



Diagnóstico do Tromboembolismo Venoso e Manejo de Populações Especiais na América Latina

Kit de Slides Educativos

Sociedade Americana de Hematologia 2022
para o Manejo da Doença Tromboembólica Venosa

Autor:

Dr. Juan Carlos Serrano Casas, MD, Universidade Central da Venezuela
Clínica Cancerológica de Norte de Santander.



Diretrizes clínicas

ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedade Panamenha de Hematologia, SPH, SVH.

Diretrizes 2022 para o Diagnóstico do Tromboembolismo Venoso e Manejo em Populações Especiais na América Latina

Ignacio Neumann, Ariel Izcovich, Ricardo Aguilar, Guillermo León Basantes, Patricia Casais, Cecilia Colorio, Cecilia Guillermo, Pedro Garcia Lazaro, Jaime Pereira, Luis Meillon, Suely Meireles Rezende, Juan Carlos Serrano, Mario Luis Tejerina Valle, Felipe Vera, Lorena Karzulovic, Gabriel Rada, Holger Schunemann.



Projeto latino-americano ADOLOPMENT

- O projeto latino-americano ADOLOPMENT é um esforço piloto de colaboração das seguintes instituições
- Sociedade Argentina de Hematologia (SAH) Cecilia Colorio, MD
- Sociedade Boliviana de Hematologia e Hemoterapia (SBHH) Mario Luis Tejerina Valle, MD
- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) Suely Meireles Rezende, MD PhD
- Sociedade Chilena de Hematologia Jaime Pereira, MD
- Sociedade Peruana de Hematologia (SPH) Pedro García Lázaro, MD
- Sociedade de Hematologia do Uruguai (SHU) Cecilia Guillermo, MD
- Sociedade Venezuelana de Hematologia (SVH) Juan Carlos Serrano, MD
- Grupo Cooperativo Latino-Americano de Hemostasia e Trombose (CLAHT) Patricia Casais, MD
- Associação Mexicana de Hematologia Luis Meillon MD
- Associação Colombiana de Hematologia e Oncologia Guillermo Basantes MD
- American Society of Hematology
- MacGRADE Center



O GRADE-ADOLOPMENT é um método explícito e sistemático para adotar, adaptar ou desenvolver recomendações baseadas em evidências a partir de recomendações existentes desenvolvidas utilizando a abordagem GRADE.



Diretrizes de prática clínica ASH sobre o TEV

1. Prevenção do TEV em pacientes cirúrgicos hospitalizados
2. Prevenção do TEV em pacientes médicos hospitalizados
3. Tratamento do TEV agudo (TVP e EP)
4. **Manejo ideal da terapia de anticoagulação**
5. Prevenção e tratamento do TEV em pacientes com câncer
6. Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
7. Trombofilia
8. **Diagnóstico do TEV**
9. **TEV pediátrico**
10. **TEV no contexto da gravidez**



Como foram desenvolvidas as diretrizes da ASH?

FORMAÇÃO DO PAINEL

Cada painel foi formado seguindo critérios-chave:

- Experiência (incluindo disciplinas além da hematologia e pacientes)
- Atenção à minimização e gestão do COI

PERGUNTAS CLÍNICAS

10 a 20 perguntas clinicamente relevantes geradas em formato PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome*/resultado)

EXEMPLO DE PERGUNTA PICO

Em uma população de pacientes com baixa probabilidade clínica de TEP, qual é a melhor estratégia de diagnóstico para avaliar uma suspeita de TEP?

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Análise da evidência de cada pergunta PICO x revisão sistemática dos efeitos:

- Efeitos desejados e indesejados
- Utilização de recursos
- Viabilidade
- Aceitabilidade
- Acessibilidade
- Valores e preferências do paciente

REDAÇÃO DE RECOMENDAÇÕES

Recomendações feitas por membros do painel, baseadas em evidência de todos os fatores

As diretrizes da ASH são revisadas anualmente por grupos de trabalho convidados pela ASH. Recursos derivados de diretrizes que requerem atualização são removidos do website da ASH.



Como os pacientes e médicos devem usar essas diretrizes?

	Recomendação FORTE ("O painel recomenda...")	Recomendação CONDICIONAL ("O painel sugere ...")
Para pacientes	A maioria dos indivíduos vão querer a intervenção	A maioria dos indivíduos vão querer a intervenção, mas alguns não.
Para clínicos	A maioria dos indivíduos deveriam receber a intervenção.	Diferentes opções podem ser sugeridas aos pacientes, dependendo de seus valores e preferências. Use a tomada de decisões compartilhada.



OBJETIVOS:

Fornecer diretrizes baseadas em evidências sobre o diagnóstico de TEV-EP e o tratamento de TEV em crianças e durante a gravidez.

MÉTODOS

O SISTEMA GRADE ADOLOPMENT permitiu adaptar as recomendações de 3 diretrizes ASH para TEV (capítulos de Diagnóstico, Gravidez e Pediatria).

- 12 sociedades locais de hematologia formaram um painel de diretrizes composto por profissionais médicos de 10 países da América Latina.
- Foram priorizadas 10 perguntas sobre diagnóstico de TEV e 18 sobre manejo em populações especiais relevantes para o contexto latino-americano.
- Análise baseada em evidências de benefícios e danos, assim como consideração de valores e preferências, recursos, acessibilidade, viabilidade, impacto e equidade na saúde.



