

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

ALEXANDRE CORRÊA BORGHESAN

**AVALIAÇÃO DA TROMBOFLEBITE JUGULAR EXPERIMENTAL EM
EQÜINOS TRATADOS COM HEPARINA**

BOTUCATU – SP

2010

ALEXANDRE CORRÊA BORGHESAN

**AVALIAÇÃO DA TROMBOFLEBITE JUGULAR EXPERIMENTAL EM
EQÜINOS TRATADOS COM HEPARINA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, na área de Cirurgia Veterinária

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni**

BOTUCATU - SP

2010

Agradecimentos

Aos meus pais Cido e Sônia, sem os quais eu nunca chegaria até aqui, por estarem sempre ao meu lado, acreditando em meus sonhos e apoiando minhas decisões.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni, pela oportunidade de realização desse trabalho sob sua orientação, pelos inúmeros conselhos e ensinamentos e acima de tudo por sua paciência.

A todo corpo docente do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia da UNESP de Botucatu, pela cordialidade e ensinamentos.

A Prof. Dra. Regina Kiomi Takahira e a residente Lia Gonçalves Rezende pelo apoio laboratorial.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Vulcano e a residente Danuta Doiche pelo auxílio na execução dos exames radiográficos.

À amiga Roberta Galvano Barbosa pelo imprescindível auxílio na prática experimental deste trabalho, atuando sempre como uma irmã mais velha.

À Luciana Santini Iamaguti, por ter sido meu ponto de apoio nos momentos difíceis e por ter torcido e vibrado com cada vitória minha como se fosse sua, demonstrando imenso amor e entrega.

A todos os amigos, que de alguma forma contribuíram para a realização deste mestrado.

Aos funcionários do Setor de Pós-Graduação por todos os serviços prestados.

A CAPES pela bolsa de estudos e a FUNDUNESP pelo financiamento da pesquisa.

RESUMO

A tromboflebite jugular é uma das principais doenças vasculares em eqüinos, podendo levar a edema de cabeça, diminuição do desempenho atlético e até causar o óbito. A heparina é um dos medicamentos utilizados para o tratamento dessa enfermidade com o objetivo de minimizar a evolução do trombo. O objetivo desse experimento foi avaliar, por exames clínicos, laboratoriais, ultra-sonográficos e venográficos as alterações provocadas pela administração de heparina no tratamento da tromboflebite experimental em eqüinos. Dez eqüinos foram submetidos à indução de tromboflebite jugular unilateral. Os animais foram divididos em grupo controle e grupo tratado, composto por cinco animais que receberam durante 10 dias a administração de heparina. Previamente à indução da tromboflebite e diariamente após o estabelecimento da mesma foram realizados exames clínicos e ultra-sonográficos até o 18º dia. Os exames laboratoriais tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP) e contagem total de plaquetas foram determinados no dia anterior à indução da tromboflebite, durante o período de indução e mensurados diariamente, até o 12º dia pós-indução. Hemogramas foram realizados no período pré-indução, imediatamente após a cirurgia para a indução do trombo e no 3º, 7º e 10º dia após a tromboflebite induzida. Medidas diárias do comprimento dos trombos foram submetidas à comparação estatística pelo método de análise de variância. Venografias foram realizadas nos momentos pré-indução, imediatamente à indução, após a indução e a cada seis dias até o 18º dia. No grupo controle, os trombos cresceram até o 9º dia pós-indução, quando foi possível observar diminuição do comprimento dos trombos e aumento de fluxo lateral. No grupo tratado com heparina observou-se a interrupção no crescimento do trombo após o início da administração do fármaco e diminuição no comprimento dos trombos juntamente com o aparecimento de fluxo pelas laterais da porção mais cranial dos trombos a partir do 6º dia pós-indução. No entanto, após a interrupção do tratamento com heparina observou-se rápido crescimento diário dos trombos e diminuição do fluxo pelas laterais. Ao 18º dia pós-indução, todos os animais apresentavam trombos com aspecto hiperecótico e heterogêneo e intenso fluxo pelas laterais. Exames venográficos em ambos os grupos constataram aumento da vascularização compensatória, com visualização de vasos colaterais drenando o contraste a partir da porção cranial ao trombo. A vascularização

compensatória pareceu diminuir conforme aumentava o fluxo pelas laterais do trombo. Após a administração inicial de heparina, a determinação do TTPA dos animais pertencentes ao grupo tratado apresentou aumento significativo, que se manteve até o término na administração. Nos animais pertencentes ao grupo tratado foi possível observar diminuição nos valores de volume globular durante o tratamento com heparina, apresentando diferença estatística significativa em relação ao grupo controle. A utilização de heparina no tratamento da tromboflebite experimental induzida permitiu a limitação do crescimento do trombo. No entanto, a interrupção precoce do tratamento permitiu continuidade do crescimento do trombo.

Palavras-chave: Tromboflebite jugular; eqüinos; exames ultra-sonográficos; exames venográficos; tempo de tromboplastina parcial ativada; heparina

ABSTRACT

Jugular thrombophlebitis is a major vascular disease in horses which can lead to head edema, decreased athletic performance and even death. Heparin is used for the treatment of this disease in order to minimize the development of thrombus. The aim of this experiment was to evaluate clinical, laboratory, ultrasound and venographic changes caused by administration of heparin in the treatment of experimental thrombophlebitis in horses. Ten horses were subjected to induction of unilateral jugular thrombophlebitis. The animals were divided into control group and the treated group, composed of five animals each that received during 10 days the administration of heparin. Prior to the induction of thrombophlebitis and daily after the establishment of the same physical examinations and ultrasound were performed until the 18th day. The laboratory tests activated partial thromboplastin (APTT), prothrombin time (PT) and total count platelet were determined the day before the induction of thrombophlebitis, during the induction period and measured daily until the 12th day post-induction. Red blood cells counts were performed in the pre-induction, immediately after surgery for the induction of thrombus in the 3rd, 7th and 10th day after induced thrombophlebitis. Daily measurements of the length of the thrombi were subjected to statistical comparison with analysis of variance. Venographs were performed in the pre-induction, immediately before induction, after induction and every six days until the 18th day. In the control group, the thrombi to grow until the 9th day post-induction, when we observed a shortening of the thrombi and increased lateral flow. In the group treated with heparin there was a break in the growth of the thrombus after the start of administration of the drug and decrease in length of the thrombus with the appearance of flow down the sides of the cranial portion of the thrombus from the 6th day post-induction. However, after discontinuation of heparin was observed daily fast growth of the thrombus and decreased blood flow to the side. At the 18th day post-induction, all animals showed thrombus aspect hyperechoic and heterogeneous and intense flow to the side. Venographic examinations in both groups show an increase of compensatory vascularization, with visualization of collateral vessels draining the contrast from the cranial to the thrombus. Compensatory vascularization appeared to decrease with increase in the flow to the side of the thrombus. After the initial administration of heparin, the determination of APTT of animals belonging to the treated group showed

a significant increase, which remained until the end of the administration. In animals belonging to the treated group was observed decrease in values of cell volume during treatment with heparin, presenting a significant difference in the control group. The use of heparin in the treatment of experimentally induced thrombophlebitis limited the growth of the thrombus. However, the early interruption of treatment allowed new growth of the thrombus.

Key word: Jugular thrombophlebitis; equine; ultrasound; venographic examinations; activated partial thromboplastin time; heparin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Indução experimental da tromboflebite da veia jugular direita. A) Incisão de pele em terço médio do pescoço. B) Segmento da veia jugular dissecado e com o posicionamento das pinças De Bakey. C) Aplicação de glicose a 50% no segmento de veia jugular isolado. D) Veia jugular ingurgitada com solução de glicose a 50%, apresentando alteração de coloração após 15 minutos. E) Ponto de sutura transcutâneo aplicado distalmente à veia jugular. F) Sutura de pele e ingurgitamento da veia jugular no segmento cranial à trombose	22
Figura 2: Cronograma de execução do experimento em dias	24
Figura 3: Eqüino com edema da região massetérica do lado direito, durante o período de indução da tromboflebite (Mi).....	29
Figura 4: Eqüinos com edema da região supra-orbitária do lado direito, durante o período de indução da tromboflebite (Mi).....	29
Figura 5: Eqüino com edema da região parotídea do lado direito e distensão da veia jugular durante o período de indução da tromboflebite (Mi).....	30
Figura 6: Ingurgitamento da veia facial, durante o período de indução da tromboflebite jugular direita (Mi)	30
Figura 7: Eqüino do grupo tratado com heparina, no 18º dia pós-indução. Não é mais possível identificar o edema supra-orbitário e da região massetérica presentes no período de indução da tromboflebite	32
Figura 8: Eqüino do grupo tratado com heparina, 18º dia pós-indução. Não é mais possível identificar o edema da região parotídea e observa-se redução no ingurgitamento da veia jugular	32
Figura 9: Imagem ultra-sonográfica de veia jugular hígida em corte longitudinal, ingurgitada por garroteamento na entrada do tórax (Mp)	34
Figura 10: Imagem ultra-sonográfica de veia jugular hígida em corte transversal, ingurgitada por garroteamento na entrada do tórax (Mp)	34
Figura 11: Trombo com aspecto menos ecogênico em relação ao sangue, obstruindo totalmente a jugular no 3º dia da indução (Mi3)	35
Figura 12: Região da estenose após a retirada do fio de seda (Mi3), obstruída pela presença do trombo e sem apresentar fluxo sangüíneo aparente	35

Figura 13: Trombo (corte longitudinal) de animal pertencente ao grupo controle, no 17° dia pós-indução (M17), com aspecto hiperecótico e heterogêneo, com presença de áreas anecóicas e fluxo intenso pelas laterais (seta)	36
Figura 14: Trombo (corte transversal) de animal pertencente ao grupo controle, no 17° dia pós-indução (M17), com aspecto hiperecótico e heterogêneo, com presença de áreas anecóicas e fluxo intenso pelas laterais (seta)	36
Figura 15: Gráfico apresentando o padrão de crescimento dos trombos do GC e GH através da média diária de comprimento dos trombos em cm	37
Figura 16: Trombo (corte longitudinal) de animal pertencente ao grupo tratado com heparina, no 6° dia pós-indução, com a presença de fluxo pelas laterais da porção cranial do trombo	39
Figura 17: Trombo (corte transversal) de animal pertencente ao grupo tratado com heparina, no 6° dia pós-indução, com a presença de fluxo pelas laterais da porção cranial do trombo	39
Figura 18: Exame venográfico pré-indução fluxo linear contínuo na veia jugular íntegra	41
Figura 19: Exame venográfico após a cirurgia de indução da tromboflebite. Destaca-se o acúmulo de contraste e distensão da veia devido à estenose	41
Figura 20: Exame venográfico em animal do grupo controle ao 6° dia pós-indução. Destaca-se grande número de vasos colaterais drenando o contraste a partir da porção cranial ao trombo	42
Figura 21: Exame venográfico de animal do grupo tratado com heparina, ao 6° dia pós-indução. Destaca-se menor número de vasos colaterais e drenagem de contraste pelas laterais do trombo	42
Figura 22: Gráfico comparando as médias dos valores de TTPA entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12	45
Figura 23: Gráfico comparando as médias dos valores de volume globular entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12	47

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Comprimento dos trombos (cm) em cada momento de avaliação	38
Tabela 1: Análise estatística comparando as médias dos valores de TTPA entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12	44
Quadro 2: Valores de TTPA, em segundos, obtidos nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° e 12° dia pós-indução	45
Quadro 3: Valores de TP, em segundos, obtidos nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° e 12° dia pós-indução	46
Tabela 2: Análise estatística comparando as médias dos valores de volume globular entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12	47
Quadro 4: Valores de volume globular obtidos nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° e 12° dia pós-indução	48
Quadro 5: Contagens de eritrócitos obtidas nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° dia pós-indução	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ATIII = Antitrombina III

cm = centímetro

GC = grupo controle

GH = grupo tratado com heparina

Kg = quilograma

M = momento pós-indução da tromboflebite

mg = miligrama

MHz = megahertz

Mi = momento indução da tromboflebite

ml = mililitro

Mp = momento pré-indução

TP = Tempo de protrombina

TTPA = Tempo de tromboplastina parcial ativada

UI = unidades internacionais

UNESP = Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE QUADROS E TABELAS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	13
2 OBJETIVOS	19
3 MATERIAL E MÉTODO	20
3.1 Animais e ambiente de experimentação	20
3.2 Indução experimental da tromboflebite	20
3.3 Constituição dos grupos	23
3.4 Momentos de Avaliação	23
3.5 Exames clínicos	24
3.6 Exames ultra-sonográficos	25
3.7 Exames venográficos	25
3.8 Exames laboratoriais – Determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), hemograma e contagem total de plaquetas ...	26
4 RESULTADOS	28
4.1 Exames físicos gerais	28
4.2 Exames físicos regionais	26
4.3 Exames ultra-sonográficos	33
4.4 Exames venográficos	40
4.5 Exames laboratoriais	44
4.5.1 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP)	44
4.5.2 Hemograma e contagem total de plaquetas	46
5 DISCUSSÃO	49
5.1 Exames físicos gerais	49
5.2 Exames físicos regionais	49
5.3 Exames ultra-sonográficos	50
5.4 Exames venográficos	52
5.5 Exames laboratoriais	53

5.5.1 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP)	53
5.5.2 Hemograma e contagem total de plaquetas	55
6 CONCLUSÃO	57
7 REFERÊNCIAS	58

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Doenças vasculares têm grande importância na medicina humana devido a sua alta incidência e taxa de mortalidade. No homem elas representam uma desordem degenerativa generalizada que afeta o sistema arterial e venoso (MAFFEI & ROLLO, 2002).

Na espécie eqüina as principais doenças vasculares acometem veias jugulares, circulação podal e mesentérica, sendo que todas essas situações incorrem em riscos para o paciente (DIVERS, 2003). Tromboflebite é definida como obstrução completa ou parcial do fluxo sangüíneo, secundária à formação de trombos, acompanhada de inflamação da parede do vaso. Estase sangüínea, injúria da parede venosa e estados de hipercoagulabilidade sangüínea, conhecidos como Tríade de Virchow, são os principais fatores que influenciam no aparecimento do processo (GARDNER & DONAWICK, 1992; EDENS, 1999; DORNBUSCH et al., 2000). A tromboflebite jugular consiste em uma das doenças vasculares mais freqüentes em eqüinos. Geralmente é iatrogênica, associada a injeções intravenosas, injeções perivasculares acidentais, à cateterização, ao trauma do endotélio vascular e à infecção bacteriana no local da punção venosa (ROULEAU et al., 2003; THOMASSIAN, 2005). A possibilidade de ocorrência da trombose se torna ainda maior se estas ações estiverem associadas à predisposição do paciente ao processo, principalmente nos casos de endotoxemia e enteropatias (MORRIS, 1989; TRAUB-DARGATZ & DARGATZ, 1994; WARMEDAM, 1998).

As veias jugulares externas nos eqüinos constituem os principais vasos de drenagem venosa da região cefálica. Nessa espécie, as veias jugulares internas possuem tamanho reduzido ou são inexistentes. As jugulares externas originam-se junto ao ângulo da mandíbula pela união das veias linguofacial e maxilar. Estão dispostas em ambos os lados da região cervical ocupando o sulco entre o músculo braquiocefálico dorsalmente e o músculo esternocéfálico ventralmente. Por possuírem fácil acesso, são a primeira escolha para coleta sangüínea e injeções intravenosas (DYCE et al., 1990).

Em Medicina Veterinária, diante do grande número de venopunções realizadas, a incidência de tromboflebite pode ser considerada relativamente baixa. No entanto, considerando somente a espécie eqüina, complicações que

acompanham a tromboflebite das veias jugulares, seja ela séptica ou não séptica, podem levar o animal à morte (EDENS, 1999).

Os sinais clínicos da tromboflebite das veias jugulares em eqüinos costumam ser apenas locais, percebendo-se, à palpação, o ingurgitamento do segmento venoso acometido, com dor e aumento de temperatura local. O edema é geralmente superficial, acometendo tecido subcutâneo e pele (McGUIRK et al., 1993; TRAUB-DARGATZ & DARGATZ, 1994; WARMEDAN, 1998; DORNBUSCH, 2005).

A formação do trombo pode resultar em oclusão completa da veia. Nestes casos o fluxo sangüíneo poderá ser restaurado pela circulação colateral ou pela recanalização do vaso. Em eqüinos em que a desobstrução da veia não ocorre ou áreas de fibrose restringem o fluxo sangüíneo a circulação colateral, composta por vasos de calibre menor, passa a receber fluxo maior e se torna mais desenvolvida (EDENS, 1999). Mesmo estando mais desenvolvida, a circulação colateral pode ser insuficiente, não possuindo a mesma capacidade de drenagem realizada anteriormente pela veia jugular saudável. Nessas circunstâncias, o desempenho atlético do animal diminui (RIJKENHUIZEN & VAN SWIETEN, 1998).

Nos casos de tromboflebite bilateral das veias jugulares, há diminuição da drenagem venosa da região cefálica provocando edema de face, da língua, da faringe, da laringe e da região parotídea, causando dificuldade respiratória. Ocorre ainda, aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano tendo como conseqüências letargia generalizada e convulsões. Finalmente, estas manifestações clínicas, somadas à dispnéia e asfixia, podem levar o animal à morte (DUKE et al., 1997; RIJKENHUIZEN & VAN SWIETEN, 1998; DORNBUSCH et al., 2000; YOUNG, 2004; DORNBUSCH, 2005).

Embolia pulmonar fatal é rara em eqüinos. Seqüelas mais comumente relatadas consistem na formação de abscessos pulmonares e pneumonia, associadas à migração de êmbolos freqüentemente sépticos (ETTLINGER et al., 1992; EDENS, 1999; DANETZ et al., 2003).

O diagnóstico de tromboflebite por ultra-som é descrito por diversos autores como método seguro e não invasivo, sendo assim amplamente recomendado (GARDNER & DONAWICK, 1992; EDENS, 1999, ROLLO, 2002; BOUNAMEAUX & PERRIER, 2006). A confirmação da tromboflebite pode ser realizada com o exame ultra-sonográfico, permitindo a diferenciação mais precisa

das estruturas envolvidas e a avaliação da extensão da lesão no leito vascular e do comprometimento do fluxo sanguíneo (DORNBUSCH et al., 2000). No entanto, esse método possui a desvantagem de ser dependente da habilidade do examinador para que sejam alcançados bons resultados, sendo necessário um treinamento mais prolongado (ROLLO, 2002).

O exame ultra-sonográfico da veia jugular nos equinos deve ser realizado com transdutores de 7,5 MHz ou de frequência maior. A observação plena da veia deve ser acompanhada pelo ingurgitamento desta com a pressão digital sobre a veia, caudalmente ao segmento a ser examinado, evitando-se assim o colapamento do vaso devido à pressão exercida pelo transdutor durante o exame. Ocasionalmente o trombo pode apresentar-se anecóico, de difícil distinção do sangue (REEF, 1998). Durante o exame ultra-sonográfico, o trombo deve ser diferenciado do sangue pelo teste de compressão do transdutor sobre a veia. O trombo mostrará irreduzibilidade ao ser pressionado pelo transdutor, enquanto o sangue, quando pressionado distribui-se e permite o colapamento do vaso.

A venografia é um procedimento técnico que permite a visualização radiológica do sistema venoso pela injeção de contraste iodado e, portanto também pode ser utilizado para o diagnóstico de tromboflebite (ROLLO, 2002). Além disso, as venografias permitem a visualização e quantificação da rede vascular compensatória normalmente presente em casos de tromboflebite (HUSSNI et al., 2006). Apesar de a técnica venográfica ter se tornado mais refinada, mais segura e menos dolorosa com a utilização de modernos agentes de contraste de baixa osmolaridade, ela se mantém como um procedimento invasivo, pois requer a punção de uma veia para a injeção do contraste (ROLLO, 2002; BOUNAMEAUX & PERRIER, 2006).

Atualmente, a terapêutica utilizada nas tromboflebitides deve ter como objetivo diminuir a inflamação da parede do vaso, prevenir a propagação do trombo e a embolia pulmonar, restaurar a perviedade do lúmen vascular, prevenir a recorrência e ter custo acessível (VOUYOUKA & SILVER, 1999; TURPIE et al., 2002; YOUNG, 2004).

A partir do momento em que o diagnóstico de trombose é confirmado, o tratamento utilizando um agente que produza rapidamente efeito antitrombótico deve ser imediatamente iniciado para prevenir a propagação do trombo, a menos que existam contra-indicações para a terapia anticoagulante, como nos animais com

sangramento ativo ou trombocitopenia grave (PRANDONI, 2001; MAFFEI et al., 2002; MARKS, 2006). O tratamento anticoagulante imediato é essencial para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com tromboembolismo venoso. Essa rápida anticoagulação pode ser alcançada com administração de anticoagulantes parenterais como a heparina (KALODIKI & NICOLAIDES, 2002; COMP, 2003; BECATTINI et al., 2006).

