

CASO CLÍNICO

PROFILAXIA ANTITROMBÓTICA EM DOENTE SUPER- - SUPER OBESA

Rui Guerreiro*

Anabela Guerra**

Leonor Manaças***

João Pereira***

Rui Ribeiro***

* Interno do Ano Comum;

** Assistente hospitalar de Cirurgia Geral;

*** Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral

Unidade de Tratamento Cirúrgico de Obesidade e Doenças Metabólicas
do Centro Hospitalar de Lisboa Central (Hospital de São José)



INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) compreende a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Na Europa, o TEV é considerado um problema de saúde pública, estimando-se que o seu custo direto nos cuidados hospitalares ultrapasse os 3 mil milhões de euros por ano e que ocorram cerca de 370 000 óbitos anuais por TEP¹. Nos EUA, o panorama é semelhante, estimando-se 2 milhões de casos de TVP e 600 000 casos de TEP por ano², enquanto 300 000 morrem por causas relacionadas¹.

Uma população especialmente propensa a sofrer de TEV é a população obesa³. Vários estudos encontraram uma associação entre o peso corporal e o risco de TEP, relação essa que pode ser explicada, entre outros fatores, pelo papel endocrinológico desempenhado pelos adipócitos. Doentes obesos apresentam com frequência um aumento de citocinas proangiogénicas e proinflamatórias circulantes, como a interleucina 6 (IL-6) e fator agregante plaquetar 1 (PAF-1), que contribuem para o estado de hipercoagulabilidade nestes doentes⁴.

Doentes obesos ao serem submetidos a intervenções cirúrgicas, outro fator de risco tromboembólico, juntam dessa forma, no mínimo, dois fatores de risco importantes – a obesidade e a cirurgia. A própria cirurgia bariátrica apresenta um risco tromboembólico mais elevado quando comparada a outro tipo de cirurgia pois, pelas suas características, dificulta o retorno venoso durante a cirurgia, aumentando a estase venosa, que é um dos elementos da tríade de Virshow que favorece a trombose. Esse fenómeno deve-se ao

aumento da pressão intra-abdominal (sensivelmente 14 mmHg) induzida pelo pneumoperitoneu necessário à laparoscopia, com conseqüente compressão dos vasos abdominais, pela posição do doente durante a cirurgia, em posição Trendelenburg reverso ou proclive, isto é, com os pés inclinados para baixo cerca de 15°, e pela duração prolongada da cirurgia⁴. A junção de todos estes fatores faz com que a necessidade de profilaxia antitrombótica farmacológica seja uma constante, exceto em casos claramente contraindicados, de forma a reduzir o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos.

Um dos regimes de profilaxia antitrombótica de eficácia comprovada é a utilização de heparina de baixo peso molecular (HBPM) mas, embora a dose necessária para a redução do risco tromboembólico esteja claramente definida para a população não obesa, faltam estudos que comprovem a dose adequada para a população obesa⁵, em especial nos super-super obesos com IMC superior a 60 kg/m².

Por essa razão, relatamos um caso de uma doente super-super obesa, com IMC de 99 kg/m², com o objetivo de revelarmos a nossa decisão em relação à profilaxia antitrombótica e de enfatizarmos a necessidade de mais estudos nesta população, para que melhores cuidados sejam prestados a estes doentes, com redução da morbimortalidade.

CASO CLÍNICO

Mulher de 56 anos de idade, caucasiana, natural da Venezuela e residente em Portugal.

HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL:

A doente refere que foi magra durante toda a infância mas que com o aparecimento da menarca, aos 14 anos, começou a engordar, atingindo o peso de 76 kg aos 18 anos. Engordou gradualmente ao longo dos anos, com especial ênfase nas duas gravidezes e, em 2002, com 45 anos de idade, pesava 242 kg. Foi nessa altura submetida a colocação de banda gástrica no Hospital Santo António, no Porto. No ano e meio subsequente chegou a perder 70 kg, tendo atingido sensivelmente 170 kg, mas deixou de ser seguida regularmente em consulta e recuperou todo o peso perdido.

Em Abril de 2013, com 55 anos, realizou a primeira consulta de tratamento cirúrgico de obesidade e doenças metabólicas no Hospital de São José. Pesava 276 kg (altura = 167 cm; IMC = 98,9 Kg/m²) e, por esse motivo, tinha uma mobilidade muito reduzida, deslocando-se em cadeira de rodas especial adaptada ao seu peso e volume (figura 1).