Prevalência e Probabilidade Pré-teste

- O diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) é baseado em uma avaliação da probabilidade clínica do TEV em uma população, antes do teste diagnóstico (probabilidade pré-teste ou PPT).
- Os pacientes são classificados como baixo/intermediário/alto ou provável/pouco provável que tenham TEV
- PPT baixo (pouco provável) = baixa prevalência de TEV
(Intermediário)/Alto PPT (provável) = alta prevalência de TEV
- A prevalência de TEV em uma população influencia o valor preditivo dos testes diagnósticos.



RESULTADOS DA ANÁLISE DAS DIRETRIZES LATINO-AMERICANAS

- Comparado à diretriz original,
- Houve mudanças significativas em 2/10 recomendações de diagnóstico.
- Em 9/18 recomendações de manejo
- (4 mudaram de direção e 5 de força).



Probabilidade pré-teste para EP usando regras de previsão clínica

Pontuação de Genebra revisada	
Componente	Pontos
Dor na palpação de extremidades	4
TVP ou EP anteriores	3
Dores unilaterais nos membros inferiores	3
Taquicardia	0 / 3 / 5
Câncer ativo	2
Cirurgia ou fratura recente	2
hemoptise	1
Idade ≥ 65 anos	1

Pontuação ≥ 11: PTP alto
Pontuação 4 a 10: PTP Intermediário
Pontuação 0 a 3: PTP baixo

Pontuação de Wells para EP	
Componente	Pontos
Sinais/sintomas de TVP	3
Sem diagnóstico alternativo	3
Taquicardia	1,5
Imobilização/cirurgia	1,5
TVP ou EP anteriores	1
hemoptise	1
Câncer ativo	

Pontuação > 6: PTP alto
Pontuação ≥ 2 e ≤ 6: PTP Intermediário
Pontuação < 2: PTP baixo

Prevalência por PPT:
PPT alto: ≥ 50%
PPT Intermediário: ~20%
PPT baixo: ≤ 5%



Regras de previsão clínica (PPT) para TVP:

Pontuação de Wells para TVP de extremidade inferior

Componente	Pontos
Câncer ativo	1
Sensibilidade localizada a perna toda inchada	1
Inchaço na panturrilha > 3 cm	1
Edema de picada	1
Veias superficiais colaterais	1
TVP anterior	1
Acamado/cirurgia	1
Paralisia	1
Diagnóstico alternativo	-2

Pontuação ≥ 3 : alto PPT ($\geq 50\%$ prevalência)

Pontuação: 1 a 2: intermediário PPT ($\sim 25\%$)

Pontuação: 0 ou menos: baixo PTP ($\leq 10\%$)

Pontuação de Genebra para EP

Componente	Pontos
Igual ou maior de 65 anos	1
TEP ou TVP anteriores	3
Cirurgia ou fratura com menos de um mês	2
Malignidade	2
Dor unilateral no membro inferior	3
Hemoptise	2
Batimento cardíaco 75 a 94 x min	3
Batimento cardíaco 95 ou maior x min	5
Dor na palpação profunda da perna e edema unilateral	4

Probabilidade baixa 8% (0 a 3 pontos)

Probabilidade intermediária 28% (4 a 10 pontos)

Probabilidade alta 74% (≥ 11 pontos).

Wells NEJM 2003

Le Gal G, Ann Intern Med 2006

Kleinjan Ann Intern Med 2014



ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS



Estudos avaliando testes diagnósticos (CTPA, D-Dímero, etc.) em comparação com o padrão de referência

	Enfermo	Sano
Positivo	VP	FP
Negativo	FN	VN

$$S = VP / (VP + FN)$$

$$E = VN / (VN + FP)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

$$CPP = S / (1 - E)$$

$$CPN = (1 - S) / E$$

$$IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$$

$$IY = S + E - 1$$

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; CPP = cociente de probabilidade positivo; CPN = cociente de probabilidade negativo; IE = índice de exactitud; IY = índice de Youden.

Probabilidade Pré-Teste
 (Prevalência de TEV num grupo)



Acurácia do teste



Probabilidade pós-teste do TEV



Caso 1: SUSPEITA DE EMBOLIA PULMONAR

Sexo masculino, 64 anos

Antecedentes: HTA, Cardiopatia isquêmica

Medicação: Losartana, Carvedilol, Atorvastatina, Aspirina.

Procura a Emergência: Dor torácica, dispneia, palpitações

- Sem dados sugerindo TVE, sem câncer, QX, cirurgias.
- Broncopneumonia leve recente com atendimento ambulatorial

Exame: Frequência cardíaca 93 x min, saturação 90% no ar ambiente, edema grau I/IV nos membros inferiores.

Raio-X do Tórax: Cardiomegalia

Probabilidade pré-teste clínico (pontuação Genebra revisada) **baixa**
3 pts



Seu paciente tem uma probabilidade pré-teste baixa ou intermediária para EP.

Qual dos seguintes testes você sugeriria para excluir um diagnóstico de EP?