A heparina representa um dos mais antigos anticoagulantes conhecidos, tendo sido descrita por McLean em 1916 (SALZMAN et al., 1994). Consiste num proteoglicano ácido sulfatado (mucopolissacárideo) com peso molecular variável de 4000 a 40000 dáltons. Essa heterogenicidade ocorre naturalmente na biossíntese e não é resultante do seu processo de extração (GUERRA & ROSENFELD, 2002). A heparina é extraída de víceras de suínos e bovinos, principalmente intestinos e pulmões, e precipitada na forma de sal sódico ou cálcico para uso terapêutico.

Pequena fração da molécula de heparina é responsável por seu efeito anticoagulante principal. Um sítio ativo de sua molécula contém uma unidade de glicosamina com uma seqüência específica de pentassacarídeos que se liga a antitrombina III (AT III) (TOLLEFSEN & ZHANG, 2006). A AT III é um inibidor lento da trombina e outras serino-proteases, incluindo calicreína, plasmina e fatores de coagulação (IXa, Xa, XIa e XIIa). A heparina catalisa a reação de inibição realizada pela AT III, acelerando o processo. A trombina (fator II ativado) e o fator X ativado são as enzimas da coagulação mais sensíveis à inativação pelo complexo formado pela heparina e a AT III (MOORE & HINCHCLIFF, 1994), sendo que outros mecanismos secundários para a expressão do efeito anticoagulante da heparina têm sido descritos (MAFFEI et al., 1977; ROLLO, 1981; MOORE & HINCHCLIFF, 1994; GORI et al., 1999; TOLLEFSEN & ZHANG, 2006).

A administração de heparina comumente produz uma redução leve e imediata no número plaquetas circulantes, que é resultado do aumento na agregação plaquetária. Este fenômeno, chamado de “trombocitopenia não imune associada à heparina”, provavelmente resulta da interação direta entre heparina e plaquetas. A heparina pode também, na presença de antitrombina, bloquear a ativação de plaquetas induzida pela trombina. Além disso, ela impede a ligação do fator de von Willebrand a plaquetas, reduzindo adesão das mesmas ao subendotélio dos vasos lesados (SABA et al., 1984; TOLLEFSEN & ZHANG, 2006).

As vias para administração de heparina são a intravenosa (contínua ou intermitente) e a subcutânea. A administração intramuscular está associada com complicações hemorrágicas locais e por isso essa via é inaceitável (SALZMAN et al., 2004). Quando a via subcutânea é eleita, a dose inicial deve ser alta o suficiente para superar a baixa biodisponibilidade associada com essa via de administração (HULL et al., 1992). O efeito máximo da injeção subcutânea ocorre, aproximadamente, 3 horas após sua administração e permanece por 12 horas ou mais, sendo sua meia-vida dose dependente (SWART et al., 1982).

Hirsh et al. (1976) demonstraram que grandes variações individuais podem ocorrer em resposta às mesmas doses de heparina. A farmacocinética da heparina não é completamente compreendida. Sua inativação através de fagócitos mononucleares, células endoteliais vasculares e proteínas plasmáticas é um mecanismo saturável. Os fagócitos mononucleares despolimerizam a heparina, eliminando seu efeito anticoagulante. As células endoteliais vasculares contribuem para eliminação da heparina por dois mecanismos. No primeiro, a heparina liga-se a membrana de células epiteliais e é internalizada e despolimerizada no citoplasma. No segundo mecanismo, a ligação de heparina com células endoteliais resulta na liberação do fator plaquetário-4, que neutraliza a heparina sérica. Proteínas plasmáticas como vitronectina e glicoproteínas ricas em histidina também neutralizam a heparina (MOORE & HINCHCLIFF, 1994). A heparina é também metabolizada por enzimas hepáticas chamadas heparinases, sendo parcialmente eliminada na forma íntegra através do sistema renal (GUERRA & ROSENFELD, 2002).

A relação dose-resposta da heparina não é linear; a intensidade e a duração do efeito anticoagulante aumentam desproporcionalmente ao aumento na dose do fármaco. Saturação de mecanismos, como a ligação com células endoteliais vasculares e proteínas plasmáticas, ocorre com administração inicial de heparina. Uma vez que esses mecanismos estejam saturados, subseqüentes administrações do fármaco resultam em quantidade maior de heparina livre no plasma para exercer seu efeito anticoagulante (MOORE & HINCHCLIFF, 1994).

Concentrações séricas de heparina de 0,05 a 0,2 UI/ml são suficientes para suprimir a amplificação da cascata de coagulação e prevenir a trombose. No entanto, não existe um método químico satisfatório para determinar sua concentração no plasma. A investigação da farmacocinética depende da

mensuração de sua atividade biológica (HIRSH, 1991). Para essa mensuração, a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) consiste num método efetivo. Uma correlação alta ($r = 0.79$) é identificada entre o TTPA e a concentração plasmática de heparina em cavalos (MONREAL et al., 1995). Para o tratamento de distúrbios coagulatórios, a concentração de heparina deve permanecer entre 0,2 a 0,4 UI/ml, que corresponde a um aumento de 1,5 a 2,5 vezes no TTPA normal de um paciente (BOUNAMEAUX et al., 1980). Em cavalos, o TTPA não é alterado por concentrações plasmáticas de heparina menores do que 0,2 UI/ml (GERHARDS, 1991).

Devido ao acúmulo de heparina no plasma provocado pela saturação dos mecanismos responsáveis por sua eliminação, o tratamento proposto para manutenção dos níveis plasmáticos entre 0,2 a 0,4 UI/ml de sangue, pode ser iniciado com uma dose de 150 UI/kg, pela via subcutânea. Após 12 horas dessa aplicação inicial, a dose deve ser reduzida para 125 UI/kg, com administrações realizadas em intervalos de 12 horas, em um total de seis aplicações (3 dias). A dose deve ainda ser diminuída para 100 UI/kg após a sétima aplicação, sendo essa dose mantida até o final do tratamento (MOORE e HINCHCLIFF, 1994). Quando for necessário utilizar uma terapia por períodos maiores do que sete dias, recomenda-se o monitoramento do paciente através da mensuração do TTPA. Se os valores de TTPA ultrapassarem 2,5 vezes o valor normal, o tratamento deve ser interrompido (TRAN & GINSBERG, 2006).

A administração de heparina é rotineiramente empregada no tratamento de tromboflebite jugular em eqüinos. No entanto, para o tratamento de tromboflebite jugular, assim como em outras enfermidades, a heparina geralmente está associada a outros medicamentos de aplicação tópica ou sistêmica, considerando-se os analgésicos, antiinflamatórios, reológicos, vasodilatadores, antiagregantes plaquetários e antibióticos. Todos esses fármacos podem atuar sinergicamente com a heparina não permitindo que a sua ação seja fidedignamente avaliada nesta terapia. Nenhum modelo experimental na espécie eqüina demonstrou a eficácia do tratamento utilizando somente a heparina, observando se a sua utilização isolada é eficiente na inibição do crescimento e facilitação na regressão do trombo.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo avaliar por exames clínicos, laboratoriais, ultra-sonográficos e venográficos os efeitos da heparina sobre a tromboflebite jugular experimentalmente induzida em eqüinos.

3. MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi feito de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, e aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, sob o número de protocolo 141/2007-CEEA.

3.1 Animais e ambiente de experimentação

Foram utilizados 10 animais da espécie eqüina, sadios, adultos, sem raça definida e de ambos os sexos.

Os animais foram mantidos nas instalações do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica da UNESP de Botucatu, permanecendo encocheirados até o 18º dia após a indução da tromboflebite e soltos em piquetes após o término do período de avaliação. Durante o período do experimento foram alimentados com feno de coast-cross (servidos no fenil) e receberam água *ad libitum* e ração comercial (1% do peso vivo).

3.2 Indução experimental da tromboflebite

Todos os animais foram submetidos ao procedimento de indução experimental de tromboflebite unilateral, semelhante ao descrito por Dornbusch (2005) (Figura 1).

Os animais foram tranqüilizados com xilazina¹ a 10% (1mg/kg) por via intravenosa, administrada na veia jugular esquerda. No terço médio do pescoço, na região da veia jugular direita, após tricotomia e anti-sepsia do local com álcool iodado, foi realizada anestesia local com cloridrato de lidocaína a 2% com vasoconstritor². Neste local foi realizada incisão de pele de aproximadamente 10cm, dissecação e exposição da veia jugular. Sobre a veia foram aplicadas duas pinças vasculares do tipo De Bakey com uma distância de 5cm entre elas. Caudalmente as pinças, foi aplicado um ponto de sutura através da pele, circundando a veia jugular e permitindo a estenose desta. Este ponto de sutura foi realizado com fio de seda trançada³ número 2, permanecendo seu nó exposto sobre a pele. Na seqüência foi

¹ Sedazine – Fort Dodge Saúde Animal S.A.

² Xylestesin 2% com vasoconstritor – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

³ Seda N° 2 trançada - JP Indústria Farmacêutica S.A.

introduzido um escalpe⁴ no segmento vascular isolado para retirada do sangue e administração de 20ml de solução de glicose a 50%, suficiente para dilatar o vaso. Após 15 minutos, as pinças foram liberadas. O subcutâneo foi suturado em padrão simples contínuo com fio de poligalactina 2-0⁵. A pele foi suturada também em padrão simples contínuo utilizando fio de náilon. O ponto de sutura transcutâneo realizado para promover a estenose da veia foi retirado após 72 horas, momento em que foi considerada induzida a tromboflebite.

No período pós-operatório, cada animal recebeu 30000 UI/kg de penicilina benzatina⁶, administrada por via intramuscular, num total de 3 aplicações com intervalos de 72 horas.

A ferida cirúrgica foi tratada diariamente com álcool iodado. A retirada dos pontos da pele foi efetuada dez dias após a cirurgia.

⁴ Scalp 21G - Abbot

⁵ Vicryl 2-0 – Johnson & Johnson Ltda.

⁶ Multibiótico reforçado – Indústria Farmacêutica Vitalfarma Ltda.

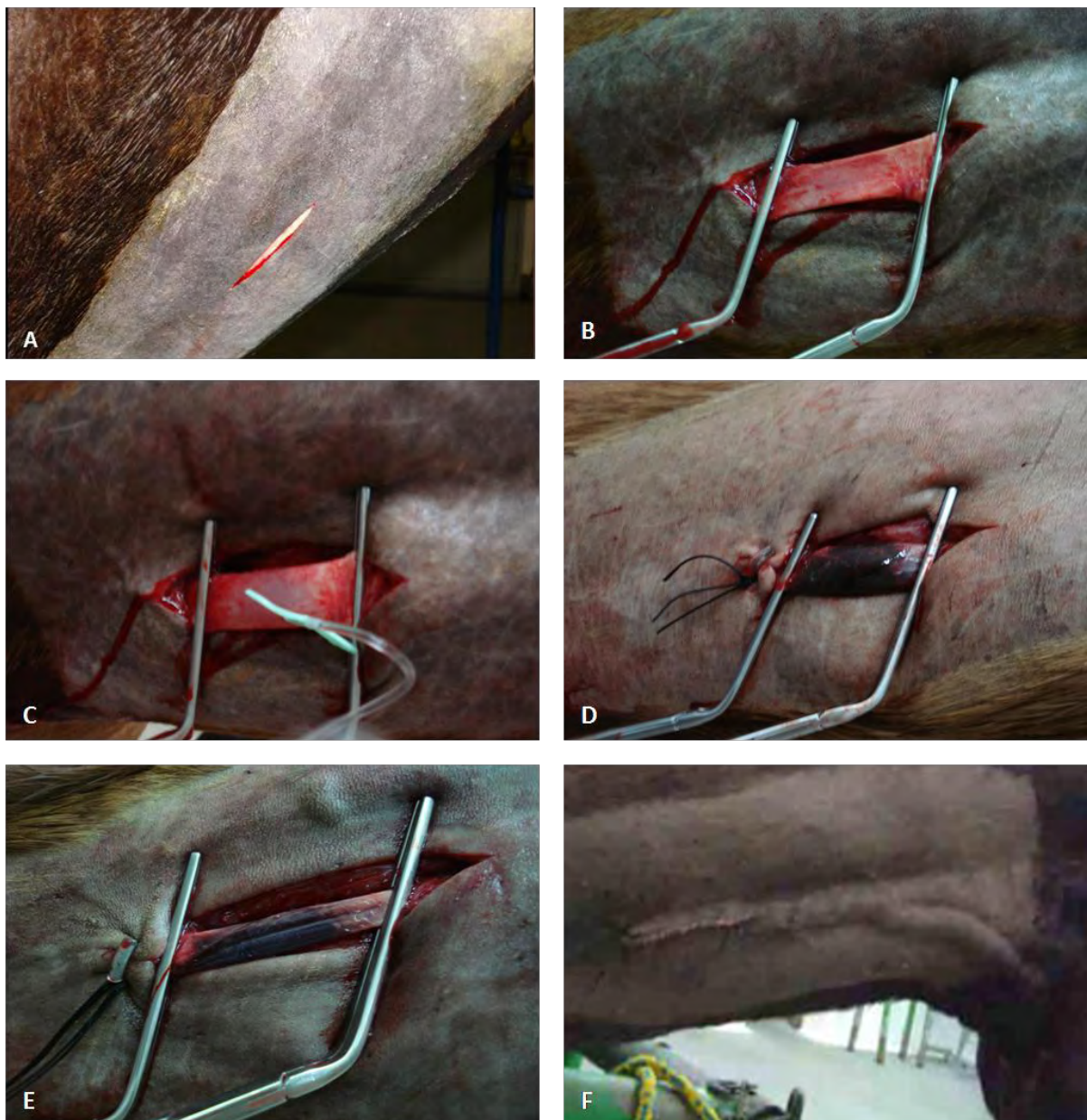


Figura 1: Indução experimental da tromboflebite da veia jugular direita. A) Incisão de pele em terço médio do pescoço. B) Segmento da veia jugular dissecado e com o posicionamento das pinças De Bakey. C) Aplicação de glicose a 50% no segmento de veia jugular isolado. D) Veia jugular ingurgitada com solução de glicose a 50%, apresentando alteração de coloração após 15 minutos. E) Ponto de sutura transcutâneo aplicado distalmente à veia jugular. F) Sutura de pele e ingurgitamento da veia jugular no segmento cranial à trombose

3.3 Constituição dos grupos

Foram constituídos dois grupos experimentais designados grupo controle (GC) e grupo tratado com heparina (GH). Cada grupo foi constituído por 5 animais que foram identificados pela sigla referente ao grupo seguida de numeração (GC1, GC2, GC3, GC4, GC5, GH1, GH2, GH3, GH4 e GH5). Os animais de ambos os grupos foram submetidos aos exames clínicos, laboratoriais, ultra-sonográficos e venográficos.

O grupo tratado com heparina sódica⁷ (GH) recebeu a administração por via subcutânea, na dose de 150 UI/kg (MOORE & HINCHCLIFF, 1994), duas vezes ao dia, durante 10 dias, sendo a primeira aplicação realizada imediatamente a contar da trombose induzida. Essa dose foi utilizada para manter elevados os níveis plasmáticos do fármaco durante todo o tratamento e dessa forma obter máxima potencialização dos seus efeitos.

3.4 Momentos de avaliação

O experimento foi dividido em três momentos de avaliação aos quais foram submetidos todos os animais (Figura 2):

- Pré-indução (Mp): realização de exames clínicos (geral, cefálico e cervical), laboratoriais (TTPA, TP, hemograma e contagem de plaquetas), ultra-sonográfico e venográfico para a confirmação da higidez dos animais e integridade das veias jugulares;

- Indução (Mi): realização do procedimento cirúrgico para a indução da tromboflebite unilateral, com a retirada do ponto de garroteamento transcutâneo após 72 horas. Durante este período foram realizados diariamente exames clínicos (geral, cefálico, cervical e local), laboratoriais (TTPA, TP e contagem de plaquetas) e ultra-sonográficos. Foi também realizado um hemograma imediatamente após a cirurgia para indução do trombo. As venografias foram realizadas ao final do procedimento cirúrgico e após a retirada do ponto transcutâneo (72 horas). Somente após a retirada do ponto transcutâneo foi considerada induzida a tromboflebite.

- Pós-indução (M1 a M18): Acompanhamento diário com realização de exames clínicos (geral, cefálico, cervical e local) e exames ultra-sonográficos (M1 a M18). As venografias foram realizadas a cada seis dias (M6, M12 e M18). Foram

⁷ Lique mine 5000 UI/ml - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

também realizados os exames laboratoriais TTPA, TP e contagem de plaquetas até o 12º dia (M1 a M12) e hemogramas no 3º (M3), 7º (M7), 10º (M10) e 12º (M12) dia. Do primeiro (M1) ao décimo dia (M10) os animais do grupo tratado (GH) receberam a administração de heparina.

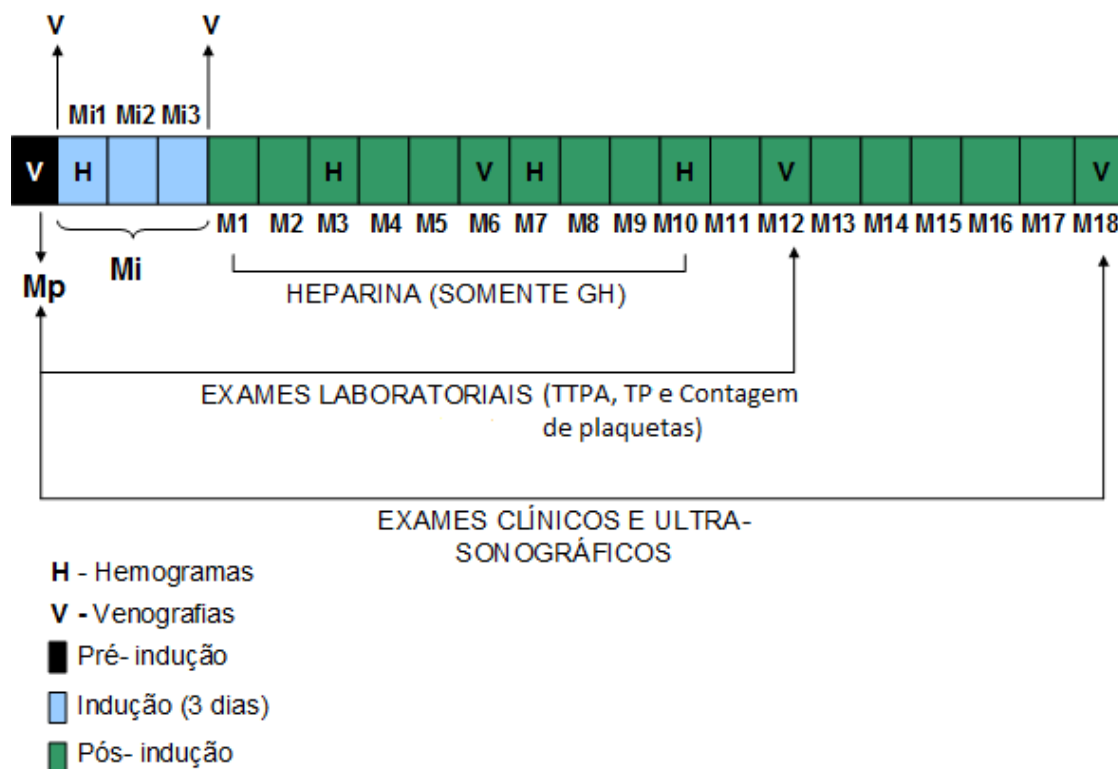


Figura 2: Cronograma de execução do experimento em dias

3.5 Exames clínicos

Os exames clínicos foram realizados diariamente a partir da fase anterior à indução da tromboflebite, durante o período de indução até o 18º dia após este procedimento (Mp a M18).

Os animais foram submetidos ao exame clínico geral com avaliação da temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória, auscultação torácica, coloração de mucosas e tempo de preenchimento capilar. Foram realizadas avaliações da região cefálica observando-se a ocorrência de edema, aumento de volume e ingurgitamento dos vasos, principalmente nas regiões masseterica, supra-orbitária, submandibular e parotídea.

As avaliações clínicas da região cervical foram realizadas através da observação de edema, aumento de volume, temperatura local, sensibilidade dolorosa ao toque e de ingurgitamento das veias jugulares na região do trombo e nas porções cranial e caudal ao trombo.

