

IVAN BENADUCE CASELLA

**Resultados do tratamento fibrinolítico da
trombose venosa iliacofemoral por infusão
seletiva de rt-PA em baixas doses**

Tese apresentada ao Departamento de
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Dr. Calógero Presti

São Paulo

2004

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João Henrique e Elizabeth,
pelo exemplo de trabalho, honestidade e
retidão moral que sempre norteou suas vidas.

A Silvia, minha irmã, por toda a
importância que ela representa
para mim e meus pais.

A Debora Villaça, minha esposa
e companheira, que com seu
amor torna tudo significativo.

Aos meus avós, pelo carinho
concedido, sem nada pedir em troca.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Pedro Puech-Leão, professor titular da Disciplina de Cirurgia Vascular da FMUSP, pela confiança, colaboração, inestimável apoio e pela singular oportunidade oferecida no desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. Calógero Presti, meu orientador e exemplo sólido de caráter, postura ética e profissionalismo. Seu insubstituível trabalho, capacidade e dedicação permeiam este projeto em cada detalhe. Minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Ricardo Aun, professor associado da Disciplina de Cirurgia Vascular da FMUSP e responsável pelo pronto-socorro de cirurgia vascular, cujo apoio sincero e sugestões engrandecedoras acrescentaram refinamento e qualidade técnica a este projeto.

Ao Dr. Ayrton Cassio Fratezi, professor e amigo, pelo indispensável apoio em todas as etapas deste projeto, especialmente na realização dos exames flebográficos.

Ao Dr. Joseph Elias Benabou, pelo seu paciente e indispensável apoio na realização dos exames ecográficos dos pacientes, e pela indiscutível qualidade e esmero que caracteriza seu trabalho.

Aos professores e médicos assistentes do serviço de Cirurgia Vasculardo HC/FMUSP, pelo agradável convívio e pela receptividade apresentada.

Aos médicos residentes do serviço de Cirurgia Vasculardo HC/FMUSP, pelo indispensável auxílio na realização deste projeto.

Aos professores e colegas Antônio Uchoa, Rina Porta, José Luiz Orlando, Osvaldo Pereira e Valéria Martins, pelos ensinamentos e pela amizade sincera e agradável que nos une até hoje.

Aos colegas médicos e aos funcionários da unidade de apoio cirúrgico e das diversas unidades de terapia intensiva que possibilitaram a realização desta tese.

Aos funcionários da enfermaria e ambulatório de Cirurgia Vasculardo serviço de Radiologia Intervencionista.

Ao dr. Elbio Antonio D'Amico e às funcionárias do laboratório de coagulação, pelo apoio prestado e pela simpatia sempre presente.

Aos colegas médicos e residentes do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pela sólida amizade e fonte contínua de aprendizado.

Aos pacientes, seus cônjuges e parentes, pela confiança em mim depositada e pela convivência agradável proporcionada até os dias de hoje.

A senhora Maria de Fátima Diniz, pelo auxílio prestado e pela dedicação e amor que demonstra pelo programa de pós-graduação da Clínica Cirúrgica e pela FMUSP.

Aos amigos conhecidos e desconhecidos que de alguma forma apoiaram este projeto.

SUMÁRIO

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS	X
LISTA DE SIGLAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE QUADROS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE GRÁFICOS	XII
RESUMO	XIII
SUMMARY	XIV

INTRODUÇÃO

	01
1.1 Trombose venosa profunda – considerações	01
1.2 Síndrome pós-trombótica	02
1.3 Remoção precoce do coágulo	05
1.4 Técnicas de remoção precoce do coágulo	06
1.5 Objetivos imediatos e tardios da fibrinólise venosa	10
1.6 Acesso venoso para a fibrinólise	11
1.7 Opções na escolha do fibrinolítico no tratamento da TVP iliofemoral	11
1.8 Dosagem e regime de administração do rt-PA	12
1.9 Complicações e mortalidade	13

OBJETIVOS

15

MÉTODO

Casuística do Estudo

2.1 Critérios de inclusão	16
2.2 Critérios de não-inclusão	16
2.3 Orientação ao paciente e consentimento informado	17

Dinâmica da Investigação	
2.4 Avaliação pré-procedimento	18
2.5 Terapêutica fibrinolítica	19
2.6 Terapêutica pós-fibrinolítica	25
2.7 Perviedade primária	25
2.8 Complicações	25
2.9 Seguimento ambulatorial	26
2.10 Controle ecográfico da evolução crônica dos pacientes	27
2.11 Coleta, organização e avaliação de dados	29
2.12 Tratamento estatístico	31
RESULTADOS	
3.1 Casuística	32
3.2 Resultados imediatos	33
3.2.1 Percentual de fibrinólise	33
3.2.2 Melhora clínica	37
3.2.3 Diluição e duração da infusão de rt-PA	38
3.2.4 Tempo de instalação da TVP ao início da fibrinólise	38
3.2.5 Acesso vascular	39
3.2.6 Complicações	39
3.3 Resultados tardios	41
3.3.1 Divisão dos pacientes em grupos	41
3.3.2 Tempo de seguimento clínico e ecográfico	42
3.3.3 Retrombose e curva de sobrevida	44
3.3.4 Manifestações clínicas tardias	46
3.3.5 Preservação da função valvular dos segmentos venosos	47
3.3.6 Recanalização dos segmentos venosos	48
3.3.7 Preservação da função valvular vs manifestações clínicas tardias	49
3.3.8 Alterações clínicas e ecográficas da veia safena externa	50

DISCUSSÃO	
4.1 População estudada	51
4.2 Etiologia da TVP	52
4.3 Acesso vascular	52
4.4 Resposta aguda à fibrinólise seletiva	54
4.5 Controle laboratorial da fibrinólise	56
4.6 Complicações	57
4.7 Tempo de seguimento	60
4.8 Perviedade primária / retrombose	61
4.9 Fibrinólise, recanalização venosa e competência valvular	61
4.10 Evolução e manifestações clínicas tardias	64
4.11 Alterações tardias da veia safena externa	65
4.12 Perspectivas da terapia fibrinolítica em TVP	65
CONCLUSÕES	67
ANEXOS	
Anexo A – Orientação ao paciente	69
Anexo B – Consentimento informado padrão	72
Anexo C – Dados gerais da casuística e resultados	75
Anexo D – Quantificação do volume trombótico antes e após a fibrinólise	76
REFERÊNCIAS	77

LISTA DE ABREVIATURAS

Et al	e colaboradores
n ^o	número
Pág	página
UI	unidades internacionais
U/h	unidades por hora

LISTA DE SIGLAS

FDA	Food and Drug Administration
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (inglês)
MMII	Membros inferiores
rt-PA	Ativador recombinante do plasminogênio tecidual
SK	Estreptoquinase
SPT	Síndrome pós-trombótica
TAP	Tempo de atividade da protrombina
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNK	Tenecteplase
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Tombose venosa profunda
UK	Uroquinase
VSE	Veia safena externa

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Esquemas de infusão de rt-PA	13
TABELA 2: Exemplo hipotético de avaliação flebográfica quantitativa	24
TABELA 3: Características dos pacientes	32
TABELA 4: Resultados imediatos	33
TABELA 5: Melhora clínica e percentual de fibrinólise	37
TABELA 6: Variáveis comparadas nas observações imediatas	39
TABELA 7: Resultados clínicos e ecográficos tardios da terapia fibrinolítica	41
TABELA 8: Variáveis comparadas entre os grupos “Efetivo” e “Falha/retrombose”	42
TABELA 9: Tempo de seguimento clínico em semanas	43
TABELA 10: Tempo de seguimento ecográfico em semanas	43
TABELA 11: Variáveis iniciais do estudo vs ocorrência de retrombose	44
TABELA 12: Resultado tardio vs seqüelas clínicas tardias	46
TABELA 13: Resultado tardio vs competência valvular	47
TABELA 14: Resultado tardio vs recanalização venosa	48
TABELA 15: Manifestações clínicas tardias vs competência valvular	49
TABELA 16: Variáveis relacionadas aos achados patológicos tardios da veia safena externa	50
TABELA 17: Protocolos de fibrinólise venosa transcateter – Resultados	55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Critérios de não-inclusão	17
QUADRO 2: Quantificação do volume trombótico dos segmentos venosos	23

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS 1A a 1E: Flebografias - caso nº 2	34
FIGURAS 2A a 2F: Flebografias - caso nº 6	35
FIGURAS 3A a 3E: Flebografias - caso nº 8	36

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 : Melhora clínica vs percentual de fibrinólise	37
GRÁFICO 2: Melhora clínica vs percentual de fibrinólise: distribuição dos pacientes	38
GRÁFICO 3: Curva de perviedade primária	45
GRÁFICO 4: Resultado tardio vs seqüelas clínicas tardias	46
GRÁFICO 5: Resultado tardio vs competência valvular	47
GRÁFICO 6: Resultado tardio vs recanalização venosa	48
GRÁFICO 7: Seqüelas clínicas tardias vs competência valvular	49

RESUMO

Casella IB. Resultados do tratamento fibrinolítico da trombose venosa iliacofemoral por infusão seletiva de rt-PA em baixas doses [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2004. 92p.

INTRODUÇÃO: A trombose venosa profunda é uma doença de alta incidência, e uma das principais causas de insuficiência venosa profunda. O tratamento clássico, com heparina e anticoagulante oral, não tem ação direta sobre o tempo de remoção do trombo. O tratamento trombolítico seletivo por cateter permite rápida remoção do coágulo com complicações inferiores a administração sistêmica do fibrinolítico. **OBJETIVO:** Comprovar a eficácia da infusão seletiva de rt-PA em baixas doses no tratamento da trombose venosa profunda iliacofemoral aguda e na prevenção do desenvolvimento dos sinais, sintomas e alterações hemodinâmicas tardios relacionados à síndrome pós-trombótica. **METODO:** Em pacientes portadores de trombose venosa profunda iliacofemoral aguda, implantou-se um cateter reto multiperfurado no segmento venoso acometido, e infundiu-se dose contínua de 1,0 mg/hora de rtPA diluído. O controle do procedimento foi feito por flebografia transcateter a cada 12-18h. **RESULTADOS:** Quinze pacientes foram selecionados. Houve fibrinólise efetiva em 12 dos 15 casos (80%), com restabelecimento da perviedade iliacofemoral. O tempo médio de infusão do rt-PA foi de 41 horas. Houve correlação entre o grau de fibrinólise e a magnitude da melhora clínica ($p < 0,05$). Não ocorreram complicações maiores, tais como embolia pulmonar ou hemorragias graves. Quatro pacientes apresentaram episódios de retrombose. O grupo foi seguido por um período de 45 a 131 semanas (mediana de 99). Nos oito pacientes em que a fibrinólise foi efetiva e não houve retrombose, a incidência de seqüelas clínicas e de refluxo valvular venoso ao duplex-scan foi inferior a observada nos sete pacientes com falha terapêutica ou retrombose ($p < 0,01$ nas duas amostras). A diferença na incidência de recanalização venosa completa também foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em favor do grupo com fibrinólise efetiva. **CONCLUSÕES:** A terapêutica trombolítica seletiva com rt-PA em baixas doses é eficaz e segura no tratamento agudo da trombose venosa iliacofemoral. A evolução clínica e ultrassonográfica tardia foram significativamente superiores nos pacientes em que a terapêutica foi efetiva.

SUMMARY

Casella IB. Results of fibrinolytic treatment of iliofemoral deep vein thrombosis by selective infusion of low-dose rt-PA [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2004. 92p.