Figura 1.
Cadeira de rodas adaptada usada pela doente.

Como comorbilidades apresentava incontinência urinária grave, asma brônquica e queixas de doença degenerativa articular também acentuadas.

Ao exame objetivo verificou-se a existência de um abdómen pêndulo de grandes dimensões, com várias úlceras cutâneas (figuras 2 e 3).



Figura 2.



Figura 3.

Figura 2 e 3.
Em destaque a presença de abdómen pêndulo (Abril de 2013).

Em Maio de 2013 foi submetida a abdominoplastia (figuras 4 e 5), por uma equipa de 4 cirurgiões, tendo sido retirada uma prega dermolipodistrófica abdominal de aproximadamente 30 kg. O internamento subsequente foi prolongado (143 dias) devido a complicação infecciosa da ferida operatória. Teve alta melhorada, ainda com ferida cutânea no flanco esquerdo que foi tratada conservadoramente. Pesava então 198 kg e tinha muito mais mobilidade, deixando de usar a cadeira de rodas que necessitava antes da cirurgia, recuperando a mobilidade e até a capacidade de conduzir o seu automóvel.



Figura 4.



Figura 5.

Figura 4 e 5.
Durante abdominoplastia (Maio de 2013)



Figura 6.



Figura 7.

Figura 6 e 7.
Pós-operatório (Maio 2013)

Em Fevereiro de 2014, com 56 anos e 184 kg, foi submetida a cirurgia por via laparoscópica para remoção da banda gástrica e realização de bypass gástrico com anastomose gastrojejunal única a 400cm do ângulo de Treitz. A cirurgia decorreu sem quaisquer complicações.



Figura 8.



Figura 9.

Figura 8 e 9.
No bloco operatório após cirurgia bariátrica (Fevereiro 2014).

No pré-operatório realizou profilaxia antitrombótica com enoxaparina 80 mg por injeção subcutânea no dia anterior à cirurgia. Durante a cirurgia foram colocadas meias elásticas. No pós-operatório realizou levante precoce (<24 horas) e retomou profilaxia antitrombótica com enoxaparina 80 mg, diariamente, por injeção subcutânea. Iniciou dieta líquida ao segundo dia pós-operatório, não tendo existido quaisquer complicações.

Teve alta ao quarto dia pós-operatório com indicação para realização de enoxaparina 60 mg, diariamente, por injeção subcutânea, durante 6 dias.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Hipertensão arterial medicada e controlada, bronquite asmática ligeira intermitente, artropatia periférica com gonalgias bilaterais, insuficiência venosa crónica, elefantíase, três episódios de tromboflebite na perna direita, último há 3 anos.

CIRURGIAS ANTERIORES

Apendicectomia há 43 anos, cesariana há 29 anos, abdominoplastia há 1 ano e bypass gástrico em Fevereiro deste ano.

MEDICAÇÃO HABITUAL

Coaprovel 300mg+12,5mg, Xanax 1mg, Esomeprazol 40mg, Tercian 10 gotas, Ventilan e Atrovent em SOS, Lasix 40mg em SOS e Voltaren 100mg em SOS.

EXAME OBJETIVO

Peso atual de 174 kg, 1,67 m de altura e IMC de 62,4 kg/m². A destacar a presença de varizes e distrofia cutânea nos membros inferiores, com res-tante exame objetivo sem alterações.

DISCUSSÃO

Este caso clínico pretende retratar a dificuldade atualmente existente em definir com segurança um regime profilático antitrombótico em doentes super-super obesos (IMC > 60 kg/m²), onde os estudos realizados e a informação disponibilizada pela comunidade científica são escassos.

Ao sermos confrontados com a decisão de reali-zação de terapêutica cirúrgica numa doente su-per-super obesa e, sendo a cirurgia em si mesma um fator de risco para fenómenos tromboembóli-cos, é necessário avaliar o risco global do ocor-rência desses fenómenos. Um dos modelos mais utilizados para estratificação de risco é o score de Caprini (figura 10)².