3.6 Exames ultra-sonográficos

As avaliações ultra-sonográficas⁸ da veia jugular direita foram realizadas utilizando-se uma probe linear de 7,5 MHz. Isto foi procedido diariamente, em período compreendendo antes da tromboflebite induzida, até o 18º dia após a indução, semelhante ao procedido nas avaliações clínicas (Mp a M18).

No sentido cefalo-torácico, em secções transversais e longitudinais do vaso, foram observados os aspectos presença e regularidade do fluxo sangüíneo, confirmação da hígidez vascular pré-operatória, avaliação após a tromboflebite das porções cranial, da região do trombo e caudal a este, bem como as características individuais dos diferentes segmentos, considerando os critérios presença de fluxo, presença do trombo, comprimento e características do trombo quando presente e compressibilidade venosa frente à pressão exercida pelo transdutor do ultra-som (MEISSNER, 2000).

Os valores numéricos obtidos através da mensuração do comprimento dos trombos foram submetidos à análise estatística pelo teste paramétrico para variável dependente (Two way repeated measures ANOVA), utilizando a média dos valores para cada momento.

3.7 Exames venográficos

As venografias foram realizadas com o animal em apoio quadrupedal utilizando um aparelho de raio-x portátil⁹, posicionado com projeção látero-lateral da esquerda para a direita e chasi contendo filme radiográfico¹⁰ 30x40 cm colocado sobre a veia jugular direita. A técnica radiográfica utilizada foi de 70 kilovolts e 3 miliamperes por segundo a 90 cm de distância entre o chasi e a ampola. O contraste

⁸ Aloka – SSD 900 (Processo FAPESP 99/11469-0)

⁹ FNX – 90 CTI – Electra Ltda (Processo FAPESP 04/01946-6)

¹⁰ Kodak Brasileira Com. Ind. Ltda.

angiográfico com iohexol¹¹ foi aplicado no volume de 20ml através de escalpe¹² introduzido cranialmente ao segmento da veia jugular direita com tromboflebite.

As venografias foram realizadas em todos os animais nos momentos pré-operatório (pré-indução - Mp), nas fases inicial (Mi1) e final (Mi3) da indução da tromboflebite, no 6º (M6), 12º (M12) e 18º (M18) dia após a indução da tromboflebite. Foram observados os aspectos perviedade vascular, presença ou ausência de fluxo através do segmento acometido de trombose e presença, quantidade, características e configuração de vasos colaterais.

3.8 Exames laboratoriais – Determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), hemograma e contagem total de plaquetas

Foram realizadas provas de coagulação para a determinação do TTPA e do TP. Amostras de sangue foram colhidas da veia jugular esquerda, em tubos contendo citrato de sódio a 3,2%, na proporção de uma parte do anticoagulante para nove partes de sangue (LASSEN & SWARDSON, 1995). Durante o período de tratamento com a heparina, as amostras foram coletadas sempre em mesmo horário, seis horas após a administração do fármaco. As amostras foram centrifugadas e o plasma submetido à prova de TTPA e de TP, utilizando kits coagulométricos¹³ comerciais.

Foram também realizados hemogramas e contagem total de plaquetas a partir de amostras de sangue colhidas em tubos contendo EDTA.

O TTPA, o TP e a contagem total de plaquetas foram determinados no dia anterior à indução da tromboflebite e mensurados diariamente, até o 12º dia pós-indução da tromboflebite (Mp até M12). Os hemogramas foram realizados nos momentos pré-indução (Mp), logo após a cirurgia para indução da tromboflebite (Mi1) e no 3º (M3), 7º (M7), 10º (M10) e 12º dia (M12) após a indução da tromboflebite.

Os valores numéricos de TTPA, TP, volume globular e contagem total de plaquetas foram submetidos à análise estatística pelo teste paramétrico para variável

¹¹ Omnipaque – Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda.

¹² Scalp 21G – Abbot.

¹³ aPTT Reagent with Micronized Kaolin Activator – Helena Laboratories e Thromboplastin Reagente – Helena Laboratories

Material e Método

dependente (Two way repeated measures ANOVA), utilizando a média dos valores para cada momento, ao nível de 5% de significância.

4. RESULTADOS

4.1 Exames físicos gerais

A avaliação dos animais através de exame físico geral mostrou frequência cardíaca e respiratória, temperatura corporal, tempo de preenchimento capilar e coloração das mucosas mantendo-se normais em todos os animais, de ambos os grupos, durante todo o experimento.

4.2 Exames físicos regionais

Nos exames físicos regionais realizados no momento pré-indução (Mp), constatou-se a ausência de quaisquer alterações quanto aumento de volume da região cefálica ou vascularização evidente desta região, não havendo também qualquer anormalidade no sulco jugular ou mesmo da veia jugular à palpação com ou sem a realização de garrote. A ausência destes sinais era esperada e foi critério de inclusão dos animais no experimento.

Durante o período de indução (Mi), a avaliação da região cefálica dos animais revelou ocorrência de edema nas regiões massetérica (Figura 3), supra-orbitária (Figura 4), submandibular, parotídea (Figura 5) e ingurgitamento de veia facial transversa (Figura 6) em todos os animais, de ambos os grupos. O edema foi mais intenso nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico de indução da trombose, apresentando redução gradual e permanecendo discreto até o término do período de indução.

A avaliação clínica da região cervical direita dos animais durante o período de indução constatou edema na região do procedimento cirúrgico, o qual reduziu significativamente até o final deste período (72 horas), permanecendo apenas um discreto aumento de volume no local. O aumento de volume na região de indução impedia que a veia fosse palpada neste segmento. Logo acima da linha de sutura de pele a veia jugular mostrou-se visivelmente distendida, sem a realização de garrote caudal. A palpação da veia foi caracterizada por enrijecimento vascular, com aspecto tubular, firme, sensível e que não cedia à compressão devido à presença do trombo. A sensibilidade local foi discreta e esteve presente apenas nos três primeiros dias após a cirurgia de indução da trombose.



Figura 3: Eqüino com edema da região massetérica do lado direito, durante o período de indução da tromboflebite (Mi)



Figura 4: Eqüino com edema da região supra-orbitária do lado direito, durante o período de indução da tromboflebite (Mi)



Figura 5: Eqüino com edema da região parotídea do lado direito e distensão da veia jugular durante o período de indução da tromboflebite (Mi)



Figura 6: Ingurgitamento da veia facial, durante o período de indução da tromboflebite jugular direita (Mi)

Nos animais do grupo controle, durante o período de pós-indução (M1 a M18), o edema das regiões massetérica, supra-orbitária, submandibular e parotídea, que já se apresentava reduzido ao término do período de indução, continuou a regredir, tornando-se quase imperceptível em todos os animais ao décimo terceiro dia (M13). Nos animais do grupo tratado com heparina, o edema da região cefálica também apresentou tendência a desaparecer durante o período de pós-indução. No entanto, após a interrupção na administração de heparina, que ocorreu no décimo dia pós-indução (M10), observou-se novamente a formação de discreto aumento de volume, fazendo com que as regiões massetérica, supra-orbitária, submandibular e parotídea ficassem sutilmente maiores que ao final do período da tromboflebite induzida. Esse novo aumento de volume da região cefálica também apresentou redução gradual, tornando-se quase imperceptível no décimo oitavo dia pós-indução (M18) (Figuras 7 e 8).

As avaliações clínicas da região cervical, especificamente da veia jugular e estruturas adjacentes, no período de pós-indução, mostraram que o aumento de volume na região da cirurgia reduziu gradativamente até o 5º dia deste período (M5), permanecendo leve reação cicatricial que foi se organizando até o 13º dia (M13), não sendo mais visível desde então em ambos os grupos. No grupo controle, houve tendência de crescimento dos trombos até próximo à união das veias línguo-facial e maxilar, ou acima, fazendo com que a jugular se mantivesse distendida, firme e não cedesse à compressão. Nos animais do grupo tratado com heparina observou-se durante o período de tratamento a interrupção no crescimento dos trombos, que se mantiveram palpáveis sobre a mesma área delimitada no período final da indução da trombose. Após o fim da administração da heparina, no dia 10 do período de pós-indução (M10), a avaliação clínica da região cervical demonstrou tendência ao rápido crescimento dos trombos, que passaram a ser palpados em porções mais craniais da veia jugular, também se aproximando da junção das veias línguo-facial e maxilar.



Figura 7: Eqüino do grupo tratado com heparina, no 18º dia pós-indução. Não é mais possível identificar o edema supra-orbitário e da região massetérica presentes no período de indução da tromboflebite

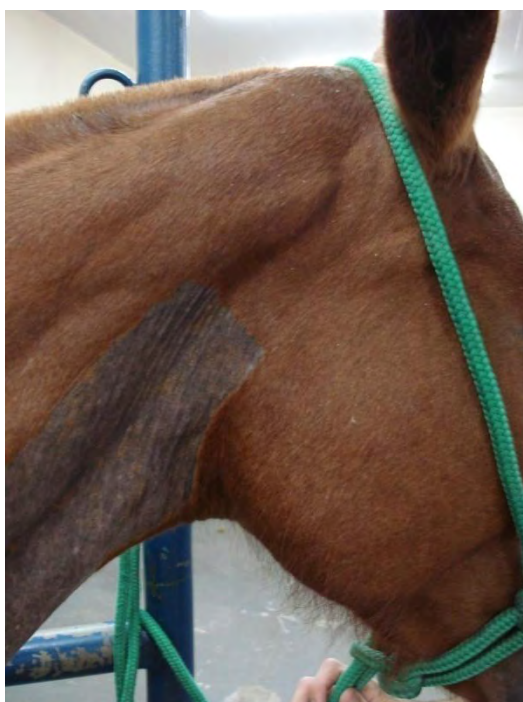


Figura 8: Eqüino do grupo tratado com heparina, 18º dia pós-indução. Não é mais possível identificar o edema da região parotídea e observa-se redução no ingurgitamento da veia jugular

4.3 Exames ultra-sonográficos

O exame ultra-sonográfico dos animais realizado no momento de pré-indução (Mp) mostrou ambas as veias jugulares sem quaisquer anormalidades, tanto em cortes longitudinais quanto em cortes transversais. Sem a realização do garrote as jugulares se apresentavam com paredes ecogênicas finas, de contorno irregular e pequena luz anecóica. Realizando-se o garrote na entrada do tórax, as veias jugulares se distendiam, adquirindo contorno circular (Figuras 9 e 10).

Os exames ultra-sonográficos realizados durante o período de indução da tromboflebite mostraram a formação de trombo com aspecto heterogêneo, de menor ecogenicidade em relação ao sangue em estase, obstruindo totalmente o lume vascular em todos os dez animais estudados (Figura 11). Em todos os animais, no primeiro dia de indução da tromboflebite (Mi1), foi verificada a distensão da região cranial da veia jugular, com turbilhonamento a partir da veia maxilar, antes da junção com a línguo-facial, e com fluxo abaixo da junção se tornando mais ecogênico, mostrando a tendência de estase sanguínea, quanto mais próximo ao trombo.

No terceiro dia de indução (Mi3), após a retirada do fio de seda que mantinha a estenose, os trombos formados dilatavam a veia jugular e não alteravam seu formato frente à compressão com o transdutor. O comprimento dos trombos variava de 15 a 44 cm. Apesar da retirada do fio de seda, a região da estenose não apresentava fluxo sanguíneo, estando completamente obstruída pela presença dos trombos (Figura 12).

Nos animais do grupo controle, os trombos cresceram contra o sentido de fluxo sanguíneo da jugular, e à medida que estes ficavam maiores as alterações de fluxo nos vasos superiores tornavam-se mais evidentes. No 8º dia pós-indução (M8), observou-se nestes animais a interrupção no crescimento do trombo e o aparecimento de áreas de fluxo pelas laterais da porção mais cranial do trombo. A partir do 9º dia pós-indução foi possível observar também leve diminuição do comprimento dos trombos juntamente com aumento da área de fluxo lateral em 2 animais (GC1, GC2). Nos demais animais do grupo controle (CG3, GC4 e GC5) houve aumento do fluxo lateral, sem diminuição no comprimento dos trombos. Ao 18º dia pós-indução, todos os animais apresentavam trombos com aspecto hiperecótico e heterogêneo com a presença de áreas anecóicas no interior do trombo e intenso fluxo pelas laterais (Figuras 13 e 14). A região de indução apresentou redução gradual do diâmetro do trombo e do vaso.

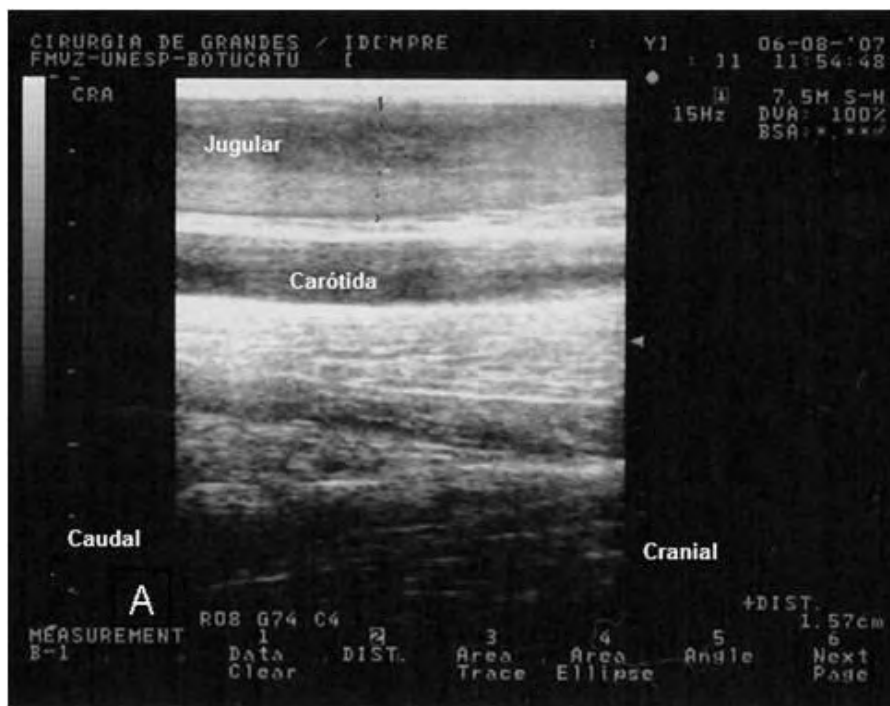


Figura 9: Imagem ultra-sonográfica de veia jugular hígida em corte longitudinal, ingurgitada por garroteamento na entrada do tórax (momento de pré-indução)

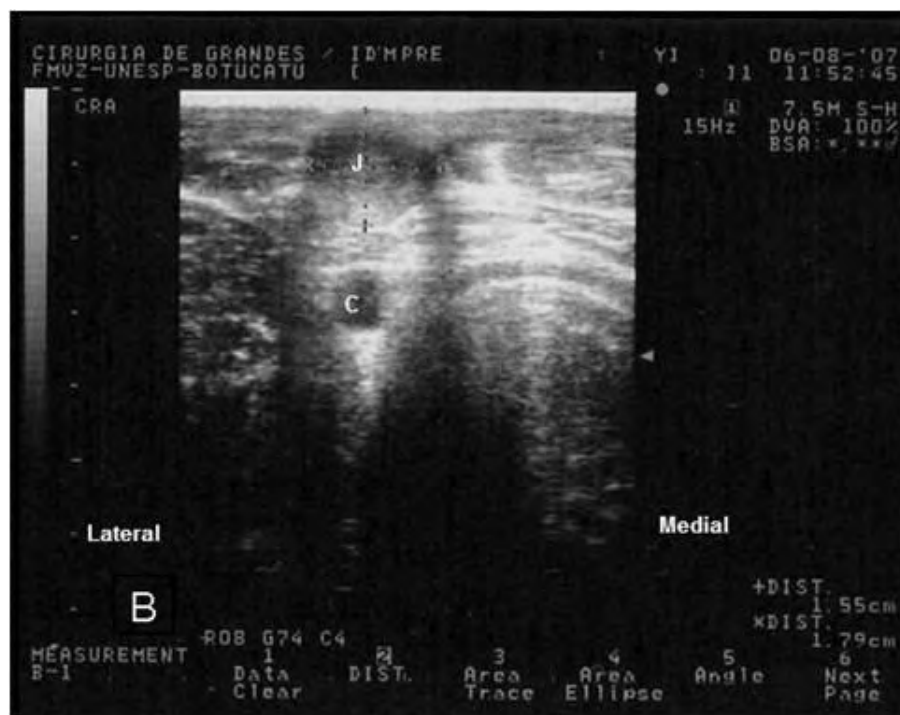


Figura 10: Imagem ultra-sonográfica de veia jugular hígida em corte transversal, ingurgitada por garroteamento na entrada do tórax (momento de pré-indução)

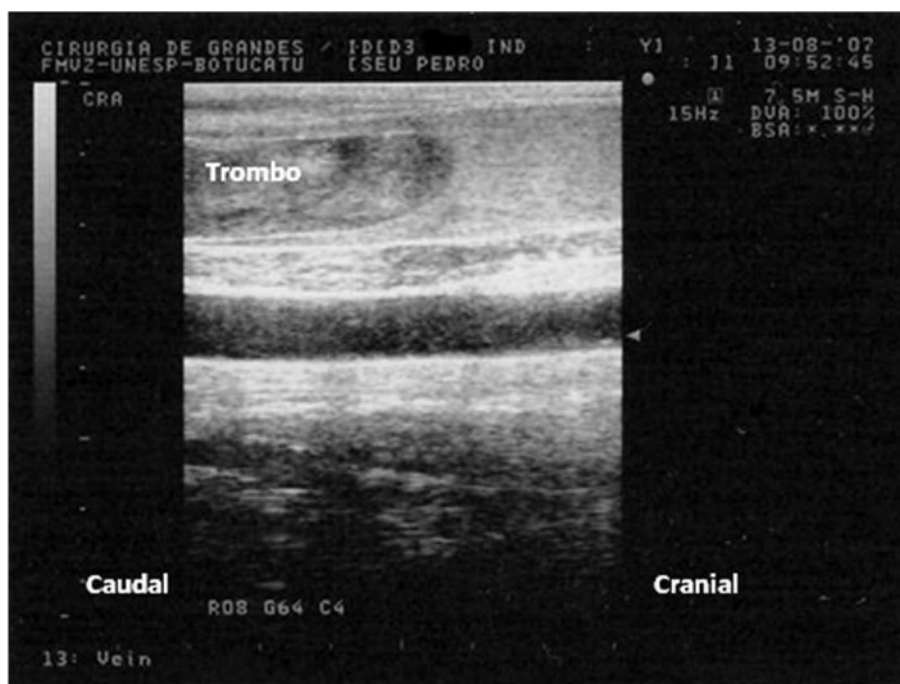


Figura 11: Trombo com aspecto menos ecogênico em relação ao sangue, obstruindo totalmente a jugular no 3º dia da indução (Mi3)



Figura 12: Região da estenose (seta) após a retirada do fio de seda (Mi3), completamente obstruída pela presença do trombo e sem apresentar fluxo sanguíneo aparente

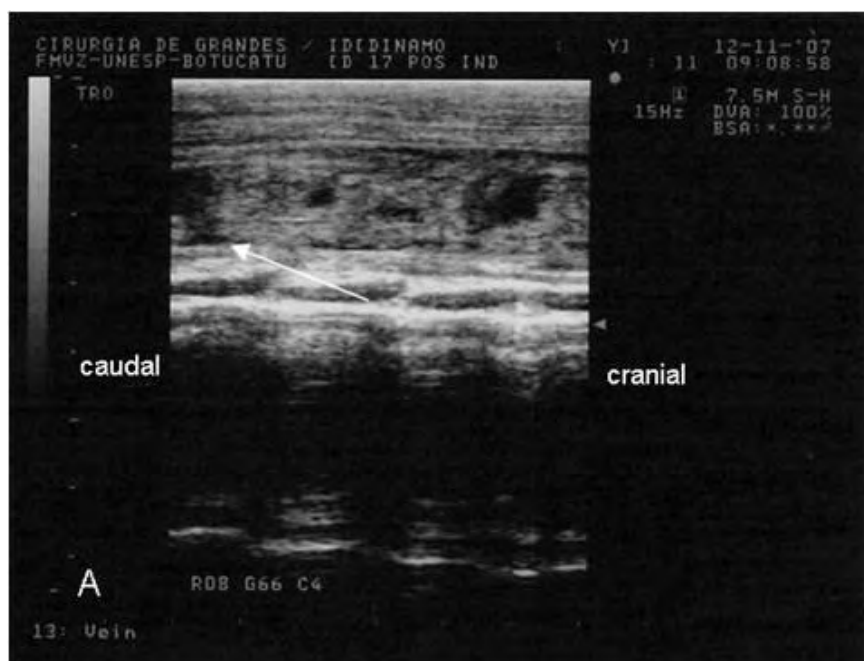


Figura 13: Trombo (corte longitudinal) de animal pertencente ao grupo controle, no 17º dia pós-indução (M17), com aspecto hiperecótico e heterogêneo, com presença de áreas anecóicas e fluxo intenso pelas laterais (seta)



Figura 14: Trombo (corte transversal) de animal pertencente ao grupo controle, no 17º dia pós-indução (M17), com aspecto hiperecótico e heterogêneo, com presença de áreas anecóicas e fluxo intenso pelas laterais (seta)

Nos animais pertencentes ao grupo tratado com heparina observou-se a interrupção no crescimento do trombo logo após o início da administração do fármaco. Em quatro dos animais pertencentes a este grupo (GH2, GH3, GH4 e GH5) constatou-se leve diminuição no comprimento dos trombos juntamente com o aparecimento de fluxo pelas laterais da porção mais cranial dos trombos a partir do 6º dia pós-indução (M6) (Figuras 16 e 17). No animal restante (GH1), observou-se o aparecimento de fluxo lateral sem diminuição no comprimento do trombo, que se manteve com a mesma medida do início do tratamento (Mi3) até o término da avaliação experimental (M18). Após a interrupção do tratamento com heparina (M10), quatro animais (GH2, GH3, GH4 e GH5) passaram a apresentar rápido crescimento diário do trombo e diminuição do fluxo pelas laterais do trombo (Quadro 1). No entanto, ao 18º dia pós-indução (M18) os animais do grupo tratado apresentavam trombos com características semelhantes aos trombos do grupo controle, ou seja, trombos com aspecto hiperecótico e heterogêneo com a presença de áreas anecóicas no interior do trombo e intenso fluxo pelas laterais.