INTRODUCTION: Deep venous thrombosis keeps being a high incidence disease and one of the leading causes of chronic venous insufficiency. The classic therapy with heparin and oral anticoagulation doesn't have direct action over thrombus removal time. Seletive catheter-directed thrombolysis allows an early thrombus removal with a lower rate of complications than systemic thrombolysis. **OBJECTIVES:** To prove the efficacy of catheter-directed low-dose rt-PA infusion in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis and in the prevention of late clinical and haemodynamic sequelae of post-thrombotic syndrome. **METHODS:** In selected patients with acute iliofemoral deep venous thrombosis, a straight multiside-hole catheter was introduced through the thrombotic venous segments. A low-dose (1mg/h) rt-PA continuous infusion was initiated and control transcatheter phlebography was taken every 12-18 hours. **RESULTS:** Fifteen patients were selected. Effective fibrinolysis was achieved in 12 of 15 cases (80%), with iliofemoral patency obtained. The medium time of rt-PA infusion was 41 hours. Statistic correlation between lysis grade and clinical improvement was observed ($p < 0,05$). There were no episodes of major complications such as transfusion-needed hemorrhage or pulmonary embolism. Four patients presented with rethrombosis. The group was followed by a period of 45 to 131 weeks (median 99). In the eight patients in witch lytic therapy was well succeeded and venous patency was kept, the incidence of clinical signs and symptoms of venous insufficiency and duplex-scan findings of valvular reflux was statistically lower than in the seven patients with acute therapeutic failure or rethrombosis ($p < 0,01$ for both). There was also difference in findings of complete venous recanalization between the two groups ($p < 0,05$), showing benefit to the group with effective therapy. **CONCLUSIONS:** Low-dose rt-PA fibrinolytic therapy is safe and effective in the treatment of iliofemoral acute venous thrombosis. The clinical and ultrasound late evolution was superior in patients in witch lytic therapy was effective.

INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores é uma entidade nosológica ainda freqüente, tanto em pacientes internados como domiciliares. Em nosso país, a incidência anual estimada da doença é de 0,6 caso por mil habitantes ao ano¹, um número que possivelmente subestima a ocorrência real da doença. Em sua fase aguda a TVP está diretamente relacionada ao tromboembolismo pulmonar, que continua sendo uma das principais causas de óbito intra-hospitalares³. Em sua evolução clínica, alterações anatômicas venosas podem se instalar, dando gênese a um quadro de insuficiência venosa profunda denominado síndrome pós-trombótica (SPT).

1.1 Trombose Venosa Profunda - Considerações

A trombose venosa profunda de membros inferiores é caracterizada pela formação de trombos no sistema venoso profundo. Pode ser extensa ou limitar-se a um determinado segmento (femoropoplíteo, iliofemoral, veias tibiais, veias musculares). A TVP pode ser assintomática, ou apresentar graus variáveis de edema, dor espontânea ou à palpação e empastamento muscular.

A maioria dos processos trombóticos venosos de MMII localizam-se nas veias infrageniculares, particularmente nas veias musculares soleares e gastrocnêmias e veias intergemelares, e costumam ser oligossintomáticos ou assintomáticos³. Ainda, apenas uma pequena parcela destes trombos

estende-se para o segmento femoropoplíteo⁴. Stamatakis et al⁵, estudando 535 flebografias de portadores de TVP notaram que 92% destas apresentavam trombos em veias infrageniculares, isoladas ou associadas a trombos proximais. As veias ilíacas estavam acometidas em 9,7% dos casos. Ouriel et al⁶, em estudo semelhante, avaliaram estudos flebográficos de 885 pacientes com TVP, encontrando acometimento sural em 82,9% destes. Neste estudo os autores encontraram 8,5% de trombose de segmentos ilíacos.

Diferentemente das trombooses venosas distais isoladas, os pacientes com TVP extensa tendem a apresentar com maior freqüência sintomas exuberantes e limitações cotidianas que os portadores de trombooses distais⁷. Ainda, a incidência de tromboembolismo pulmonar é maior nos casos de trombose iliofemoral que nas trombooses venosas distais⁸, e estes são clinicamente mais evidentes e com maior risco de eventos fatais⁹.

1.2 Síndrome Pós-trombótica

A síndrome pós-trombótica é o quadro de insuficiência venosa profunda crônica que pode se instalar como conseqüência das alterações fisiopatológicas impostas pela TVP e o processo de recanalização decorrente. Clinicamente, pode manifestar-se por grau variado de edema e desconforto até seqüelas mais graves como úlceras cutâneas de perna, dermatoesclerose e claudicação venosa, com piora da qualidade de vida e predisposição maior a novos episódios de trombose¹⁰.

Strandness et al¹¹ encontraram até 67% de sintomas de SPT em 61 pacientes tratados por TVP de membros inferiores, e observaram, também, que o subgrupo de pacientes com TVP extensa, embora pequeno, apresentou na sua totalidade as alterações clínicas e ecográficas que caracterizam a SPT. Mais recentemente, Prandoni et al¹², estudando pacientes que apresentaram TVP e foram tratados com heparina e warfarina, e utilizaram meias compressivas (40mm Hg) para a prevenção das seqüelas, verificaram prevalência de SPT em 29,8% dos casos ao longo de 8 anos.

A presença de refluxo venoso por insuficiência valvular, seguida da persistência de oclusões venosas figuram como as principais alterações anátomo-fisiológicas presentes na SPT. Johnson et al¹³ notaram que pacientes com história prévia de TVP portadores de refluxo valvular associado a oclusão venosa apresentam risco relativo 3,5 vezes maior de manifestarem sinais e sintomas da SPT. Haenen et al¹⁴ evidenciaram que os pacientes com manifestações clínicas da síndrome pós-trombótica apresentavam incidência significativamente maior de refluxo venoso profundo, sendo os segmentos venosos proximais os que contribuem mais significativamente para o aparecimento da SPT.

Embora os fatores determinantes no desenvolvimento da insuficiência valvular característica da SPT não sejam completamente compreendidos, aparentam ter profunda correlação com a história natural de evolução da trombose venosa profunda em sua fase subaguda e crônica, bem como com a extensão inicial do processo trombótico. Masuda et al¹⁵, avaliando a

evolução das TVPs surais isoladas em 58 membros (54 pacientes) encontraram uma alta taxa de recanalização (88%) de veias infrapoplíteas em 3 meses. A maioria desses pacientes (95%) apresentou nenhum ou poucos sintomas de SPT, com 9% de refluxo evidente ao duplex-scan em 3 anos. McLafferty et al¹⁶, evidenciaram que menos de um terço dos pacientes que apresentavam TVP sural isolada apresentavam algum grau de insuficiência valvular, geralmente representando repercussão clínica mínima em um seguimento médio de 3,4 anos.

Entretanto, nos quadros de TVP proximal esta evolução difere em vários aspectos das trombozes venosas distais, sendo menos benigna.

Haenen et al¹⁷, em estudo retrospectivo de 72 pacientes com TVP prévia encontraram refluxo nos segmentos venosos proximais em 54% dos casos, porém em apenas 13% das veias distais. No mesmo estudo os autores observaram que nos 44 portadores de TVP extensa, apenas em 5% o eco-Doppler não apresentava alterações. O refluxo e a obstrução venosa crônica estavam presentes em 39 e 14% dos casos, respectivamente. Os outros 19 pacientes (43%) apresentavam ambas as alterações.

O'Shaughnessy et al¹⁸, estudando 61 pacientes (63 membros) acometidos por TVP proximal, encontraram 40% de oclusões venosas parciais ou completas residuais após um ano de evolução. Ficou evidente ainda a relação entre o tempo de recanalização e a competência valvular, uma vez que a incidência de refluxo foi estatisticamente maior nos segmentos que apresentaram dissolução do trombo apenas após seis meses do evento agudo.

Lindner et al¹⁹ observaram que 80% dos pacientes com episódios de TVP a mais de cinco anos apresentavam alterações clínicas e hemodinâmicas características da SPT, e que a magnitude das alterações estava relacionada à extensão do processo trombótico.

A lise completa de trombos volumosos como os encontrados na TVP, proximal é incomum²⁰, enquanto que na trombose distal, a dissolução de pequenos trombos surais é freqüente¹⁰.

1.3 Remoção Precoce do Coágulo

O tratamento clássico da TVP com heparina, seguida do uso de anticoagulante por via oral é um método de prevenção do TEP e da extensão do trombo venoso. No entanto, estes fármacos não têm ação fibrinolítica, e o tempo de resolução do trombo não é diretamente influenciado por estes.

Visto que o volume total do trombo e seu tempo de lise parecem ser decisivos no curso da evolução clínica e hemodinâmica da TVP, o conceito de remoção precoce do trombo apresenta-se como uma abordagem terapêutica inovadora. O tempo de recanalização parece ser o principal fator na preservação endotelial e valvular venosa, embora outros fatores ainda não estabelecidos devam influir na instalação da SPT. Meissner et al²¹, estudando a evolução de portadores de TVP, verificaram que segmentos venosos com evidência de refluxo após recanalização apresentaram tempo de trombólise do coágulo 2,3 a 7,3 vezes maior que os segmentos sem refluxo, embora em um pequeno número de pacientes, pode haver

insuficiência venosa mesmo com lise precoce do coágulo ou vice-versa, principalmente em segmentos de veia tibial posterior.

1.4 Técnicas de Remoção Precoce do Coágulo

Os dois principais métodos propostos visando uma remoção precoce do coágulo para restabelecimento da perviedade do sistema venoso profundo e suposta preservação endotelial e valvular com conseqüente preservação das características anatômicas e fisiológicas são a trombectomia venosa cirúrgica e a fibrinólise farmacológica, esta última em suas diversas vertentes.

Trombectomia Venosa Cirúrgica

A trombectomia venosa cirúrgica tem seu primeiro relato datado de 1910 por Schepelmann²², voltada para a doença em membros superiores. Posteriormente, Leriche²³ e Fontaine²⁴, na década de 40, preconizaram a técnica para a TVP de MMII. Consiste na remoção do coágulo das veias proximais por meio do uso de cateteres de trombectomia venosa, associada à compressão extrínseca (manual ou por faixa de Esmarch) do membro acometido visando expulsar os trombos das veias distais. Apesar de alguns relatos recentes de bons resultados de médio prazo com o esse método, ainda há ressalvas à sua utilização ampla, pois muitos outros trabalhos não reproduziram os mesmos bons resultados tanto no pós-operatório imediato quanto na evolução clínica a longo prazo^{22,26}.

Drogas Fibrinolíticas e Fibrinólise Farmacológica

A terapêutica fibrinolítica para o tratamento da isquemia miocárdica e do tromboembolismo pulmonar modificou substancialmente o prognóstico dos portadores dessas patologias. Naturalmente, houve grande interesse de diversas outras especialidades médicas nas possibilidades terapêuticas que os fibrinolíticos poderiam vir a trazer no tratamento das doenças de natureza tromboembólica em diversos aparelhos e sistemas. Embora o emprego desta classe de medicamentos no tratamento da TVP tenha sido uma de suas primeiras aplicações²⁷, os resultados iniciais não foram animadores devido à alta incidência de complicações e baixa resposta terapêutica. Somente na década de 90 esta modalidade de tratamento voltou a ser aplicada, com mudanças técnicas e farmacológicas substanciais.

A administração de fibrinolíticos por via endovenosa sistêmica apresenta melhores resultados de lise do coágulo^{28,29} quando comparada à heparina, porém com uma incidência não aceitável de complicações hemorrágicas²⁸. Além disso, os resultados chamavam a atenção por sua baixa eficácia: Comerotta et Aldridge³⁰, em artigo de revisão, relatam que a fibrinólise sistêmica atinge apenas 45% de sucesso técnico.

O desenvolvimento de métodos de trombólise venosa seletiva representou uma proposta de tratamento restrita à área afetada, com conseqüente redução da dose final da droga, maior taxa de sucesso terapêutico e menor risco de efeitos colaterais.

A técnica de fibrinólise seletiva fluxo-dirigida, descrita por Thorpe et al³¹, entre outros, consistia na infusão de fibrinolítico por punção ou

dissecção de veia dorsal do pé associado ao uso de garrotes na região do tornozelo e joelho, com a finalidade de interromper o fluxo do sistema venoso superficial e direcionar o fármaco infundido para o sistema venoso profundo. Apesar da aparente simplicidade e racionalidade do método, havia dificuldades em se manter o acesso venoso estável. Além disso, os resultados clínicos não se mostraram satisfatórios³².

