

Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática

Venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury

TANYA L. ZAKRISON FRCSC, FACS¹; BRUNO MONTEIRO PEREIRA FCCM²; ANTÔNIO C. MARTTOS JR.³;
GUSTAVO PEREIRA FRAGA TCBC-SP, FACS⁴; BARTOLOMEU NASCIMENTO JR.⁵; SANDRO RIZOLI FRCSC, FACS⁶

R E S U M O

Traumatismo crânio-encefálico (TCE), com hemorragia intracraniana associada (HIC) ocorre com frequência em trauma. Pacientes vítimas de trauma também estão em alto risco de desenvolver complicações venosas tromboembólicas (TEV). Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é utilizada em pacientes de trauma, como profilaxia para reduzir o risco de eventos de TEV. Ainda não está claro, no entanto, se a HBPM é segura para uso em pacientes com trauma com HIC por receio da progressão do hematoma. O Clube de Revista "Telemedicina Baseada em Evidências: Cirurgia do Trauma e Emergência (TBE-CiTE)" realizou uma apreciação crítica de três estudos recentes e mais relevantes no tocante ao momento de início da profilaxia, à segurança e ao uso de HBPM em pacientes com trauma e HIC. Especificamente, três estudos foram revisados: i) uma revisão crítica da literatura sobre o tema, ii) um estudo multicêntrico, estudo de coorte retrospectivo avaliando a segurança de HBPM em pacientes com trauma, e com HIC e iii) um estudo piloto randomizado, avaliando a viabilidade e as taxas de eventos de progressão de HIC, servindo como base para futuros ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema. Alguns resultados são conflitantes, com o maior nível de evidência sendo o ECR piloto demonstrando a segurança para o uso precoce de HBPM no TCE associado com HIC. Grande parte desta pesquisa, porém, foi gerada por um único centro e, conseqüentemente, carece de validade externa. Além disso, as recomendações clínicas não podem ser geradas com base em estudos-piloto. Diretrizes baseadas em evidências e recomendações não podem ser feitas, neste momento, até a realização de outros estudos sobre este assunto desafiador.

Descritores: Ferimentos e lesões. Traumatismos craniocerebrais. Hemorragias intracranianas. Tromboembolia venosa. Heparina de baixo peso molecular.

INTRODUÇÃO

O risco de doença tromboembólica venosa (TEV) é elevado em pacientes com trauma. Há muitas controvérsias que cercam o momento para iniciar a profilaxia contra eventos de TEV em pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE). Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é eficaz para a profilaxia em pacientes com traumatismos. Muitos pacientes, no entanto, apresentam-se com hemorragia intracraniana (HIC), como parte de sua lesão cerebral traumática. Nesses pacientes, o uso de HBPM é controverso, por receio de progressão da HIC^{1,2}. Uma meta-análise recentemente

publicada por Hamilton *et al.*³ calculou que para cada 1000 pacientes submetidos à craniotomia eletiva que recebem profilaxia farmacológica para TEV, 91 eventos de TEV serão impedidos, enquanto 7 episódios de hemorragia iatrogênica expansiva irão ocorrer. Embora estes dados sejam úteis, devem ser interpretados com a consideração de suas limitações para a aplicabilidade ao trauma. A Reunião de Revista TBE-CiTE realizou uma avaliação crítica dos artigos mais importantes publicados recentemente sobre o tema e fornece recomendações baseadas em evidências sobre a segurança, eficácia, seleção de pacientes e tempo de início para a profilaxia da TEV em pacientes com TCE.