Apesar de os grupos apresentarem padrões diferentes de crescimento dos trombos durante o período pós-indução (Figura 15), a análise estatística pelo Teste F, realizada para comparar a média de comprimento dos trombos, não encontrou diferença significativa ($P>0,05$) para essa característica no 1º (M1) (GC=24,8cm e GH=24,6cm), 10º (M10) (GC=29,4cm e GH=22,2cm) e 18º dia (M18) (GC=27,8cm e GH=29,2cm), entre o grupo tratado com heparina e o grupo controle.

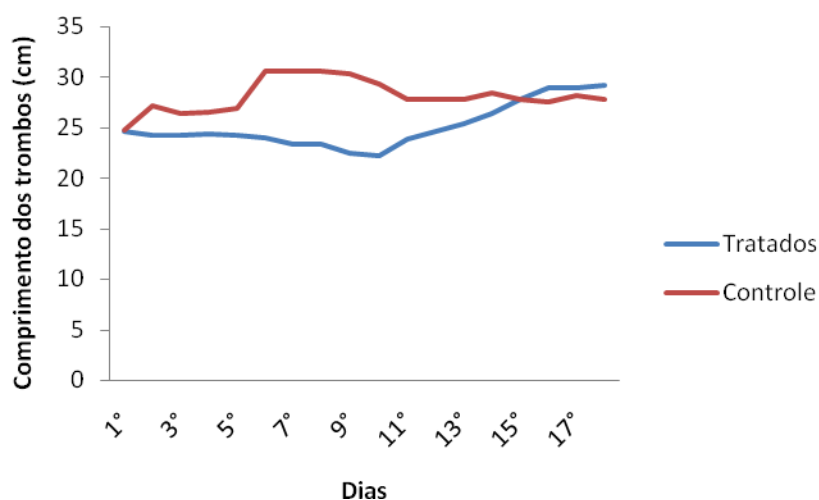


Figura 15: Gráfico apresentando o padrão de crescimento dos trombos do GC e GH através da média diária de comprimento dos trombos em centímetros

Quadro 1: Comprimento dos trombos (cm) em cada momento de avaliação

Animal	M1	M2	M3	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
GC1	18	18	18	18	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	20	18	18	16
GC2	20	23	25	25	25	25	25	25	28	28	28	28	27	25	22	22	25	23	23	23	23
GC3	10	20	26	31	31	31	31	31	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
GC4	15	15	16	28	29	23	24	26	36	36	36	36	33	25	25	25	25	25	25	28	28
GC5	14	14	15	22	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	32	32	32	35	36	36	36
GH1	26	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
GH2	24	26	26	26	26	26	26	26	24	24	24	24	24	24	26	28	30	34	40	40	40
GH3	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	16	15	17	17	17	17	19	19	20	21
GH4	12	19	19	16	16	16	17	17	17	17	17	17	17	21	23	25	27	28	28	28	28
GH5	19	19	19	19	17	17	17	16	16	14	14	11	11	13	13	13	14	14	14	13	13

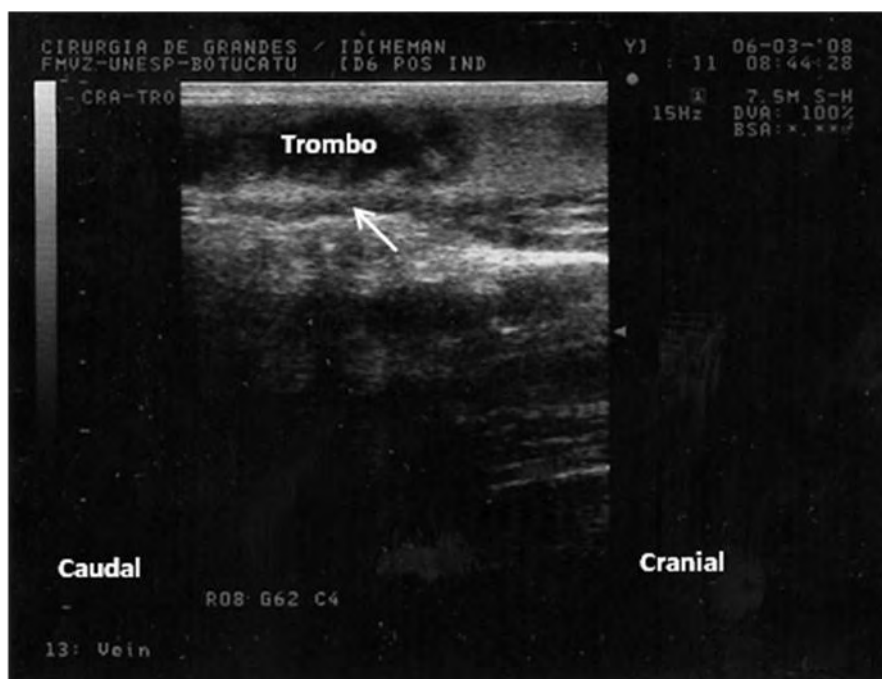


Figura 16: Trombo (corte longitudinal) de animal pertencente ao grupo tratado com heparina, no 6º dia pós-indução, com a presença de fluxo pelas laterais (seta) da porção cranial do trombo



Figura 17: Trombo (corte transversal) de animal pertencente ao grupo tratado com heparina, no 6º dia pós-indução, com a presença de fluxo pelas laterais (seta) da porção cranial do trombo

4.4 Exames venográficos

Os exames venográficos pré-indução da tromboflebite, em todos os animais, demonstrou uma linha fina e contínua de contraste se dissipando pela veia a partir da ponta do escalpe, sem que houvesse acúmulo, distensão do vaso ou a presença de vasos colaterais (Figura 18).

Imediatamente após a cirurgia de indução da tromboflebite, a veia jugular foi visualizada, em todos os animais, distendida e preenchida pelo contraste, apresentando-se com aspecto radiopaco (Figura 19). O contraste contornava uma porção com aspecto irregular e acumulava-se próximo ao ponto de estenose. Apenas no animal 5 do grupo controle (GC5) um filete de contraste passava através da estenose.

Os exames venográficos realizados após a retirada do fio de seda que mantinha a estenose (72 horas) revelaram o acúmulo de contraste na porção cranial do vaso em todos os animais, indicando a presença de trombo obstruindo totalmente a veia. Havia nos animais de ambos os grupos a presença de vasos colaterais na porção cranial ao trombo, com ramificação em direção caudal, fazendo a drenagem do contraste. Em um animal do grupo controle (GC5) e em 2 animais pertencentes ao grupo tratado com heparina (GH1 e GH5), constatou-se o retorno do contraste pela veia línguo-facial, entretanto nenhum animal apresentou refluxo para a veia maxilar. A presença do contraste na porção caudal ao trombo não foi observada em nenhum dos animais.

No 6º dia pós-indução (M6), o exame venográfico dos animais pertencentes ao grupo controle constatou em 3 animais (GC1, GC2 e GC3) aumento da vascularização compensatória, com visualização de vasos colaterais drenando o contraste a partir da porção cranial ao trombo (Figura 20). Nos 2 animais restantes (GC4 e GC5) a rede vascular compensatória se manteve semelhante ao constatado no período final de indução (Mi3), no entanto foi possível visualizar também a passagem de contraste através das laterais da porção cranial e média do trombo. Nos animais pertencentes ao grupo tratado com heparina, no 6º dia pós-indução também se verificou em 3 animais (GH1, GH4 e GH5) o aumento da rede vascular compensatória, com vasos colaterais mais calibrosos e ramificados, e em 2 animais (GH2 e GH3) o desenvolvimento de pequena rede vascular compensatória, com drenagem de contraste ocorrendo através das laterais do trombo e chegando até a porção mais distal, próxima à área de estenose (Figura 21).

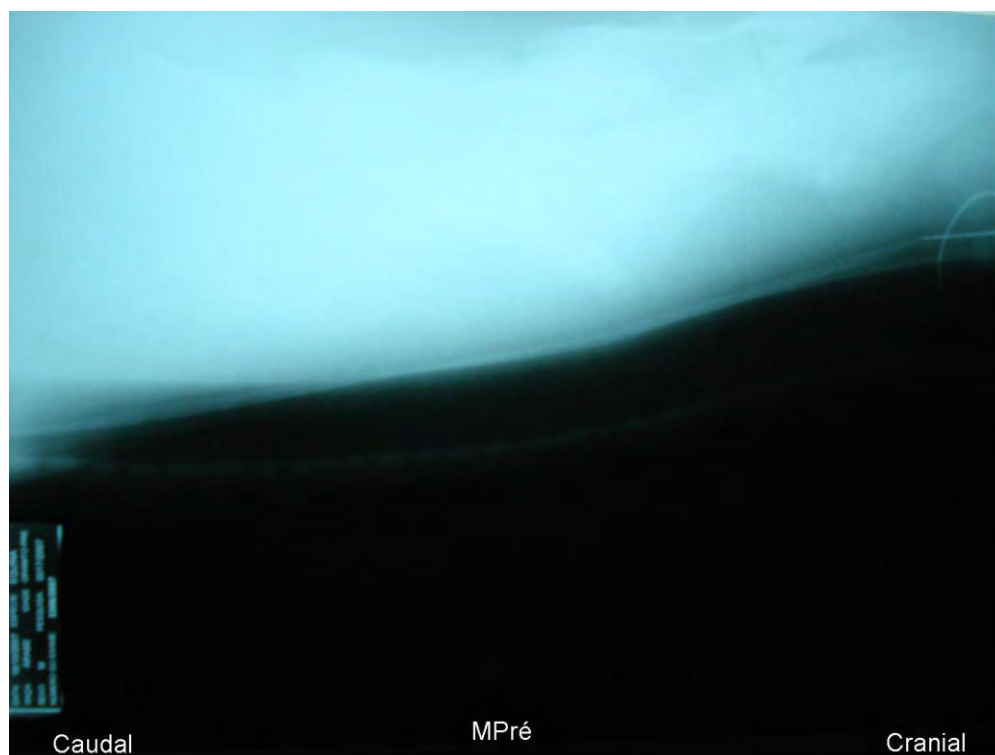


Figura 18: Exame venográfico pré-indução fluxo linear contínuo na veia jugular íntegra

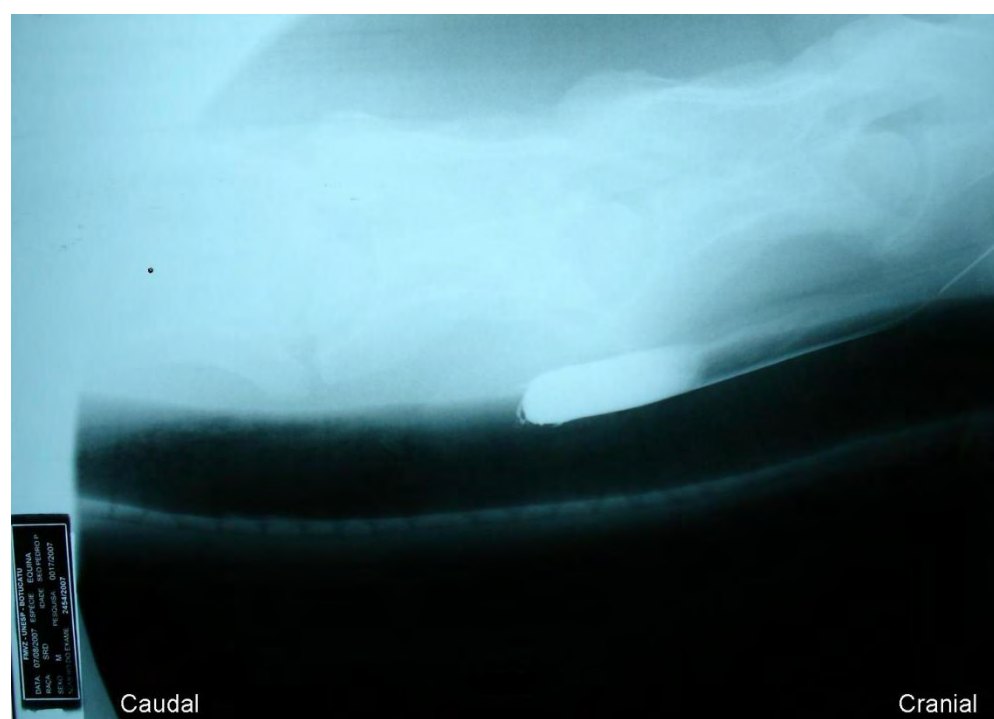


Figura 19: Exame venográfico logo após a cirurgia de indução da tromboflebite. Destaca-se o acúmulo de contraste e distensão da veia devido à estenose

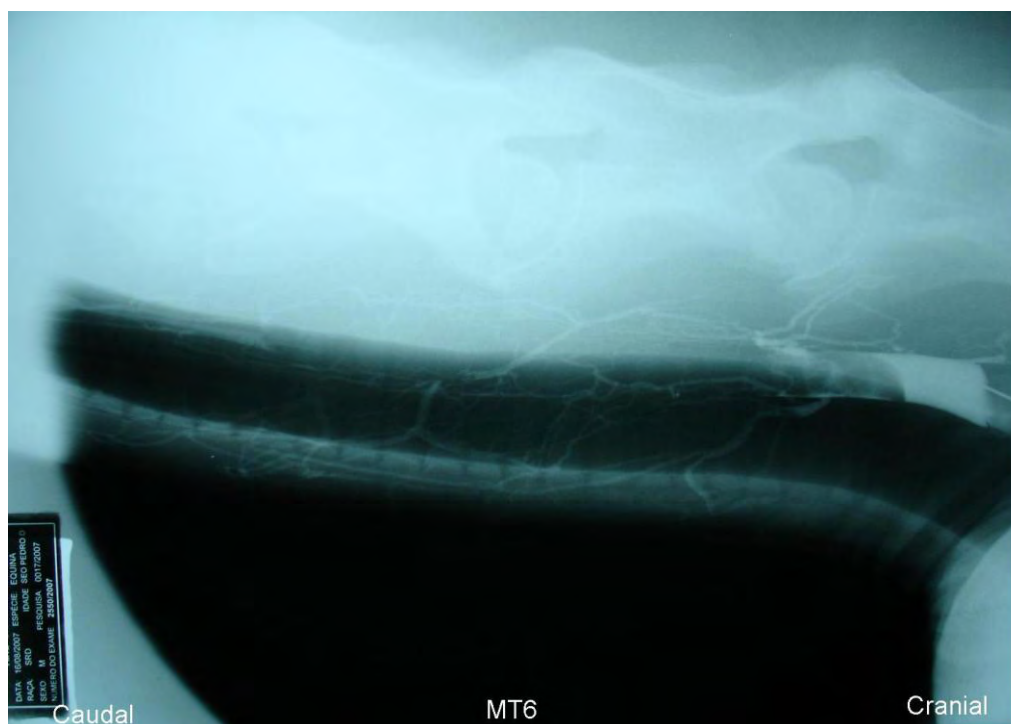


Figura 20: Exame venográfico em animal do grupo controle ao 6° dia pós-indução. Destaca-se grande número de vasos colaterais drenando o contraste a partir da porção cranial ao trombo



Figura 21: Exame venográfico de animal do grupo tratado com heparina, ao 6° dia pós-indução. Destaca-se menor número de vasos colaterais e drenagem de contraste pelas laterais do trombo

Nos exames venográficos realizados no 12º dia pós-indução (M12) observou-se em 4 animais do grupo controle (GC1, GC3, GC4 e GC5) a passagem de contraste ao redor do trombo, indicando aumento de fluxo pelas laterais do mesmo. No animal restante (GC2), não foi possível observar fluxo de contraste pela região do trombo, havendo drenagem apenas pela rede vascular colateral compensatória, que se apresentava bastante desenvolvida. Nos exames do grupo tratado com heparina, nesta mesma fase, foi possível observar um animal (GH1) apresentando acúmulo do contraste na região cranial ao trombo, com drenagem através de rede vascular compensatória e refluxo de contraste pela veia línguo-facial, 2 animais (GH2 e GH4) com intensa rede vascular compensatória drenando todo o contraste, e 2 animais (GH3 e GH5) apresentando, além da rede vascular compensatória, pequena passagem de contraste através das porções laterais do trombo.

Na última avaliação venográfica dos animais, realizada no 18º dia pós-indução, 4 animais pertencentes ao grupo controle (GC1, GC2, GC3 e GC4) apresentavam drenagem do contraste através da rede vascular colateral compensatória e fluxo de contraste através das porções laterais do trombo. No animal do grupo controle restante (GC5), constatou-se fluxo intenso de contraste ao redor do trombo, sendo quase que totalmente drenado pela própria veia jugular que se apresentava obstruída parcialmente. Nos exames venográficos realizados ao 18º dia pós-indução nos animais do grupo tratado com heparina, foi possível observar 2 animais (GH1 e GH3) apresentando drenagem de contraste pela rede vascular colateral e pequeno fluxo de contraste pelas laterais da porção cranial do trombo, 2 animais (GH2 e GH4) com rede vascular colateral compensatória bastante desenvolvida, realizando a drenagem de praticamente todo o contraste, e 1 animal (GH5) com fluxo intenso de contraste ao redor do trombo, permitindo a drenagem do mesmo pela veia jugular parcialmente obstruída.

4.5 Exames laboratoriais

4.5.1 Tempo da tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP)

A determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e do tempo de protrombina (TP) durante os períodos de pré-indução (Mp) e indução (Mi1 a Mi3), forneceu valores dentro da normalidade, sem alterações significativas para todos os animais, de ambos os grupos, como esperado. A análise comparativa das médias de TTPA no período de pré-indução não encontrou diferença estatística significativa entre os grupos. O mesmo foi observado com os valores de TP.

A partir do primeiro dia do período de pós-indução (M1), após a administração inicial de heparina, a determinação do TTPA dos animais pertencentes ao grupo tratado apresentou alteração, com aumento significativo, que se manteve até o término na administração do fármaco (Quadro 2). A análise estatística para o TTPA entre os momentos M3, M7, M10 e M12 do grupo tratado com heparina mostrou diferença significativa somente ao 12º dia pós-indução, onde o tratamento com heparina já havia sido interrompido (Tabela 1). A análise estatística para os valores de TTPA do grupo controle comparando estes mesmos momentos não encontrou diferença significativa.

A análise estatística comparando as médias dos valores de TTPA entre os grupos controle e tratado com heparina em cada um dos momentos mostrou diferença significativa nos momentos M3, M7, M10 e M12 (Figura 22).

Os valores de TP não se alteraram significativamente durante todo o experimento, para ambos os grupos (Quadro 3).

