

**Artigos de Revisão**

# Avanços na prevenção da trombose venosa profunda em urologia

Rodrigues M.<sup>1</sup>, Pires M.<sup>2</sup>, Santos C.<sup>3</sup>, Sousa R.<sup>4</sup>

Hospital Militar Principal

1 - Interno do Internato Complementar de Urologia;

2 - Assistente Hospitalar Graduado de Urologia;

3 - Assistente Hospitalar de Urologia;

4 - T. Cor. Médico do Exército Português, Director do serviço de Urologia do Hospital Militar Principal

## Resumo

O diagnóstico e tratamento da patologia urológica, passa muitas das vezes pelo recurso a métodos invasivos, com os riscos inerentes, nomeadamente a hemorragia. As consequências para o doente não se ficam só pelo risco imediato de complicações associadas normalmente a um acto médico invasivo, mas também pela sua ocorrência até 4-5 semanas após a o dito acto médico, como na situação em referência, a trombose venosa profunda.

A profilaxia da trombose venosa profunda em doentes submetidos a terapêutica cirúrgica, constitui um desafio, visto existirem diversos fármacos no mercado com eficácia documentada. No entanto, essa eficácia não se encontra ainda totalmente estudada, relativamente ao seu uso em doentes urológicos, principalmente por falta de estudos específicos.

A trombose venosa profunda pode levar à morte. Com este trabalho os autores propõem um modelo de profilaxia uniforme para o doente urológico submetido a cirurgia.

**Palavras chave** – urologia, trombose venosa profunda, cirurgia urológica

## Summary

Most of the urologic patients are submitted to diagnosis and treatments that imply the use of invasive techniques, sometimes with associated complications, like haemorrhage. Post-op complications like deep venous thrombosis can be a serious health problem, mostly in first 4-5 weeks, after surgery.

Deep venous thrombosis prophylaxis represents a major challenge in the urologic patient treated by surgery. We can find in the market several drugs, which are appropriate for this specific situation. Safety and efficacy in the urological patient aren't yet well studied.

Prophylaxis of deep venous thrombosis can be life saving, and with this work the authors pretend to purpose uniform criteria to prevent deep venous thrombosis in the urologic patient submitted to surgery.

**Key words** – urology, deep venous thrombosis, urologic surgery

**Correspondência:**

Rodrigues M.

E-mail: mplr69@sapo.pt

## Introdução

A partir de estudos de autópsias, Rudolph Virchow reconheceu a existência de uma associação entre embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP). A incidência de TVP em doentes submetidos a cirurgia abdominal, pode ser tão elevada como 28% em algumas séries [1]. Um estudo apresentado em 1981, apresentava uma incidência de TVP, detectada por estudos imagiológicos em doentes submetidos a prostatectomia por via aberta, da ordem dos (8 a 60%) [2]. Estudos mais recentes, em doentes submetidos a prostatectomia por via aberta e em que se usou de profilaxia pré-operatória para a TVP, mostraram que a sua incidência, clinicamente diagnosticada, é de 0-1% [3]. A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo útil da TVP, são essenciais para minimizar a morbidade e a mortalidade associadas a uma potencialmente fatal EP.

## Fisiopatologia

As veias dos membros inferiores contêm aproximadamente 2/3 do sangue circulante que se encontra sob baixa pressão. O retorno venoso a partir das extremidades inferiores, tem que vencer tanto a gravidade como a pressão “mecânica” intra-abdominal. No pós-operatório são frequentes alterações ao nível da hemodinâmica venosa. A maioria das TVP diagnosticadas localizam-se nos pés ou nas pernas. Nesta dinâmica da TVP, é possível reconhecer três factores primariamente responsáveis pela génese de um trombo dentro de uma veia. Estes incluem as alterações no fluxo de sangue (*1-estase venosa*), a integridade do endotélio (*2-lesão da íntima*), e a coagulação sanguínea (*3-fenómenos de hipercoagulação*). Esta tríada foi reconhecida por Virchow e é prevalente no pós-operatório da maioria dos doentes. Enquanto estes factores reconhecidos por Virchow, se mantêm como um paradigma válido na patogénese do trombo, dados laboratoriais e clínicos estão em permanente avaliação com o objectivo de clarificar o conhecimento acerca dos fenómenos tromboembólicos no post-operatório de um doente [4]. Os antiagregantes plaquetários são utilizados na prevenção e na terapêutica da trombose arterial. O mecanismo de acção destes fármacos pode verifica-se através, da sua interacção com o metabolismo do ácido araquidónico, do aumento do AMPc intraplaquetário ou do bloqueio dos receptores do difosfato de adenosina (ADP) ou da Glicoproteína (GP) IIb/IIIa. O ácido acetilsalicílico foi dos primei-