- A. Angiografia TC pulmonar
- B. D-dímero de alta sensibilidade
- C. Ultrassom de compressão bilateral das pernas
- D. Eletrocardiograma
- E. Radiografia do tórax



Recomendação 1 e 2

Em um paciente com uma probabilidade pré-teste baixa de um primeiro episódio ou recorrente de EP ($\leq 5\%$), o painel de diretrizes da ASH Latin American recomenda o uso do D-dímero para excluir a EP (forte recomendação baseada na evidência de alta certeza dos efeitos $\oplus\oplus\oplus\oplus$), seguido da angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (Angio TC) em pacientes com um D-dímero positivo (recomendação condicional baseada na certeza muito baixa dos efeitos $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc\bigcirc\bigcirc$).

Observações:

Se a Angio TC não estiver disponível, uma alternativa poderia ser uma cintilografia V/Q seguida de ultrassom de compressão proximal (CUS) se a cintilografia V/Q não descartar ou confirmar a EP (condicional).

- recomendação baseada na certeza muito baixa sobre os efeitos $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$)

A mesma estratégia de diagnóstico (começando com D-dímero) é recomendada para pacientes com PPT intermediário.



Limiar de diagnóstico D-dímero

O D-dímero tem utilidade limitada nos seguintes grupos de pacientes, devido à alta frequência de resultados positivos com limiares padrão

- Pacientes internados
- Pós-cirúrgico
- Gravidez

O uso do ponto de corte D-dímero "ajustado à idade" em pacientes ambulatoriais com mais de 50 anos é tão seguro quanto o ponto de corte padrão e aumenta a utilidade do diagnóstico.

- Limite ajustado por idade = Idade (anos) x 10 $\mu\text{g/L}$ (usando ensaios de D-dímero com um limite de 500 $\mu\text{g/L}$)



Recomendações de Diretrizes da América Latina

- Houve uma mudança em relação às Diretrizes Originais, usando o D-dímero seguido pela Cintilografia V/P (*c V/P*) e pela AngioTC em sua ausência), resultando em menos exposição à radiação.
- O painel latino-americano considerou que o D-dímero era acessível e geralmente disponível na região; portanto, foi considerado um primeiro passo razoável para descartar a EP.
- Na América Latina há uma disponibilidade muito limitada de *c V/P*, por isso optamos por sugerir a AngioTC em vez da *c V/P* como um teste de acompanhamento com D-dímero positivo.

LIMITAÇÕES DA CINTILOGRAFIA

Probabilidade de um resultado diagnóstico (probabilidade normal ou alta)

É menos viável em: Pessoas idosas,

Doença pulmonar pré-existente
Radiografia do tórax anormal.



Considerações das imagens para cintilografia V/P e CTPA na suspeita de EP

Acesso institucional limitado ou experiência em Medicina Nuclear	Cintilografia V/Q	AngioTC (CTPA)
Risco de reação a meios de contraste que requerem pré-medicação	+	-
Preocupação com o problema da radiação nos seios femininos	+	-
Insuficiência renal	+	-
Suspeita de recorrência de TEV ou falha no tratamento com índice de EP diagnosticado por cintilografia V/Q	+	-
Suspeita de recorrência de TEV ou falha no tratamento com índice EP diagnosticado por CTPA	+	+/-
Preocupação com a radiação para o feto (especialmente no primeiro trimestre)	+/-	+/-
Minimização do risco de TEV não descoberto aos 3 meses	+/-	+/-
São necessários resultados em tempo hábil e ambas as modalidades acessíveis	-	+
Busca ativa de diagnósticos alternativos ou concomitantes (por exemplo, câncer)	-	+
Anormalidades presentes na radiografia simples (hiperinsuflação, derrame)	-	+
Acesso institucional limitado ou experiência em Medicina Nuclear	-	+



Continuação do caso

- Devido a uma baixa pontuação PESI, o paciente foi colocado em anticoagulação com Rivaroxabana 15 mg a cada 12 horas ambulatorial por 21 dias, depois com Rivaroxabana 20 mg diariamente por 3 a 6 meses devido a sintomas provocados no contexto de broncopneumonia anterior. Ele acabou tomando o remédio por mais um mês e abandonou o tratamento por indicação de outro médico.
- Após 15 dias, ele teve novamente dores no peito com dispneia e também aumento de volume da perna direita com dores, suspeita-se de TEP recorrente.

Que tipo de estudo você recomendaria?

- A. **Angiografia TC pulmonar**
- B. D-dímero de alta sensibilidade
- C. Ultrassom de compressão bilateral das pernas
- D. Eletrocardiograma
- E. Radiografia do tórax



TEP RECORRENTE COM ALTA PROBABILIDADE

- **Recomendações 4 e 5**
- Em um paciente com alta probabilidade pré-teste de um primeiro episódio ou EP recorrente ($\geq 50\%$), o painel da diretriz ASH Latin American sugere o uso de uma estratégia começando com CTPA (ambas recomendações condicionais baseadas em uma certeza muito baixa sobre os efeitos ⊕○○○○○).

Observações:

Se a suspeita clínica de TEP permanecer alta após uma CTPA negativa, o acompanhamento com ultrassom de compressão ou D-dímero pode ajudar a descartar o diagnóstico.