Tabela 1: Análise estatística comparando as médias dos valores de TTPA, em segundos, entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12

GRUPO	Pré-indução	3º dia após indução	7º dia após indução	10º dia após indução	12º dia após indução	
Tratado	49,6 aA*	73,8 aB	75,4 aB	71,8 aB	59,0 aAB	65,92 a
Controle	50,2 aA	49,6 bA	49,2 bA	50,0 bA	51,4 bA	50,08 b
	49,9 B	61,7 AB	62,3 A	60,9 AB	55,2 AB	

*Médias seguidas da mesma letra minúscula na coluna e maiúscula na linha, não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Tukey (P<0,05)

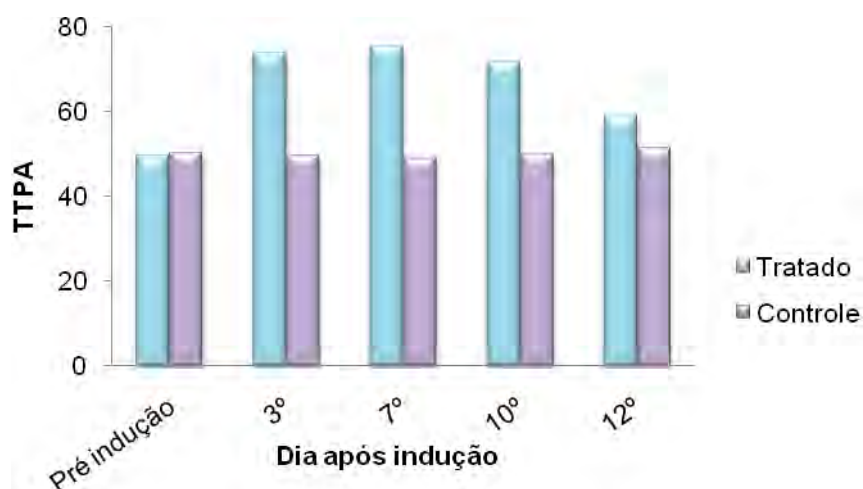


Figura 22: Gráfico comparando as médias dos valores de TTPA, em segundos, entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12

Quadro 2: Valores de TTPA, em segundos, obtidos nos momentos Pré-indução, 3º, 7º, 10º e 12º dia pós-indução

Animal	Pré-indução	M3	M7	M10	M12
GC1	44	43	45	47	47
GC2	46	46	46	46	49
GC3	51	50	53	49	52
GC4	53	54	50	52	55
GC5	57	55	52	56	54
GH1	56	92	79	75	60
GH2	54	80	63	63	45
GH3	37	52	54	49	44
GH4	48	75	77	75	61
GH5	53	70	104	97	85

Quadro 3: Valores de TP, em segundos, obtidos nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° e 12° dia pós-indução

Animal	Pré-indução	M3	M7	M10	M12
GC1	10	10	11	10	11
GC2	12	12	11	12	12
GC3	11	12	13	13	13
GC4	12	11	12	12	12
GC5	11	12	12	12	11
GH1	14	10	12	11	11
GH2	13	11	12	10	12
GH3	9	9	7	8	10
GH4	12	13	12	11	12
GH5	13	12	13	11	12

4.5.2 Hemograma e contagem total de plaquetas

Não houve alteração dos parâmetros de normalidade no hemograma para a série vermelha, contagem total de plaquetas, proteína plasmática total e fibrinogênio dos animais do grupo controle em todos os momentos avaliados. A análise estatística comparando a média dos valores de volume globular dos animais do grupo controle em cada um dos momentos (Mp, M3, M7, M10 e M12) não encontrou diferença significativa entre os momentos.

Nos animais pertencentes ao grupo tratado foi possível observar alterações nos valores de volume globular durante o tratamento com heparina (Quadro 4). As demais variáveis analisadas (contagem total de plaquetas, proteína plasmática total e fibrinogênio) mantiveram-se dentro dos parâmetros fisiológicos. A análise estatística comparando as médias dos valores de volume globular dos animais do grupo tratado com heparina em cada um dos momentos (Mp, M3, M7, M10 e M12) mostrou diferença significativa entre o valor encontrado no período pré-indução e os valores encontrados nos demais momentos. Todos os demais momentos não diferiram estatisticamente entre si (Tabela 2).

A análise estatística comparando as médias dos valores de volume globular entre o grupo controle e o grupo tratado encontrou diferença significativa em todos os momentos (Mp, M3, M7, M10 e M12) (Figura 23).

No grupo tratado com heparina, observou-se também a aglutinação de hemácias a partir do 7º dia pós-indução no animal 2 (GH2) e a partir do 10º dia pós-indução nos animais 1 e 3 (GH1 e GH3). A aglutinação de hemácias não ocorreu em nenhum momento nos animais do grupo controle e também não foi observada nos animais 4 e 5 (GH4 e GH5) do grupo tratado com heparina (Quadro 5).

Tabela 2: Análise estatística comparando as médias dos valores de volume globular entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12

GRUPO	Pré indução	3º dia após indução	7º dia após indução	10º dia após indução	12º dia após indução	
Tratado	29,0 bB*	22,0 bA	18,8 bA	19,8 bA	22,2 bA	22,4 b
Controle	35,0 aA	32,2 aA	32,2 aA	32,2 aA	32,4 aA	32,8 a
	32,0 A	27,1 B	25,5 B	26,0 B	27,3 B	

*Médias seguidas da mesma letra minúscula na coluna e maiúscula na linha, não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$)

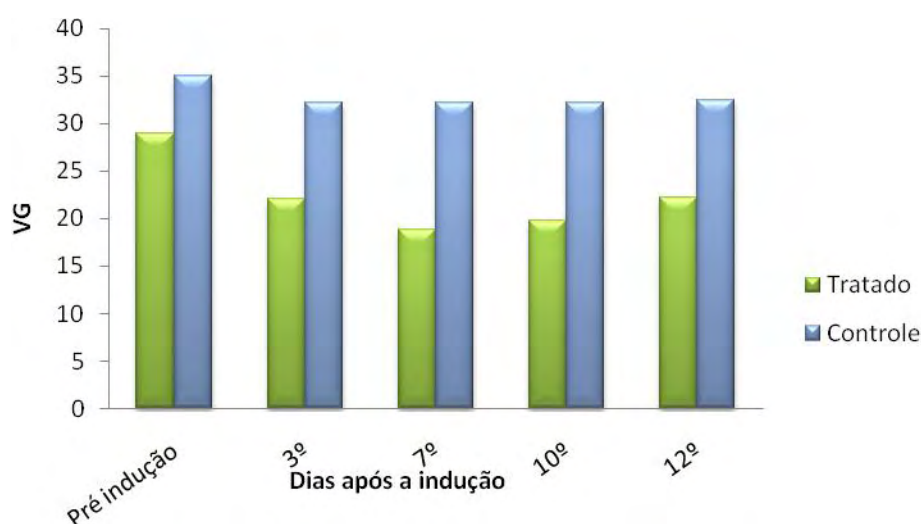


Figura 23: Gráfico comparando as médias dos valores de volume globular entre os grupos controle e tratado com heparina nos momentos MP, M3, M7, M10 e M12

Quadro 4: Valores de volume globular obtidos nos momentos Pré-indução, 3°, 7°, 10° e 12° dia pós-indução

Animal	Pré-indução	M3	M7	M10	M12
GC1	33	32	34	33	33
GC2	35	32	31	34	34
GC3	36	33	31	32	32
GC4	39	34	32	31	31
GC5	32	30	33	31	32
GH1	32	21	20	21	25
GH2	32	22	15	16	20
GH3	28	19	16	17	20
GH4	26	20	20	20	20
GH5	27	28	23	25	26

Quadro 5: Contagens de eritrócitos obtidas nos momentos Pré-indução, 3°, 7° e 10° dia pós-indução

Animal	Pré-indução	M3	M7	M10
GC1	5.840.000	7.990.000	9.570.000	6.990.000
GC2	8.370.000	8.550.000	6.400.000	8.540.000
GC3	8.570.000	6.640.000	7.500.000	7.240.000
GC4	11.300.000	7.700.000	7.540.000	6.990.000
GC5	6.480.000	6.050.000	7.010.000	7.330.000
GH1	5.280.000	3.550.000	3.690.000	Aglutinação
GH2	5.070.000	3.720.000	Aglutinação	Aglutinação
GH3	7.490.000	3.380.000	2.920.000	Aglutinação
GH4	4.970.000	3.200.000	3.400.000	3.180.000
GH5	6.180.000	4.790.000	3.670.000	3.220.000

5. DISCUSSÃO

5.1 Exames físicos gerais

Os sinais clínicos da tromboflebite das veias jugulares em eqüinos costumam ser apenas locais, percebendo-se, à palpação, o ingurgitamento do segmento venoso acometido, com dor e aumento de temperatura local. O edema é geralmente superficial, acometendo tecido subcutâneo e pele (McGUIRK et al., 1993; TRAUB-DARGATZ & DARGATZ, 1994; WARMEDAN, 1998; DORNBUSCH, 2005). Alterações sistêmicas mais graves podem ocorrer mais comumente em casos onde existe a tromboflebite bilateral das veias jugulares, havendo diminuição da drenagem venosa da região cefálica, que causa edema de face, da língua, da faringe, da laringe e da região parotídea, provocando dispnéia (DUKE et al., 1997; RIJKENHUIZEN & VAN SWIETEN, 1998; DORNBUSCH et al., 2000; YOUNG, 2004; DORNBUSCH, 2005). Embora seja rara em eqüinos, a formação de abscessos pulmonares e pneumonia em consequência da migração de êmbolos sépticos, também está relacionada a alterações sistêmicas, principalmente dispnéia e febre (ETTLINGER et al., 1992; EDENS, 1999; DANETZ et al., 2003).

Na avaliação dos animais através de exame físico geral encontrou-se frequência cardíaca e respiratória, temperatura corporal, tempo de preenchimento capilar e coloração das mucosas dentro dos parâmetros fisiológicos em todos os animais, de ambos os grupos, durante todo o experimento. Estes resultados eram esperados e estão de acordo com os achados de Dornbusch (2005) e Barbosa (2009), que obtiveram resultados semelhantes ao utilizar a mesma forma de indução de tromboflebite jugular experimental. A manutenção da normalidade dos parâmetros físicos mostrados no experimento deveu-se principalmente à enfermidade ter sido induzida unilateralmente e ao padrão dos animais estudados: hígidos, não portadores de enfermidades predisponentes à tromboflebite jugular como alteração mórbida.

5.2 Exames físicos regionais

Durante o período de indução (Mi), a avaliação da região cefálica dos animais revelou ocorrência de edema nas regiões massetérica, supra-orbitária, submandibular, parotídea e ingurgitamento de veia facial transversa em todos os animais, de ambos os grupos. Estes sinais clínicos são classicamente encontrados

em casos de tromboflebite jugular em eqüinos (GARDNER & DONAWICK, 1992; RIJKENHUIZEN & VAN SWIETEN, 1998; EDENS, 1999). A diminuição gradual desse edema, observada no decorrer do experimento, pode ser explicada pela compensação da drenagem sanguínea cefálica realizada pela veia jugular remanescente, já que a trombose foi induzida unilateralmente. Além disso, a severidade e a permanência de alterações observadas após obstruções venosas estão condicionadas ao número e tamanho dos vasos colaterais e anastomoses existentes, que podem restaurar o fluxo sanguíneo através de sua distensão com o aumento da pressão local (GIUS & GRIER, 1950; MAFFEI et al., 2002).

Nos animais do grupo controle, durante o período de pós-indução (M1 a M18), o edema das regiões massetérica, supra-orbitária, submandibular e parotídea, que já se apresentava reduzido ao término do período de indução, continuou a regredir, tornando-se quase imperceptível em todos os animais ao décimo terceiro dia (M13). Nestes animais, a redução gradual do edema cefálico também pode estar relacionada à recanalização da veia jugular ocupada pelo trombo, fato que pôde ser comprovado pelos exames venográficos e ultra-sonográficos realizados neste período e que indicavam o aumento do fluxo sanguíneo ao redor do trombo.

Nos animais do grupo tratado com heparina, o edema da região cefálica também apresentou tendência a desaparecer durante o período de pós-indução. No entanto, após a interrupção na administração de heparina observou-se novamente a formação de ligeiro aumento de volume, fazendo com que as regiões massetérica, supra-orbitária, submandibular e parotídea ficassem sutilmente maiores que ao final do período da tromboflebite induzida. O retorno do edema cefálico nestes animais está relacionado ao crescimento do trombo, que até então era suprimido pela heparina. Através dos exames venográficos e ultra-sonográficos, pode-se confirmar nesta fase, não só o crescimento do trombo, como também a diminuição do fluxo sanguíneo ao seu redor.

5.3 Exames ultra-sonográficos

Nos exames ultra-sonográficos realizados durante o período de indução da tromboflebite a identificação dos trombos foi facilmente realizada. Em todos os animais os trombos apresentavam-se como uma massa hipoeecóica dentro do vaso sanguíneo, assim como descrito por Reef (1998). Todavia, trombos muito recentes podem ser difíceis de diagnosticar, pois sua ecogenicidade é semelhante a do

sangue, e nesses casos a técnica de compressão com o transdutor, sobre o vaso acometido auxilia a distinguir os trombos agudos (RAGHAVENDRA et al., 1986; REEF, 1998). O ultra-som com “eco Doppler” também é uma ferramenta diagnóstica bastante útil para a identificação de pequenos trombos ou para a visualização de trombos com ecogenicidade próxima à do sangue (REEF, 1998).

Carelli (2003) investigou o efeito da heparina na prevenção de trombos induzidos experimentalmente em ratos e verificou que doses de 175UI/kg não evitavam a formação de trombos, mas foram responsáveis pela formação de trombos com menor peso comparados aos do grupo controle. Resultados semelhantes foram observados no presente trabalho, onde, embora a mensuração do comprimento dos trombos não tenha apresentado diferença significativa entre o grupo tratado e o grupo controle durante o período de tratamento com heparina, no grupo tratado os trombos apresentaram a interrupção de seu crescimento, enquanto que os animais do grupo controle apresentavam trombos com crescimento constante.

Na avaliação ultra-sonográfica de casos de trombose de ocorrência natural em humanos, a recanalização do vaso teve início aproximadamente 7 dias após a formação do trombo em 40 % dos pacientes, com maior regressão do trombo ocorrendo em 3 meses e com recanalização completa em metade dos casos em 6-9 meses após o evento trombótico (MEISSNER et al., 2007). No presente experimento, todos os animais pertencentes ao grupo controle apresentaram por volta do 8º dia pós-indução o aparecimento de áreas de fluxo pelas laterais da porção mais cranial do trombo. No entanto áreas internas ao trombo, indicando fluxo sanguíneo e, portanto recanalização, não puderam ser observadas com ultra-som em modo B.

Nos animais do grupo tratado com heparina, a passagem de fluxo ao redor do trombo pode ser visualizada ainda mais precocemente, por volta do 6º dia pós-indução (M6). Além disso, em 4 animais pertencentes a este grupo (GH2, GH3, GH4 e GH5) constatou-se pequena diminuição no tamanho dos trombos. As relações entre a heparina e o sistema fibrinolítico ainda são objetos de algumas controvérsias. O peso das evidências sugere que a heparina não tem efeito direto na lise do trombo (SALZMAN et al., 1994). Entretanto, Pâques *et al* (1986) sugeriram que a heparina aumenta a atividade fibrinolítica *in vivo*. Esses autores observaram que, na presença de heparina, ocorria estímulo das atividades plasminogenolítica e

fibrinogenolítica dos ativadores do plasminogênio, tecidual (t-PA) e urinário (u-PA), da mesma maneira que ocorre na presença da fibrina. Observaram, também, que ambos os ativadores formavam complexos com a heparina, ligando-se a ela com alta afinidade, sendo que o sítio de ligação da heparina na molécula do t-PA parece ser idêntico ou extremamente relacionado com o sítio de ligação da fibrina ao t-PA. Porém, a importância desse mecanismo ainda não foi esclarecida.

O monitoramento da ecogenicidade dos trombos em ratos e primatas mostrou que ela aumenta com o tempo de evolução do trombo, podendo levar a uma maior precisão na determinação de sua idade (FOWLKES et al, 1998). O mesmo foi observado durante a evolução do experimento, onde trombos mais velhos passaram a apresentar aspecto hiperecótico e heterogêneo com a presença de áreas anecóicas no interior do trombo.

A visualização através da ultra-sonografia de regiões cavitárias anecóicas em um trombo, geralmente é associada a uma tromboflebite jugular séptica (JESTY e REEF, 2006). Durante o experimento, o acompanhamento ultra-sonográfico dos trombos nos animais pertencentes a ambos os grupos, permitiu a identificação de áreas hipoeecóicas e anecóicas no interior dos trombos, que não cediam a compressão com o transdutor. No entanto, não houve qualquer alteração que sugerisse a presença de infecção ou produção de gás que justificassem estas imagens, dando a impressão de que faziam parte da evolução natural deste trombo.

5.4 Exames venográficos

A interpretação de exames venográficos permite avaliar os seguintes critérios: perviedade do vaso; presença ou ausência de imagens valvulares; regularidade do trajeto venoso, do calibre e do contorno das veias; presença ou ausência de circulação colateral e a velocidade de enchimento ou esvaziamento da substância de contraste no sistema venoso (MAFFEI et al., 2002). A técnica de venografia aplicada no experimento permitiu a avaliação de todos os critérios citados acima, mostrando ser um método confiável para avaliação das veias jugulares de eqüinos, especialmente quando existe a necessidade de observar a circulação colateral, tendo em vista que a ultra-sonografia na escala de cinza não permite a observação desses pequenos vasos.

A linha fina e contínua de contraste se dissipando pela veia jugular, observada em todos os animais durante os exames do período de pré-indução da

tromboflebite experimental, acompanhada da ausência de acúmulo de contraste, distensão do vaso e sem a presença de vasos colaterais, caracterizou a hígidez do das veias jugulares.

Está comprovado que vasos colaterais se abrem rapidamente ao redor da área de oclusão, permitindo uma passagem imediata para o sangue proveniente da extremidade obstruída. No presente experimento, a abertura de vasos colaterais compensatórios ocorreu precocemente, podendo ser identificada já ao final da fase de indução (Mi3) em todos os animais, de ambos os grupos. Entretanto, trabalhos em outras espécies mostram que o fluxo de drenagem pode permanecer reduzido por até um ano após a oclusão (KILLEWICH et al., 1989). A identificação precoce de vasos colaterais permite a suposição da pré-existência desses vasos, que possivelmente se abriram e passaram a atuar devido à alteração da pressão em suas áreas de drenagem em função da obstrução da veia jugular.

Os exames venográficos realizados no 12º dia pós-indução permitiram a observação do início do processo de recanalização dos trombos nos animais do grupo controle, constatado através do aumento do fluxo de contraste pelas laterais dos trombos. Observamos também que quanto maior a passagem de fluxo através da veia em processo de recanalização, menor era a identificação de vasos nas regiões craniais a esta. Nos animais pertencentes ao grupo tratado com heparina, a interrupção do tratamento ao 10º dia pós-indução, permitiu novo crescimento do trombo. Por esse motivo, praticamente não havia áreas de recanalização do trombo identificáveis através das venografias e ainda era possível identificar intensa rede de drenagem constituída por vasos colaterais.

5.5 Exames laboratoriais

5.5.1 Tempo da tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP)

Como a resposta anticoagulante à heparina apresenta variações individuais, a monitorização laboratorial é importante para ajustar a dose, sendo o TTPA o método mais utilizado por ser sensível aos efeitos inibitórios da heparina sobre a trombina, o fator Xa e fator o IXa (HIRSH et al., 2001). Para o tratamento de distúrbios coagulatórios, a concentração de heparina deve permanecer entre 0,2 a 0,4 UI/ml, que corresponde a um aumento de 1,5 a 2,5 vezes no TTPA normal de um paciente (BOUNAMEAUX et al., 1980).

Basu et al. (1972) demonstraram que, a dose de heparina era eficaz e relativamente segura quando causava um prolongamento no TTPA, entre uma vez e meia e duas vezes e meia o valor normal, impedindo recorrência de trombose venosa profunda e evitando a tromboembolia pulmonar.

Em muitas ocasiões, o médico veterinário que atua a campo não tem a possibilidade de acompanhar o tratamento com heparina realizando exames laboratoriais como o TTPA. Por esse motivo, Moore e Hinchcliff (1994) propuseram um tratamento com redução gradual da dose de heparina, diminuindo a chance de eventos hemorrágicos, mas mantendo a concentração sérica de heparina dentro dos limites terapêuticos.

No presente trabalho, observou-se que mesmo utilizando uma alta dose de heparina (150UI/kg) por um período relativamente longo (10 dias), os valores de TTPA, embora tenham aumentado significativamente, não alcançaram a faixa desejada para o tratamento de trombose. Segundo Basu et al. (1972), a recorrência de trombose ocorre quando o TTPA está abaixo de 1,5 a 2,5 vezes o valor do TTPA normal do paciente.

