

PROFILAXIA DA TROMBOEMBOLIA PÓS-OPERATÓRIA

Estudo Prospectivo Randomizado

L. CANAVEIRA MANSO, ANTÓNIO MILHEIRO, F. CASTRO E SOUSA

Clínica Universitária de Propedeutica Cirúrgica. Faculdade de Medicina de Coimbra. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Estudaram-se as diferenças, entre uma Heparina Cálctica, não fraccionada (*Liquemine*[®]), na dose de 5.000 UI, de 12 em 12 horas, e outra, de baixo peso molecular (*Fraxiparine*[®]), em dose única diária de 7.500 U.I., ambas administradas por via subcutânea. Registou-se a opinião do Cirurgião sobre eventuais dificuldades de hemostase durante a intervenção; as transfusões administradas; os problemas hemorrágicos do pós-operatório; os sinais de trombose venosa nos membros inferiores ou de embolia pulmonar e ainda os valores da Bioquímica, Hemograma, Coagulação, Combur Teste na Urina e Sumária de Urina Tipo II, antes e depois da operação. Os resultados obtidos em 500 doentes, 250 para cada tipo de Heparina, foram comparados estatisticamente, não se tendo encontrado diferenças significativas, nem nenhum caso de embolia pulmonar. Concluímos que os dois métodos de profilaxia de Trombose Venosa Profunda, se revelaram igualmente eficazes e que qualquer deles não acarreta riscos hemorrágicos *Major*, durante e após a intervenção.

SUMMARY

Prophylaxis of Post-Operatory Thromboembolism. Randomized Prospective Study

The difference between a non fractionated heparin (*Liquemine*[®]) and another of low molecular weight (*Fraxiparine*[®]) was compared through: hemostasis difficulties, during and after surgery; the use of transfusions; clinical signs of inferior limb vein thrombosis or pulmonary emboli; laboratory results of blood (hemogramme, biochemistry, coagulation) and urine. The results observed in 500 patients, (250 of each heparin) statistically treated, show that no difference was found between the two groups of patients, which lead us to conclude that both heparins have the same effect. Low molecular weight has the advantage of being administrated only once a day.

INTRODUÇÃO

No Serviço de Cirurgia III dos HUC, desde há longa data que se utiliza a profilaxia da TVP, com o levantar precoce e Heparina cálcica subcutânea em baixas doses, além do enfaixamento dos membros inferiores, não só nos doentes com risco tromboembólico, mas também como medida profiláctica geral.

O aparecimento de uma nova Heparina fraccionada, levou-nos a testá-la, com o objectivo de verificar se se impunha uma mudança de protocolo.

MATERIAL E MÉTODOS

Comparou-se uma Heparina Cálctica não fraccionada (*Liquemine*[®]), de utilização já habitual no Serviço, na dose de 5.000 U.I., de 12 em 12 horas e outra, de aparecimento recente, de baixo peso molecular (*Fraxiparine*[®]), em dose única diária de 7.500 U.I., ambas administradas por via subcutânea.

A escolha dos doentes foi feita ao acaso, por sorteio, na altura da marcação de operações de Cirurgia Gastroenterológica *Major*. A profilaxia foi iniciada uma hora

antes do início da intervenção e mantida pelo menos durante os sete primeiros dias do pós-operatório, em ambos os casos.

Excluíram-se do estudo doentes com menos de 20 e mais de 80 anos e as patologias que pudessem determinar alterações da coagulação sanguínea ou da função hepática, nomeadamente pacientes com icterícia, cirrose, insuficiência hepática, coagulopatias, insuf. renal ou hematúria e gravidez.

Estudaram-se os parâmetros seguintes: Idade; Sexo; tipo de patologia; tipo de operação; existência de factores de risco como varizes, cardiopatia, neoplasia, anti-concepcionais; a utilização ou não de algália; a opinião do Cirurgião sobre dificuldades de hemostase durante a intervenção; bem como a quantidade de transfusões administradas antes, durante e após o acto operatório; assim como eventuais problemas de hemostase após a intervenção.

No pós-operatório registaram-se sinais clínicos de trombose venosa nos membros inferiores ou de embolia pulmonar, e se houve interrupção do tratamento, foi registada a respectiva causa.

O *Combur Teste* na urina, foi realizado aos -1; 0; +1; +2; +3;+7 dias e os resultados registados, assim como os da Bioquímica (TGO; TGP; Bilir.Total; Azoto Ureico; Creatinina; Glicemia; Na+; K+) aos -1; +3 e +7 dias.

Também o Hemograma com fórmula e plaquetas e o estudo da Coagulação, [Tempo Protrombina (TP) e Tempo Parcial Tromboplastina (TPT)], foi realizado e registado aos -1; +3 e +7 dias.

