

Análise da Revisão Cochrane: Trombólise na Trombose Venosa Profunda Aguda. Cochrane Database Syst Rev. 2014,1: CD002783.



Analysis of the Cochrane Review: Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014,1: CD002783.

Liliana SOUSA NANJI^{1,2}, André TORRES CARDOSO^{1,2}, João COSTA^{1,2,3}, António VAZ-CARNEIRO^{1,2}
 Acta Med Port 2015 Jan-Feb;28(1):12-14

RESUMO

O tratamento padrão para a trombose venosa profunda aguda tem como objetivo a redução imediata de complicações, contudo a trombólise pode diminuir as complicações de síndrome pós-trombótica no membro afetado a longo prazo. Esta revisão sistemática procurou avaliar os efeitos da terapêutica com trombólise e anticoagulação *versus* anticoagulação em doentes com TVP do membro inferior, através dos efeitos no tromboembolismo pulmonar, na TVP recorrente, na hemorragia major, nas complicações pós-trombóticas e na permeabilidade e função venosa. O Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator pesquisou na Specialised Register (última pesquisa em abril de 2013) e na CENTRAL (2013, Issue 4). Foram incluídos 17 ensaios clínicos aleatorizados e controlados e 1103 participantes. No grupo experimental a receber trombólise, a lise completa do trombo ocorreu mais frequentemente e a melhoria da permeabilidade venosa foi mais marcada. A incidência da síndrome pós-trombótica foi reduzida em 1/3 e as úlceras foram menos frequentes. As complicações hemorrágicas foram mais frequentes e ocorreram 3 acidentes vasculares cerebrais em estudos antigos, contudo não houve efeito significativo na mortalidade. Os dados relativos à ocorrência de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda recorrente foram inconclusivos. A trombólise traz vantagens, contudo é necessária a aplicação de critérios rigorosos para reduzir as complicações hemorrágicas. A trombólise direcionada por cateter é o método preferido atualmente, em oposição à trombólise sistémica mais utilizada no passado, e outros estudos referentes às duas vias de administração mostram que os resultados são semelhantes.

Palavras-chave: Terapia Trombolítica; Trombose Venosa; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

The standard treatment for acute deep vein thrombosis (DVT) targets to reduce immediate complications, however thrombolysis could reduce the long-term complications of post-thrombotic syndrome in the affected limb. This systematic review aimed to assess the effects of thrombolytic therapy and anticoagulation *versus* anticoagulation in people with deep vein thrombosis of the lower limb through the effects on pulmonary embolism, recurrent deep vein thrombosis, major bleeding, post-thrombotic complications, venous patency and venous function. The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator searched the Specialised Register (last search in April 2013) and CENTRAL (2013, Issue 4). A total of 17 randomised controlled trials (RCTs) and 1103 participants were included. In the experimental group receiving thrombolysis, complete clot lysis occurred more frequently and there was greater improvement in venous patency. The incidence of post-thrombotic syndrome decreased by a 1/3 and venous ulcers were less frequent. There were more bleeding complications and 3 strokes occurred in less recent studies, yet there seemed to be no significant effect on mortality. Data on the occurrence of pulmonary embolism and recurrent deep vein thrombosis were inconclusive. There are advantages to thrombolysis, yet the application of rigorous criteria is warranted to reduce bleeding complications. Catheter-directed thrombolysis is the current preferred method, as opposed to systemic thrombolysis in the past, and other studies comparing these procedures show that results are similar.

Keywords: Randomized Controlled Trials as Topic; Thrombolytic Therapy; Venous Thrombosis.

QUESTÃO CLÍNICA

Existe benefício na utilização de trombólise e anticoagulação *versus* apenas anticoagulação no tratamento da trombose venosa profunda aguda do membro inferior?

efeitos da terapêutica no tromboembolismo pulmonar, no tromboembolismo venoso recorrente, na hemorragia major, nas complicações pós-trombóticas e na permeabilidade e função venosa.

OBJECTIVOS

A primeira versão desta revisão foi publicada em 2004, sendo esta a segunda atualização.

Esta revisão sistemática procurou reavaliar as vantagens e desvantagens da terapêutica com trombólise e anticoagulação *versus* apenas anticoagulação no controlo de doentes com trombose venosa profunda (TVP) aguda do membro inferior. Esta avaliação foi inferida através dos

METODOLOGIA

O Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator pesquisou as bases de dados Specialised Register (última pesquisa em abril de 2013) e a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2013, Issue 4), parte da The Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com).

1. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Lisboa. Portugal.

3. Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 03 de Fevereiro de 2015 - Aceite: 04 de Fevereiro de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

A seleção de estudos, extração de dados e avaliação do risco de vieses dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCTs – Randomised Controlled Trials) foram realizadas por dois dos autores desta revisão, sendo o terceiro autor contactado para discussão quando necessário. Quando persistiram dúvidas, os autores foram contactados para clarificação.