Na década de 90 surgiram relatos de séries de fibrinólise seletiva da TVP por cateter intratrombo. A Okrent et al³³ devemos o trabalho pioneiro nesta área, quando relatou um caso de TVP de membro inferior tratado por infusão seletiva de uroquinase (150.000 U/h), através de cateter introduzido pela veia braquial, associado a angioplastia de veia ilíaca comum pela presença de estenose venosa residual, com sucesso.

A uroquinase rapidamente tornou-se o fibrinolítico mais utilizado e o que ainda apresenta maior quantidade de relatos e dados de literatura:

Semba et Dake³⁴ relataram 27 casos de TVP de MMII (agudos e crônicos) tratados com infusão seletiva de uroquinase (dose média de 4,9 milhões de U) obtendo fibrinólise efetiva em 25 casos (92%). Emmanuelli et al³⁵ relatam 25 casos de fibrinólise seletiva utilizando estreptoquinase ou uroquinase, com 68% de sucesso técnico. Em um estudo multicêntrico, Mewissen et al³² descrevem 312 casos de fibrinólise seletiva com uroquinase (associado ao uso de angioplastia e stents em 31% dos casos) com remoção de mais de 50% do coágulo em 83% dos casos.

Devido a até então crescente experiência com a uroquinase e a forte preferência do mercado americano ao uso desta droga, a investigação

clínica da terapia trombolítica da TVP com outros fibrinolíticos despertava pouco interesse científico, e, no caso do ativador recombinante do plasminogênio tecidual (rt-PA), apresentava casuísticas pequenas, geralmente de pesquisadores europeus.

Verhaeghe et al³⁶ apresentaram estudo de 24 casos de TVP tratados com trombólise seletiva por rt-PA (com tratamento adicional por stent em 9 casos e trombectomia hidrodinâmica em 3), conseguindo sucesso (restauração do fluxo anterógrado) em 79% dos pacientes, com um tempo médio de fibrinólise de 30 horas.

Palombo et al³⁷, relataram o tratamento de seis pacientes portadores de TVP através de infusão seletiva de rt-PA (0,05mg/kg/h por 04 horas) alternado com heparina (4500U/6h), com sucesso terapêutico em todos os casos.

Porém em 1999 o Departamento Americano de Administração de Drogas e Alimentos (FDA)³⁸ alertou sobre as possibilidades de contaminação biológica relacionadas ao método de obtenção da uroquinase (cultura de células renais de seres humanos natimortos), orientando seu uso com fortes restrições, o que na prática significou o abandono da droga. Tal fato levou os pesquisadores a se voltarem ao estudo de outros fibrinolíticos, como o rt-PA.

Devido à ausência consenso sobre a dose ideal de rt-PA no tratamento seletivo da TVP, foram criados protocolos propondo o uso baixas doses deste fármaco, com a finalidade de diminuir a incidência de complicações hemorrágicas. Sugimoto et al³⁹ relataram 24 casos de TVP (12

de membros inferiores) tratados com rt-PA em baixas doses (0,25 a 2,0mg/h, média de 1mg/h) com 87,5% de sucesso terapêutico e tempo médio de lise de 24,1 horas.

1.5 Objetivos imediatos e tardios da fibrinólise venosa

Supostamente a fibrinólise poderia proporcionar alívio precoce dos sinais e sintomas na fase aguda de TVP extensa dos membros inferiores, com recuperação, deambulação e retorno às atividades cotidianas em menor tempo. Apesar deste ser um objetivo simples, não existem estudos comparativos entre a terapêutica convencional com anticoagulantes e a fibrinólise no alívio da sintomatologia aguda da TVP extensa.

Porém, possivelmente o objetivo mais importante da fibrinólise é preservar a integridade da parede venosa e das válvulas através da remoção rápida do trombo visando evitar seqüelas tardias.

Rhodes et al⁴⁰, em estudo experimental com cães, verificaram que após fibrinólise dirigida por cateter com uroquinase, as válvulas venosas apresentavam-se íntegras e funcionantes pelo estudo com duplex-scan. Demonstraram ainda, por métodos histológicos a preservação da função endotelial. Também em estudo experimental, Cho et al⁴¹, comparando os métodos de trombectomia cirúrgica e trombólise seletiva por cateter em trombose venosa induzida em cães, demonstram preservação valvular semelhante nas duas técnicas, porém com menor resposta trombogênica pós-terapêutica no grupo submetido a fibrinólise.

1.6 Acesso Venoso para a Fibrinólise

Há um grande número de técnicas de acesso vascular para infusão do fibrinolítico descritas na literatura. Hood et al⁴² utilizaram a punção de veia jugular interna, e Robinson et al⁴³ acessaram a veia femoral comum contralateral. Estes métodos acessam o sistema venoso do membro acometido no sentido craniocaudal, e questiona-se se não há possibilidade de lesão valvar nestas manobras.

Raju et al⁴⁴ e Verhaeghe et al³⁶ utilizam a punção de veia poplítea ipsilateral guiada por eco-Doppler, técnica que nas publicações mais recentes tem-se mostrado como opção preferencial de acesso⁴⁵. Outros possíveis acessos são a veia safena parva e veias tibiais posteriores. Centeno⁴⁶ et al relatam um caso de TVP com manifestação de *Flegmasia Cerulea Dolens* tratado por fibrinólise através de acesso por dissecação de veia safena externa. Molina et al⁴⁷ usaram simultaneamente mais de um cateter para acessar o segmento trombótico.

Apesar da variedade de opções, não há estudos comparativos que possam esclarecer as vantagens de um determinado acesso vascular sobre outro.

1.7 Opções na escolha do fibrinolítico no tratamento da TVP iliacofemoral

Embora com uma larga experiência de uso na terapêutica fibrinolítica em geral e no tratamento da TVP, a estreptoquinase apresenta alguns aspectos desfavoráveis fartamente documentados. O primeiro destes é a

possibilidade de eventos alérgicos²⁷. O outro é a variabilidade da dosagem interpacientes, pois a presença de anticorpos anti-estreptoquinase podem tornar o indivíduo resistente aos efeitos da droga. A uroquinase, pelo seu caráter de substância endógena não apresentava estes problemas, mas conforme já citado, sua retirada de mercado que vigora até o momento impede o seu uso. O rt-PA apresenta-se como uma droga com experiência razoável em diversas indicações terapêuticas de fibrinólise, e com casuística crescente no tratamento da TVP dos membros inferiores. Já estão disponíveis relatos do uso de fibrinolíticos mais novos como a tenecteplase^{48,49}, porém com casuísticas modestas e de seguimento limitado.

1.8 Dosagem e Regime de Administração do rt-PA

A dose ótima de rt-PA para fibrinólise seletiva por cateter ainda não está estabelecida⁵⁰. O regime de infusão do fibrinolítico também é variável, existindo basicamente em 2 métodos: a) infusão contínua do rt-PA, que pode ou não ser precedida de *bolus*; e b) infusão farmacomecânica, ou “pulse-spray”, que consiste na administração do fármaco sob pulsos de pressão, a intervalos variados. A tabela 1 (pág. 13) exemplifica a diversidade de esquemas de infusão contínua com ou sem *bolus* encontrados na literatura.

Bookstein et al^{51,52} descreveram vários estudos experimentais em que utilizaram rt-PA infundido pelo método farmacomecânico, e referiram bons resultados, com uso de baixas doses de rtPA, porém tais relatos sofreram

várias ressalvas feitas por Kandarpa et al⁵³, entre elas a dificuldade de reprodução dos resultados.

Tabela 1: Infusão contínua de rt-PA

Autor	Bolus	Dose rtPA	Heparina
Verhaeghe ³⁶	Não	0,05mg/kg/h	1000U/h EV
Semba ⁵⁰	Não	0,5 a 1mg/h	2500U bolus + 500U hora
Palombo ³⁷	Não	0,05mg/kg/h por 4 horas, alternado com heparina transcateter	4500U pelo cateter em 6 horas, alternado com o rtPA
Bakal ⁵⁴	10mg (máx)	0,001 a 0,02mg/kg/h	Dnf
Comerota ⁵⁵	3-5mg	0,05mg/kg/hora	Dnf

DNF: dados não fornecidos

Até o presente momento, não encontramos referências de estudos comparativos entre estas variáveis que pudessem provar a superioridade de algum determinado método de infusão.

1.9 Complicações e Mortalidade

A incidência de sangramento importante (requerendo transfusão) foi relatada em 4,9% dos pacientes submetidos a fibrinólise seletiva com uroquinase e rt-PA, um número comparável ao do tratamento convencional com heparina e menor que na terapêutica de fibrinólise sistêmica para TVP⁵⁶.

Grossman e McPherson²⁸, numa revisão de 263 casos de tratamento da TVP por fibrinólise seletiva, encontraram documentados apenas 02 casos (0,7%) de tromboembolismo pulmonar com manifestações clínicas, e que não foram fatais. Os autores citam que os relatos de TEP no tratamento com

heparinoterapia variam de 0 a 56%, com média de 7,9% de casos não fatais. Devido às baixas estatísticas de TEP relacionadas ao método, o uso de filtro de veia cava inferior para profilaxia de embolização relacionada à passagem do cateter ou à infusão de fibrinolítico foi de forma geral abandonada. No mesmo relato, os autores ainda descrevem somente um óbito em 263 casos, por isquemia miocárdica aguda decorrente de oclusão de derivação para revascularização miocárdica.

Ouriel et al⁵⁶, estudando 144 pacientes submetidos à fibrinólise arterial ou venosa seletiva com rtPA, evidenciaram aparecimento de hematoma em 43% dos casos, sendo que 6,9% necessitaram algum tipo de intervenção local. Evidenciaram ainda episódios de hemorragia subaracnoídea, infarto agudo do miocárdio e insuficiência renal aguda em 2,7, 1,4 e 4,2% dos casos, respectivamente. Porém, é importante ressaltar que estas séries de casos utilizam doses de rt-PA razoavelmente superiores às utilizadas atualmente⁵⁰. Supõe-se ainda que a incidência de hematomas referida seja predominante nos casos arteriais.

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a efetividade da fibrinólise seletiva por infusão por cateter utilizando rt-PA em baixas doses no tratamento da trombose venosa profunda iliacofemoral de membros inferiores.
2. Investigar a existência de correlação entre melhora radiológica e resposta clínica imediata.
3. Estudar a eficácia do tratamento fibrinolítico em longo prazo, quanto a recanalização venosa, preservação da função valvular e evolução clínica da insuficiência venosa profunda.

MÉTODO

CASUÍSTICA DO ESTUDO

2.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes estudados de forma prospectiva foram doentes com diagnóstico de trombose venosa aguda (até 14 dias de história⁵⁰) unilateral de membros inferiores atendidos no pronto socorro do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Outros critérios para inclusão foram: Expectativa de vida superior a cinco anos, não apresentar diagnóstico ou história prévia de insuficiência venosa crônica no membro acometido, apresentarem história de deambulação normal previamente à internação, e expectativa de continuarem deambulando após a alta. Tais requisitos se devem ao fato de que apenas pacientes que deambulassem seriam realmente beneficiados pela prevenção da síndrome pós-trombótica. Não há limitações quanto à etnia ou sexo. A idade limite para pacientes candidatos ao tratamento fibrinolítico foi arbitrariamente estipulada como de 70 anos, em vista da expectativa média de sobrevida da população brasileira⁵⁷, sendo de 11,1 anos para os indivíduos que atingem esta idade.

2.2 Critérios de Não-inclusão

Os critérios de não-inclusão para os pacientes previamente selecionados para fibrinólise foram bastante abrangentes e estão detalhados no quadro 1 (pág.17).