Reunião de Revista TBE-CiTE em 30 de outubro de 2012 com a participação dos serviços: Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; Divisão de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil; Programa de Trauma do Departamento de Cirurgia da Sunnybrook Health Sciences Center, da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

1. Professor Assistente de Cirurgia, da Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; 2. Professor Assistente de Cirurgia, da Divisão de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 3. Professor Assistente de Cirurgia, Diretor de Telemedicina/Trauma, William Lehman Injury Research Center, Ryder Trauma Center, Hospital Jackson Memorial, da Divisão de Trauma e Terapia Intensiva Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, Miami, EUA; 4. Professor da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil; 5. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia, Sunnybrook Health Sciences Centre, da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 6. Professor do Departamento de Cirurgia e Medicina Intensiva da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

ESTUDO 1

Profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso após a lesão cerebral traumática: Uma revisão crítica da literatura⁴

Justificativa

Apesar da frequência e morbidade do desenvolvimento do tromboembolismo venoso (TEV) após lesão cerebral traumática, não existe padrão de atendimento para orientar a equipe médica quanto ao uso de anticoagulação profilática após trauma crânio-encefálico (TCE). O desenvolvimento de TEV após o TCE traz consigo o potencial de complicações significativas, porém, o momento da profilaxia no TCE é controverso, dado o risco de progressão da hemorragia intracerebral associada.

Esta revisão visa avaliar criticamente a literatura sobre esta questão, analisando os dados existentes sobre segurança e eficácia da profilaxia farmacológica do TEV no ambiente de craniotomia eletiva e após o TCE. Para este fim, o autor propõe o seu próprio protocolo teórico, que estratifica os pacientes em risco baixo, moderado e elevado para a probabilidade de progressão natural do padrão de hemorragia, permitindo que se possa adaptar um regime único de profilaxia de TEV para cada braço individual.

Pergunta

Qual é a evidência que demonstra segurança e eficácia para a prevenção de TEV, utilizando estratégias de HBPM em pacientes com TCE?

Principais achados desse estudo

1) Não existe um padrão de profilaxia definida para TEV na presença de TCE de forma que melhor oriente a equipe médica à melhor prática para o uso de anticoagulação profilática. Pesquisas tem sido geralmente limitadas a observação ou estudos retrospectivos.

2) TEV é bem conhecido por ser um fenômeno tempo dependente.

3) É consenso de que o início precoce da profilaxia é arriscado para a renovação do sangramento no TCE, no entanto "períodos iniciais / finais de tempo" para início da profilaxia estão ainda para serem melhor definidos.

4) A atual dicotomização dos pacientes (ausência ou presença de hemorragia intracraniana) é criticada e o Protocolo de Parkland (que estratifica os pacientes em baixo risco, moderado risco e alto risco) é apresentado.

Pontos fortes

- Revisão crítica da literatura e de evidências disponíveis.
- Debates / críticas às atuais medidas de profilaxia farmacológica de TEV.

- Sugere direções futuras para profilaxia farmacológica de TEV.

- Propõe um protocolo *Bern-Norwood* modificado que estratifica os pacientes em baixo risco, moderado risco e alto risco.

Limitações

- Devido ao baixo número de evidências disponíveis na literatura esta pesquisa analisa principalmente estudos observacionais e estudos retrospectivos.

- O "Protocolo Parkland" não está provado ser eficaz e portanto não pode ser validado para aplicação em outros centros.

- Sinais clínicos não são considerados na proposta deste protocolo.

ESTUDO 2

É a heparina de baixo peso molecular segura para profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática? Um estudo multicêntrico da *Western Trauma Association*⁵.

Justificativa

O risco de doença tromboembólica venosa (TEV) é elevado em pacientes com trauma. Heparina de baixo peso molecular (HBPM) é eficaz para a profilaxia em pacientes com traumatismos. Muitos pacientes, no entanto, apresentam-se com hemorragia intracraniana traumática (HIC) como parte de sua lesão cerebral traumática. Isso faz com que o uso de HBPM nesses pacientes seja controverso, por receio de progressão da HIC. Neste artigo, os autores investigam a segurança da profilaxia de TEV com HBPM em pacientes com HIC traumática. É um estudo multicêntrico, retrospectivo, realizado em sete centros de trauma Nível I. Dois grupos de pacientes adultos vítimas de trauma contuso foram comparados, todos com pelo menos 3 pontos ou mais na Escala Abreviada de Lesões (AIS) e uma tomografia computadorizada da crânio de controle. Os grupos foram divididos de acordo com recebimento ou não HBPM, com o resultado primário de progressão de HIC na TC. Análise de subgrupo foi realizada para avaliar as diferenças de progressão com base no tempo de administração da HBPM.

