratamento seguro, eficaz e consagrado pelo uso, com custo menor. Além disso, estaria particularmente indicado nos pacientes com insuficiência renal, em crianças e adolescentes, nos pacientes com câncer, nas mulheres grávidas e após trombectomias venosas e uso de fibrinolíticos. Pode-se optar pelo tratamento conservador também nos casos de progressão ou recorrência da TVP ou impedimento de outras drogas anticoagulantes, nos casos de sintomas locais intensos e de cirurgias programadas.

■ REFERÊNCIAS

- Maffei FHA, Rollo HA, Lastoria S. Tratamento anticoagulante das trombozes. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA, editor. Doenças vasculares periféricas. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Gen, 2015. v. 2, p. 1813-1826.
- Qvarfordt P, Eklof B, Ohlin P. Intramuscular pressure in the lower leg in deep vein thrombosis and phlegmasia cerulea dolens. *Ann Surg.* 1983;197(4):450-3. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198304000-00013>. PMID:6830350.
- Eklof B. Surgical thrombectomy for iliofemoral venous thrombosis revisited. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):897-900. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.04.027>. PMID:21658893.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>. PMID:26867832.
- Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:1. PMID:24452314.
- Bashir R, Zack CJ, Zhao H, Comerota AJ, Bove AA. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(9):1494-501. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3415>. PMID:25047081.
- Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD010956. PMID:26123214.
- Haas S. New anticoagulants: towards the development of an “ideal” anticoagulant. *Vasa.* 2009;38(1):13-29. <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526.38.1.13>. PMID:19229800.
- Melo EI, Pereira MS, Cunha RS, Sá MPL, Mourão PAS. Controle da qualidade das preparações de heparina disponíveis no Brasil: implicações na cirurgia cardiovascular. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(2):169-74. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382008000200004>. PMID:18820778.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3, Supl):2045-335. http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.2045. PMID:15383473.
- Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J Vasc Bras.* 2006;5(3):194-202.
- Bianchini P, Osima B, Parma B, et al. Fractionation and structural features of two heparin families with high antithrombotic,

- antilipemic and anticoagulant activities. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(8):1215-9. PMID:4074437.
13. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3, Supl):401S-28S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.401S. PMID:15383479.
14. Robinson DM, Wellington K. Fondaparinux sodium: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(5):335-46. <http://dx.doi.org/10.2165/00129784-200505050-00007>. PMID:16156690.

Correspondência

Winston Bonetti Yoshida
Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP
Via Domingos Sartori, s/n - Distrito de Rubião Junior
CEP 18607-621 - Botucatu (SP), Brasil
Tel.: (14) 3880-1001
E-mail: winston@fmb.unesp.br