Quadro 1: Critérios de não-inclusãoRestrições ao uso de fibrinolíticos⁵⁸

- Diátese hemorrágica
- História recente de sangramento importante
- Retinopatia hemorrágica
- História recente (10 dias) de parto, massagem cardíaca externa traumática, punção de vaso não compressível, cirurgia maior ou trauma significativo.
- Hipertensão arterial severa não controlada
- Endocardite ou pericardite bacteriana
- Doença hepática severa, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hepatite ativa, hipertensão portal (varizes de esôfago).
- Diagnóstico documentado de doença ulcerativa gastrointestinal nos últimos 3 meses, varizes esofágicas, aneurismas arteriais, más-formações arteriovenosas
- Neoplasias com risco de sangramento
- Pancreatite aguda
- Qualquer história de acidente vascular cerebral, neoplasia, malformação ou aneurisma intracranianos, cirurgia intracraniana ou espinhal.

Contra-indicações ao uso de contraste iodado

- História prévia de reação alérgica ao uso de contraste radiológico
- Insuficiência renal

Demais doenças associadas

- Tromboembolismo pulmonar
- Insuficiência arterial periférica crônica
- Insuficiência cardíaca

Outros

- Indisponibilidade do paciente para ser submetido ao seguimento ambulatorial
- Não autorização do paciente ou responsável para a participação no protocolo de pesquisa

2.3 Orientação ao Paciente e Consentimento Informado

O paciente candidato ao tratamento fibrinolítico ou seu responsável legal foram informados dos possíveis riscos e benefícios do tratamento, bem como das outras opções terapêuticas de que dispunham. Para isto, além da

explicação direta por parte do médico responsável, foi confeccionado um folheto explicativo, em linguagem acessível à maioria dos pacientes, contendo informações sobre a doença, suas complicações e os prováveis riscos e benefícios da terapêutica fibrinolítica (anexo A, pág. 69). A concordância com participação no protocolo foi manifestada por meio de assinatura do termo de consentimento criado conforme os padrões da Faculdade de Medicina da USP (anexo B, pág. 72).

DINÂMICA DA INVESTIGAÇÃO

2.4 Avaliação Pré-procedimento

2.4.1 Anamnese e Exame Físico Completo

Consistiu na coleta da história clínica visando identificar a data de instalação do quadro clínico e sua evolução, além de detectar fatores ambientais e hereditários, hábitos e doenças pregressas e crônicas que evidenciem risco aumentado para a ocorrência de TVP e para a detecção de fatores de risco para complicações relacionadas a fibrinólise. A seguir, realizou-se um exame físico geral e especial dos aparelhos e sistemas. Na avaliação dos membros inferiores observaram-se os seguintes dados: Presença de edema, cianose, dor espontânea ou à palpação de grupos musculares, presença de veias superficiais varicosas ou trombóticas, e exacerbação do fluxo venoso superficial, além de pulsos arteriais e perfusão capilar.

2.4.2 Mapeamento por Eco-doppler

Realizado para confirmação diagnóstica e avaliação da extensão do processo trombótico.

2.5 Terapêutica Fibrinolítica

A terapêutica fibrinolítica pode ser dividida em 2 etapas:

- 1) Obtenção de um acesso venoso profundo para a infusão do rt-PA e obtenção das imagens flebográficas iniciais.
- 2) Infusão do rt-PA e obtenção das imagens flebográficas de controle.

2.5.1 Acesso Vascular para a Administração do rt-PA e Flebografia Inicial

O procedimento de acesso venoso e implantação do cateter no sistema venoso profundo foi baseado na técnica de Seldinger⁵⁹, associado a dissecação venosa cirúrgica, e segue métodos convencionais de assepsia e antisepsia. Os procedimentos foram realizados em ambiente asséptico, em sala cirúrgica convencional associada ao uso de aparelho de radioscopia para controle de posicionamento de cateter, ou em sala de centro radiológico com equipamento angiorradiologia digital.

O acesso à veia safena parva ipsilateral em sua porção retromaleolar ou no cavo poplíteo foi obtido por dissecação cirúrgica, e, a seguir, introdução no sentido caudo-cranial de fio-guia hidrofílico de calibre de 0,035 polegadas, seguido de introdutor valvulado curto e cateter reto multiperfurado de calibre 5 French (1,67mm) até o segmento femoropoplíteo

ou iliacofemoral trombótico. Na eventualidade da presença de veia safena externa de calibre reduzido, o introdutor valvulado era dispensado. O sítio exato da dissecação foi definido pela imagem de duplex ou pelo achado intraoperatório de veia safena parva distal de calibre excessivamente reduzido, ao qual optava-se por nova dissecação mais proximal.

Em casos de TVP extensa (acometimento dos segmentos poplíteo, femoral e ilíaco), havia a opção técnica pela infusão do fármaco em duas vias de acesso, sendo uma o próprio cateter e a outra o introdutor valvulado, visando aumentar a área de contato entre o medicamento e o coágulo. A dose do medicamento não era modificada, e sim dividida em partes iguais nos dois acessos.

Ao término da obtenção do acesso venoso, procedia-se com uma flebografia, pelo próprio cateter. As imagens flebográficas proporcionavam a confirmação diagnóstica e a avaliação da extensão do processo trombótico e as características do trombo (se oclusivo ou não) nos diversos segmentos venosos acometidos. Esta flebografia inicial era essencial no acompanhamento da terapia fibrinolítica, sendo o padrão de comparação com as flebografias de controle (descritas adiante) tomadas durante o procedimento.

2.5.2 Infusão do rt-PA

Após a obtenção do acesso venoso, os pacientes foram encaminhados para uma unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva onde se iniciava a infusão do rt-PA, como descrito adiante.

2.5.3 Reconstituição e Diluição do rt-PA

Foi utilizado o rt-PA de nome comercial “Actilyse” (Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim – Ingelheim am Rhein, Alemanha). A droga é apresentada na forma de pó liofilizado, e a reconstituição é feita conforme orientação do fabricante, por diluição do composto (50mg) em 50 ml de água estéril, que acompanha o produto. Parte da solução reconstituída era adicionada à solução de cloreto de sódio a 0,9%, em uma concentração variável de 1mg rt-PA/10ml SF0,9% a 1mg rt-PA/40ml SF0,9%⁵⁰.

2.5.4 Regime de Infusão do rt-PA e Drogas Adjuvantes

A dose e regime de infusão do rt-PA foi baseada no relato de uso de rt-PA em baixas doses por Semba et al⁵⁰ e consiste na infusão contínua transcateter (e eventualmente pelo introdutor) da solução de rt-PA diluída na dose de 1,0 mg/hora.

Heparinoterapia Associada⁵⁰: 2500U intravenoso (veia de membro superior) em *bolus*, seguido de 500U/hora (manutenção). Esta dose pode sofrer adequações conforme a quantificação do tempo de atividade parcial da tromboplastina (TTPA), que deve ser mantido próximo a 60 segundos.

2.5.5 Controle Clínico da Terapêutica Fibrinolítica

Foi realizado por avaliação clínica a cada 12 horas visando evidenciar mudanças no quadro clínico de trombose venosa e detectar complicações tais como TEP ou eventos hemorrágicos. A evolução dos principais sinais e sintomas clínicos de TVP (edema, cianose, empastamento muscular, dor

espontânea ou à palpação do membro) foram utilizados como fatores de avaliação do sucesso terapêutico da fibrinólise.

Ao final da fibrinólise os pacientes foram classificados quanto ao grau de melhora clínica nas seguintes categorias:

0: Ausência de qualquer melhora clínica

1: Melhora clínica pouco significativa

2: Melhora clínica significativa

3: Remissão completa do quadro clínico

2.5.6 Controle Laboratorial da Terapêutica Fibrinolítica

Os pacientes foram submetidos a controles laboratoriais cada 8 horas (hemograma, TAP, TTPA, plaquetas) com o intuito de ajustar a dose de heparina e detectar precocemente estados incoaguláveis ou perdas sanguíneas.

2.5.7 Controle Radiológico da Terapêutica Fibrinolítica

O controle radiológico foi a principal ferramenta na avaliação do sucesso terapêutico da fibrinólise. A flebografia inicial realizada no momento da obtenção do acesso foi utilizada como referência, e comparada com as flebografias subseqüentes.

As flebografias de controle foram realizadas a cada 12-18h (intervalo variável conforme a conveniência e disponibilidade do serviço radiológico). A infusão do fibrinolítico era temporariamente interrompida e o paciente

encaminhado ao centro radiológico para exame. Este era procedido mediante infusão de contraste pelos acessos de infusão do fibrinolítico.

2.5.8 Avaliação das Flebografias de Controle

Visando um método objetivo de avaliação das imagens flebográficas obtidas antes, durante e ao término da terapia trombolítica, estas foram submetidas a parâmetros qualitativos e quantitativos para serem comparadas entre si e com a flebografia inicial. Assim optou-se por classificar os achados flebográficos conforme o método descrito por Marder⁶⁰ e colaboradores e modificado pelo autor, utilizando os parâmetros sugeridos pelo Comitê para o Consenso Internacional em Doença Venosa Crônica⁶¹. Tal procedimento consistiu em quantificar o comprometimento trombótico dos diversos segmentos venosos e atribuir uma pontuação para cada um destes segmentos. A soma final leva a um valor que é diretamente proporcional ao grau de comprometimento do sistema venoso. Assim, a comparação dos valores numéricos e suas diferenças percentuais refletem a evolução da terapia. O método de quantificação do volume trombótico é detalhado no quadro 02 e exemplificado na tabela 02 (pág. 24).

Quadro 02: Quantificação do volume trombótico dos segmentos venosos

Pontos atribuídos por segmento venoso	Segmentos Venosos Avaliados
Oclusão completa - 3	Veia Iliaca comum
Oclusão segmentar - 2	Veia Iliaca externa
Trombose parietal não oclusiva - 1	Veia Femoral comum
Ausência de trombos - 0	Veia Femoral superficial proximal*
	Veia Femoral superficial distal*
	Veia Poplítea

*A presença de uma segunda veia femoral superficial deve ser considerada

Tabela 02: Exemplo hipotético de avaliação flebográfica quantitativa

Veia/ Extensão da trombose	Flebografia Inicial	Flebografia Final	Diferença (Volume Final de Lise)
Iliaca comum	2	1	1
Iliaca externa	3	0	3
Femoral comum	3	0	3
Femoral superficial proximal	2	1	1
Femoral superficial distal	3	2	1
Poplítea	2	1	1
Total de pontos	15 (100%)	05 (33%) (trombo residual)	10 (66%) (índice de remoção do coágulo)

2.5.9 Sucesso Radiológico Imediato

O cálculo do volume trombótico final permite concluir o valor percentual de remoção do coágulo. Para apreciação estatística, tal índice foi utilizado como função numérica simples ou então dicotomizado como fibrinólise “Efetiva” (Remoção superior a 50% do volume trombótico) ou “Não-efetiva” (Remoção igual ou inferior a 50% do volume trombótico), pois foi considerado, por meio de referências de literatura que um índice percentual de remoção do coágulo superior a 50% como tecnicamente satisfatório, ou seja, representativo de sucesso terapêutico³².

2.5.10 Critérios para a conclusão ou interrupção da infusão de rt-PA:

- Sucesso terapêutico por evidência de melhora flebográfica satisfatória
- Complicações hemorrágicas
- Ausência de melhora flebográfica em dois controles seguidos

2.6 Terapêutica Pós-fibrinolítica

Após o término do procedimento, independentemente do sucesso radiológico, iniciava-se o tratamento com heparinoterapia em doses plenas (heparina não fracionada em dose inicial de 30.000 UI/dia, por via endovenosa contínua), e avaliada pela quantificação do TTPA (maior que 60 seg.). Após heparinização plena, iniciava-se anticoagulação oral com warfarina, visando manter o índice de normatização (INR) do tempo de atividade da protrombina entre 2 e 3, por período variável⁶².