Pergunta

É a profilaxia para TEV com HBPM segura em pacientes com HIC traumática?

Principais achados desse estudo

1) Cerca de 20% da amostra total do estudo receberam HBPM com HIC concomitante.

2) Pacientes com HIC traumática que receberam HBPM foram diferentes de grupo controle. Especificamente, os pacientes tendem a ser mais gravemente feridos.

dos, com menor Escala de Coma de Glasgow (GCS) na admissão. Também foi necessário maior número de intervenções neurocirúrgicas urgentes em 24 horas, quando comparados aos controles.

3) Pacientes vítimas de trauma em que foram administrados HBPM tiveram um aumento da taxa de progressão da HIC.

4) O tempo de administração da HBPM não teve nenhum efeito sobre a progressão da HIC. Em outras palavras, dando HBPM tardiamente (após 48 horas ou 7 dias de admissão), foi o mesmo que dar HBPM precocemente (dentro de 48 horas após a admissão).

5) Mais eventos de TEV ocorreram paradoxalmente no grupo HBPM, em comparação aos controles.

Pontos fortes

- Este estudo examinou um grande número de pacientes de diversos centros de trauma Nível I. Eventos foram observados em ambos os grupos de intervenção e controle e, apesar de ser um estudo descritivo, com pouca força, um erro do tipo II é improvável.

- Este estudo aborda uma questão muito importante em trauma em relação à segurança de HBPM em pacientes com HIC. É um estudo importante para gerar hipóteses testáveis sobre o uso de profilaxia para TEV em trauma, especialmente com HBPM. Outros estudos, randomizados provavelmente agora podem ser projetados para testar essas hipóteses.

Limitações

- As populações que foram comparadas no estudo eram diferentes. O grupo que recebeu HBPM teve HIC mais grave, exigiu mais intervenções neurocirúrgicas e tinham lesões mais graves no geral, com um tempo de internação mais longo. É difícil tirar conclusões com base nestes dados considerando esta diferença de grupos.

- O aumento da taxa de eventos de TEV no grupo HBPM demonstra mais uma vez que ambos os grupos foram significativamente diferentes e, portanto, não potencialmente comparáveis.

- Progressão de HIC usando tomografia por si só pode não ser uma medida adequada de mensuração de resultado. Embora a intervenção neurocirúrgica tenha sido incluída, este seria útil para orientar os médicos em alterações do estado neurológico.

- O fato de que não houve diferença significativa na taxa de progressão da HIC baseado no tempo de administração de HBPM carece de plausibilidade biológica (<48 horas tem a mesma progressão de uma semana mais tarde).

No geral, este estudo multicêntrico de coorte retrospectivo demonstra a necessidade urgente de estudos controlados, com as características dos pacientes distribuídos aleatoriamente entre os dois grupos controle e intervenção para tirar conclusões mais confiáveis.

ESTUDO 3

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e piloto de anticoagulação de lesão cerebral traumática de baixo risco: o estudo *Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I)*⁶

Justificativa

O tempo de início da profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) no trauma cranioencefálico (TCE) é controverso, dado o risco de progressão da hemorragia intracerebral associada. Muitas instituições no entanto, utilizam diferentes algoritmos muitas vezes baseados em fraca evidência e consideram o TCE como um estado clínico binário - quer com a presença ou ausência de hemorragia intracerebral. Esta pode ser uma aproximação errônea já que o risco de progressão pode ser diferente com base no volume da hemorragia no primeiro episódio. Supõe-se que, seguindo um protocolo de base hospitalar que estratifica os pacientes em baixo risco, médio risco ou elevado risco para progressão da hemorragia, os médicos assistentes podem ser capazes de iniciar a profilaxia em períodos mais precoces e mais adequados, com progressão limitada do sangramento. É importante notar que este foi um estudo piloto randomizado, controlado, a fim de gerar estimativas pontuais da taxa de agravamento dos padrões de hemorragia intracraniana, após o início da enoxaparina ou placebo, no braço de baixo risco de um protocolo de base hospitalar, o "Protocolo Parkland". O objetivo foi o de ser capaz de poder de dar força de pesquisa para um ensaio randomizado controlado subsequente, o DEEP II, a fim de avaliar a segurança e eficácia do "Protocolo Parkland"

Pergunta

Será que o início precoce da profilaxia de TEV em Traumas Cranianos leves e estáveis levam ao agravamento radiográfico do TCE, complicações extra cranianas ou uma mudança no padrão do TEV?