RESULTADOS

Foram incluídos 17 RCTs, com um total de 1103 participantes de ambos os sexos e com idades compreendidas entre os 18 e os 75 anos (com uma preponderância de adultos mais velhos) que receberam tratamento nos primeiros 21 dias após o início dos sintomas, independentemente do trombolítico utilizado, da dose e da via de administração. Os doentes tinham causas subjacentes à TVP diversas, assim como variados graus de oclusão, e não se verificou diferenças significativas no seguimento dos grupos experimental e de controlo entre estudos.

Estes estudos ocorreram entre 1969 e 2009, principalmente nos Estados Unidos da América, na Escandinávia, na Alemanha e no Reino Unido.

No grupo a receber trombólise (grupo experimental), comparativamente ao grupo a receber apenas anticoagulação (grupo de controlo), verificou-se que:

- A lise completa do trombo ocorreu mais frequentemente, quer a curto prazo (*risk ratio* (RR) 4,91; 95% intervalo de confiança (CI) 1,66 a 14,53, $p = 0,004$), quer a médio prazo (RR 2,37; 95% CI 1,48 a 3,80, $p = 0,0004$);
- A melhoria da permeabilidade venosa foi mais marcada (RR 2,48; 95%CI 1,35 a 4,57, $p = 0,004$);
- A incidência da síndrome pós-trombótica foi reduzida em 1/3 (43% *versus* 64%, RR 0,64; 95% CI 0,52 a 0,79, $p < 0,0001$), sendo o número necessário para tratar de 5;
- As úlceras na perna foram menos frequentes (contudo os dados eram limitados; RR 0,48; 95% CI 0,12 a 1,88, $p = 0,29$);
- As complicações hemorrágicas foram mais frequentes (10% *versus* 8%, RR 2,23; 95% CI 1,41 a 3,52, $p = 0,0006$);
- Ocorreram 3 acidentes vasculares cerebrais, todos em estudos conduzidos antes de 1990, sendo que não ocorreu nenhum destes eventos no grupo de controlo;
- Não houve efeito significativo na mortalidade, quer a curto, quer a médio prazo.

Os dados relativos à ocorrência de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda recorrente foram inconclusivos. Não existem dados comparando a qualidade de vida e o custo dos tratamentos.

CONCLUSÕES

A trombólise, apesar de ter um risco aumentado de hemorragias associado, oferece vantagens nos restantes resultados, face à anticoagulação.

COMENTÁRIO

Esta revisão verificou que existem dados suficientes a médio e longo prazo que permitem concluir uma redução significativa de síndrome pós-trombótica após trombólise. Contudo, os dados relativos ao aparecimento de úlceras, apesar de não revelarem alterações significativas após 6 meses, são limitados a longo termo, devido ao facto de estas ocorrerem mais frequentemente um a dois anos após a TVP e muitos estudos conduzidos não incluírem um período de seguimento superior a um ano.

Esta revisão não conseguiu obter dados que permitam comparar os diferentes agentes trombolíticos e vias de administração. A trombólise direcionada por cateter é o método preferido atualmente, em oposição à trombólise sistémica mais utilizada no passado, e outros estudos referentes às duas vias de administração mostram que os resultados são semelhantes.

O risco de hemorragia indesejada após trombolíticos é o mais importante fator limitante da sua utilização. Contudo, é de realçar que a maior parte das complicações hemorrágicas e mortes ocorreram nos estudos realizados há mais tempo, sendo que, atualmente, com a aplicação de critérios de elegibilidade rigorosos, a segurança do tratamento aumentou. Por outro lado, os critérios de exclusão definidos implicam que muitos doentes com TVP não sejam elegíveis para trombólise.

Esta revisão não se debruçou sobre outros efeitos adversos da trombólise, nomeadamente alergias e reações anafiláticas.

É de salientar a utilização de cotratamentos referidos em variados RCTs, incluindo a terapêutica com heparina por diversos períodos de tempo, desde alguns meses a mais de um ano, assim como a utilização de meios de compressão e elevação dos membros inferiores.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

1. A trombólise oferece potenciais vantagens face à terapêutica padrão da TVP.
2. A trombólise tem um maior risco iatrogénico de hemorragia, contudo esse risco tem vindo a diminuir com a aplicação de critérios de elegibilidade rigorosos.
3. Estudos futuros necessitam de uma amostra grande com diversos tipos de populações que permita a análise estatisticamente significativa dos resultados, devem incidir nos efeitos a longo prazo da trombólise direcionada por cateter e devem durar idealmente dois anos, para que seja possível estimar efeitos a longo prazo. É necessário também estabelecer quais os fármacos, doses e via de administração que demonstram efeito mais benéfico. Apesar de um estudo ter demonstrado benefício na qualidade de vida em doentes com TVP iliofemoral tratados com trombólise, em comparação com os tratados com anticoagulação isolada¹, é necessária uma evidência mais robusta do efeito da trombólise na qualidade de vida, assim como uma análise comparativa dos custos associados.

REFERÊNCIAS

1. Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, Houghton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. J Vasc Surg. 2000;32:130.



Liliana SOUSA NANJI, André TORRES CARDOSO, João COSTA, António VAZ-CARNEIRO

Análise da Revisão Cochrane: Trombólise na Trombose Venosa Profunda Aguda. Cochrane Database Syst Rev. 2014,1: CD002783.

Acta Med Port 2015;28:12-14

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