2.7 Perviedade Primária

O termo perviedade primária foi criado visando quantificar a função de derivações arteriais cirúrgicas periféricas, tendo sido normatizado por Rutherford et al⁶³. Porém, também pode ser utilizado como forma de avaliação da perviedade dos segmentos venosos submetidos a fibrinólise³². O cálculo da perviedade primária neste estudo foi realizado a partir do seguimento dos pacientes que obtiveram fibrinólise efetiva (>50%) e preservaram a perviedade venosa ao longo do segmento, formando uma curva de sobrevida (Kaplan-Meier). A evidência de retrombose ao duplex-scan representou o ponto de retirada da curva de sobrevida.

2.8 Complicações

Considerou-se como *complicação menor* a formação de hematoma no local da punção, desde que limitado a ponto de não necessitar de outra

terapêutica que não a compressão local. A necessidade de abordagem cirúrgica ou transfusão de hemoderivados o caracterizava como *complicação maior*. Outras *complicações maiores* seriam os sangramentos não relacionados ao acesso (hemorragia digestiva, geniturinária, subaracnóidea) que apresentem instabilidade hemodinâmica, necessidade de terapia transfusional ou intervenção específica, e o tromboembolismo pulmonar.

2.9 Seguimento Ambulatorial

Após a alta hospitalar os pacientes foram submetidos a seguimento ambulatorial por meio de consulta semanal no primeiro mês, visando principalmente a otimização da dose de anticoagulante oral, avaliada pelo tempo de atividade da protrombina. Após este período inicial o paciente passava a ser avaliado por consulta mensal, até o fim do seguimento.

A consulta ambulatorial tinha como objetivo avaliar a evolução clínica do paciente, atentando para evidências de complicações da anticoagulação, retrombose ou de sinais e sintomas da síndrome pós-trombótica, além da solicitação e checagem dos exames de controle laboratorial da anticoagulação. A terapia elastocompressiva adjuvante foi preconizada e estimulada.

Ao fim do seguimento clínico o paciente era classificado quanto ao seu grau de seqüelas clínicas:

- Seqüelas clínicas discretas ou ausentes: Presença de edema residual mínimo ou ausente, sem sinais de exacerbação da circulação venosa superficial. Queixas clínicas mínimas ou ausentes por parte dos pacientes, associadas a uma percepção subjetiva de qualidade de vida preservada.
- Seqüelas clínicas importantes: Presença de edema residual significativo, e/ou sinais de exacerbação da circulação venosa superficial. Queixas clínicas significativas por parte dos pacientes, associadas a uma percepção subjetiva de piora da qualidade de vida em relação ao período anterior ao episódio de TVP.

2.10 Controle Ultrassonográfico da Evolução Crônica dos Pacientes

Durante o acompanhamento ambulatorial os pacientes foram submetidos a um número variável de exames de duplex-scan do sistema venoso profundo do membro inferior acometido. Este procedimento visou evidenciar a perviedade do sistema venoso profundo, a presença de trombos residuais nos segmentos tratados e nas veias infrageniculares, além da presença de refluxo venoso. De forma geral, os pacientes foram submetidos aos exames ultrassonográficos em uma fase precoce (até três meses da alta), em uma fase intermediária e ao término do segmento ambulatorial. Todos os procedimentos foram realizados por um único examinador, vinculado ao Instituto de Radiologia da FMUSP, em um único aparelho ultrassonográfico, modelo Logic 700 (General Electric Medical Systems, EUA).

2.10.1 Avaliação Ultrassonográfica da Perviedade Venosa

A perviedade dos segmentos venosos estudados foi avaliada por três critérios:

- Compressibilidade do vaso pela pressão do transdutor contra a veia estudada
- Visualização do trombo pelo modo morfológico (modo B)
- Detecção de fluxo pelo método colorido e espectral

A perviedade dos segmentos venosos avaliados foi assim classificada:

- Recanalização: Perviedade completa ou presença de trombos residuais isolados, de pequeno volume e que não apresentem impedimento ao fluxo venoso ou a função valvular.
- Trombose residual: presença de trombos residuais levando a redução do diâmetro endoluminal, oclusão segmentar ou difusa.

2.10.2 Avaliação Ecográfica do Refluxo Venoso

Com o intuito de detectar a presença de refluxo valvular venoso, utilizou-se a técnica ecográfica descrita por Masuda et al⁶⁴. O paciente é examinado em decúbito dorsal horizontal e em posição ortostática, com o uso de manobras técnicas de indução de refluxo, como a manobra de Valsalva e a compressão da panturrilha. O critério de refluxo valvular é definido como fluxo retrógrado espontâneo ou induzido em tempo superior a 0,5 segundos. Somente segmentos venosos prévios foram avaliados quanto

ao refluxo, pois a presença de trombos residuais pode provocar refluxo valvular que eventualmente pode desaparecer após a recanalização.

Os segmentos venosos foram estudados foram: Veia íliaca comum, íliaca externa, femoral comum, femoral profunda, femoral superficial, veia poplítea, veias tibiais anteriores e posteriores.

A presença de refluxo ou trombo residual em qualquer dos segmentos venosos acima classifica todo o grupo como insuficiente e/ou com trombos residuais. Ao fim do período de seguimento ultrassonográfico, os achados da avaliação do sistema venoso profundo foram classificados quanto a sua recanalização e competência valvular.

2.11 Coleta, Organização e Avaliação de Dados

Os dados foram coletados em protocolo padronizado e informatizado em tabela Microsoft Office Excel 2000 (Microsoft USA).

2.11.1 Avaliação dos Resultados Imediatos

As principais variáveis coletadas na fase inicial do estudo foram:

- Percentual de Fibrinólise
- Fibrinólise Efetiva
- Tempo entre a instalação da TVP (dias) e o início da terapêutica
- Tempo de duração da fibrinólise
- Melhora Clínica Aguda

Tais variáveis foram confrontadas entre si visando estabelecer possíveis correlações:

- Percentual de Fibrinólise *versus* Melhora Clínica Aguda
- Tempo de Instalação da TVP (dias) *versus* Melhora Clínica Imediata
- Fibrinólise efetiva *versus* Melhora Clínica Imediata

2.11.2 Avaliação dos Resultados Tardios

As variáveis coletadas ao término do estudo foram:

- Tempo de seguimento clínico
- Tempo de seguimento ultrassonográfico
- Incidência e período de ocorrência de retromboses
- Perviedade primária dos pacientes com fibrinólise efetiva

Ainda, na avaliação dos resultados tardios os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo “Efetivo”: Representado pelos pacientes que apresentaram sucesso radiológico inicial (percentual de fibrinólise superior a 50%) e não apresentaram nenhum episódio de retrombose.
- Grupo “Falha/retrombose”: Formado pelos pacientes que não apresentaram sucesso radiológico inicial (percentual de fibrinólise inferior a 50%) ou que mesmo com sucesso inicial apresentaram um ou mais episódios de retrombose.

Os grupos “Efetivo” e “Falha/retrombose” foram comparados entre si em relação a sua evolução clínica e ecográfica, baseado nas variáveis coletadas na fase tardia e que foram as seguintes:

- Seqüelas clínicas tardias
- Recanalização dos segmentos venosos ao Doppler
- Competência valvular dos segmentos venosos ao Doppler
- Alterações clínicas e ecográficas na veia safena externa, relacionadas ao seu uso como acesso vascular.

Foi estudada também a relação entre a presença de obstrução ou refluxo venoso e seqüelas clínicas tardias.

2.12 Tratamento Estatístico^{65,66}

Testes não-paramétricos foram utilizados na avaliação dos resultados. Na comparação de dados quantitativos entre si foi utilizado o teste de Spearman. A comparação de dados quantitativos entre os dois grupos foi submetida ao teste “U” de Mann-Whitney. Dados binários ou dicotomizados comparados entre si por tabelas 2x2 foram submetidos ao teste exato de Fisher. A curva de sobrevida da perviedade primária dos segmentos venosos que apresentaram fibrinólise efetiva foi analisada pelo método de Kaplan-Meier. O erro alfa máximo aceitável foi determinado em 0,05 ($p=0,05$) para todos os testes, exceto para a curva de Kaplan-Meier, com erro padrão aceitável de 0,1 ($ep=0,1$).

RESULTADOS

3.1 Casuística

Entre junho de 2001 e janeiro de 2003, cerca de 250 pacientes portadores de TVP iliacofemoral aguda foram avaliados. Destes, 15 preenchiam os critérios seletivos para o tratamento fibrinolítico. Todos foram orientados sobre o caráter experimental do estudo, seus possíveis riscos e benefícios, e concordaram com sua participação por meio de consentimento informado padrão. As principais características dos pacientes estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3: Características dos pacientes

Nº	Sexo	Idade	T (dias)	Etiologia	Membro
1	M	54	14	Desconhecida	E
2	M	56	7	Pós-operatório	E
3	F	17	3	Pós-parto	D
4	F	19	4	Terapia hormonal	D
5	F	63	12	Trombofilia	D
6	M	33	3	Desconhecida	E
7	F	20	4	Terapia hormonal	E
8	F	33	4	Síndrome de Cockett	E
9	F	42	14	Terapia hormonal	E
10	F	24	3	Desconhecida	E
11	M	41	9	Desconhecida	E
12	F	30	9	Pós-parto	E
13	F	46	10	Desconhecida	D
14	F	21	12	Desconhecida	E
15	F	56	12	Trauma	E

M – masculino D – direito T – tempo de início dos sintomas
 F – feminino E – esquerdo

3.2 Resultados Imediatos

Os dados técnicos e resultados imediatos individualizados da terapêutica fibrinolítica estão resumidos na tabela 4 e anexo C (pág 75).

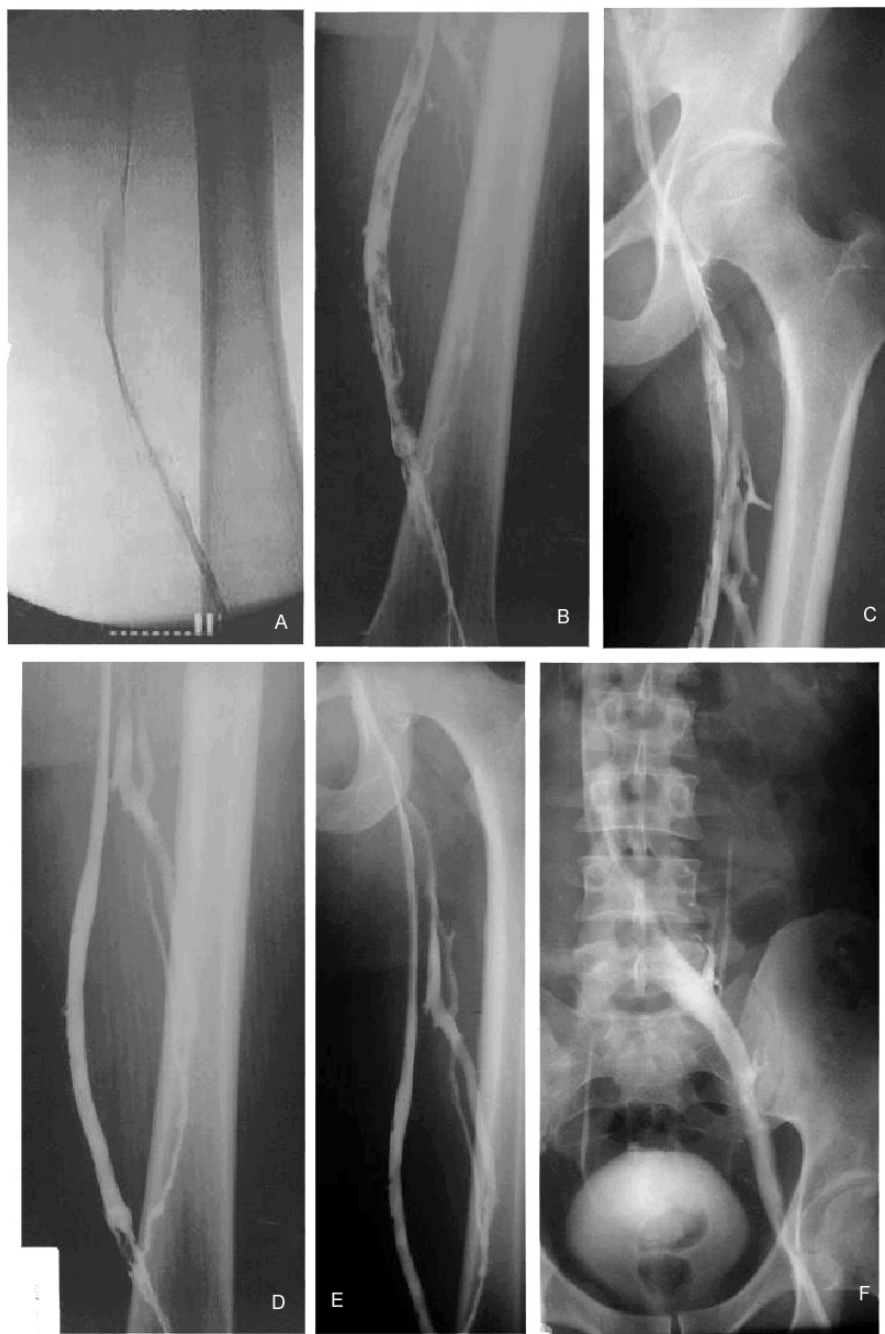
Tabela 4: Resultados imediatos

N ^o	Percentual de Fibrinólise	Melhora Clínica Aguda	Tempo de Infusão (h)	Sangramento Local	Complicações
1	89	++	42		
2	83	+++	15	Presente	
3	33	+	36		
4	39	+	56		
5	11	-	12		
6	93	++	32		Hematoma MSE
7	83	+++	56	Presente	
8	100	++	60		
9	63	++	43		Hematúria
10	59	+++	57		
11	81	++	29		
12	58	+	59		
13	56	++	33	Presente	
14	63	+	45	Presente	
15	71	++	42		