Principais achados desse estudo

Não houve diferença significativa na progressão radiológica do sangramento com a administração de profilaxia precoce no grupo de baixo risco. Também não houve risco de progressão clínica do TCE. Não houve ocorrência de complicações hemorrágicas extra-cranianas. Houve uma TVP sintomática diagnosticada no braço do placebo. Tendo em vista que este é um estudo piloto, a randomização de pacientes com TCE com base em um algoritmo teórico de base hospitalar é possível, e fornece o estimativas da taxa de agravamento da hemorragia intracraniana.

Pontos fortes

- Estudo piloto, multicêntrico, randomizado, duplo cego, com análise de intenção-de-tratar

- Resultados binários clínicos e radiológicos de forma a auxiliar os médicos no manejo clínico de pacientes

- Neuro-radiologistas foram “cegos” para os braços de tratamento
- Julgamento foi realizado para interpretações conflitantes
- Análise de não inferioridade realizada com base na margem de não inferioridade - M (5%)
- O método de análise ‘estatística AC1 Gwet’ foi usado, não Kappa, para confiabilidade inter-observador
- Tempo de acompanhamento prolongado foi proposto para acompanhar o desenvolvimento dos desfechos secundários

Limitações

- Sendo este um estudo piloto randomizado, conclusões clínicas não podem ser determinadas, uma vez que é um estudo de fraca potência para esta finalidade
- Apenas dois centros estavam envolvidos com um protocolo de base hospitalar, que não pode ser validado para aplicação em outros centros.
- Escala de Coma de Glasgow não foi mensurada na admissão, o que pode ser preditivo de risco de progressão.
- A taxa de progressão da HIC em TCE de baixo risco mostrou-se pequena no grupo placebo.
- Esta afirmação parece ser maior na literatura - por exemplo Narayan *et al.*⁷ e Allard *et al.*⁸ encontraram uma progressão de 50% do volume de contusão em 24 horas, em comparação com o valor basal da Tomografia Computadorizada de Crânio.
- O significado de progressão radiológica na ausência de progressão clínica não fora especificado.
- Estariam os cirurgiões e clínicos confortáveis com um desenho de estudo onde as TC’s são realizadas conforme a necessidade e ditadas pelas mudanças nos sinais clínicos?
- Não está claro por que os “outros” pacientes foram excluídos inicialmente, ou por que a taxa de intubação em campo foi muito maior no grupo placebo - foram esses pacientes diferente de alguma forma?
- Outras diferenças entre os grupos incluem uma taxa que era mais do que o dobro para as TC’s de crânio que foram realizadas em pacientes no grupo da enoxaparina em comparação com placebo
- Triagem para TVP deveria ter sido incluída em ambos grupos de TVP: sintomáticos e assintomáticos. A

verdadeira taxa de TVP pode ter sido subestimado, testando apenas os pacientes sintomáticos.

No geral, o piloto demonstrou RCT estimativas pontuais de taxas de agravamento da hemorragia intracraniana em preparação para um futuro RCT definitivo. O cuidado deve ser exercido em tirar conclusões clínicas deste piloto RCT já que era fraco para resultados clinicamente relevantes quando comparados ao placebo em enoxaparina profilaxia precoce em pacientes de baixo risco de TCE.

CONCLUSÕES

Os estudos que foram revisados pelo Clube de Revista TBE-CiTE incluem: uma revisão crítica da literatura, um estudo multicêntrico de coorte retrospectivo e ECR piloto multicêntrico (DEEP I). Cada um avaliou tanto a eficácia, segurança e tempo para iniciar a profilaxia com HBPM, em pacientes com TCE e HIC. As publicações diferem metodologicamente e em suas conclusões. A revisão da literatura evidencia a necessidade urgente de diretrizes baseadas em evidências. O estudo multicêntrico da WTA pede cautela na administração HBPM devido à progressão da HIC, apesar da análise que está sendo feita em populações de pacientes que não eram iguais. Os resultados do ECR piloto DEEP I demonstrou uma taxa de eventos de progressão de HIC, que foi semelhante entre a intervenção (HBPM) e placebo. Dois dos três estudos foram realizados no mesmo hospital propondo o mesmo protocolo hospitalar.