Embora a dose de heparina utilizada no trabalho não tenha alcançado valores de TTPA desejáveis, o tratamento com esse fármaco mostrou-se eficiente para o controle da tromboflebite induzida, limitando o crescimento do trombo durante a sua administração. No entanto, o novo crescimento do trombo após a interrupção na administração de heparina, mostra a importância de novas pesquisas utilizando doses maiores ou períodos mais longos de tratamento que impeçam a recorrência da trombose em eqüinos.

O tempo de protrombina é utilizado classicamente para a avaliação da via extrínseca da cascata de coagulação (KONKLE, 2006). Concentrações de heparina capazes de inibir a ação de protrombinase quando a geração de trombina é desencadeada pela via intrínseca da cascata de coagulação, podem não ser suficientes para impedir a formação de protrombinase pela via extrínseca (BÉGUIN et al., 1988). Dessa forma, o TP torna-se um teste pouco sensível à administração de heparina. Isso pode ser comprovado pelo presente trabalho, onde mesmo na utilização de doses preconizadas de heparina, não foi possível observar alterações no TP dos animais tratados.

5.5.2 Hemograma e contagem total de plaquetas

Tollefsen e Zhang (2006) relatam que a administração de heparina em humanos comumente produz uma redução leve e imediata no número plaquetas circulantes, que é resultado do aumento na agregação plaquetária. Este fenômeno, chamado de “trombocitopenia não imune associada à heparina”, provavelmente resulta da interação direta entre heparina e plaquetas. Warkentin e Kelton (1991) caracterizam como importante e significativa a diminuição na contagem plaquetária em mais de 50% em relação à contagem inicial ou contagem plaquetária menor do que $100.000/\text{mm}^3$ em duas medições consecutivas, que ocorre tipicamente após 5 ou mais dias do início da heparinoterapia. No presente trabalho não foi possível observar redução significativa na contagem total de plaquetas que possa estar relacionada ao tratamento com heparina. No entanto, provavelmente a administração de heparina em eqüinos possa bloquear a ativação de plaquetas induzida pela trombina e impedir a ligação do fator de von Willebrand a plaquetas, reduzindo adesão das mesmas ao subendotélio dos vasos lesados, assim como em humanos (SABA et al., 1984; TOLLEFSEN & ZHANG, 2006).

A redução do número de eritrócitos também é relatada como um efeito tóxico do tratamento com heparina em eqüinos (MAHAFFEY e MOORE, 1986; MOORE et al., 1987). Este efeito está principalmente relacionado à aglutinação de eritrócitos devido a alterações de membrana ou ao estímulo de produção de substâncias que mediam a interação entre estas células (MOORE et al., 1987). Em todos os animais tratados com heparina observou-se a diminuição significativa do volume globular. Constatou-se também a aglutinação de hemácias em três dos animais pertencentes ao grupo tratado.

Duncan et al. (1983) atribuem a diminuição do número de eritrócitos circulantes em eqüinos submetidos ao tratamento com heparina ao aumento na fagocitose destas células por macrófagos, resultante da opsonização de hemácias pelo complexo heparina-fibronectina. Nos animais 4 e 5 do grupo tratado com heparina (GH4 e GH5), onde a diminuição dos valores de volume globular durante o tratamento foi menos acentuada e não observou-se aglutinação de hemácias, o processo de fagocitose de eritrócitos por macrófagos pode ser uma hipótese provável para a redução do volume globular.

Discussão

Assim como descrito por Mahaffey e Moore (1986), após 48 horas da interrupção do tratamento com heparina, o número de eritrócitos aumentou rapidamente em todos os animais tratados, tendendo à normalidade.

6. CONCLUSÃO

Nas condições de desenvolvimento desse experimento foi possível concluir que:

- A utilização de heparina no tratamento da tromboflebite experimental induzida promove a limitação do crescimento do trombo.
- A interrupção precoce do tratamento com heparina permite a continuidade do crescimento do trombo.
- A administração de heparina em eqüinos na dose de 150UI/kg, duas vezes ao dia, durante 10 dias, não foi suficiente para aumentar o TTPA em 1,5 a 2,5 vezes, permanecendo portanto, abaixo da faixa terapêutica recomendada pela literatura.
- A utilização de heparina em eqüinos na dose de 150UI/kg, duas vezes ao dia, durante dez dias, não provoca alteração no número total de plaquetas. No entanto, este mesmo tratamento produz como efeito colateral a diminuição significativa do volume globular.

O novo crescimento do trombo após a interrupção na administração de heparina mostra a importância de novas pesquisas utilizando esquemas terapêuticos diferentes, com doses maiores ou períodos mais longos de tratamento que impeçam a recorrência da trombose em eqüinos.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, R.G. **Tromboflebite jugular experimental em equinos: aspectos clínicos, ultrassonográficos, venográficos e histopatológico.** Botucatu, 2009, 83p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
- BASU, D.; GALLUS, A.S.; HIRSH, J.; CADE, J. A prospective study of value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. **The New England Journal of Medicine.** v.287, p.324-7, 1972.
- BECATTINI, C.; AGNELLI, G.; EMMERICH, J. et al. Initial treatment of venous thromboembolism. **Thrombosis and Haemostasis.** v.96, p.242-50, 2006.
- BÉGUIN, S.; LINDHOUT, T.; HEMKER, H.C. The mode of action of heparin in plasma. **Thrombosis and Haemostasis.** v.60. p.457-62, 1988.
- BOUNAMEAUX, H.; MARBET, G.; LAMMLE, B. et al. Monitoring of heparin treatment: comparison of thrombin time, activated partial thromboplastin time, and plasma heparin concentration and analysis of the behavior of antithrombin II. **American Journal of Clinical Pathology.** v.74, p. 68-73, 1980.
- BOUNAMEAUX, H.; PERRIER, A. Diagnosis of venous thromboembolism. In: COLMAN, R.W.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W. et al. **Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice**, 5^a ed. Philadelphia: Leppincott Williams & Wilkins, 2006, p. 1279-97.
- CARELLI, G. **Associação de doses baixas de heparina não fracionada e de heparina de baixo peso molecular na prevenção de trombose venosa experimental.** Botucatu, 2003. 108p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

COMP, P.C. Treatment and management of acute venous thromboembolic disease. **Thrombosis Research**. v.111, p. 3-8, 2003.

DANETZ, J.S.; McLAFFERTY, R.B.; AYERDI, J. et al. Seletive venography versus nonseletive venography before vena cava filter placement: evidence for more, not less. **Journal of Vascular Surgery**. v.38, p. 928-34, 2003.

DIVERS, T.J. Prevention and treatment of thrombosis, phlebitis and laminitis in the horse with gastrointestinal disease. **The Veterinary Clinics of North America – Equine Practice**. v. 9, p. 779-90, 2003.

DORNBUSCH, P.T.; HUSSNI, C.A.; THOMASSIAN, A. et al. Tromboflebite jugular nos eqüinos. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**. v.3, p. 47-53, 2000.

DORNBUSCH, P.T. **Trombectomia com cateter de Fogarty no tratamento da trombose jugular experimental em eqüinos**. Botucatu, 2005. 69p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

DUKE, B.; RYU, R.K.; BREGA, K.E. et al. Traumatic bilateral jugular vein thrombosis: case report and review of the literature. **Neurosurgery**. v.41, p. 680-3, 1997.

DUNCAN, S.G.; MEYERS, K.M.; REED, S.M. Reduction of the blood cell mass of horses: Toxic effect of heparin anticoagulant therapy. **American Journal of Veterinary Research**. v.84, p.2271-76, 1983.

DYCE, K.M.; SACK, O.W.; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1990.

EDENS, L.M. Iatrogenic thrombophlebitis. In: COLAHAN, P.T.; MAYHEN, I.G.; MERRIT, A.M.; MOORE, J.N. **Equine Medicine and Surgery**. St. Louis: Mosby, 1999. p.416-9.

- ETTLINGER, J.J.; PALMER, J.E.; BENSON, C. Bacteria found on intravenous catheters removed from horses. **Veterinary Research**. v.130, p. 248-9, 1992.
- FOWLKES, J.B.; STRIETER, R. M.; DOWNING, L.J.; BROWN, S.L.; SALUJA, A.; SALLES-CUNHA, S.; KADELL, A.M.; WROBLESKI, S.K.; WAKEFIELD, T.W. Ultrasound echogenicity in experimental venous thrombosis. **Ultrasound in Medicine & Biology**. v. 24, n. 8, p.1175–82, 1998.
- GARDNER, S.Y.; DONAWICK, W.J. Jugular vein thrombophlebitis. In: ROBINSON, N.E. **Current Therapy in Equine Medicine 3**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992, p. 406-8.
- GERHARDS, H. Low dose calcium heparin in horses: plasma heparin concentration, effects on red blood cell mass and on coagulation variables. **Equine Veterinary Journal**. v. 23, p. 37-43, 1991.
- GIUS, J.A., GRIER, D.H. Venous adaptation following bilateral radical neck dissection with excision of the jugular veins. **Surgery**. v.28, n.2, p. 305-21, 1950.
- GORI, A.M.; PEPE, G.; ATTANASIO, M. et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. **Thrombosis and Haemostasis**. v. 81, p. 589-93, 1999.
- GUERRA, C.C.C.; ROSENFELD, L.G.M. Drogas anticoagulantes In: MAFFEI, F.H.A.; LASTORIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças Vasculares Periféricas**, 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI editora Médica e Científica, 2002, p. 625-36.
- HIRSH, J. Heparin. **The New England Journal of Medicine**. v. 324, p. 1565-73, 1991.

- HIRSH, J.; VAN AKEN, W.G.; GALLUS, A.S.; DOLLERY, C.T.; CADE, J.F.; YUNG, W.L. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. **Circulation**. v.53, p.691-5, 1976.
- HIRSH, J.; WARKENTIN, T.E.; SHAUGHNESSY, S.G.; ANAND, S.S.; HALPERIN, J.L.; RASCHKE, R.; GRANGER, C.; OHMAN, E.M.; DALEN, J.E. Heparin and low-molecular weight heparin. **Chest**. v.119, p.64-94, 2001.
- HULL, R.D.; RASKOB, G.E.; PINEO, G.F.; GREEN, D.; TROWBRIDGE, A.A.; ELLIOTT, C.G.; LERNER, R.G.; HALL, J.; SPARLING, T.; BRETTELL, H.R.; NORTON, J.; CARTER, C.J.; GEORGE, R.; MERLI, G.; WARD, J.; MAYO, W.; ROSENBLOOM, D.; BRANT, R. Subcutaneous lowmolecular-weight heparin compared with continous intravenous heparin in the treatment of proximal veins thrombosis. **The New England Journal of Medicine**. v.326, p.975-82,1992.
- HUSSNI, C.A; DORNBUSCH, P.T.; ALVES, A.L.G. et al. Avaliação clínica e angiográfica da vascularização consecutiva à ressecção experimental da jugular de eqüinos. **Veterinária e Zootecnia**. v.13, p.163-8, 2006.
- JESTY, S.A.; REEF, V.B. Septicemia and Cardiovascular Infections in Horses. **Vet Clin Equine**. v.22 ,p.481–95, 2006.
- KALODIKI, E.; NICOLAIDES, A.N. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. **Angiology**. v. 53, p. 659-63, 2002.
- KILLEWICH, L.A.; BEDFORD, G.R.; BEACH, K.W. et al. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. **Journal of Vascular Surgery**. v.9, p.89-97, 1989.
- KONKLE, B.A. Clinical approach to the bleeding patient. In: COLMAN, R.W.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W. et al. **Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice**, 5^a ed. Philadelphia: Leppincott Willians & Wilkins, 2006, p. 1147-58.

- LASSEN, E.D.; SWARDSON, C.J. Hematology and hemostasis in the horse: normal functions and common abnormalities. **The Veterinary Clinics of North America – Equine Practice**. v.11, p.351-89, 1995.
- MAFFEI, F.H.A.; NOGUEIRA – PINTO, A.M.; FABRIS, V.E. et al. Trombose venosa experimental na cobaia: efeito da heparina e de drogas que alteram a função plaquetária. **Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biológica**. v. 10, p. 369-78, 1977.
- MAFFEI, F.H.A; ROLLO, H.A. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTORIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças Vasculares Periféricas**, 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI editora Médica e Científica, 2002, p. 1363-86.
- MAFFEI, F.H.A; ROLLO, H.A.; LASTORIA, S. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: tratamento clínico. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTORIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças Vasculares Periféricas**, 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI editora Médica e Científica, 2002, p. 1407-26.
- MAHAFFEY, E.A.; MOORE, J.N. Erythrocyte agglutination associated with heparin treatment in three horses. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 189, p.1478-80, 1986.
- MARKS, P.W. Treatment of venous thromboembolism. In: COLMAN, R.W.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W. et al. **Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice**, 5ª ed. Philadelphia: Leppincott Williams & Wilkins, 2006, p. 1307-16.
- McGUIRK, S.M.; SHAFTOE, S.; LUNN, D.P. Moléstias do sistema vascular. In: SMITH, B.P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. São Paulo: Manole, 1993, p. 495-7.

- MEISSNER, M.H. Venous duplex scanning. In: RUTHERFORD, R.B. **Vascular Surgery**, 5^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 214-29.
- MEISSNER, M.H.; WAKEFIELD, T.W.; ASCHER, E.; CAPRINI, J.A.; COMEROTA, A.J.; EKLOF, B.; GILLESPIE, D.L.; GREENFIELD, L.J.; RUTH HE, A.; HENKE, P.K.; HINGORANI, A.; HULL, R.D.; KESSLER, C.M.; McBANE, R.D.; McLAFFERTY, R.. Acute venous disease: Venous thrombosis and venous trauma. **Journal of Vascular Surgery**. v.46, p.25-53, 2007.
- MONREAL, L.; VILLATORO, A.J.; MONREAL, M. et al. Comparision of the effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v.56, p.1281-5, 1995.
- MOORE, B.R.; HINCHCLIFF, K.W. Heparin: a review of its pharmacology and therapeutic use in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 8, p. 26-35, 1994.
- MOORE, J.N.; MAHAFFEY, E.A.; ZBORAN, M. Heparin-induced agglutination of erythrocytes in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v.48, p. 68-71, 1987.
- MORRIS, D.D. Thrombophlebitis in horses: the contribution of hemostatic disfunction to pathogenesis. **Continuing Education**. v.11, n.11, p.1386-95, 1989.
- PÂQUES, E.P.; STÖHR, H.A.; HEIMBURGER, N. Study on the mechanism of action of heparin and related substances on the fibrinolytic system: relationship between plasminogen activators and heparin. **Thrombosis Research**. v.42, p.797-807, 1986.
- PRANDONI, P. Heparins and venous thromboembolism: current practice and future directions. **Thrombosis and Haemostasis**. v. 86, p. 488-98, 2001.

- RAGHAVENDRA, B.N., HORII, S.C., HILTON, S., et al. Deep venous thrombosis: detection by probe compression of veins. **J.Ultrasound Med.** v.5, p. 89-85, 1986.
- REEF, V.B. **Equine Diagnostic Ultrasound.** Phyladelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
- RIJKENHUKEN, A.B.N.; VAN SWIETEN, H.A. Reconstruction of the jugular vein in horses with post thrombophlebitis stenosis using saphenous vein graft. **Equine Veterinary Journal.** v. 30, p. 236-9, 1998.
- ROLLO, H.A. **Ação de heparina na tromboflebite experimental na cobaia – Estudo das alterações anatomopatológicas.** Botucatu, 1981. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista.
- ROLLO, H.A. Mapeamento dúplex no diagnóstico de doenças venosas. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTORIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças Vasculares Periféricas**, 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI editora Médica e Científica, 2002, p. 491-505.
- ROULEAU, G.; BABKINE, M.; DUBREULL, P. Factors influencing the development of jugular thrombophlebitis in cattle and comparison of 2 types of catheter. **Canadian Veterinary Journal.** v.44, p.399-404, 2003.
- SABA, H.; SABA, S.; MORELLI, G. Effect of heparin on platelet aggregation. **American Journal of Hematology.** v. 17, p. 295-306, 1984.
- SALZMAN, E.W.; HIRSH, J.; MARDER, V.J. Clinical use of heparin. In: COLMAN, R.W.; HIRSH, J.; MARDER, V.J.; SALZMAN, E.W. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.** 3º ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 1584-91.

- SWART, C.A.M.; NIJMEYER, B.; ROELOFS, J.M.M.; SIXMA, J.J. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. **Blood**, v.60, p.1251-8, 1982.
- THOMASSIAN, A. Afecções sangüíneas e vasculares In:_____. **Enfermidades dos cavalos**. São Paulo: Varela, 2005. p. 409-16.
- TOLLEFSEN, D.M.; ZHANG, L. Heparin and vascular proteoglycans. In: COLMAN, R.W.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W. et al. **Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice**, 5^a ed. Philadelphia: Leppincott Willians & Wilkins, 2006, p. 217-83.
- TRAN, H.A.M.; GINSBERG, J.S. Anticoagulant therapy for major arterial and venous thromboembolism. In: COLMAN, R.W.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W. et al. **Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice**, 5^a ed. Philadelphia: Leppincott Willians & Wilkins, 2006, p. 1673-88.
- TRAUB – DARGATZ, J.L.; DARGATZ, D.A. A retrospective study of vein thrombosis in horses treated with intravenous fluid in a veterinary teaching hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 8, p. 264-6, 1994.
- TURPIE, A.G.; CHINS, B.S.; LIPP, G.Y. Venous thromboembolism: treatment strategies. **British Medicine Journal**. v.32, p.948-50, 2002.
- VOUYOUKA, A.; SILVER, D. Is low-molecular-weight heparin the answer of the therapy of acute deep vein thrombosis? **Vascular Surgery**. v. 33, p. 125-8, 1999.
- WARKENTIN, T.E.; KELTON, J.G. Heparin-induced thrombocytopenia. **Prog Hemost Thromb**. v.10, p.1-34, 1991.
- WARMEDAN, E.P.L. “Pseud-catheter-sleeve” sign in the jugular vein of a horse. **Journal of Veterinary Radiology and Ultrasound**. v. 39, p. 148-9, 1998.

YOUNG, L. Diseases of the heart and vessels. In: HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. London: Elsevier, 2004, p. 728-67.

**Trabalho a ser enviado para a Revista Veterinária e Zootecnia – Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia – FMVZ – UNESP**

**Considerações sobre os Tratamentos da Trombose em Humanos e da Tromboflebite da Veia
Jugular em Equinos**

**Considerations about the Treatments of Thrombosis in Humans and of the Jugular
Vein Thrombophlebitis in Horses**

**Consideraciones acerca de los Tratamientos de la Trombosis en Humanos y de La
Tromboflebitis de la Vena Yugular en Equinos**

Alexandre Correa Borghesan¹⁴, Roberta Galvano Barbosa¹⁵, Carlos Alberto Hussni¹⁶, Ana Liz Garcia
Alves¹⁷, José Luis de Mello Nicoletti¹⁸, Marcos Jun Watanabe¹⁹.

¹⁴ Acadêmico Pós-graduando, DCAV- FMVZ - UNESP, Botucatu – SP, alexandre_cb@hotmail.com

¹⁵ Acadêmico Pós-graduando, DCAV- FMVZ - UNESP, Botucatu – SP, robertabarbosa@fmvz.unesp.br

¹⁶ Professor Adjunto, DCAV – FMVZ – UNESP, Botucatu – SP, cahussni@fmvz.unesp.br

¹⁷ Professora Assistente Doutora, DCAV – FMVZ – UNESP, Botucatu – SP, anaalves@fmvz.unesp.br

¹⁸ Professor Adjunto, DCAV – FMVZ – UNESP, Botucatu – SP, nicoletti@fmvz.unesp.br

¹⁹ Professor Substituto, DCAV – FMVZ – UNESP, Botucatu – SP, watanabe@fmvz.unesp.br

Considerações sobre os Tratamentos da Trombose em Humanos e da Tromboflebite da Veia Jugular em Equinos

Resumo

As doenças vasculares tromboembólicas são de grande ocorrência e responsáveis por alta taxa de mortalidade no homem. Na espécie eqüina, as doenças vasculares também possuem grande relevância e acometem principalmente as veias jugulares, a circulação podal e mesentérica. A terapêutica utilizada para essas doenças tem como objetivos diminuir a inflamação do vaso, prevenir a propagação do trombo e a embolia pulmonar, restaurar a perviedade do lúmen vascular e inibir a recorrência, tendo custo acessível. Os grupos farmacológicos mais utilizados para alcançar esses objetivos incluem antitrombóticos, antiagregantes plaquetários, trombolíticos e antiinflamatórios. As alternativas cirúrgicas incluem a trombectomia, a utilização de enxertos vasculares e a ressecção de vasos afetados. Este trabalho tem como objetivo revisar os principais tratamentos de doenças tromboembólicas e sua aplicabilidade nas doenças vasculares em eqüinos.