ros antiagregantes plaquetários a ser utilizado e permanece como terapêutica de referência devido à elevada informação e experiência clínica disponíveis.

A hemostase é regulada fundamentalmente por três elementos: plaquetas circulantes, proteínas plasmáticas da coagulação e a parede do vaso. As plaquetas não interagem com a parede do vaso normal, mas aderem facilmente ao tecido vascular lesado. A interacção da plaqueta com a parede do vaso – adesão – é favorecida pela perda de factores endoteliais que se opõem à formação do trombo, como a prostaciclina (PGI 2) e o monóxido de azoto (NO), e pela exposição da plaqueta às estruturas sub-endoteliais activadoras de plaquetas, como o colagénio. As plaquetas quando são estimuladas produzem e libertam o conteúdo dos seus grânulos, o tromboxano A2 (TXA2) e o ADP. Estes mediadores recrutam mais plaquetas que se agregam à parede do vaso lesado e vão contribuir para a activação patológica dos mecanismos trombóticos podendo induzir uma lesão vascular isquémica.

### 1 – Estase

A estase venosa é reconhecida como o factor mais importante na génese da TVP. Em doentes submetidos a ressecção transuretral da próstata (RTU-P) sob o efeito de anestesia geral, foram feitos estudos com ecodoppler que demonstraram uma grande redução, na ordem dos 70%, do retorno venoso a partir das extremidades inferiores, no post-operatório imediato [5].

### 2 - Lesão da íntima

Apesar de não ser necessária nem suficiente na génese da TVP, a referida lesão pode ser o factor desencadeador da trombogénese[6].

No estado de repouso, as plaquetas têm uma configuração de discos achatados. Ao serem activadas alteram a sua forma e tornam-se esféricas com pseudópodes, que interagem com pseudópodes de outras plaquetas para formar trombos plaquetares.

A activação plaquetária resulta não só da interacção com as estruturas da matriz subendotelial, mas também com os agonistas solúveis como a trombina, ADP, ou a adrenalina. Quando ocorre uma lesão vascular, por ruptura de uma placa aterosclerótica por exemplo, as propriedades antitrombogénicas do endotélio perdem-se e a matriz subendotelial expõe-se, exibindo o colagénio, a fibronectina, a laminina e o factor de Von Willebrand. O processo de aderência plaquetária é dependente de receptores da membrana plaquetária. A glicoproteína Ib/IX interage com o factor Von Willebrand em locais de elevada tensão de cisalhamento, como acontece nos

vasos estenosados, enquanto a GP IIa/IIIb liga-se ao colagénio quando esta tensão é reduzida.

As plaquetas aderentes recrutam mais plaquetas por três mecanismos. Pelo primeiro mecanismo, a membrana modificada das plaquetas activadas promove a reunião dos factores de coagulação na superfície da plaqueta, ampliando a formação de trombina [7]. A trombina resultante activa mais plaquetas. O segundo mecanismo envolve a secreção de ADP e de serotonina que se encontram acumuladas nos grânulos das plaquetas activadas. Estes agentes estimulam as plaquetas adjacentes. O terceiro mecanismo resulta da formação e da libertação do TXA<sub>2</sub> a partir das plaquetas activadas, o qual mobiliza mais plaquetas [8].