Esta doente tinha entre 40 e 59 anos (1 ponto), apresentava veias varicosas ao exame objetivo (1 ponto), ia ser submetida a cirurgia laparoscópica de duração superior a 60 minutos (2 pontos) e pos-suía um IMC superior a 50 kg/m² (3 pontos); o que perfaz um total de 7 pontos segundo o Score de Caprini.

As orientações do American College of Chest Physicians de 2012 (9ª edição)⁶ incluem reco-mendações antitrombóticas para cada nível de risco avaliado pelo Score de Caprini, que apresen-tamos em seguida (figura 11):

CADA FACTOR DE RISCO REPRESENTA 1 PONTO

- Idade 40-59 anos
- Cirurgia *menor* planeada
- História de cirurgia *major* prévia
- Veias varicosas
- História de doença inflamatória do intestino
- Edema das pernas (actual)
- Obesidade (IMC>30)
- Enfarte agudo do miocárdio (<1 mês)
- Insuficiência cardíaca congestiva (<1 mês)
- Sepsis (<1 mês)
- Função pulmonar anormal (DPOC)
- Doentes médicos acamados
- Perna engastada ou com tala
- Acesso venoso central
- Outro factor de risco
- Transusão de sangue (<1 mês)

SÓ PARA MULHERES (CADA REPRESENTA 1 PONTO)

- Contraceptivos orais ou Terapêutica Hormonal de Substituição
- Gravidez ou pós-parto (<1 mês)
- História de nado morto inexplicado, aborto espontâneo recorrente (≥3), parto prematuro com toxemia ou atrasado de crescimento.

CADA FACTOR DE RISCO REPRESENTA 2 PONTOS

- Idade 60-74 anos
- Cirurgia *major* (>60 minutos)*
- Cirurgia artroscópica (>60 minutos)*
- Cirurgia laparoscópica (>60 minutos)*
- Malignidade prévia
- Obesidade mórbida (IMC>40)

CADA FACTOR DE RISCO REPRESENTA 2 PONTOS

- Idade ≥75 anos
- Cirurgia *major* de duração de 2-3 horas*
- IMC>50 (Síndrome da estase venosa)
- História de TVS, TVP/EP
- História familiar de TVP/EP**
- Cancro presente ou quimioterapia
- Factor V Leiden positivo
- Protrombina 20210A positiva
- Homocisteína sérica elevada
- Anticoagulante lúpico positivo
- Anticorpos anticardiolipina elevados
- Trombocitopenia induzida por heparina
- Outra trombofilia
Tipo _____

CADA FACTOR DE RISCO REPRESENTA 5 PONTOS

- Artroplastia electiva *major* das extremidades inferiores
- Fractura da anca, pévis ou perna (<1 mês)
- AVC (<1 mês)
- Trauma múltiplo (<1 mês)
- Dano da med ula espinal (paralisia) (<1 mês)
- Cirurgia *major* com duração superior a 3 horas

CONTAGEM TOTAL DOS FACTORES DE RISCO

*Selecionar apenas uma das categorias cirúrgicas.

Por favor veja a página seguinte para sugestões de profilaxia e considerações de segurança.