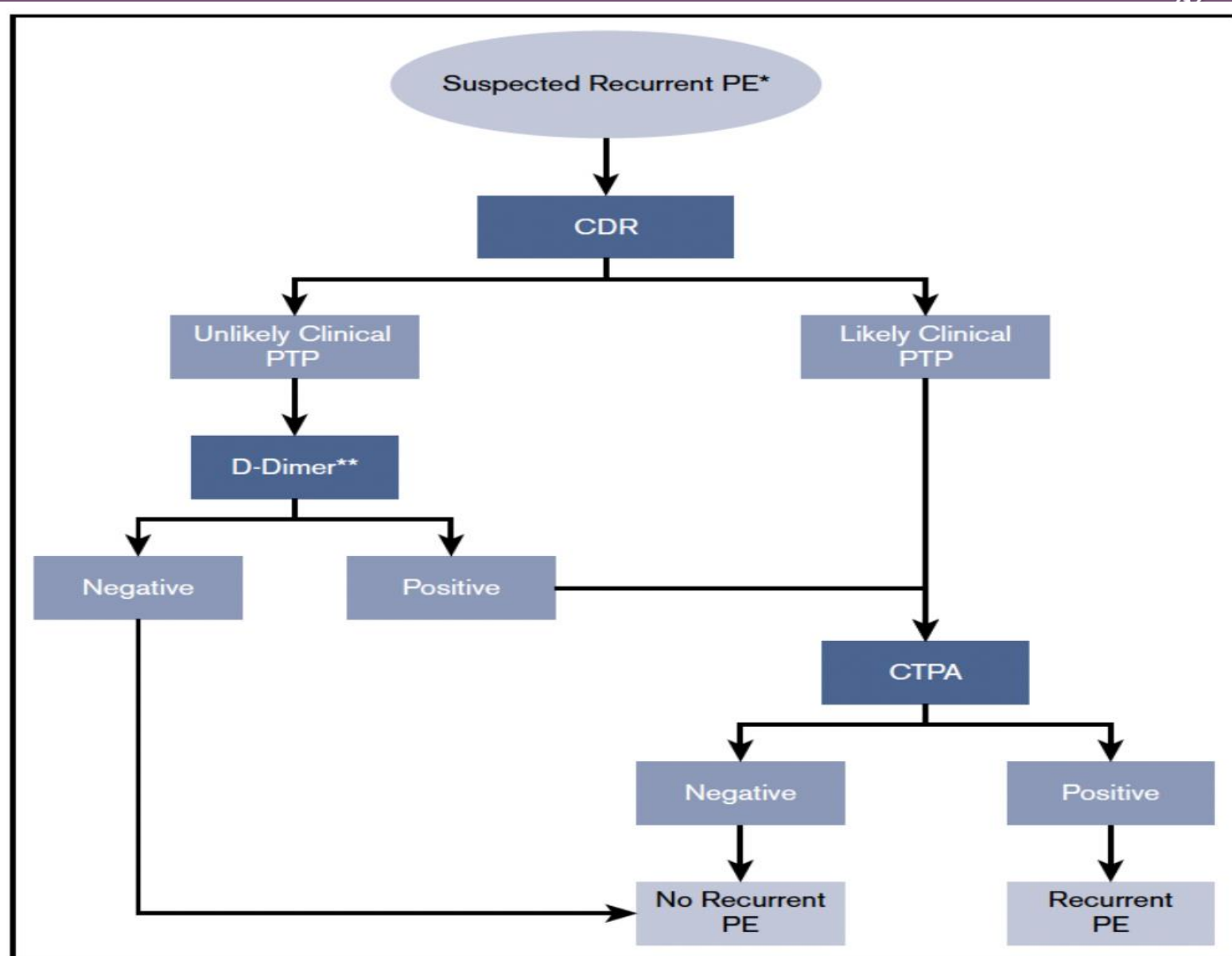
Conclusões:

- Uma probabilidade pré-teste $\geq 50\%$ indica que a EP é o diagnóstico mais provável.
- Nessas circunstâncias, o D-dímero não pode mais descartar de forma confiável a EP.
- Em muitos casos na região, estes casos podem exigir transferência para um centro onde a AngioTC esteja disponível.
- A decisão crucial é iniciar a anticoagulação empírica ou esperar pelos resultados dos testes.
- Na tomada de decisão, considere a demora na angioTC pulmonar, o risco de morte por TEP, sangramento, valores e preferências dos pacientes.



Fluxograma para o diagnóstico de TEP em pacientes com probabilidade de pré-teste (PPT) Episódio recorrente

CDR -RDC = regra de decisão clínica (ou seja, pontuação de Wells ou pontuação de Genebra)



EP: Embolia pulmonar, RDC: Regra de decisão clínica
CTPA: AngioTC pulmonar, PPT Probabilidade pré-teste

*Hemodinamicamente estável ** D-Dímero altamente sensível



Caso 1: Resumo

Em pacientes com PPT baixa ou intermediária para EP, um D-dímero de alta sensibilidade, se for negativo, pode descartar com segurança a EP sem mais testes.

Diretriz latino-americana de Angio-TC sobre a Cintilografia V/P, especialmente em casos de idosos ou com doença pulmonar pré-existente.

Os pacientes com suspeita de EP recorrente devem ser estratificados em PPT provável ou improvável para determinar testes adicionais, embora as regras de previsão clínica não tenham sido amplamente validadas para EP recorrente.



Objetivos

Ao final desta seção, você deverá ser capaz de:

1. Descrever recomendações para o manejo do TEV agudo na gravidez.
2. Identificar quais pacientes grávidas justificam a profilaxia pré-parto e/ou pós-parto de TEV.