A activação das plaquetas gera sinais para o interior da plaqueta que se transmitem à integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 (também conhecida como glicoproteína IIb/IIIa-GP IIb/IIIa), a qual altera a sua conformação de repouso de baixa afinidade para um estado activado. A superfície da plaqueta em repouso contém 50.000 a 80.000 receptores da GP IIb/IIIa. Esta glicoproteína na forma activa torna-se receptora para os ligandos macromoleculares solúveis, o fibrinogénio, o factor de Von Willebrand, a fibronectina e a vitronectina. A ocupação da GP IIb/IIIa por estes ligandos é determinante na agregação plaquetária. Este ligandos contém uma sequência peptídica idêntica, arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). O fibrinogénio é o ligando mais importante. O receptor ocupado desencadeia dentro da plaqueta um conjunto de eventos pós-receptor, salientando-se a reorganização do citoesqueleto e o aumento força contráctil, de que resulta a retracção do coágulo [9].

É possível intervir nesta “cascata”. O fármaco ideal capaz de prevenir a activação plaquetária, deverá bloquear os processos trombogénicos das doenças vasculares dependentes das plaquetas sem interferir com a função plaquetária normal da hemostase e a cicatrização das feridas.

### 3 – Hipercoagulabilidade

Doentes com história familiar de TVP, tromboembolismos venosos recorrentes ou com TVP antes dos 40 anos, devem ser classificados como “hipercoaguláveis”. Uma causa comum de hipercoagulabilidade, tem origem em uma mutação no Factor V (Leiden), e que resulta numa resistência da proteína C activada. Esta situação pode acompanhar patologias como, doenças malignas, vasculites e estados de aumento da viscosidade sanguínea, como por exemplo hiperlipidémia. Temos ainda o uso de contraceptivos orais, gravidez, idade >40 anos, tabaco, desidratação e tromboembolismo prévio.

## Discussão

A apresentação clássica de uma TVP consiste num edema doloroso da perna. O local da obstrução condiciona a semiologia associada. Com oclusão venosa distal, a dor na perna pode existir sem edema do membro inferior. Trombose proximal pode estar associada hipersensibilidade nas virilhas e edema de todo o membro inferior.

Estudos recentes indicaram que os doentes que desenvolvem TVP, fazem-no entre 2 a 5 semanas após a cirurgia [10,11]. Isto leva-nos a crer que o estado de hipercoagulabilidade pode persistir por algumas semanas após a cirurgia.

Todos os doentes cirúrgicos requerem terapêutica profilática para a TVP, a qual é orientada no sentido da anulação da tríada de Virchow.

As principais medidas profiláticas têm como objectivo reduzir o ‘pool venoso’ nos membros inferiores através da variação do posicionamento dos mesmos, ou por compressão activa ou passiva. Os exercícios de dorsiflexão dos pés e o levante aumentam o retorno venoso. Uma simples dorsiflexão pode reduzir em 60%, o volume de sangue existente nas veias tibiais [12]. A flexão dos pés com as pernas ligeiramente elevadas acima das coxas, executada por 3 a 5 minutos, pelo menos 4 a 6 vezes por dia, no post-operatório imediato, reduz a incidência de TVP [6]. Meias compressivas reduzem a estase venosa e são recomendadas como adjuvantes.

De modo a evitar a lesão da íntima, deve evitar-se o uso prolongado de catéteres centrais.

Através da utilização dos inibidores da oxigenação do ácido araquidónico pela COX (ácido acetilsalicílico), é possível intervir na síntese do TXA<sub>2</sub>. O fármaco padrão que evidencia esta actividade, é o ácido acetil salicílico. A sua acção sobre a COX é irreversível em resultado da acetilação covalente do resíduo de serina situado na proximidade do local activo da enzima. A acção inibitória do ácido acetilsalicílico sobre a produção de TXA<sub>2</sub> plaquetário é rápida, alcançando o efeito máximo 15 a 30 minutos após a administração de uma dose de apenas 81 mg [13]. A ausência de capacidade de síntese proteica da plaqueta, com a consequente incapacidade de produção da COX, leva a que uma única dose de ácido acetilsalicílico iniba a síntese de TXA<sub>2</sub> plaquetário durante o período de vida desta célula (7 a 10 dias). Atendendo a que 10% das plaquetas circulantes são substituídas diariamente, 50% da função plaquetária normaliza 5 a 6 dias após a suspensão da administração da aspirina. Não é recomendada em urologia, para a profilaxia da TVP [14].