O estudo foi realizado durante dois anos, de 1992 a 1993, num total de 500 doentes (250 *Liquemine* e 250 *Fraxiparina*) e os resultados tratados estatisticamente pelo teste *t* de Student, após obtenção dos valores da Média, Desvio e Erro Padrão da Média, dos vários parâmetros estudados e pela **comparação estatística de percentagens**, para um valor significativo de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A Distribuição por *Sexo* e a *Idade Média*, foi bastante semelhante para ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa (*Quadro 1*).

Os *Factores de Risco*, (*Quadro 1*) predominaram de forma estatisticamente significativa no grupo da *Fraxiparina*, nomeadamente quanto a varizes, antecedentes de tromboflebite e cardiopatias, não se traduzindo todavia por número significativo de problemas de TVP (*Quadro 2*).

Não se registaram *problemas de hemostase*, durante e após as intervenções em nenhum dos grupos (*Quadro 2*).

Quanto aos *sinais de TVP*, (*Quadro 2*) foram mais frequentes nos doentes tratados com a *Fraxiparina* e, num caso, houve mesmo uma tromboflebite intensa, todavia entre os dois grupos não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa.

A elevada percentagem de aparecimento de sinais de eritrócitos na urina em ambos os grupos, deve-se, provavelmente, ao uso de algália, em quase todos os doentes (92,2% LIQ. e 94,1% FRAX.) não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles (*Quadro 3*).

Quadro 1 – Características de dois Grupos de Pacientes Cirúrgicos submetidos a profilaxia de complicações tromboembólicas

	Liquemine		Fraxiparina		p
	n.º	(%)	n.º	(%)	
N.º Casos	250	(100,0)	250	(100,0)	
SEXO					
Homens	127	(51,0)	142	(56,8)	ns
Mulheres	123	(49,0)	108	(43,2)	ns
Idade -média					
Homens	59,5	(51,0)	62,2		ns
Mulheres	64,3		66,7		ns
Factores Risco					
Ant. Trombofl.	0	(0,0)	10	(3,9)	S
Varizes	17	(6,9)	37	(14,7)	S
Pílula	6	(4,9)	5	(5,1)	ns
Neoplasia	162	(64,7)	157	(62,7)	ns
Insuf. Cardíaca	3	(1,0)	10	(3,9)	S
Arritmia	10	(3,9)	27	(10,2)	S

Quadro 2 – Resultados obtidos em dois Grupos de Pacientes Cirúrgicos submetidos a profilaxia de complicações tromboembólicas

	Liquemine		Fraxiparina		p
	n.º	(%)	n.º	(%)	
N.º Casos	250	(100,0)	250	(100,0)	
PERDAS SANGUINEAS					
Per-Operat.					
excessiva	0	(0,0)	3	(1,0)	ns
transfusões	35	(14,0)	42	(16,7)	ns
dif.hemost	0	(0,0)	3	(1,0)	ns
Pós-Operat.					
excessiva	0	(0,0)	2	(0,8)	ns
transfusões	47	(18,8)	61	(24,5)	ns
dif. hemost.	0	(0,0)	0	(0,0)	ns
Trombose Venosa					
exame clínico	1	(0,4)	2	(0,8)	ns
tromboflebite	0	(0,0)	1	(0,4)	ns
Embol.pulmonar	0	(0,0)	0	(0,0)	ns

O aparecimento de Proteínas e Cilindros na Urina, embora com diferença estatística significativa, não nos parece ser de atribuir directamente à acção de qualquer das substâncias utilizadas (*Quadro 3*).

A comparação estatística pelo *t* Teste, dos resultados das várias análises, (Bioquímica, Hemograma e Coagulação), não mostraram diferenças significativas para $p < 0,05$ entre os grupos estudados, (*Quadro 4 e 5*).

DISCUSSÃO

Um dos maiores riscos da cirurgia e o *terror* do Cirurgião, sempre foi a possibilidade de o doente falecer subitamente, por embolia pulmonar pós-operatória.

Quadro 3 – Valores Médios de Sumária de Urina nos dois Grupos de Pacientes estudados

Dia	Liquem.	-1 p	Fraxip.	Liquem.	1 p	Fraxip.	Liquem.	3 p	Fraxip.
Densidade	1020 (87,30)	ns	1018 (91,20)	1019 (74,50)	ns	1019 (78,40)	1018 (85,40)	ns	1018 (84,30)
Proteínas	17 (7,80)	p<0,05	39 (17,11)	69 (37,10)	ns	64 (32,65)	83 (41,29)	ns	100 (47,39)
Cilindros	0 (0,00)	ns	0 (0,00)	0 (0,00)	ns	3 (1,53)	5 (2,49)	ns	3 (1,42)
Leucócitos	27 (12,39)	ns	37 (16,23)	52 (27,96)	ns	43 (21,94)	66 (32,84)	ns	54 (25,59)
Eritrócitos	34 (15,60)	ns	39 (17,11)	100 (53,76)	ns	100 (51,02)	130 (64,68)	ns	132 (62,56)