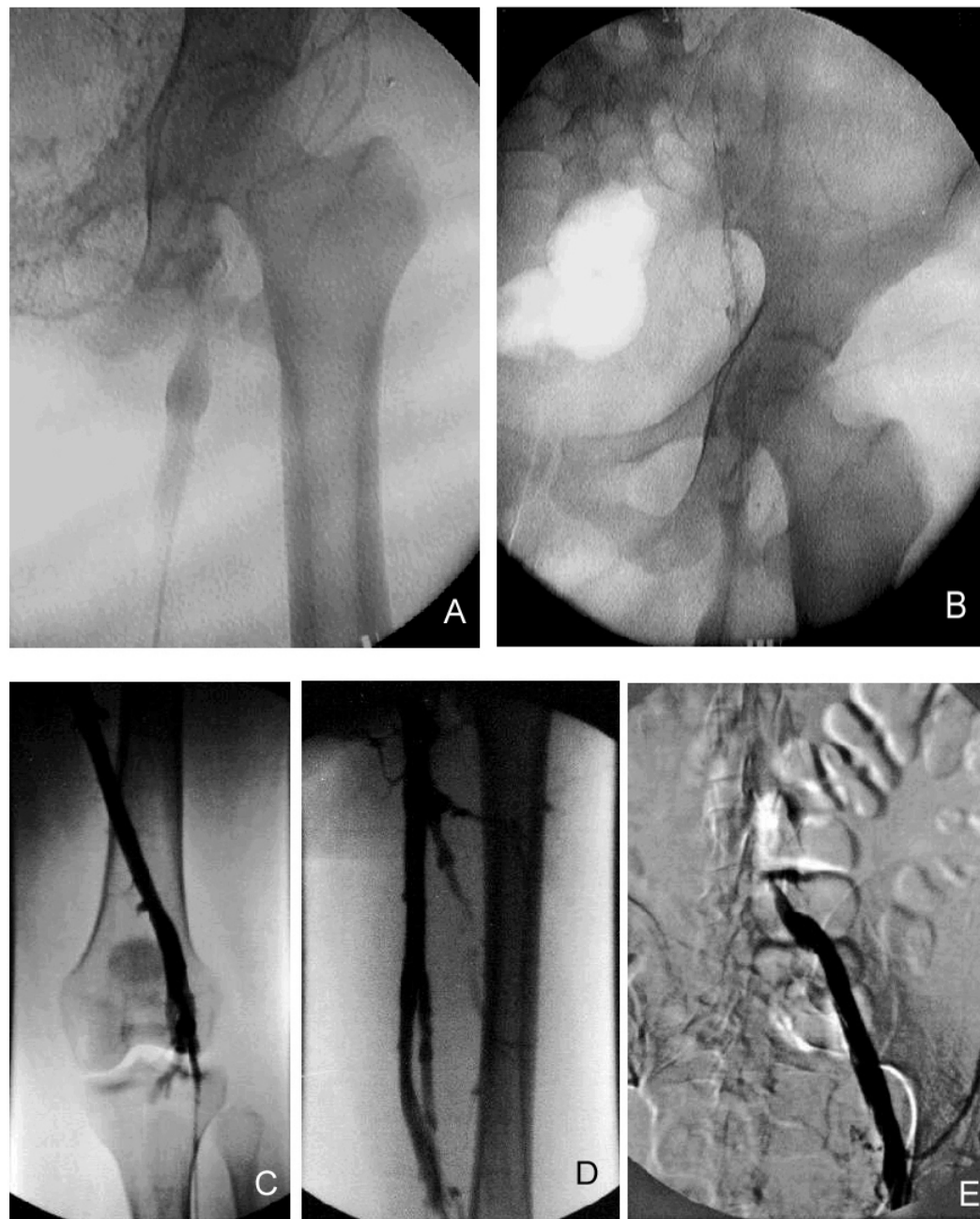
(-) ausente (+) pobre (++) significativa (+++) completa

3.2.1 Percentual de Fibrinólise

O percentual de fibrinólise variou de 11 a 100% (média $65,4 \pm 6,29$). Doze dos quinze pacientes apresentaram percentual de fibrinólise superior a 50% do volume trombótico supragenicular, conforme a quantificação do volume trombótico detalhada no anexo D (pág.76).



Figuras 2A a 2F, caso nº 6: A, imagem da flebografia inicial. B e C, flebografia após 14 horas de infusão de rt-PA, com fibrinólise parcial. D, E e F, trombose residual da v. poplítea e fibrinólise efetiva nos demais segmentos. Percentual de fibrinólise estimado em 93%.

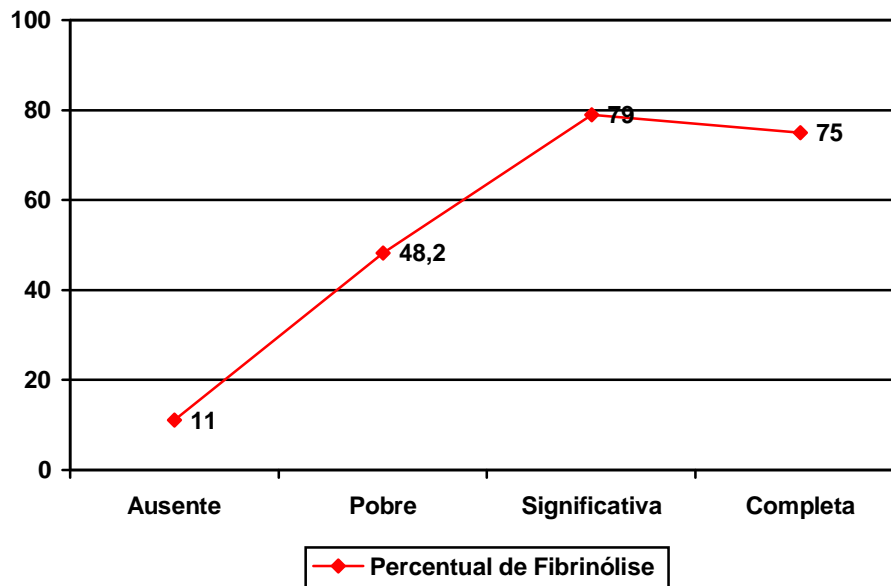


Figuras 3A a 3E, caso nº 8: Trombose iliacofemoral isolada. A e B, imagem da flebografia inicial. C, D e F, flebografia após 56 horas de infusão de rt-PA, com fibrinólise completa e imagem de estenose de veia ilíaca comum esquerda, sugestiva de compressão extrínseca.

3.2.2 Melhora Clínica

Dez dos quinze pacientes apresentaram melhora clínica significativa ou completa. Houve correlação estatisticamente significativa entre o percentual de fibrinólise o grau de melhora clínica (gráfico 1). A distribuição dos pacientes quanto à melhora clínica e o percentual de fibrinólise está detalhada na tabela 5 e no gráfico 2 (pág. 38).

Gráfico 1: Melhora clínica x percentual de fibrinólise

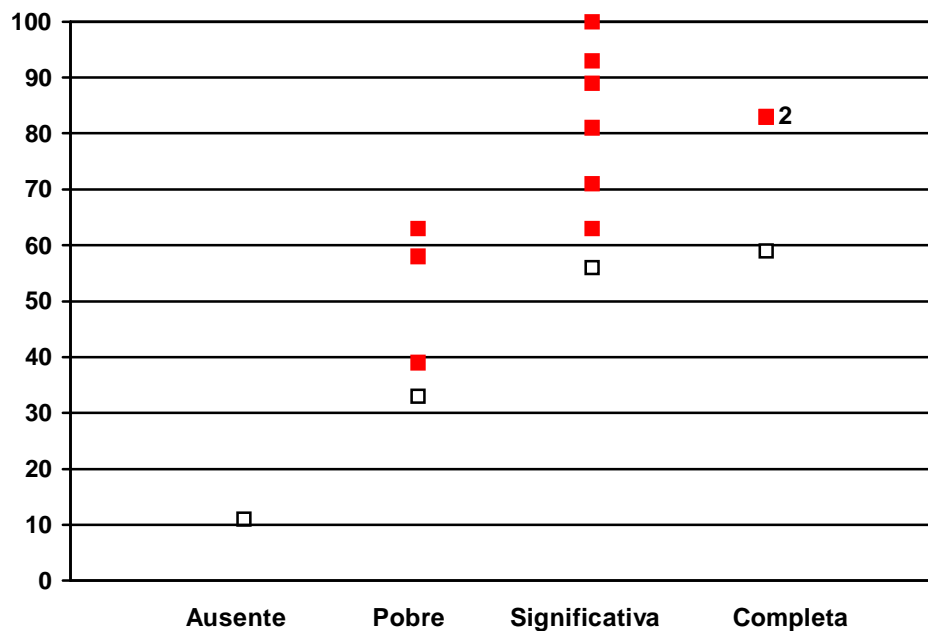


$p < 0,05$ ($r=0,615$) – Teste de Spearman

Tabela 5: Melhora clínica e percentual de fibrinólise

Melhora clínica	N	Percentuais de fibrinólise observados	Média
Ausente	01	11	11,0
Pobre	04	33,39, 58,63	48,2
Significativa	07	56,63,71,81,89,93,100	79,0
Completa	03	59,83,83	75,0

Gráfico 2: Melhora clínica x percentual de fibrinólise: distribuição dos pacientes



3.2.3 Diluição e duração da infusão de rt-PA

Não foi observada correlação entre a diluição do rt-PA e o percentual de fibrinólise obtido (tabela 6, pág. 39).

A duração da infusão de rt-PA variou de 12 a 60 horas (média $41,1 \pm 3,93$). A dose total de rt-PA utilizado foi de 12 a 56mg (média $38,6 \pm 3,72$). Não foram observadas correlações entre a dose ou a duração da infusão do rt-PA e o percentual de fibrinólise ou melhora clínica (tabela 6, pág. 39).

3.2.4 Tempo de Instalação da TVP ao Início da Fibrinólise

O tempo de história clínica das TVPs variou de 3 a 14 dias (média 8,0). Não foram observadas correlações entre o tempo de instalação da

doença e os resultados clínicos, tempo de infusão do rt-PA ou o percentual de fibrinólise (tabela 6).