Os antagonistas dos receptores do ADP (ticlopidina e clopidogrel), são derivados da tienopiridina que prolongam o tempo de hemorragia, inibem a agregação plaquetária e retardam a retracção do coágulo. Ambos os fármacos são inactivos *In vitro*, e para adquirirem actividade, requerem a metabolização pelo sistema enzimático hepático do citocromo P450-1 A, pelo que são considerados como pró-fármacos. Os derivados da tienopiridina inibem a agregação plaquetária por bloquearem a ligação do ADP ao seu receptor plaquetário, induzindo-lhe alterações irreversíveis [15]. O ADP é libertado dos eritrócitos, das plaquetas activadas e das células endoteliais lesadas. A ticlopidina, ao invés do ácido acetilsalicílico, inibe a agregação plaquetária induzida pela tensão de cisalhamento [16]. A inibição da agregação plaquetária por estes fármacos é dependente da concentração e do tempo. Só a partir do segundo dia de terapêutica é possível evidenciar uma inibição significativa da agregação plaquetária. Três a cinco dias depois de iniciada a terapêutica regista-se o máximo - 40 a 60% - da inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP. As alterações irreversíveis do receptor, induzidas por estes antiagregantes plaquetários podem explicar a persistência da inibição da agregação plaquetária por 7 a 10 dias após a suspensão da terapêutica, o tempo correspondente à vida da plaqueta [17]. Não é recomendada em urologia, para a profilaxia da TVP [14].

A heparina em dose baixa não requer monitorização do tempo parcial de tromboplastina (PTT). Em doentes submetidos a prostatectomia, a hemorragia poderá ser superior ao normal (+ 300 ml), com aumento da frequência de hematoma e infecção na ferida operatória. A heparina poderá estar recomendada para uso no post-operatório de doentes com história conhecida de coagulopatia ou fenómenos tromboembólicos. Em estudos preliminares, em pequenas populações de doentes urológicos, a profilaxia com heparina demonstrou ser eficaz na redução da TVP clínica e radiologicamente detectada [14].

A warfarina é um antagonista da vitamina K. Estudos preliminares sugerem que a prescrição pré-operatória de warfarina, pode fazer decrescer a frequência da TVP no post-operatório da prostatectomia radical (0-2%) [18,19]. O uso de warfarina na prevenção da TVP no post-operatório de patologia urológica, encontra-se associada a hemorragia grave (0-3%) e linfocele (8%). Por estes aspectos a warfarina não é usada na prevenção da TVP, na prática urológica de rotina.

Estudos recentes preconizam o uso de Heparina fraccionada de baixo peso molecular ( LMWH) na prevenção da TVP no contexto da cirurgia urológica [12].

Deve começar a ser administrada no post-operatório imediato, e prolongada por 7-10 dias ou até o doente deambular de forma autónoma. Quando comparada com a heparina convencional, apresenta boa biodisponibilidade e actividade anticoagulante previsível [20]. Em algumas séries o uso da LMWH foi protelado até às 24h do post-operatório imediato, como forma de reduzir a já pequena incidência de hemorragia associada (1-5%) [21]. Existem diversas formulações no mercado, sem no entanto conhecermos as suas vantagens práticas directas, dado a inexistência de estudos publicados (enoxiparina, dalteparina sódica, reviparina e nadroparina).