O TEV é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na gravidez

A trombose venosa complica aproximadamente 1,2 em cada 1.000 partos

A incidência de TEV é semelhante nos períodos de pré-parto e pós-parto, mas **o período pós-parto é mais curto, aumentando assim o risco diário de TEV**

O risco aumentado persiste até 12 semanas pós-parto, **com risco maior nas primeiras 6 semanas após o parto**

O diagnóstico, prevenção e tratamento do TEV na gravidez deve levar em conta **o bem-estar fetal e materno**



Caso 1: Trombose venosa profunda em mulher grávida

Paciente feminina de 28 anos de idade na 1ª gravidez de 32 semanas morando perto da cidade.

Antecedentes pessoais: Trombose venosa profunda aos 22 anos de idade ao tomar contraceptivos orais.

Medicações: Vitaminas. O médico não prescreveu profilaxia antitrombótica.

Procura a Emergência

Com aumento de volume da perna direita nos últimos dois dias, dor no peito e dispneia associada.
Fr 91 x mm, sat de 91%

Ecodoppler Venoso de extremidades inferiores.

Há evidências de TVP femoral direita e embolia pulmonar subsegmentar bilateral no estudo da angio-TC pulmonar.

Escore PESI de 28 pontos, muito baixo risco.



Paciente grávida de 29 semanas com TVP proximal aguda e embolia pulmonar de baixo risco, hemodinamicamente estável.

Onde é que você decidiria tratar essa paciente?

- A. Internada por pelo menos 15 dias
- B. Internada por 48 horas, porém, permanecendo em regime ambulatorial
- C. Atendimento totalmente ambulatorial
- D. Internação na UTI

B e C estão corretas



Recomendação 15



Em mulheres grávidas com TVP ou TEP e baixo risco de complicações (maternas e fetais), a Diretriz da ASH Latin American sugerem tratamento domiciliar em vez de internação (recomendação condicional baseada em baixa certeza de efeitos ⊕⊕○○○○).

PRÓS

- Pacientes valorizam mais o conforto de receber tratamento em casa
- Os custos no sistema de saúde podem ser reduzidos
- Menor impacto funcional e anímico

CUIDADO:

Opção não válida em casos de alto risco:

Sinais vitais anormais, Necessidades analgésicas, TEV extenso, Idade gestacional avançada, Comorbidades maternas
Contra-indicações à HBPM

CONTRAS

- As evidências em grávidas são limitadas (Dados Extrapolados)
- O acesso à HBPM ou à HNF no ambulatório pode ser difícil em alguns países
- As grávidas podem se sentir mais seguras no hospital e preferir essa opção, ocasionalmente



Pergunta 2

Que tratamento anticoagulante você sugeriria para a TVP?

(HNF = Heparina não fracionada, HBPM = heparina de baixo peso molecular)

- A. HNF subcutânea
- B. anticoagulante oral direto
- C. HBPM uma ou duas vezes ao dia, com monitoramento anti-Xa
- D. HBPM uma ou duas vezes ao dia, sem monitoramento anti-Xa



Qual anticoagulante pode ser usado com segurança na gravidez?



Anticoagulante	Aceitabilidade na Gravidez	Comentários
HBPM	SIM	<ul style="list-style-type: none"> • Não atravessa a placenta • A HBPM é preferível à HNF devido ao perfil de segurança materna (menor risco de TIH, densidade mineral óssea reduzida) Não atravessa a placenta.
HNF	SIM	<ul style="list-style-type: none"> • Não atravessa a placenta
Fondaparinux	Não preferida	<ul style="list-style-type: none"> • Foi relatado que atravessa a placenta em pequenas quantidades • Experiência clínica com fondaparinux muito limitada
Antagonistas da vitamina K (VKA)	Não	<ul style="list-style-type: none"> • Atravessa a placenta • Potencial para teratogenicidade, perda da gravidez, sangramento fetal, déficits no desenvolvimento neurológico
Anticoagulantes orais diretos	Não	<ul style="list-style-type: none"> • Os inibidores de Dabigatran e Xa são passíveis de passar pela placenta • Os efeitos reprodutivos em humanos são desconhecidos.



Recomendação 12



Em mulheres grávidas com TEV agudo, o painel da ASH Latin American sugere HBPM uma ou duas vezes por dia, dependendo das circunstâncias clínicas e dos valores e preferências dos pacientes (recomendação condicional baseada na baixa certeza de evidências sobre os efeitos ⊕⊕○○○).

Dosagem duas vezes ao dia de HBPM, ao invés de uma vez ao dia.

Evento	Número de estudos	Impacto dos regimes de dosagem
● EP Recorrente	2 estudos observacionais	Baixa incidência geral de TEV (<1 %), sem diferença entre dois esquemas de dosagem
● TVP Recorrente	2 estudos observacionais	Baixa incidência geral de TEV (<1 %), sem diferença entre dois esquemas de dosagem
● Sangramento importante (pré ou pós-parto)	2 estudos observacionais	Baixa incidência geral de sangramento importante (<1%), sem diferença entre dois esquemas de dosagem

Observações:

- *A HBPM uma vez por dia pode conduzir a uma maior concentração máxima e a um menor nível mínimo. O impacto sobre a farmacocinética nos pacientes é incerto.*
- *As mulheres que valorizam mais evitar as injeções podem preferir a HBPM uma vez por dia.*
- *Mas as mulheres que valorizam mais as complicações potenciais da farmacocinética da HBPM podem preferir a HBPM duas vezes por dia.*



Caso 2 (continuação): Decidindo sobre a Trombopprofilaxia

Paciente feminina de 28 anos de idade na 1ª gravidez de 32 semanas com TVP e EP de baixo risco foi tratada durante toda a gravidez e puerpério com HBPM uma vez por dia, ela teve uma filha saudável em excelentes condições.