Dia	Liquem.	p	5 Fraxip.	Liquem.	p	7 Fraxip.
Densidade	1019 (78,40)	ns	1018 (84,30)	1019 (78,40)	ns	1017 (76,50)
Proteínas	100 (51,02)	p<0,05	74 (38,14)	47 (23,98)	ns	44 (23,04)
Cilindros	5 (2,55)	p<0,05	0 (0,00)	5 (2,55)	ns	0 (0,00)
Leucócitos	37 (18,88)	ns	42 (21,65)	34 (17,35)	ns	34 (17,80)
Eritrócitos	108 (55,10)	ns	103 (53,09)	78 (39,80)	ns	74 (38,74)

O conhecimento da sua origem habitual nas veias profundas das pernas, devido à estase local durante o repouso na mesa de operações e no leito, por falta de movimentos activos dos gêmeos, (principal bomba impulsora da circulação venosa de retorno nos membros inferiores), tem levado, desde os primórdios da cirurgia, ao levantar precoce do doente, como principal meio profiláctico.

Contudo, se tal medida equivaler a mover o doente do leito para uma cadeira, onde permanece algumas horas, vai agravar ainda mais a estase a nível dos membros inferiores e conseqüente risco de TVP. O *levantar precoce* deve assim ser entendido como *fazer andar* o doente e não movê-lo do leito para uma cadeira, como infelizmente muitas vezes acontece.

A experiência de muitos centros cirúrgicos tem mostrado porém, que tais medidas são insuficientes e que a percentagem de embolias pulmonares se mantém elevada.

Outras medidas adicionais devem, por consequência, ser incrementadas. São inúmeras as propostas, desde o enfaixamento dos membros inferiores em ligaduras elásticas durante a operação, maquinismos que provocam movimentos de dorsiflexão dos pés enquanto o doente está adormecido na mesa de operações, elevação dos membros inferiores durante e após a intervenção, dorsiflexão activa dos pés do doente acamado (talvez a mais

importante ao simular o caminhar e provocar a contração dos gêmeos), etc.

Porque todas elas se mostram falíveis ou difíceis de executar, a preferência dos Cirurgiões tem recaído sobre medicamentos que provoquem uma diminuição da coagulação sanguínea intravascular, sem contudo aumentarem o risco hemorrágico durante o acto operatório.

Os antiagregantes usados nos doentes em ambulatorio têm o primeiro efeito, mas podem provocar problemas hemostáticos graves durante uma operação, nomeadamente o ácido assetilsalicílico, pelo que devem inclusive ser suspensos, algum tempo antes da cirurgia.

A heparina cálcica não fraccionada, mostrou-se bastante eficaz, desde que dada em pequena dose e por via subcutânea pois, nestas condições, tem um efeito sobretudo antiagregante plaquetar e antitrombina, diminuindo a incidência de trombozes venosas profundas e de embolia pulmonar, sem criar problemas de hemostase a nível da ferida cirúrgica.

Por estes motivos passou a ser utilizada em larga escala, com comprovados bons resultados.

Contudo o não ser fraccionada, torna-a uma mistura heterogénea de moléculas de diferente peso e conseqüente actividade biológica variável.

Quadro 4 – Valores Médios da Bioquímica nos dois Grupos de Pacientes estudados

Dia	Liquem.	-1 p	Fraxip.	Liquem.	3 p	Fraxip.	Liquem.	7 p	Fraxip.
TGO	26,60	ns	24,20	35,40	ns	30,20	36,60	ns	33,00
TGP	24,70	ns	23,70	32,70	ns	37,10	45,90	ns	35,60
BT	0,93	ns	0,90	1,05	ns	1,16	0,87	ns	0,99
AZ	17,10	ns	17,70	12,00	ns	14,10	13,80	ns	15,00
CR	0,87	ns	1,17	0,85	ns	1,07	0,82	ns	0,93
GL	117,00	ns	117,00	123,00	ns	133,00	122,00	ns	116,00
NA+	139,00	ns	139,00	138,00	ns	137,00	138,00	ns	138,00
K+	4,38	ns	4,36	4,10	ns	4,14	4,21	ns	4,12

Quadro 5 – Valores Médios do Hemograma e Estudo da Coagulação nos dois Grupos de Pacientes estudados