Figura 10.
Score de Caprini²

SCORE CAPRINI	NÍVEL DE RISCO TEV	RECOMENDAÇÕES
0	Muito baixo Risco	Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com muito baixo risco de TEV (<0,5%; pontuação de Rogers < 7; pontuação de Caprini 0) não se recomenda nenhuma medida farmacológica específica (Grau1B) ou mecânica (Grau 2C) além da deambulação precoce
1-2	Baixo Risco	Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com baixo risco de TEV (~1,5%; pontuação de Rogers 7-10; pontuação de Caprini 1-2), sugere-se profilaxia mecânica , preferencialmente com compressão pneumática intermitente em vez de nenhuma profilaxia (Grau2C)
3-4	Risco Moderado	<p>Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com risco moderado de TEV (~3,0%; pontuação de Rogers >10; pontuação de Caprini 3-4) que tenham baixo risco hemorrágico sugere-se HBPM (Grau 2B), baixa dose de HNF (Grau 2B), ou profilaxia mecânica preferencialmente com IPC (Grau 2C) em vez de nenhuma profilaxia.</p> <p>Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com risco moderado de TEV (~3,0%; pontuação de Rogers >10; pontuação de Caprini 3-4) que tenham elevado risco hemorrágico ou para os quais as consequências da hemorragia possam ser graves sugerimos profilaxia mecânica preferencialmente com IPC em vez de nenhuma profilaxia (Grau 2C)</p>
≥5	Alto Risco	<p>Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com alto risco de TEV (~6,0%; pontuação de Caprini 5) que não têm risco elevado de complicações hemorrágicas recomenda-se profilaxia farmacológica com HBPM (Grau 1B) ou HNF em dose baixa em vez de nenhuma profilaxia (Grau 1B). Sugere-se o uso de profilaxia mecânica com meias elásticas ou CPI juntamente com a profilaxia farmacológica (Grau 2C)</p> <p>Para doentes de cirurgia geral e abdominal pélvica com alto risco de TEV e com elevado risco hemorrágico ou para os quais a consequência da hemorragia podem ser grave sugere-se profilaxia mecânica preferencialmente com IPC em vez de nenhuma profilaxia até que o risco de hemorragia diminua e a profilaxia farmacológica possa ser iniciada (Grau 2C)</p> <p>Para doentes com elevado risco de TEV sujeitos a cirurgia abdominal ou pélvica oncológica e que além de isso não tenham um elevado risco hemorrágico recomendamos profilaxia farmacológica de duração prolongada (4 semanas) com HBPM em vez de profilaxia com duração limitada (Grau 1 B)</p>

Figura 11.
Orientações do American College of Chest Physicians⁶

A doente apresentava um score de Caprini de 7, o que corresponde a um alto risco de eventos tromboembólicos. Segundo as orientações apresentadas na figura 11, existe evidência de benefício de profilaxia farmacológica com HBPM (Grau 1B) e profilaxia mecânica com meias elásticas. Ambas as medidas foram aplicadas nesta doente.

As HBPM são uma das opções farmacológica que reúne evidência de eficácia e segurança⁷ e têm como vantagens o facto de terem maior biodisponibilidade, menor risco de hemorragia pós cirúrgica e uma menor alteração dos valores plaquetares, quando comparadas às heparinas convencionais, mantendo uma redução do risco equivalente. No entanto, as HBPM, ao contrário da heparina não fracionada, não podem ser monitorizadas pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), sendo necessário medir a atividade Anti-Xa para determinar a sua atividade antitrombótica *in vivo*.

Sendo de mais difícil monitorização, continua por esclarecer a dose adequada de HBPM a utilizar como tromboprofilaxia nos doentes obesos, e as recomendações atrás apresentadas não são explícitas nesse ponto⁵. Os doentes obesos apresentam uma absorção, metabolismo hepático e renal e volume de distribuição dos fármacos alterados⁸. A HBPM não escapa a estas alterações, sendo que em estudos de farmacocinética demonstrou-se que

o peso corporal se encontra inversamente correlacionado com o nível de Anti-Xa⁹, isto é, para a mesma dose de HBPM, o aumento do peso do doente condiciona uma diminuição da sua atividade antitrombótica.

Além de estudos farmacocinéticos, dados de evidência clínica publicados sugerem que nos doentes com obesidade mórbida hospitalizados por motivos médicos ou cirúrgicos aos quais se administram doses fixas padrão de HBPM, a incidência de eventos tromboembólicos pode ser elevada¹⁰, o que pode significar que estão a ser administradas doses subterapêuticas. Na mesma linha de pensamento, uma meta-análise de 2014¹¹ aponta que doses mais altas de HBPM (enoxaparina 30mg duas vezes por dia) parecem reduzir o risco desses eventos em comparação com as doses fixas padrão, embora sem significância estatística, mas sem aumento significativo dos eventos hemorrágicos. Mais ainda, um outro estudo sugere que nos doentes médicos com obesidade mórbida, a posologia de HBPM com base no peso, para a profilaxia do TEP, conduz a níveis de atividade anti-Xa apropriados⁹.

Tendo por base os estudos atrás citados, parece haver alguma evidência de que a dose de HBPM necessita de ser superior em pacientes obesos. No entanto continuam a existir dúvidas da magnitude do aumento necessário, da dose apropriada, e se a mesma deva ser calculada com base no IMC ou no peso corporal.