Para a prevenção da trombose venosa profunda em urologia e devido à inexistência de estudos adequados, preconiza-se a extrapolação dos Guidelines do "International Consensus" [20]:

<b>Baixo risco</b>	Idade inferior a 40 anos, Cirurgia menor, Cirurgia de ambulatório.	Levante precoce
<b>Médio risco</b>	Contraceptivos orais, Cirurgia Abdominal/pélvica, Sem antecedente de TVP.	Levante precoce Exercícios de dorsiflexão Meias de compressão
<b>Alto risco</b>	Idade > 70 anos Cirurgia abdominal major Antecedente de TVP Hipercoagulabilidade Hemi/paraplegia	Levante precoce Exercícios de dorsiflexão Meias de compressão Heparina 5000U SC 12/12h ou LMWH 30 mg SC 12/12h

## Conclusão

Apesar de relativamente incomum na actualidade, a TVP é potencialmente fatal. Pode ocorrer em qualquer fase do post-operatório, no entanto é mais comum entre a 2ª e 5ª semanas do post-operatório. Com o advento da profilaxia da TVP, a sua incidência em doentes urológicos reduziu-se drasticamente, pelo que se recomenda o seu uso[22].

## Bibliografia

1. Jackson MR. Diagnosis and management of venous thrombosis in the surgical patient. *Semin Thromb Hemost.* 1998; 4 (suppl 1): 67-76
2. Hendolin H., Mattila M.A., Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein

- thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand*. 1981; 47 (6): 425-429
3. Eastham J.A., Scardino P.T., Retropubic and suprapubic open prostatectomy. In: Han M., Alfert H.J., Partin A., W., et al, eds. *Campbell's Urology*, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002: 1432-1433
  4. Carman T.L., Fernandez B.B. Issues and controversies in venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med*. 1999; 66 (2): 113-123
  5. Foate J.A., Horton H., Davis F.M. Lower limb blood flow during transurethral resection of the prostate under spinal or general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1985; 3 (4): 383-386
  6. Bick R.L., Kaplan H., Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am*. 1998; 82 (3): 409-458
  7. Furie B., Furie B.C., Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-6
  8. Hirsh J., Weitz J.L., New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-6
  9. Topol E.J., Byzova T.V., Plow E.F., Platelet GPIIa-IIIb blockers. *Lancet* 1999; 353: 227-31
  10. Cisek L.J., Walsh P.C., Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. Influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology*, 1993; 42 (4): 406-408
  11. Lausen I., Jensen R., Jorgensen L.N., et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998; 64 (9): 657-663
  12. Hull R.D., Pineo G.F. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Current recommendations. *Med Clin North Am*. 1998; 82 (3): 477-493
  13. Dabaghi S.F., Kamat S.G., Payne J., et al, Effects of low-dose aspirin on in vitro platelet aggregation in the early minutes after ingestion in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 720-3
  14. Kibel A.S., Loughlin K.R., Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery. *J Urol*. 1995; 153 (6): 1763-1774
  15. Savi P., Heilmann F., Nurden P., et al, Clopidogrel: an anti-thrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb/Hemost*, 1996; 2: 35-42
  16. Cattaneo M., Lombardi R., Bettega D., et al, Shear-induced platelet aggregation is potentiated by desmopressin and inhibited by ticlopidine. *Arterioscleros Thromb* 1993; 13: 393-7
  17. Sharis P.T., Christopher P.C., Loscalzo J., The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129: 394-405
  18. Chandhoke P.S., Gooding G.A., Narayan P., Prospective randomized trial of warfarin and intermittent pneumatic leg compression as prophylaxis for postoperative deep venous thrombosis in major urological surgery. *J Urol*. 1992; 147 (4): 1056-1059
  19. Kibel A.S., Creager M.A., Goldhaber S.Z., et al. Late venous thromboembolic disease after radical prostatectomy: effect of risk factors, warfarin and early discharge. *J Urol*. 1997; 158 (6): 2211-2215
  20. Bick R.L., Haas S.K., International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. European Consensus Conference, November 1991. American College of Chest Physicians Consensus Statement of 1995. International Consensus Statement, 1997. *Med Clin North Am*. 1998; 82 (3): 613-633
  21. Koch M.O., Smith J.A., Jr., Low molecular weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 1997; 1 (2): 101-104
  22. Leibovitch I., Foster R.S., Wall J.L., et al. Color Doppler flow imaging for deep venous thrombosis screening in patients undergoing pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol*. 1995; 153 (6): 1866-1869