Avaliação na consulta após 3 meses

- Estudo completo do perfil trombofílico:
- Foi possível determinar o Nível de Proteína S em 15%, método antigênico repetido.
- Seus parentes foram estudados
 - Mãe: com nível de proteína S: 12%
 - Irmã mais nova com proteína S: 10%



Membros da família foram confirmados com **Deficiência de Proteína S**, a irmã mais nova está grávida de 12 semanas, ela desenvolveu obesidade antes da gravidez, sua casa está longe da cidade; **deseja saber o plano de trombopprofilaxia em seu caso?**

O que você sugeriria para a prevenção do TEV associada à gravidez durante a primeira gravidez da irmã?

- A. **A anticoagulação profilática não é recomendada antes do parto, mas sim no pós-parto.**
- B. Ultrassom bilateral seriado de pernas e tratamento só se a TVP recorrente for diagnosticada.
- C. Somente profilaxia anticoagulante antes do parto
- D. A profilaxia anticoagulante pós-parto não é recomendada.
- E. Profilaxia anticoagulante antes e depois do parto



Recomendação 22

- Em mulheres grávidas com trombofilia hereditária, o painel da ASH Latin American sugere contra o uso de profilaxia anticoagulante antes do parto (recomendação condicional baseada em uma certeza muito baixa nas evidências sobre os efeitos ⊕○○○○○).

Observações:

- *Mulheres com trombofilia de alto risco: história familiar de trombose, homocigotos para mutação de fator V Leiden, PT G20210A, trombofilia combinada (dupla heterocigotos) e deficiência de ATIII, podem estar com risco aumentado de TEV na gravidez. Os benefícios da profilaxia podem compensar o risco de sangramento.*
- *Mulheres com baixo risco: Nenhum histórico familiar ou heterocigoto para mutação do fator V Leiden ou PT G20210A. O risco de sangramento é maior do que os benefícios.*
- *Entre estes dois grupos, existe um risco intermediário de trombose.*
- *Quando apropriado, médicos e pacientes podem analisar fatores de risco adicionais a fim de decidir.*

O painel original fez 3 recomendações:
A primeira contra a profilaxia antes do parto em mulheres com trombofilia de baixo risco
A segunda contra a profilaxia em mulheres com trombofilia de alto risco
A terceira de profilaxia em mulheres com trombofilia e eventos TEV anteriores.
O painel latino-americano fez as mesmas recomendações para as mulheres com trombofilia de baixo risco e alto risco, mas elas foram fundidas em uma única declaração de recomendação.



Em mulheres grávidas com trombofilia hereditária, o painel da ASH Latin American sugere a profilaxia anticoagulante pós-parto ao invés da não profilaxia (recomendação condicional baseada na certeza muito baixa nas evidências sobre os efeitos ⊕○○○○○○○).

Observações:

- É provável que o risco de trombose aumente após o parto, em comparação com o pré-parto. Assim, a maioria das mulheres com histórico familiar de trombose e trombofilia pode se beneficiar da profilaxia.
- Mulheres heterozigotas para o fator V Leiden ou a mutação PT G20210A, sem histórico familiar de TEV, o risco de trombose pode ser suficientemente baixo como para tratar-se com segurança sem profilaxia.
- Os médicos e pacientes podem considerar fatores de risco adicionais para TVP em suas decisões.



Em mulheres grávidas com trombofilia hereditária, o painel da ASH Latin American sugere a profilaxia anticoagulante pós-parto ao invés da não profilaxia (recomendação condicional baseada na certeza muito baixa nas evidências sobre os efeitos ⊕○○○○○○○).

Esta recomendação mudou parcialmente sua direção e sua força

O PAINEL ORIGINAL APRESENTOU

- Duas recomendações condicionais a favor da profilaxia pós-parto em mulheres com histórico familiar de TEV + deficiência da proteína C ou S, mais casos com trombofilias combinadas e homozigotos para fator V Leiden ou protrombina G20210A.
- Uma forte recomendação a favor da profilaxia pós-parto em mulheres com histórico familiar de TEV que têm deficiência de antitrombina II
- Duas recomendações contra a profilaxia pós-parto em mulheres sem histórico familiar de TEV que são heterozigotas para a mutação do fator V Leiden ou protrombina G20210A ou que têm deficiência de ATIII, Proteína C ou S e em mulheres com histórico familiar de TEV que são heterozigotas para o fator V Leiden ou PTG20210A.

O PAINEL LATINO-AMERICANO ADOTOU UMA ABORDAGEM DIFERENTE

- Dado o maior risco de trombose durante o período pós-parto, a maioria das mulheres pode ficar melhor com a profilaxia.
- Foi emitida uma única recomendação sugerindo este curso de ação e contextualizou os comentários em diferentes cenários clínicos.