3.2.5 Acesso Vascular

O acesso vascular para implante do cateter de fibrinólise foi obtido por meio de dissecação cirúrgica da veia safena externa ipsilateral distal (retromaleolar) em 11 casos. Nos outros 04 casos, a VSE proximal, imediatamente abaixo da interlinha genicular foi o acesso utilizado.

O ponto de dissecação da veia safena externa não influenciou sobre os resultados clínicos ou radiológicos agudos encontrados (tabela 6).

Tabela 6: Variáveis comparadas nas observações imediatas

Variável testada	Teste	P	R
Tempo de instalação da doença vs Melhora clínica	Spearman	0,42*	-0,22
Tempo de instalação da doença vs Percentual de fibrinólise	Spearman	0,86*	-0,04
Tempo de instalação da doença vs Tempo de Infusão do rt-PA	Spearman	0,48*	-0,19
Dose final de rt-PA vs Percentual de fibrinólise	Spearman	0,72*	0,08
Diluição do rt-PA vs Percentual de fibrinólise	Spearman	0,84*	-0,05
Dose final de rt-PA vs Melhora clínica	Spearman	0,91*	0,03
Tempo de Infusão do rt-PA vs Percentual de fibrinólise	Spearman	0,71*	0,10
Tempo de Infusão do rt-PA vs Melhora clínica	Spearman	0,82*	0,06
Ponto de dissecação da VSE vs Melhora clínica (dicotomizada)	Fisher	1,00*	N/A
Ponto de dissecação da VSE vs Fibrinólise Efetiva	Fisher	0,51*	N/A
Ponto de dissecação da VSE vs Sangramento Local	Fisher	1,00*	N/A

* não significativo R: coeficiente de correlação N/A: não se aplica

3.2.6 Complicações

Em quatro casos, houve sangramento no acesso de inserção do cateter, sendo um na dissecação da VSE proximal e três associado a dissecação retromaleolar. Em todos os casos o sangramento foi contido por

simples elevação do membro e compressão da área hemorrágica, sem necessidade transfusional ou de interrupção da terapêutica. Não houve associação entre o sítio de inserção e a ocorrência de sangramento (tabela 6, pág 39).

Em um paciente (nº 05) submetido a dissecação da VSE distal houve dificuldade de implantação do cateter até o sistema venoso profundo. O cateter ficou posicionado em uma veia intergemelar e a infusão de fibrinolítico iniciada. Após 12 horas foi realizado um controle flebográfico com o intuito de reposicionar o cateter. No entanto foi observada uma imagem sugestiva de um pequeno extravazamento de contraste, por uma veia de pequeno calibre. Tal achado foi interpretado como uma lesão mecânica causada pelo fio-guia na tentativa de seletivação do sistema venoso profundo. Prevendo um possível hematoma com a continuação da terapia, optou-se pela remoção do cateter.

Um paciente (nº 09) apresentou hematúria macroscópica após 40 horas de infusão do rt-PA. Como já apresentava índice de remoção trombótica superior a 50%, optou-se por interrupção da terapêutica fibrinolítica. Não houve necessidade de terapêutica complementar, tal como hemotransusão. Um paciente (nº 06) apresentou ao término da terapêutica fibrinolítica (32 horas, 93% de remoção do coágulo) um hematoma extenso de MSE, relacionado à punção inadvertida de veia profunda para coleta de sangue para fins laboratoriais. A terapêutica fibrinolítica foi cessada e a dose de heparina temporariamente diminuída.

3.3 Resultados Tardios

3.3.1 Divisão dos Pacientes em Grupos

Na avaliação dos resultados tardios, os 15 pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a sua evolução:

- Grupo "Efetivo": Oito pacientes
- Grupo "Falha/retrombose": Formado pelos três pacientes que não obtiveram fibrinólise radiologicamente efetiva na fase aguda, somados aos quatro que apresentaram evidências imaginológicas de retrombose, totalizando sete casos.

Os resultados individuais dos pacientes estão resumidos na tabela 7 e no anexo C (pág.75).

Tabela 7: Resultados clínicos e ecográficos tardios da terapia fibrinolítica

Nº	Resultado	Seqüelas	Competência	Recanalização
	Final	Clínicas	Valvular	Completa
1	Efetivo	-	+	+
2	Efetivo	-	+	+
3	Falha	+	-	+
4	Falha	+	-	-
5	Falha	+	-	-
6	Retrombose	+	-	+
7	Efetivo	+	-	+
8	Efetivo	-	+	+
9	Efetivo	-	+	+
10	Efetivo	-	+	+
11	Retrombose	+	-	-
12	Retrombose	+	-	+
13	Efetivo	-	+	+
14	Retrombose	+	-	-
15	Efetivo	+	+	+

(+) presente

(-) ausente

Além da diferença evolutiva, nenhuma outra variável testada demonstrou discrepância entre os dois grupos (tabela 8).

Tabela 8: Variáveis comparadas entre os grupos “Efetivo” e “Falha/retrombose”

Variável testada	Teste	P
Sexo	Teste Exato de Fisher	1,00*
Membro acometido	Teste Exato de Fisher	0,28*
Oclusão residual das vv. Ilíacas	Teste Exato de Fisher	1,00*
Idade	“U” de Mann-Withney	0,18*
Tempo de instalação da doença	“U” de Mann-Withney	0,53*
Duração da fibrinólise	“U” de Mann-Withney	0,46*
Dose final de rt-PA	“U” de Mann-Withney	0,53*

* não significativo

3.3.2 Tempo de Seguimento Clínico e Ecográfico

Os períodos de seguimento clínico e ecográfico estão detalhados nas tabelas 9 e 10 (pág. 43). Em quatro pacientes que apresentaram episódios de retrombose, a contagem dos períodos de seguimento foi reiniciada a partir do novo evento trombótico. Não houve diferença estatística entre as médias de tempo de seguimento clínico e ultrassonográfico dos dois grupos.

Nenhum paciente ou abandonou o acompanhamento ambulatorial ou foi excluído do período de seguimento.

Dois pacientes tiveram seus tempos de acompanhamento concluídos por motivo de óbito. Um paciente (nº 02 - grupo “efetivo”) faleceu com 86 semanas de seguimento, por insuficiência respiratória decorrente de pneumonia bilateral associada a infecção ativa pelo vírus HIV. Não havia sinais clínicos de TEP agudo ou de hipertensão pulmonar crônica. Até o

momento do óbito não havia evidência clínica ou ao eco-doppler de insuficiência venosa profunda.

Tabela 9: Tempo de seguimento clínico em semanas

	“Efetivo”	“Falha/retrombose”	Geral
Mínimo	45	45	45
Máximo	131	130	131
Média	93,7	102,4	97,9
Mediana	98,5	126	99

($p=0,61$ - “U” de Mann -Whitney)

Tabela 10: Tempo de seguimento ecográfico em semanas

	“Efetivo”	“Falha/retrombose”	Geral
Mínimo	39	44	39
Máximo	99	115	115
Média	71,6	81	76
Mediana	77	98,5	77

($p=0,33$ - “U” de Mann -Whitney)

A outra paciente (nº 14- grupo “falha-retrombose”) apresentou quadro de rebaixamento persistente e progressivo de consciência, vindo a falecer com 53 semanas de seguimento de causa indeterminada. Entre as hipóteses aventadas estavam as de vasculite inespecífica, toxoplasmose e encefalite infecciosa por HIV, esta última com diagnóstico sugerido por imagens de tomografia computadorizada. No entanto a confirmação sorológica não pode ser realizada por falta de autorização dos familiares. Não havia evidências tomográficas ou laboratoriais de hemorragia intracraniana pelo uso de warfarina.

Nenhum dos pacientes apresentava história prévia ou sinais de infecção ativa pelo HIV na fase aguda da TVP. Estes também não relataram o conhecimento sobre o diagnóstico no momento da admissão ao estudo.

3.3.3 Retrombose e Curva de Sobrevida

De doze pacientes que obtiveram fibrinólise efetiva (superior a 50%), quatro apresentaram episódios de retrombose, confirmadas por diagnóstico ecográfico. Um paciente apresentou episódio de retrombose com uma semana de evolução e três pacientes com oito semanas. Não foram observadas associações entre os episódios de retrombose e as diversas variáveis coletadas no estudo (tabela 11). Em dois casos (n^{os} 11 e 13), a retrombose pode ser explicada pela baixa aderência do paciente ao tratamento anticoagulante de longo prazo.

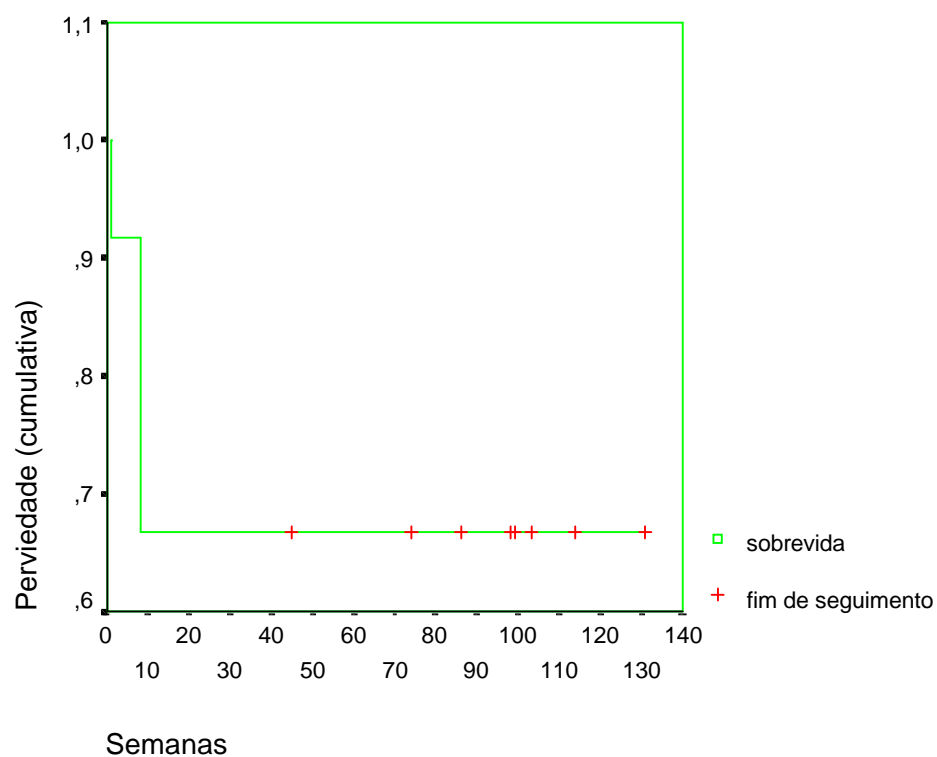
Tabela 11: Variáveis estudadas vs ocorrência de retrombose

Variável testada	Teste	P
Sexo	Teste Exato de Fisher	0,51*
Membro acometido	Teste Exato de Fisher	0,51*
Localização da dissecção da VSE	Teste Exato de Fisher	1,00*
Melhora clínica inicial	Teste Exato de Fisher	0,56*
Oclusão residual das v. Ilíacas	Teste Exato de Fisher	0,51*
Idade	“U” de Mann-Withney	0,48*
Diluição do rt-PA	“U” de Mann-Withney	0,66*
Tempo de instalação da doença	“U” de Mann-Withney	0,94*
Duração da fibrinólise	“U” de Mann-Withney	0,94*
Dose final de rt-PA	“U” de Mann-Withney	0,94*
Percentual de fibrinólise	“U” de Mann-Withney	0,55*

* não significativo

A estimativa da curva de sobrevida da perviedade foi obtida sobre os 8 pacientes remanescentes, e representam um valor de perviedade primária de 66% em 131 semanas (média de 89). No entanto, o valor estatístico do segmento inferido foi significativo apenas até oito semanas, de acordo com a curva de sobrevida de Kaplan-Meier (erro padrão= 0,13 - gráfico 3).