Outra questão em aberto prende-se com o tempo em que deve ser continuada a profilaxia antitrombótica. Alguns estudos defendem um período mínimo de 5 a 7 dias⁴ mas vários estudos têm demonstrado que a maioria dos eventos tromboembólicos que ocorrem após cirurgia bariátrica podem ir até aos 30 dias após a alta⁵. Os dados até à data são contudo ainda insuficientes para recomendar uma duração adequada.

Retomando o caso clínico atrás apresentado, a decisão da Unidade de Tratamento Cirúrgico da Obesidade e Doenças Metabólicas do Hospital de São José relativamente à profilaxia antitrombótica foi prescrever enoxaparina 80 mg uma vez por dia durante o internamento pré e pós-operatório. Esta decisão encontra-se em linha com a evidência da necessidade de doses mais elevadas de HBPM em doentes obesos e tendo em conta os diversos fatores de risco apresentados pela doente, que totalizaram 7 pontos (categoria de alto risco) no score de Caprini. Após a alta, sendo que o risco de queda seria certamente superior no ambulatório em relação ao internamento e para evitar possíveis complicações hemorrágicas, a dose foi reduzida para 60mg uma vez por dia, contudo ainda superior à dose recomendada para pacientes não obesos, que é de 40 mg uma vez

por dia. Infelizmente não foi possível obter a atividade de Anti-Xa da doente, o que impossibilita a confirmação da adequação das doses prescritas. Se tivermos em conta o pós-operatório em internamento e em ambulatório, a doente realizou HBPM durante 11 dias, o que se encontra de acordo com as recomendações que defendem um período mínimo de 5 a 7 dias⁴. Foi decidido não estender mais a terapêutica antitrombótica pois a doente embora super-super obesa, mantém mobilidade e alguma atividade física.

Enquanto não forem realizados estudos mais extensivos e detalhados, os dados atualmente existentes são escassos e inconsistentes. É por isso imperioso aprofundar o estudo desta temática de forma a tornar possível a criação de recomendações específicas sobre a dose e duração ótimas de HBPM nos doentes obesos submetidos a cirurgia bariátrica, para benefício dos doentes e redução da morbimortalidade associada a eventos tromboembólicos⁵.

BIBLIOGRAFIA

1 – Kasper LD. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18^a ed. EUA: McGraw-Hill; 2012.

2 – Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70-8.

3 – Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(12):1645-55.

4 – Murphy A, Van der Merwe MT. Bariatric surgery: risks and recommendations for the prevention of perioperative thromboembolism. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa.* 2010;15(2):3.

5 – American Society for M, Bariatric Surgery Clinical Issues C. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):493-7.

6 – Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM, American College of Chest P. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.

7 – Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001;88(7):913-30.

8 – Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S, Sahajwalla CG. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):77-89.

9 – Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg.* 2003;90(5):547-8.

10 – Blaszyk H, Bjornsson J. Factor V leiden and morbid obesity in fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch Surg.* 2000;135(12):1410-3.

11 – Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014.



SANOFI,

UM LIDER GLOBAL DIVERSIFICADO DA ÁREA DA SAÚDE,
CENTRADO NAS NECESSIDADES DOS DOENTES

A nossa estratégia baseia-se em três princípios chave: **umentar a inovação em I&D, aproveitar as oportunidades de crescimento externas e adaptar o modelo da companhia aos desafios e oportunidades futuras.**

A Sanofi possui bons alicerces na área da saúde, com 6 plataformas de crescimento: **mercados emergentes, vacinas, consumer healthcare, tratamento da diabetes, produtos inovadores e saúde animal.** Com a aquisição da Genzyme, a Sanofi reforçou a sua presença no campo da biotecnologia e das doenças raras.

Com cerca de 110.000 colaboradores em 100 países, a Sanofi e os seus parceiros **agem para proteger a saúde, melhorar a vida e responder às potenciais necessidades de saúde dos 7 mil milhões de habitantes do nosso planeta.**



Lagoas Park, Edif. 7
Ap. 78 - 2741-901 Porto Salvo - Portugal
Tel.: +351 21 358 94 00
Fax: +351 21 358 94 09
www.sanofi.pt

SANOFI – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Sede Social: Empreendimento Lagoas Park,
Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo
C.R.C. Cascais

Pessoa Colectiva nº 500 134 960
Capital Social €24.815.015

Para informação adicional por favor consulte: www.sanofi.pt - www.sanofi.tv