Recomendação 22



Para as mulheres que não têm um histórico pessoal de TEV, o painel recomenda:

Trombofilia hereditária no paciente	Histórico familiar de TEV	Profilaxia pré-parto	Profilaxia pós-parto
MGP homozigoto	(+)	Sem recomendação formal** ● Moderada	● Sim
	(-)	● Não	● Sim
Fator V Leiden homozigoto	(+)	● Sim	● Sim
	(-)	● Não	● Sim
Trombofilia combinada	(+)	● Sim	● Sim
	(-)	● Não	● Sim

**Não há recomendação formal, pois não há estudos familiares disponíveis em homozigotos PGM. Entretanto, os membros do painel são a favor da profilaxia anteparto, dado o risco estimado de TEV.



Recomendação



Para as mulheres que não têm um histórico pessoal de TEV, o painel recomenda:

Trombofilia hereditária no paciente	Histórico familiar de TEV	Profilaxia pré-parto	Profilaxia pós-parto
MGP heterozigoto ou Fator V Leiden heterozigoto	(+)	● Não	● Não
	(-)	● Não	● Não
Deficiência de proteína S ou Deficiência de proteína C	(+)	● Não	● Sim
	(-)	● Não	● Não
Deficiência de antitrombina III	(+)	● Sim	● Sim
	(-)	● Não	● Não

Essas recomendações foram feitas com base em um limiar de risco de TEV de 2% antes do parto e 1% pós-parto para recomendar a profilaxia com HBPM.

Nossa paciente:
Deficiência de Proteína S com histórico familiar (+).
 Seu risco estimado de TEV é de 1,8% após o parto, mas aumenta ainda mais com fatores de risco adicionais (obesidade)



Sua paciente recebe uma dose profilática de HBPM por dia. Tem 32 semanas de gestação e sua data estimada de parto é dentro de 7 semanas. Ela preferiria ter um parto vaginal com anestesia epidural.

O que você sugere para administrar sua profilaxia no momento do parto?

- A. Mudar a anticoagulação para heparina intravenosa, depois parto programado (induzido) com interrupção de heparina IV 6 horas antes
- B. Parto programado (induzido) com interrupção da HBPM 24 horas antes
- C. Permitir o trabalho de parto espontâneo antes de suspender a anticoagulação com HBPM
- D. Cesárea programada com interrupção da HBPM 48 horas antes
- E. Manter HBPM agora porque requer anticoagulação



Recomendação

Em mulheres grávidas que recebem doses profiláticas da HBPM, **o painel latino-americano da ASH sugere parto programado com suspensão prévia da HBPM ao invés de interromper a HBPM por início espontâneo do trabalho de parto** (recomendação condicional baseada em certeza muito baixa na evidência sobre efeitos ⊕○○○).

Observações:

- Embora a maioria das mulheres que recebem doses profiláticas de HBPM possam entrar em trabalho de parto espontâneo com segurança, muitas mulheres na América Latina têm pouco acesso à assistência qualificada ao parto.
- Neste cenário, um parto programado realizado em hospitais pode ser mais seguro para as mulheres que recebem HBPM.
- Neste cenário, um parto programado realizado em hospitais pode ser mais seguro para as mulheres que recebem HBPM.

Uma indução programada pode facilitar a anestesia neuraxial e reduzir o risco de sangramento materno (*certeza de evidência muito baixa*)



Resumindo: De volta aos objetivos do TEV em mulheres grávidas

1. Descrever recomendações para o manejo do TEV agudo na gravidez. Local de atendimento, esquema de anticoagulação, planejamento no parto
2. Identificar quais pacientes grávidas justificam a profilaxia pré-parto e/ou pós-parto: Classificação de risco de trombofilias hereditárias, uso de tromboprofilaxia em pacientes com histórico de TVP, uso de profilaxia anteparto em trombofilias de alto risco e profilaxia pós-parto na maioria das trombofilias.



Objetivos

Ao final deste segmento, você será capaz de:

1. Descrever as recomendações para o tratamento do TEV assintomático em crianças.
2. Tratamento em crianças com TEP e falha hemodinâmica.



O TEV pediátrico é principalmente uma doença de crianças doentes

O TEV na população pediátrica geral é **raro** (0,07 a 0,14 casos por 10.000 crianças)

A taxa de TEV em crianças aumenta de 100 a 1.000 vezes em crianças hospitalizadas

A presença de um **cateter venoso central** é o principal gatilho do TEV em recém-nascidos (90% de todos os TEV) e em outras crianças (mais do 60%)

Não há medicamentos anticoagulantes aprovados para uso em crianças, com pouca **pesquisa específica sobre TEV pediátrico.**



Caso 3: TVP assintomática.

Menino de 6 anos

O paciente foi levado à cirurgia para correção de estenose intestinal. Devido à necessidade de acesso venoso prolongado, foi colocado um cateter venoso central. No período pós-operatório foi observada uma excelente evolução livre de infecções ou sangramentos.

O cateter foi retirado após 8 dias sem problemas, antes de dar alta seu pediatra notou que havia um sopro mitral que ele não tinha ouvido antes e um ecocardiograma foi feito. Uma leve estenose mitral foi observada, mas ao mesmo tempo havia trombose na veia jugular interna sem envolvimento cardíaco, assintomática.