Recomendações

Ambos TEV e progressão HIC em pacientes com trauma com TCE são eventos devastadores. Apesar de um estudo (ECR piloto) sugerindo que é seguro para iniciar HBPM precoce em pacientes com TCE e HIC que são considerados de baixo risco para a progressão de hemorragia, o grupo decidiu que nenhuma recomendação poderia ser feita neste momento sobre a segurança, eficácia e tempo para iniciar a profilaxia farmacológica nestes pacientes. A melhor evidência é urgentemente necessária sobre este tema.

A B S T R A C T

Traumatic brain injury (TBI) with associated intracranial hemorrhage (ICH) occurs frequently in trauma. Trauma patients are also at high risk of developing venous thromboembolic (VTE) complications. Low Molecular Weight Heparin (LMWH) is used in trauma patients as prophylaxis to reduce the risk of VTE events. It remains unclear, however, if LMWH is safe to use in trauma patients with ICH for fear of hematoma progression. The “Evidence-based telemedicine: trauma & acute care surgery (EBT-TACS)” Journal Club performed a critical appraisal of 3 recent and most relevant studies on timing to initiate, safety and use of LMWH in trauma patients with ICH. Specifically, we appraised a i) critical literature review on the topic, ii) a multicenter, retrospective cohort study assessing the safety of LMWH in trauma patients with ICH and iii) a randomized, pilot study assessing the feasibility and event rates of ICH progression, laying the groundwork for future randomized controlled trials (RCT) on the topic. Some results are conflicting, with the highest level of evidence being the pilot RCT demonstrating the safety for early use of LMWH in TBI with ICH. Much of this research, however, was generated by a single center and consequently lacks external validity. Furthermore, clinical recommendations cannot be generated based on pilot studies. Evidence-based guidelines and recommendations could not be made at this time, until the completion of further studies on this challenging topic.

Key words: Wounds and injuries. Craniocerebral trauma. Intracranial hemorrhages. Venous, thromboembolism. Heparin, low-molecular-weight.

REFERÊNCIAS

1. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World J Surg.* 2007;31(1):98-104.
2. Depew AJ, Hu CK, Nguyen AC, Driessen N. Thromboembolic prophylaxis in blunt traumatic intracranial hemorrhage: a retrospective review. *Am Surg.* 2008;74(10):906-11.
3. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2011;68(3):571-81.
4. Phelan HA. Pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis after traumatic brain injury: a critical literature review. *J Neurotrauma.* 2012;29(10):1821-8.
5. Kwiatt ME, Patel MS, Ross SE, Lachant MT, MacNew HG, Ochsner MG, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(3):625-8.
6. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury: The Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I) study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):1432-9.
7. Narayan RK, Maas AI, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF; Traumatic Intracerebral Hemorrhage Study Group. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma.* 2008;25(6):629-39.
8. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, Baker AJ, Shek PN, Tien H, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2009;67(5):959-67.

DECLARAÇÃO

As opiniões e declarações contidas neste documento representam os pontos de vista pessoais dos participantes do Clube de Revista Telemedicina Baseada em Evidências – Cirurgia do Trauma e Emergência (TBE-CITE) e não devem ser interpretadas como refletindo os pontos de vista das instituições que representam.

Recebido em 15/11/2012

Aceito para publicação em 30/11/2012

Como citar este artigo:

Zakrison TL, Pereira BM, Marttos Jr AC, Fraga GP, Nascimento Jr B, Rizoli S. Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com lesão cerebral traumática. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Correspondência:

Tanya L. Zakrison
Division of Trauma & Surgical Critical Care
Miller School of Medicine, University of Miami
1800 NW 10th Ave T247
Miami, FL 33136
E-mail: tzakrison@med.miami.edu