Dia	-1			3			7		
	Liquem.	p	Fraxip.	Liquem.	p	Fraxip.	Liquem.	p	Fraxip.
ER	4,33	ns	8,36	3,80	ns	3,81	3,82	ns	3,76
HB	12,60	ns	12,70	11,10	ns	11,30	11,20	ns	11,20
HT	41,20	ns	37,50	32,90	ns	33,50	32,90	ns	32,50
LEU	8,29	ns	10,50	9,57	ns	10,20	9,71	ns	8,64
NEUT	62,70	ns	62,30	81,30	ns	72,20	67,20	ns	68,00
LINF	28,40	ns	25,50	17,70	ns	17,40	21,70	ns	20,20
PLAQ	262,00	ns	249,00	229,00	ns	236,00	302,00	ns	285,00
TP	15,20	ns	12,60	12,80	ns	13,50	13,00	ns	13,00
TPT	31,50	ns	26,60	25,90	ns	26,40	25,10	ns	25,30

Recentemente apareceu outra heparina, mais purificada, obtida da não fraccionada por acção enzimática e ultrafiltração e, portanto, de peso molecular mais baixo e uniforme que, mantendo os mesmos efeitos, parece ter menos riscos hemorrágicos, por actuar sobretudo sobre o factor Xa e menos sobre a trombina e as plaquetas. Além desta vantagem o seu período de actividade é mais longo, pelo que não necessitaria de ser administrada com a frequência da outra.

Através do registo de factores de risco, como varizes, patologia maligna e cardiopatias, da opinião do cirurgião sobre problemas hemostáticos durante ou após a intervenção, do possível aparecimento de sinais clínicos de TVP nos membros inferiores ou de embolia pulmonar e da comparação dos valores analíticos do Hemograma, Bioquímica, Coagulação e Urina, procurámos encontrar possíveis diferenças na acção das duas substâncias, através do estudo estatístico dos resultados compilados.

No grupo de Fraxiparina, encontramos uma maior percentagem de sinais de TVP e até uma tromboflebite extensa; contudo, a diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico e analisando os factores de risco, vemos que nesse grupo foram mais frequentes as varizes e cardiopatias, que embora também sem significado estatístico, podem justificar tal diferença.

Os restantes resultados são sobreponíveis, em ambos os grupos, não existindo diferenças estatisticamente significativas. Permitem ainda comprovar a inicuidade das duas substâncias utilizadas e em particular a ausência de problemas de coagulação, per ou pós operatória, condicionados por elas.

Deste modo, os resultados obtidos parecem mostrar que a eficácia das duas substâncias é semelhante, pelo que a possível vantagem da heparina de *baixo peso molecular*, residiria fundamentalmente na forma de administração, numa *dose única diária*.

O importante será realizar uma profilaxia da TVP, em todos os doentes sujeitos a cirurgia maior, única forma de nos precavermos contra o desenlace muitas vezes fatal, de uma Embolia Pulmonar.

Deste estudo, parece poder concluir-se, ser indiferente a utilização de qualquer uma das drogas comparadas.

CONCLUSÃO

Não se encontrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre as duas substâncias, estudadas.

Verificámos que em muito poucos casos, houve sintomas de trombose venosa profunda e que não se registou qualquer caso de embolia pulmonar.

Também não foi considerada exagerada a hemorragia na incisão cirúrgica e em nenhum caso foi necessário interromper a medicação por hemorragia exagerada no pós-operatório.

Parece assim poder-se concluir, pela igual eficácia dos dois sistemas de profilaxia de TVP e ainda que qualquer deles não acarreta riscos hemorrágicos, durante e após a intervenção.

Contudo o facto de um deles ser de administração em dose única diária, torna-o certamente mais económico e atraente.

BIBLIOGRAFIA

1. DEJOUR - *Essai de prévention des thromboses veineuses post-opératoires des membres inférieurs par l'utilisation d'heparine sous-cutanée et de bas de contention élastique*. Clinique Orthopédique et Traumatologique - Hôpital Edouard Herriot - Lyon 1993
2. JORGENSEN LN: Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. Br J Surg 1993; 80: 689-704
3. KAKKAR VV: *Low molecular weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis*. Br Med J 1982; 284: 375-4
4. KAKKAR VV: *Efficacy and safety of low-molecular weight heparin in preventing venous thromboembolism*. Br J Surg 1985; 72 : 786-91
5. MANSO LEC E OUTROS: Coagulação e Cirurgia Cardíaca. Jornal do Médico 1979; 1861: 369-378
6. MARESCAUX J: Intérêt de la contention élastique des membres inférieurs dans la prévention des thromboses veineuses en chirurgie digestive. Phlébologie 1981; 34: 617-623
7. PROVIDÊNCIA LA, MANSO LEC: Trombose Venosa dos Membros Inferiores; Detecção pelo Fibrinogénio marcado pelo I125. Jornal do Médico 1978; 1785: 420-425
8. The European Fraxiparin Study Group. *Comparison of low molecular weight heparin and ubfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery*. Br J Surg 1988; 75: 1058-63