O pediatra diagnosticou seu paciente com uma TVP assintomática não oclusiva na veia jugular interna e na veia cava superior, que provavelmente foi causada por um cateter venoso central que foi removido.

Que tratamento você sugeriria para a TVP assintomática neste paciente?

- A. anticoagulação terapêutica
- B. Sem anticoagulação, uma vez que foi um achado incidental
- C. Sem anticoagulação, repetir a ultrassonografia em 1 semana para garantir que não haja prolongamento
- D. Meias de compressão graduada
- E. Dispositivos de compressão pneumática intermitente



Recomendação 23



Em crianças com TEV assintomática, o painel de diretrizes da ASH América Latina sugere contra a anticoagulação (recomendação condicional baseada em uma certeza muito baixa nas evidências sobre os efeitos ⊕○○○).

Comentários

- Para a maioria das crianças com TEV assintomática, o risco de anticoagulação provavelmente superará os benefícios, alguns pacientes com alto risco de recorrência trombótica ou aqueles que podem requerer múltiplos dispositivos de acesso venoso central durante sua vida podem se beneficiar da anticoagulação.
- A decisão final deve considerar fatores de risco individuais, assim como os valores e preferências dos pais e dos filhos.

Esta recomendação mudou de direção. O painel ASH original fez uma recomendação condicional de anticoagulação ou nenhuma anticoagulação. O painel latino-americano considerou que, na maioria das crianças com TEV assintomática, o risco de sangramento supera o potencial de benefícios.



Caso 4

Uma paciente de 6 anos de idade, do sexo feminino, com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B estágio 2 com massa volumosa no mediastino, após cirurgia para fazer a biópsia, apresentou dispneia súbita, com hipotensão arterial severa que exigiu manejo com vasopressores. A sua AngioTC de tórax mostrou grandes trombos nas artérias pulmonares, com grave disfunção ventricular direita no ecocardiograma.

Achados: Tromboembolismo pulmonar maciço com comprometimento hemodinâmico



A menina tem embolia pulmonar maciça com comprometimento hemodinâmico. Que conduta você recomendaria nesse caso?

- A. Sem anticoagulação, pois o risco de sangramento é alto.
- B. Terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular
- C. Trombólise dirigida por cateter seguida de anticoagulação**
- D. Trombectomia cirúrgica seguida de anticoagulação
- E. Inserção de filtro IVC profilático
- F. Administraria Rivaroxabana em dose anticoagulante.



Recomendação 24



Em crianças com EP e falha hemodinâmica, a ASH Latin American recomenda a terapia trombolítica além da anticoagulação (forte recomendação baseada em baixa certeza nas evidências dos efeitos ⊕⊕○○).-

Comentários

- Há incerteza quanto ao efeito dos trombolíticos nas crianças devido à falta de estudos com poder estatístico e concepção adequados.
 - As evidências disponíveis em adultos sugerem um efeito positivo dos trombolíticos na preservação da vida em uma condição de alta mortalidade.
 - Este cenário justifica uma forte recomendação a favor de uma intervenção seguindo as regras do ASH GRADE.
-
- Esta recomendação mudou sua força. O painel original fez uma recomendação condicional em favor da terapia trombolítica.
 - O painel latino-americano considerou as mudanças no risco inicial de mortalidade identificado na atualização (22% vs. 4,5%) e emitiu uma forte recomendação.



A embolia pulmonar com falha hemodinâmica é uma condição grave associada à alta mortalidade.

Nova evidência.

Em um estudo adicional (n=5654), a mortalidade geral em crianças com EP foi de 8,6%, uma distribuição bimodal com um primeiro pico em crianças menores de 1 ano e um segundo pico em adolescentes de 16-17 anos de idade. O primeiro pico em crianças pequenas foi em grande parte explicado por condições congênitas, tais como doenças cardíacas subjacentes.

O segundo estudo identificado (n=170), mostrou uma mortalidade geral semelhante de 6%, mas também relatou independentemente um risco de mortalidade de 22% em crianças com EP e insuficiência hemodinâmica.



- Embora não há dados diretos de ensaios aleatórios em crianças, as evidências indiretas da população adulta sugerem um benefício potencial para preservar a vida.
- Dada a alta mortalidade observada em crianças com EP e falha hemodinâmica, a terapia trombolítica deve ser oferecida rotineiramente.
- A implementação desta recomendação pode ser dificultada pela falta de instalações e recursos humanos apropriados para fornecer cuidados críticos em alguns ambientes dentro das regiões.
- Devem ser feitos esforços para garantir o acesso oportuno aos cuidados especializados das crianças com TEP e falha hemodinâmica.



Resumo das mudanças na seção de pediatria

O tratamento do TEV assintomático geralmente não é indicado, porém a decisão deve ser individualizada com base nos riscos específicos do paciente de TEV recorrente e sangramento.

A trombólise na embolia pulmonar e falha hemodinâmica é uma medida apropriada no cenário pediátrico.



Agradecimentos

Membros da equipe do Painel de Diretrizes da ASH
Membros da equipe de síntese do conhecimento
Centro GRADE da Universidade McMaster

Autor dos slides: Juan Carlos Serrano Casas, MD,
Universidade Central da Venezuela
Clínica Cancerológica del Norte de Santander, Cúcuta,
Colômbia.

Saiba mais sobre as diretrizes de TEV da ASH no site
<http://www.hematology.org/VTEguidelines>.