Palavras-chave: tratamento, trombose, tromboflebite, eqüinos, veia jugular.

Considerations about the Treatments of Thrombosis in Humans and of the Jugular Vein Thrombophlebitis in Horses

Summary

The vascular diseases have a great occurrence and are responsible for high mortality in the man. In horses, the vascular disease also occurs with great relevance and occurs mainly in the jugular veins, the podal and mesenteric circulation. The treatment used for these affections has as objective to decrease the inflammation of the vase, to prevent the propagation of thrombus and the pulmonary embolism, to restore the permeability of the vascular lumen, inhibiting the recurrence, having an accessible cost. The pharmacological groups more used to reach these objectives include anticoagulants, antiplatelet, thrombolytic and anti-inflammatory drugs. The surgical alternatives include the thrombectomy, the use of vascular grafts and the resection of affected vases. This paper aims to review the main treatment of thromboembolic diseases and their applicability in vascular diseases in horses.

Key words: treatment, thrombosis, thrombophlebitis, horses, jugular vein.

Consideraciones acerca de los Tratamientos de la Trombosis en Humanos y de La Tromboflebitis de la Vena Yugular en Equinos

Resumen

Las enfermedades vasculares son responsables de la elevada incidencia y la tasa de mortalidad en los seres humanos. En la especie equina, las enfermedades vasculares también tienen gran importancia y afectan principalmente a las venas yugulares, la circulación mesentérica y del pie. La terapia utilizada para este tipo de enfermedades tiene por objeto reducir la inflamación de la vena, la prevención de la propagación de la trombosis y la embolia pulmonar, restablecer la permeabilidad de la luz vascular, inhibir la recurrencia y ser asequible. Los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados para alcanzar esos objetivos incluyen antitrombóticos, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos y antiinflamatorios. Las alternativas quirúrgicas incluyen trombectomia, el uso de injertos vasculares y resección de las venas afectadas. Este documento tiene por objeto revisar el tratamiento principal de las enfermedades tromboembólicas y su aplicabilidad en enfermedades vasculares en caballos.

Palabras-clave: tratamiento, trombosis, tromboflebitis, equinos, vena yugular.

Introdução

As doenças vasculares tromboembólicas, como trombose venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, são de grande ocorrência e responsáveis por alta taxa de mortalidade no homem [1, 2]. Na espécie equina, as doenças vasculares também possuem grande relevância e acometem principalmente as veias jugulares, a circulação podal e mesentérica [3].

Atualmente, a terapêutica utilizada para as doenças tromboembólicas tem como objetivos diminuir a inflamação do vaso, prevenir a propagação do trombo e a embolia pulmonar, restaurar a perviedade do lúmen vascular e inibir a recorrência, tendo custo acessível [4, 5]. Os grupos farmacológicos mais utilizados para alcançar esses objetivos incluem antitrombóticos, antiagregantes plaquetários, trombolíticos e antiinflamatórios [1, 4]. As alternativas cirúrgicas incluem trombectomia, utilização de enxertos vasculares e ressecção de vasos afetados.

Nas últimas décadas observou-se um grande número de pesquisas buscando novos fármacos superiores à heparina no tratamento de doenças tromboembólicas. Com isso, muitos fármacos com efeitos similares à heparina, mas com vantagens em relação à segurança ou à forma de administração, foram desenvolvidas e são atualmente utilizados ou estão em fase de teste para o tratamento de doenças vasculares em humanos [1]. Embora as doenças tromboembólicas possuam grande importância na medicina veterinária, existem poucas pesquisas sobre a terapêutica dessas

enfermidades, principalmente na espécie equina. O mesmo ocorre com as técnicas cirúrgicas para a resolução de tromboes que apresentam grande evolução na medicina, com excelentes resultados na recuperação dos pacientes, com diminuição do número de óbitos e de embolismo pulmonar [6], mas que possuem baixo número de pesquisas divulgadas com equinos.

Este trabalho tem como objetivo revisar as principais terapias de doenças tromboembólicas e sua aplicabilidade no tratamento das doenças vasculares em equinos.

Antitrombóticos

Heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular

A partir do momento em que o diagnóstico de trombose é confirmado, o tratamento com antitrombóticos deve ser imediatamente instituído para evitar a propagação do trombo e reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com doença tromboembólica [2]. Para tal utiliza-se a heparina não fracionada ou a heparina de baixo peso molecular (HBPM) [7]. A heparina consiste num proteoglicano ácido sulfatado (mucopolissacárideo) com peso molecular variável de 3000 a 30000 dalttons [8], extraída de vísceras de suínos e bovinos [9]. Parte da molécula de heparina é responsável por seu efeito anticoagulante principal. Um sítio ativo de sua molécula contém uma unidade de glicosamina com uma seqüência específica de pentassacarídeos que se liga à antitrombina III (AT III) [1, 9, 10]. A AT III é um inibidor lento da trombina e outras serino-proteases, incluindo calicreína, plasmina e fatores de coagulação (IXa, Xa, XIa e XIIa). A heparina catalisa a reação de inibição realizada pela AT III, acelerando o processo. A trombina (fator II ativado) e o fator X ativado são as enzimas da coagulação mais sensíveis à inativação pelo complexo formado pela heparina e a AT III [1, 8, 11], sendo que mecanismos secundários para a expressão do efeito anticoagulante da heparina têm sido descritos [10, 11, 12, 13].

A inativação da heparina é feita através de fagócitos mononucleares, células endoteliais vasculares e proteínas plasmáticas, sendo este um mecanismo saturável [8, 9, 11]. A heparina também é metabolizada por enzimas hepáticas chamadas heparinases e parcialmente eliminada na forma íntegra pelo sistema renal [2, 9].

A relação dose-resposta da heparina não é linear; a intensidade e a duração do efeito anticoagulante aumentam em proporção diferente ao aumento na dose do fármaco [7]. Saturação de mecanismos de inativação da heparina, como a ligação com células endoteliais vasculares e proteínas plasmáticas, ocorre com administração inicial de heparina. Uma vez saturados estes mecanismos, maior quantidade de heparina permanece livre no plasma para exercer seu efeito anticoagulante [11]. Concentrações séricas de heparina de 0,05 a 0,2 UI/ml são suficientes para suprimir a amplificação da cascata de coagulação e prevenir a trombose. No entanto, não existe um método químico satisfatório para determinar sua concentração no plasma. A investigação da farmacocinética depende

da mensuração de sua atividade biológica [8]. Para essa mensuração, a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) é um método efetivo [4, 7]. Uma correlação alta ($r = 0.79$) é identificada entre o TTPA e a concentração plasmática de heparina em cavalos. Para o tratamento de desordens tromboembólicas em eqüinos, a concentração de heparina deve permanecer entre 0,2 a 0,4 UI/ml de plasma, que corresponde a um aumento de 1,5 a 2,5 vezes no TTPA normal do animal [14]. Devido ao acúmulo de heparina no plasma provocado pela saturação dos mecanismos responsáveis por sua eliminação, o tratamento proposto para manutenção dos níveis plasmáticos entre 0,2 a 0,4 UI/ml de sangue em eqüinos, pode ser iniciado com uma dose de 150 UI/kg, pela via subcutânea. Após 12 horas dessa aplicação inicial, a dose deve ser reduzida para 125 UI/kg, com administrações em intervalos de 12 horas, em um total de seis aplicações (3 dias). A dose deve ainda ser diminuída para 100 UI/kg após a sétima aplicação, sendo essa dose mantida até o final do tratamento [11].

As complicações mais comumente relacionadas ao uso de heparina são hemorragias, trombocitopenia, dor e edema no local de aplicação. A redução do número de eritrócitos também é relatada como efeito tóxico do tratamento com heparina em eqüinos. No entanto, após 48 horas da interrupção do tratamento, o número de eritrócitos aumenta rapidamente, tendendo à normalidade [15].

A partir da década de 80, heparinas com baixo peso molecular (HBPM) passaram a ser preparadas através da despolimerização química ou enzimática da heparina comercial [1, 16, 17]. Os fármacos dalteparina, enoxaparina, nadroparina e tinzaparina, disponíveis para uso, apresentam segurança e eficiência no tratamento e prevenção de doenças vasculares tromboembólicas [5]. As HBPM têm substituído a heparina não fracionada por possuírem menos efeitos indesejáveis como a resposta variável devido à ligação com proteínas plasmáticas ou a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) [1]. Além disso, diversos estudos realizados com modelos de trombose venosa em animais e estudos clínicos em humanos portadores de doenças venosas tromboembólicas mostraram que as HBPM são equivalentes ou até mesmo superiores à heparina não fracionada em relação ao seu efeito antitrombótico e possuem maior segurança por apresentar menor risco hemorrágico [5, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

As frações de heparina com baixo peso molecular possuem em média 4000 a 5000 dáltons e apresentam mecanismo de ação semelhante à heparina não fracionada, com maior biodisponibilidade e meia-vida mais longa, metabolizadas quase que exclusivamente por via renal [1, 4, 9, 17]. A principal diferença em sua atividade farmacológica é a capacidade de se ligar mais fortemente ao fator Xa do que à trombina devido à necessidade de cadeias mais longas para se ligar simultaneamente à antitrombina e à trombina [1, 9, 23]. Devido a essas características, as HBPM podem ser administradas com doses ajustadas através do peso, por via subcutânea, uma ou duas

vezes por dia, sem a necessidade do monitoramento laboratorial na maioria dos pacientes. Algumas exceções são pacientes com insuficiência renal, obesidade ou gestantes, onde a dose pode ser ajustada através do monitoramento dos níveis plasmáticos de anti-Xa [4, 5, 7, 23].

Anticoagulantes antagonistas da vitamina K (AVK)

Na medicina, a heparina não fracionada e as HBPM são os antitrombóticos de escolha para o tratamento inicial de trombooses venosas, sendo administradas por um período de no mínimo 5 a 7 dias [23]. No entanto, as doenças tromboembólicas necessitam de tratamentos por longos períodos, com duração variável dependendo da etiologia dessa trombose. Para que o tratamento possa ser continuado pelo paciente em casa, sem a necessidade de injeções diárias, a utilização dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K, administrados por via oral, juntamente com o tratamento inicial com heparina, é ainda hoje o tratamento mais utilizado em humanos [7, 23].

Os anticoagulantes AVK ou cumarínicos interferem no metabolismo da vitamina K, inibindo a síntese de fatores de coagulação vitamina K dependentes (protrombina, fator VII, fator IX e fator X) [24]. Na síntese hepática destes fatores, através da carboxilase da vitamina K reduzida e de resíduos de ácido glutâmico forma-se o ácido carboxiglutâmico, o qual permite a união dos fatores aos fosfolipídios plaquetários através de pontes de cálcio, permitindo sua ativação. A função da vitamina K nessa carboxilação é de coenzima que, de sua forma reduzida, transforma-se em oxidada. A regressão para a forma ativa (reduzida) depende de um oxirredutor que é bloqueado na presença dos cumarínicos, estabelecendo-se, assim, a ação antagonista desses fármacos [2].

Após uma dose de cumarínico, há o bloqueio temporário, mas completo, da síntese de fatores ativos. O decréscimo do nível plasmático desses fatores será proporcional às meia-vidas. Assim observa-se inicialmente o decréscimo de fator VII, que tem meia-vida entre 4 a 5 horas e, finalmente, da protrombina, cuja meia-vida é de 70 a 100 horas. Após alguns dias de uso de doses diárias, ocorre um equilíbrio entre a síntese de fatores ativos e sua degradação, resultando num nível plasmático mais estável [2].

Dentre os derivados cumarínicos (etil-biscumacetato, acenocumarol, varfarina, fenprocumarol e fenilindandiona), destaca-se a varfarina, amplamente utilizada para o tratamento de doenças tromboembólicas em humanos [2]. Na medicina veterinária, a varfarina é indicada para o tratamento de doenças podais em equinos relacionadas a alterações de fluxo sanguíneo tais como a laminite e a síndrome do navicular [25].

A sensibilidade aos anticoagulantes AVK varia entre os pacientes, sendo influenciada por diversos fatores como as variações no suprimento de vitamina K na alimentação, doenças intestinais que podem alterar a absorção de vitamina K, doenças renais e hepatobiliares e gestação [2, 24]. Além disso, a interferência de outros medicamentos na ação dos derivados cumarínicos é amplamente

conhecida, constituindo um dos capítulos mais extensos sobre interação medicamentosa [2]. Devido a estas variações na resposta anticoagulante, é necessário o acompanhamento laboratorial e o ajuste da dose para cada paciente, sendo o tempo de protrombina (TP) o teste mais utilizado para esse monitoramento [4].

Fondaparinux e idraparinux

O fondaparinux e o idraparinux, dois novos agentes anticoagulantes parenterais usados em pacientes com tromboembolismo venoso e arterial, são pentassacarídeos sintéticos análogos à heparina, com alta afinidade com a antitrombina e potentes inibidores do fator Xa, que impedem a formação da trombina [1, 16, 21, 23].

Uma vez ligado à antitrombina, o fondaparinux provoca alterações conformacionais que aumentam sua reatividade com o fator Xa [1, 7, 16]. Após reagir com a antitrombina e o fator Xa formando um complexo, o fondaparinux consegue se dissociar, mantendo a antitrombina ligada permanentemente ao fator Xa, e se tornando livre para formar um novo complexo [1, 7]. Diferente das HBPM, o fondaparinux é administrado em dose fixa, retirada de uma tabela com faixas de peso e não calculada individualmente [16]. Tem meia vida de aproximadamente 17 horas e pode ser administrado por via subcutânea uma vez ao dia, sem a necessidade de monitoramento coagulatório, apresentando 100% de biodisponibilidade e sendo excretado quase que exclusivamente pelos rins [1, 7, 23]. Estudos recentes relatam que o fondaparinux apresenta eficiência e risco hemorrágico similares aos observados com HBPM, com a vantagem de apresentar menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) [16, 21, 26, 27, 28].

O idraparinux é um derivado do fondaparinux, que possui afinidade ainda maior com a antitrombina por ser mais carregado negativamente [1, 23, 29, 30]. Devido a essa forte ligação com a antitrombina, o idraparinux possui uma meia vida plasmática de 80 horas, e assim como o fondaparinux, possui 100% de biodisponibilidade, sendo excretado via renal [1, 23, 30]. Estudos clínicos iniciais sugerem administração de dose fixa via subcutânea, uma vez por semana. Estes estudos demonstraram que o idraparinux foi eficaz para tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso, apresentando menor risco de sangramento do que tratamentos realizados com antagonistas da vitamina K, e sem a necessidade de monitoramento coagulatório. Nestes estudos, o idraparinux apresentou eficiência similar ao tratamento realizado com heparina e antagonistas AVK, em pacientes com trombose venosa profunda, mas mostrou-se inferior em pacientes com embolismo pulmonar. A diferença na eficiência foi atribuída ao excesso de recorrência de embolismo pulmonar que está associado ao aumento na taxa de mortalidade total [29, 31].

Nenhum trabalho utilizando fondaparinux ou idraparinux no tratamento de doenças tromboembólicas em equinos foi ainda publicado.

Inibidores diretos da trombina

Fármacos inibidores diretos da trombina fazem parte de uma classe relativamente nova de agentes anticoagulantes muito potentes, que são capazes de se ligar à trombina e bloquear sua interação com substratos, evitando assim formação de fibrina, ativação dos fatores V, VIII, XI e XII e agregação plaquetária [23]. Os inibidores diretos da trombina atenuam mais eficientemente a formação do trombo do que a heparina ou as HBPM por conseguirem inativar a trombina já ligada à fibrina [1, 23, 32]. Pertencem a esse grupo farmacológico a hirudina na forma nativa, as hirudinas recombinantes (lepirudina e desirudina), a bivalirudina (hirudina sintética), o argatroban, o melagatran, o ximelagatran e o dabigatran. A hirudina, pequeno polipeptídeo extraído da secreção salivar de sanguessugas da espécie *Hirudo medicinalis* e que se liga irreversivelmente à trombina bloqueando sua ação, foi o protótipo para a obtenção dos inibidores diretos da trombina [33].

As hirudinas recombinantes (lepirudina e desirudina), que também se ligam irreversivelmente à trombina, mostraram-se superiores à heparina e às HBPM na profilaxia de trombose venosa profunda em cirurgias ortopédicas [34] e no tratamento de doença venosa tromboembólica [33, 35]. A limitação para o uso desses medicamentos está no custo elevado [33]. Além disso, 30% dos pacientes humanos que receberam lepirudina pela primeira vez desenvolveram anticorpos antihirudina, sendo esse número ainda maior (70%) em pacientes que foram novamente tratados com esse fármaco. Esses anticorpos não estão associados com a ocorrência de reações anafiláticas graves ou novas complicações tromboembólicas. No entanto, recomenda-se que o tratamento com lepirudina seja realizado em local apropriado para a intervenção médica em casos de reações adversas, especialmente durante a repetição do tratamento [36].

A bivalirudina, polipeptídeo semi-sintético, produz somente uma inibição transitória da trombina. Após se ligar à trombina, a bivalirudina é clivada e a trombina pode voltar a exercer sua função. Embora não seja totalmente excretada pelos rins, apresentando também metabolismo hepático e proteólise em outros locais, a meia vida da bivalirudina é prolongada em pacientes com insuficiência renal, sendo necessários ajustes na dose [32].

O argatroban é uma pequena molécula sintética que inibe a trombina de forma reversível. Após a ligação com a trombina, o argatroban é dissociado e permite que a trombina permaneça livre e enzimaticamente ativa para exercer interações hemostáticas. Portanto, seus efeitos anticoagulantes são rapidamente revertidos, sendo sua meia vida de eliminação de apenas 39 a 51 minutos [32].

O ximelagatran foi o primeiro inibidor direto da trombina disponível para o uso oral [23]. Após sua ingestão, passa por reações de hidrólise e redução no fígado e é convertido na molécula ativa, o melagatran [1]. Embora o ximelagatran tenha se mostrado tão eficiente quanto à combinação de HBPM e varfarina no tratamento de trombose venosa profunda, seu desenvolvimento clínico foi

recentemente interrompido devido à incidência de aumento de enzimas hepáticas, principalmente alanina aminotransferase, em 6 a 10% dos pacientes tratados, tendo início normalmente após três semanas de tratamento [7, 32, 37].

O mais recente inibidor direto da trombina, o dabigatran, está atualmente em sua última fase de testes de desenvolvimento para profilaxia e tratamento de doenças venosas tromboembólicas. Este fármaco liga-se de forma reversível à trombina com alta especificidade e rapidez [37, 38]. Por ser altamente lipofílico, não é absorvido após a administração oral. Para aumentar sua biodisponibilidade e permitir administração oral, o dabigatran é produzido como etexilato de dabigatran [37]. Em um modelo de trombose em veia jugular de coelhos, o dabigatran mostrou-se altamente eficiente na redução da formação de trombos [39]. Em humanos, a administração de doses altas de etexilato de dabigatran mostrou-se mais efetiva do que a administração de enoxaparina para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica. No entanto, essas doses mais elevadas foram associadas à ocorrência de um número significativamente maior de sangramentos [38].

O principal efeito colateral produzido pelos inibidores diretos da trombina, assim como os demais fármacos anticoagulantes é a hemorragia. A ausência de um fármaco capaz de reverter os efeitos desses inibidores torna importante o monitoramento de pacientes considerados de alto risco. Entretanto, a meia vida relativamente curta da maioria dos inibidores diretos da trombina permite que seu efeito anticoagulante desapareça dentro de 12 a 24 horas após a última aplicação [32].

Não são conhecidos trabalhos científicos específicos utilizando-se inibidores diretos da trombina para o tratamento de equínos.

Antiagregantes plaquetários

A terapia com antiagregantes plaquetários atualmente pode ser realizada com aspirina, hidrocloreto de ticlopidina, bisulfato de clopidogrel ou inibidores da glicoproteína (Gp) IIb/IIIa. A aspirina inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese de tromboxano A₂. A ticlopidina e o clopidogrel inibem receptores de ADP plaquetário. Os inibidores GP IIb/IIIa bloqueiam a ligação de fibrinogênio a receptores GP IIb/IIIa [1].

Embora existam atualmente evidências de que o uso de antiagregantes plaquetários possa ser efetivo na prevenção de eventos tromboembólicos arteriais, a atuação destes fármacos para a prevenção de trombose venosa é bem menos convincente [40].

A aspirina tem alguma eficiência na prevenção do tromboembolismo venoso por inibir a síntese de tromboxano A₂ através da acetilação irreversível da cicloxigenase, produzindo efeito antiagregante plaquetário que pode permanecer por dois dias, até que novas plaquetas sejam produzidas para repor as antigas [41]. No entanto, seu efeito é inferior aos antitrombóticos atualmente utilizados [40]. Por

esse motivo, na medicina opta-se sempre pela utilização de um agente antitrombótico para o tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas venosas, deixando de lado a terapia antiplaquetária. A associação de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários para o tratamento de tromboes venosas em humanos não é indicada devido ao alto risco de sangramentos, principalmente de origem gastrointestinal [42]. Em eqüinos utiliza-se esta associação para o tratamento da laminite, não sendo relatada a ocorrência de hemorragias [25].

Trombolíticos

Existe ainda a possibilidade de solubilizar o trombo com fármacos que possuem propriedade de ativar o plasminogênio, que, convertido em plasmina, degrada a fibrina. Este processo é conhecido como fibrinólise [1].

Teoricamente, o uso de agentes trombolíticos para lisar um trombo venoso e prontamente eliminar a obstrução vascular seria o tratamento mais racional para pacientes com doenças tromboembólicas. Entretanto, além de possuir custo muito elevado, os agentes trombolíticos aumentam o risco de hemorragias nos pacientes tratados e apresentam baixa eficiência clínica e segurança em animais domésticos [1, 4]. Por esses motivos, atualmente na medicina a indicação de trombólise química fica restrita a pacientes com trombose venosa profunda ileofemoral massiva, onde existe o risco de gangrena dos membros, e em pacientes hemodinamicamente instáveis apresentando embolismo pulmonar grave [4].

Uroquinase e estreptoquinase são agentes trombolíticos que possuem efeitos similares no tratamento de doenças tromboembólicas [1, 4]. A estreptoquinase, enzima bacteriana derivada de *Streptococcus spp.* β -hemolítico, tem a desvantagem de atuar também sobre todo o plasminogênio circulante e causar fibrinólise sistêmica, aumentando o risco de hemorragias. Por ser de origem bacteriana, possuem também o risco de provocar reações anafiláticas [1]. Além disso, a estreptoquinase parece não ser efetiva em ativar o plasminogênio no eqüino [43, 44]. A uroquinase é uma proteína produzida pelos rins que atua diretamente na conversão do plasminogênio em plasmina e que pode ser utilizada para degradação da fibrina e resolução de trombos. No entanto possui custo elevado e é de difícil obtenção [44]. O ativador do plasminogênio do tipo tecidual (tPA) é um agente mais recentemente pesquisado que possui vantagem sobre as enzimas mais antigas. Essa substância age primariamente no plasminogênio ligado à fibrina no coágulo e possui menor propensão para induzir hemorragias [45]. Ainda não existem relatos da utilização de uroquinase ou do ativador do plasminogênio do tipo tecidual (tPA) em eqüinos.

Antiinflamatórios

Em medicina veterinária, os antiinflamatórios não esteróides (AINES) são administrados para controlar a inflamação da veia com tromboflebite e para inibir a agregação plaquetária, que poderá ajudar a suprimir o crescimento do trombo [46]. A agregação plaquetária é acentuadamente afetada pelos eicosanóides derivados do ácido araquidônico durante uma resposta inflamatória, principalmente pelo tromboxano A₂ (TXA₂) que é um potente agregador de plaquetas. As plaquetas liberam TXA₂ durante a ativação e agregação, sugerindo que eventos trombóticos podem resultar dessa liberação [41]. Os AINES provaram ser agentes antiplaquetários satisfatórios, por inibir a ciclooxigenase e retardar a síntese de eicosanóides como o TXA₂. No entanto o uso de antiinflamatórios em humanos fica basicamente restrito ao tratamento de tromboflebitas superficiais. A justificativa para essa restrição é a mesma utilizada para os fármacos antiagregantes plaquetários, ou seja, evitar associação com antitrombóticos, que são fundamentais para o tratamento das demais doenças tromboembólicas venosas, afim de não elevar o risco hemorrágico [4]. Na medicina veterinária a associação entre antitrombóticos e antiinflamatórios é comum, não havendo relatos de hemorragias decorrentes da associação entre esses fármacos em eqüinos [46].

Em estudo realizado em humanos com tromboflebite, tanto o diclofenaco gel aplicado topicamente quanto o diclofenaco oral na dose de 75mg, duas vezes ao dia, foram superiores ao placebo no alívio dos sintomas em um período de 48 horas [47]. Outros antiinflamatórios como a fenilbutazona oral e a flunixinina meglumina podem ser utilizados no tratamento da tromboflebite em eqüinos [46].

Tratamento cirúrgico

A terapia antitrombótica é atualmente a principal estratégia para o tratamento da trombose venosa por inibir a propagação do trombo e prevenir o embolismo pulmonar. Durante essa terapia, a evolução do trombo geralmente permite a recanalização da veia depois de poucos meses. Entretanto, quando a oclusão da veia persiste por mais que 90 dias provoca alterações na função valvular, responsáveis pela ocorrência de síndrome pós-trombótica e pela recorrência da trombose [6, 48, 49]. Baseados nestes argumentos fisiopatológicos, alguns autores defendem atualmente a trombectomia juntamente com a terapia antitrombótica para o tratamento de trombose, principalmente para trombos que afetam o sistema venoso ileofemoral, afirmando que a rápida desobstrução da veia evita a extensão distal da trombose e preveni o dano valvular [6, 50, 48, 49, 51].

Um experimento comparando a terapia antitrombótica com a trombectomia juntamente com anticoagulantes demonstrou melhores resultados clínicos e funcionais após 5 e 10 anos nos pacientes submetidos à cirurgia [50]. Outro experimento utilizando modelos de trombose em cães provou que a trombectomia pode preservar a função da veia, evitar a recorrência de trombose e diminuir a ocorrência da síndrome pós-trombótica [52].

O grande avanço para a realização de trombectomias foi propiciado por Thomas Fogarty, em 1963, com a invenção do cateter que leva seu nome. O cateter de Fogarty é constituído por um tubo flexível de borracha, com a extremidade bastante maleável, que permite seguir as curvaturas dos vasos, diminuindo o risco de ruptura. À pequena distância da extremidade, localiza-se um balão inflável. O cateter com o balão desinflado é introduzido no vaso por uma venotomia, após o isolamento do segmento a ser aberto, e empurrado através do trombo. Depois da passagem do cateter, o balão é inflado com líquido (em geral, água destilada). O cateter é puxado vagarosamente, sendo o balão desinflado parcialmente sempre que se encontre dificuldade em sua progressão. Essa manobra é repetida várias vezes, até que se consiga a retirada total do trombo [2].

Dornbusch [53] utilizando um método cirúrgico de tratamento mostrou experimentalmente ser possível a desobstrução da veia jugular de eqüinos com a técnica de trombectomia utilizando o cateter de Fogarty.

Na medicina, mais recentemente, foram desenvolvidos outros cateteres, baseados no mesmo princípio, porém com algumas modificações visando a situações especiais, por exemplo: cateter destinado à retirada de trombos mais antigos, aderidos à parede vascular, com a extremidade distal constituída de uma espiral de fio metálico revestido ou não por látex [2]. Outra possibilidade é a trombectomia mecânica e/ou por aspiração. Para a realização desta técnica estão disponíveis comercialmente diferentes modelos de cateteres de trombectomia (Quadro 1) [48]. Muitos desses cateteres podem ser utilizados em combinação com um agente trombolítico para uma remoção completa e mais rápida do trombo, mesmo utilizando pequenas doses de infusão e permitindo menor tempo de exposição a esses agentes trombolíticos [48, 51].

Outra opção terapêutica é a revascularização do segmento venoso trombosado [3]. Na medicina, são utilizadas próteses sintéticas e enxertos biológicos para a substituição de segmentos vasculares. As próteses sintéticas são utilizadas como substitutos arteriais e de grandes veias, apresentando resultados muitas vezes pouco satisfatórios no sistema venoso, não podendo ser implantadas em locais contaminados sob risco de deiscência e hemorragia [2]. Dentre os enxertos biológicos, os do tipo autólogos são indiscutivelmente superiores, entretanto a sua disponibilidade é escassa, principalmente para grandes vasos. Os enxertos homólogos, por sua vez, são testados exhaustivamente na busca de melhores resultados, dentre estes se destacam os fixados em glutaraldeído e os crio-preservedos [54].

A utilização de enxertos vasculares na medicina eqüina é algo recente, mas os estudos demonstraram a possibilidade do restabelecimento da circulação comprometida pela trombose da jugular com o implante da veia safena autóloga [55]. Implantes de veia safena autóloga realizados em 5 eqüinos com tromboflebite de veia jugular, reverteram os sinais clínicos e permitiram o

restabelecimento de um nível de atividade atlética em 4 desses animais [55]. Relatos de métodos cirúrgicos para o tratamento da tromboflebite jugular em eqüinos incluem um caso tratado com implante sintético de politetrafluoretileno “PTFE” [56], um estudo com próteses de Dacron® trançado [57]. Noutro experimento foi observado o comportamento do enxerto homólogo de jugular fixada em glutaraldeído em equinos hígidos [58], enquanto ainda nesta espécie se comparou a viabilidade de enxertos de artérias carótidas homólogas e de veias jugulares externas heterólogas conservados em glicerina para a fleboplastia de jugular [59], bem como foi realizado outro estudo comparativo entre sete diferentes tipos de enxertos de jugular [3].

Conclusão

As doenças vasculares tromboembólicas possuem alta taxa de incidência e de mortalidade em humanos e grande relevância em eqüinos. O tratamento dessas doenças vasculares deve ser realizado principalmente com o uso de anticoagulantes que previnam a propagação do trombo e a embolia pulmonar e ainda auxiliem na restauração da perviedade do lúmen vascular, prevenindo a recorrência da doença. Com esse objetivo, o tratamento mais utilizado atualmente em humanos pela medicina, é a associação de uma administração inicial de heparina juntamente com o uso prolongado de anticoagulantes AVK. No entanto, pesquisas são realizadas buscando-se novos fármacos que sejam eficientes na prevenção e no tratamento de doenças tromboembólicas e que apresentem vantagens sobre os tratamentos atualmente utilizados. Na medicina veterinária existem poucas pesquisas com esse intuito, ficando o tratamento restrito somente à utilização da heparina não fracionada.

A utilização de técnicas cirúrgicas para o tratamento de trombozes em humanos evoluíram permitindo a desobstrução e a recanalização dos vasos acometidos, apresentando baixa taxa de mortalidade, observando-se associação de procedimentos cirúrgicos com a utilização de medicamentos inibidores da trombose ou da recorrência desta.

No que se refere aos eqüinos, nesta espécie é notada a grande necessidade de pesquisas que estabeleçam o correto modo de uso e confirmem a eficácia terapêutica de diferentes fármacos e que esclareçam as diferenças dos mecanismos de ação das diferentes substâncias utilizadas no tratamento das trombozes, especificamente na tromboflebite jugular. O destaque quanto ao uso de fármacos nesta enfermidade é a heparina não fracionada como sendo o antitrombótico recomendado e no aspecto cirúrgico a trombectomia pode ser instituída como procedimento cirúrgico, devendo-se manter a medicação antitrombótica após a cirurgia. Esta manutenção antitrombótica necessita de estudos aprofundados buscando-se qual o medicamento adequado, dose, frequência e qual o tempo a ser ministrado. O uso de outros antitrombóticos e de trombolíticos devem estar associados em outros estudos sobre procedimentos cirúrgicos, especificamente no uso de próteses de diferentes materiais, nas trombólises associadas e nas remoções de trombos fixos.

Referências

- [1] Agrawal YK, Vaidya H, Bhatt H, Manna K, Brahmshatriya P. Recent advances in the treatment of thromboembolic diseases: venousthromboembolism. *Medicinal Research Reviews*. 2007; 27(6):891-914.
- [2] Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HÁ, Giannini M, Moura R. *Doenças Vasculares Periféricas*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008. 1094p.
- [3] Wiemer P, Gruys E, Van Hoeck B. A study of seven different types of grafts for jugular vein transplantation in the horse. *Research in Veterinary Science*. 2005; 79:211-17.
- [4] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126:401S-428S.
- [5] Righini M, Bounameaux H. Venous thrombosis: risk factors and management. *Herz*. 2007; 32:27-34.
- [6] Juhan C, Alimi Y, DI Mauro P, Hartung O. Surgical venous thrombectomy. *Cardiovascular Surgery*. 1999; 7:586-90.
- [7] Becattini C, Agnelli G, Emmerich J, Bura A, Weitz JL. Initial treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 96:242-50.
- [8] Hirsh J. Heparin. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 324(22):1565-73.
- [9] Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *British Society for Haematology*. 2006; 133:19-34.
- [10] Colman RW, Marder VJ, Clowes AW et al. *Hemostasis and Thrombosis – Basics principles and clinical practice*, 5ª ed. Philadelphia: Leppincott Willians e Wilkins, 2006. 1827p.
- [11] Moore BR, Hinchcliff KW. Heparin: a review of its pharmacology and therapeutic use in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1994; 8:26-35.
- [12] Gori AM, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, Fedi S, Giusti B, Brunelli T, Comeglio P, Gensini GF, Sernerri GGN. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999; 81:589-93.
- [13] Lupu C, Poulsen E, Roquefeuil S, Westmuckett AD, Kakkar VV, Lupu F. Cellular effects of heparin on the production and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in culture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999; 19:2251-62.

- [14] Monreal L, Villatoro AJ, Monreal M, Espada Y, Anglés AM, Ruiz-Gopegui R. Comparision of the effects of low-molecular-weight and unfractioned heparin in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1995; 56:1281-85.
- [15] Moore JN, Mahaffey EA, Zboran M. Heparin-induced agglutination of erythrocytes in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1987; 48:68-71.
- [16] Shorr AF. The pharmacoeconomics of deep vein thrombosis treatment. *The American Journal of Medicine*. 2007; 120:S35–S41.
- [17] Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Vandenberg C, Brubaker A, Adiguzel C, Bakhos M, Fareed J. Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2008; 34(1):74-85.
- [18] Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160:229-36.
- [19] Schwarzwald CC; Feige K, Wunderli-Allenspach H, Braun U. Comparison of pharmacokinetic variables for two low-molecular-weight heparins after subcutaneous administration of a single dose to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2002; 63(6):868-73.
- [20] Feige K, Schwarzwald CC, Bombeli TH. Comparison of unfractionated and low molecular weight heparin for prophylaxis of coagulopathies in 52 horses with colic: randomized double-blind clinical trial. *Equine Veterinary Journal*. 2003; 35(5):506-13.
- [21] Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *The Canadian Medical Association Journal*. 2006; 175(9):1087-92.
- [22] Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O’Riordan W, Pineo GF. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369:1347-55.
- [23] Van Doormaal FF, Büller HR, Middeldorp S. Development in anticoagulant therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008; 66:145-54.
- [24] Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 324(25):1865-75.
- [25] Yovich JV. The Equine Foot. *The Veterinary Clinics of North America – Equine Practice*. 1989; 1-246.

- [26] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AEM, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AWA. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140:867-73.
- [27] Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, Meuleman D, Petitou M, Herault JP, Cariou R, Herbert JM. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood*. 2005; 105:139-44.
- [28] Warkentin TE. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – Bridging the River Coumarin. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99:2-3.
- [29] Büller RH, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, Pillion G, Piovella F, Prins MH, Raskob GE. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357:1094-104.
- [30] Prandoni P, Tormene D, Perlati M, Brandolin B, Spiezia L. Idraparinux: review of its efficacy and safety for prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2008; 17(5):773-77.
- [31] Büller RH, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, Pillion G, Piovella F, Prins MH, Raskob GE. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357:1105-12.
- [32] DI Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353:1028-40.
- [33] Puurunen M, Lassila R. Successful treatment of mesenteric venous thrombosis with recombinant hirudin—a report of five cases. *Thrombosis Research*. 2006; 118:241-45.
- [34] Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, Kälebo P, Close P. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1997; 79:326-33.
- [35] Begelman SM, Deitcher SR. Outpatient management of venous thromboembolic disease with subcutaneous lepirudin: A Case Report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2002; 13(3):183–85.
- [36] Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia – results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3:2428–36.

- [37] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008; 47(5):285-95.
- [38] Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovella F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: The BISTRO II randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 3:103–11.
- [39] Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(6):1237-42.
- [40] Watson HG, Chee YL. Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. *Blood Reviews*. 2008; 22:107-16.
- [41] Foegh ML, Ramwell PW. Os eicosanóides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados. In: Katzung BG (ed) *Farmacologia Básica e Clínica*, 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006. p.252-63.
- [42] Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *The Canadian Medical Association Journal*. 2007; 177(4):347-51.
- [43] Auer JA, Stick JA. *Equine Surgery*, 3ª ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2006. 1408p.
- [44] Paulino CA. Agentes hematopoiéticos, hemostáticos e anticoagulantes. In: Spinosa HS, Gorniak SL, Bernardi MM (ed) *Farmacologia Aplicada à Veterinária*, 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 253-62.
- [45] Hambleton J. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katzung BG (ed) *Farmacologia Básica e Clínica*, 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006. p. 455-68.
- [46] Gardner SY, Donawick WJ. Jugular vein thrombophlebitis. In: Robinson NE (ed) *Current Therapy in Equine Medicine 3*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992, p. 406-08.
- [47] Becherucci A, Bagilet D, Marenghini J, Diab M, Biancardi H. Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion. *Medicina Clínica (Barc)*. 2000; 114:371-73.
- [48] Zhou W, Lin PH, Bush RL, Peden EK, Lumsden AB. Mechanical thrombectomy and thrombolysis for acute deep venous thrombosis. In: Bergan JJ (ed) *The Vein Book*. San Diego: Elsevier, 2006, p. 477-83.
- [49] Comerota AJ, Gravett MH. Iliofemoral venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2007; 46:1065-76.

- [50] Plate G, Eklöf B, Norgren L, Olhin P, Dahlström JA. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis - 10-year results of a prospective randomised study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1997; 14:367-74.
- [51] Comerota AJ, Paolini D. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007; 33:351-60.
- [52] Cho JS, Martelli E, Mozes G, Miller VM, Gloviczki P. Effects of thrombolysis and venous thrombectomy on valvular competence, thrombogenicity, venous wall morphology, and function. *Journal of Vascular Surgery*. 1998; 28:787-99.
- [53] Dornbusch PT. Trombectomia com cateter de Fogarty no tratamento da trombose jugular experimental em eqüinos. Botucatu, 2005. 69p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – Universidade Estadual Paulista.
- [54] Moura R. Estudo comparativo da cicatrização de anastomoses de enxertos de veias autólogas não conservadas e homólogas conservadas em glutaraldeído, implantadas em aorta de coelhos: avaliação anátomo-patológica da força de ruptura e da concentração de hidroxiprolina. Botucatu, 1994. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.
- [55] Rijkenhuizen ABN. Surgical treatment of jugular vein thrombosis. Congrès de L' association Vétérinaire Équine Française – AVEF, 2006, Versailles. **Anais...** Versailles, 2006.
- [56] Wiemer P, Ugahary F. Chirurgische behandeling van een oblitererende trombose van de vena jugularis van een paard. Gebruik van een synthetisch vaatprothese. *Tijdschr. Diergeneeskd*. 1998; 123:40-4.
- [57] Cannon JR, Rantanen NW, Grant BD, Keck BS. Jugular venous prosthesis on the horse: a preliminary report. *Journal Equine Veterinary Science*. 1983; 3:185-89.
- [58] Dornbusch PT. Implante venoso homólogo conservado em glutaraldeído da veia jugular em equinos: avaliação clínica, ultra-sonográfica e histopatológica. Botucatu, 2002. 70p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu - Universidade Estadual Paulista.
- [59] Stainki DR, Alves GES, Vasconcelos AC, Barbosa MP, Oliveira HP. Enxertos vasculares homólogos e heterólogos conservados em glicerina na fleboplastia da jugular em eqüinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2005; 5:18-26.

Quadro 1: Modelos de cateter para trombectomia.

Nome do cateter	Mecanismo de extração do trombo	Capacidade de sucção do trombo
AngioJet (Possis, Inc.)	Trombo-aspiração	Sim
Hydrolyser (Cordis, Inc.)	Trombo-aspiração	Sim
Oasis (Boston Scientific/ Meditech)	Trombo-aspiração	Sim
Amplatz (Microvena)	Microfragmentação	Não
Helix (EV3)	Microfragmentação	Não
Trerotola (Arrow International)	Microfragmentação	Não
Casteñeda e Cragg Brush (Micro Therapeutics)	Microfragmentação	Não
Cateter de infusão Trellis (Bacchus Vascular)	Microfragmentação	Sim