Gráfico 3: Curva de perviedade primária



Evento: retrombose

Erro padrão = 0,13 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier

3.3.4 Manifestações Clínicas Tardias

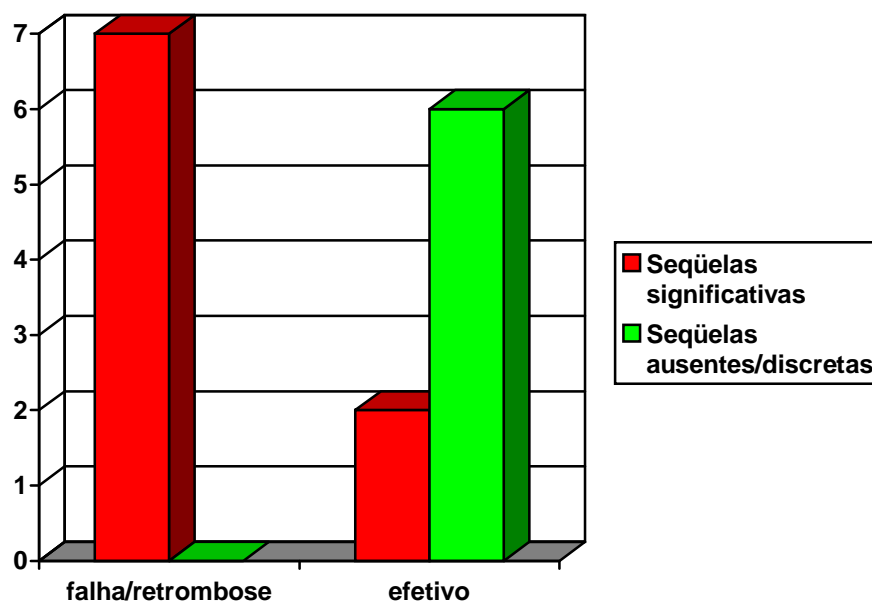
A presença de sinais e sintomas clínicos sugestivos de síndrome pós-trombótica foi significativamente maior nos pacientes do grupo “Falha/retrombose” (tabela 12, gráfico 4), caracterizando uma associação estatisticamente significativa entre estes.

Tabela 12: Resultado tardio vs seqüelas clínicas tardias

		Seqüelas Clínicas		Total
		significativas	ausentes/ discretas	
Resultado Tardio	falha/retrombose	7	0	7
	efetivo	2	6	8
	Total	9	6	15

$p < 0,01$ (Teste exato de Fisher)

Gráfico 4: Resultado tardio vs seqüelas clínicas tardias



3.3.5 Preservação da Função Valvular dos Segmentos Venosos

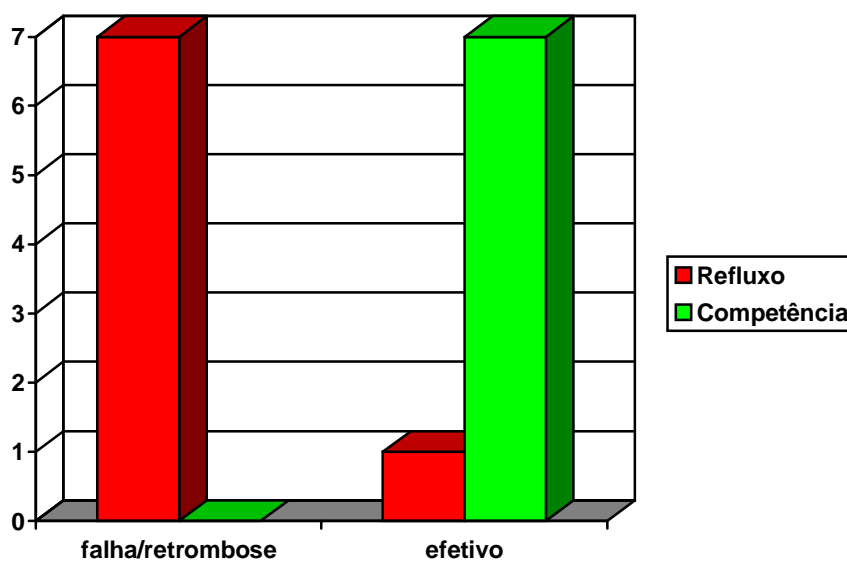
A preservação da competência valvular nos segmentos venosos foi marcadamente relacionada à efetividade da fibrinólise. Enquanto apenas um paciente do grupo “Efetivo” demonstrou insuficiência valvular venosa, todos os pacientes do grupo “Falha/retrombose” apresentavam refluxo venoso (tabela 13, gráfico 5), caracterizando diferença estatisticamente significativa entre as amostras.

Tabela 13: Resultado tardio vs competência valvular

		Competência Valvular		Total
		refluxo	competência	
Resultado Tardio	falha/retrombose	7	0	7
	efetivo	1	7	8
	Total	8	7	15

$p < 0,01$ (Teste exato de Fisher)

Gráfico 5: Resultado tardio vs competência valvular



3.3.6 Recanalização dos Segmentos Venosos

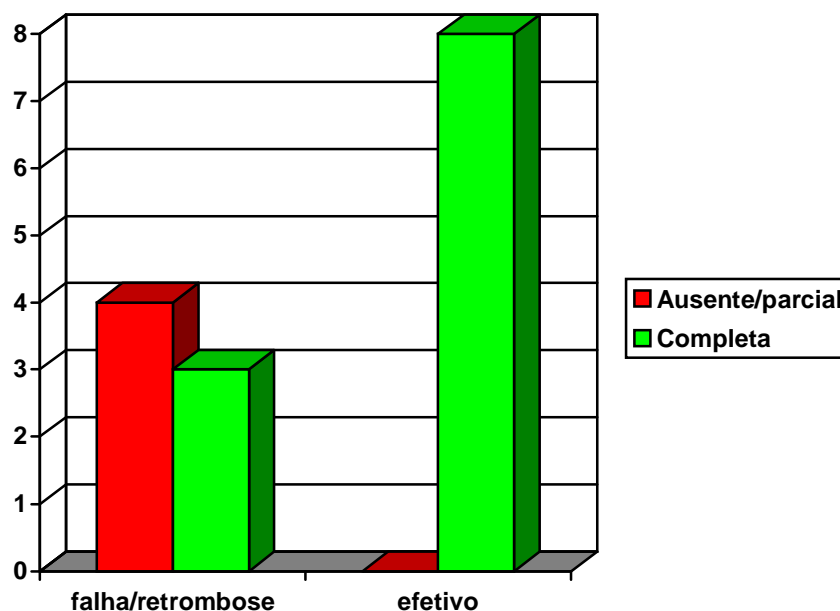
Todos os pacientes do grupo “Efetivo” apresentavam ao final do seguimento ecográfico recanalização completa das veias profundas, obtendo por meios endógenos a remoção dos trombos remanescentes à fibrinólise. Apenas três dos 07 pacientes do grupo “Falha/retrombose” atingiram um estado de recanalização completa, sendo esta diferença de evolução entre os grupos estatisticamente significativa (tabela 14, gráfico 6).

Tabela 14: Resultado tardio vs recanalização venosa

	Recanalização		Total
	ausente ou parcial	completa	
Resultado Tardio falha/retrombose	4	3	7
efetivo	0	8	8
Total	4	11	15

$p < 0,05$ (Teste exato de Fisher)

Gráfico 6: Resultado tardio vs recanalização venosa



3.3.7 Preservação da Função Valvular *versus* Manifestações Clínicas

Tardias

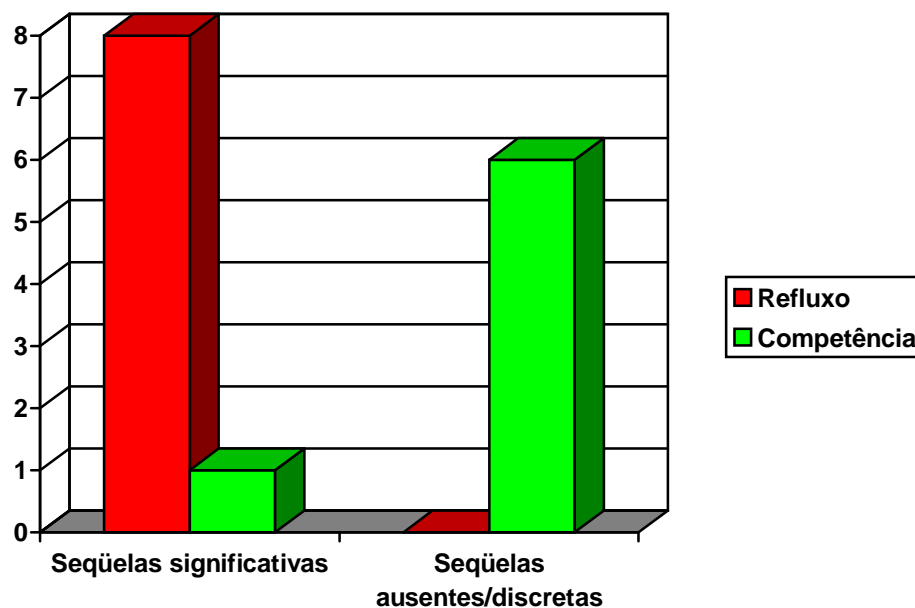
Observou-se que os pacientes com função valvular preservada apresentaram incidência estatisticamente menor de seqüelas clínicas, como observado na tabela 15 e gráfico 7.

Tabela 15: Manifestações clínicas tardias vs competência valvular

		Competência Valvular		Total
		refluxo	competente	
Manifestações Clínicas	Significativas	8	1	9
	ausentes ou mínimas	0	6	6
	Total	8	7	15

$p < 0,01$ (Teste exato de Fisher)

Gráfico 7: Manifestações clínicas tardias x competência valvular



3.3.8 Alterações Clínicas e Ecográficas Tardias da Veia Safena Externa

Nenhum dos pacientes estudados apresentou sinais clínicos de insuficiência venosa de VSE, tais como ectasia venosa ou tributárias varicosas. No entanto, os controles ultrassonográficos tardios evidenciaram 4 casos de refluxo (pacientes nºs 1, 9, 11, 14) e um caso de oclusão de VSE (paciente nº 15). Não foram observadas relações estatisticamente significativas relacionadas entre as alterações da VSE e os resultados imediatos ou tardios. Notou-se, porém que houve diferença próxima a significância estatística entre as alterações tardias da VSE e o seu local de dissecação (tabela 16).

Tabela 16: Variáveis relacionadas aos achados patológicos tardios da VSE

Variável testada	Teste	P
Competência valvular profunda	Teste exato de Fisher	0,60*
Recanalização profunda	Teste exato de Fisher	1,00*
Seqüelas clínicas tardias	Teste exato de Fisher	1,00*
Sexo	Teste exato de Fisher	1,00*
Membro acometido	Teste exato de Fisher	0,23*
Hematoma local na fase aguda	Teste exato de Fisher	1,00*
Resultado radiológico tardio	Teste exato de Fisher	1,00*
Local de dissecação (prox. vs distal)	Teste exato de Fisher	0,07*
Idade	Teste "U" de Mann-Whitney	0,51*
Duração da infusão	Teste "U" de Mann-Whitney	0,37*
Tempo de seguimento clínico	Teste "U" de Mann-Whitney	0,25*
Tempo de seguimento USG	Teste "U" de Mann-Whitney	0,16*

* não significativo

DISCUSSÃO

4.1 População Estudada

O estudo apresentou uma casuística final de quinze pacientes, devido ao rigor dos critérios de inclusão pré-determinados.

Na maioria dos estudos prévios os autores não se limitam ao tratamento da TVP aguda, descrevendo a aplicação do método fibrinolítico em processos trombóticos crônicos³⁴, pacientes com história clínica de trombose de repetição, e até mesmo na trombose venosa de membros superiores³⁹. Estes estudos concentram sua análise nos resultados imediatos do tratamento trombolítico, mas a heterogenicidade dos grupos estudados dificulta a compreensão dos eventuais benefícios da fibrinólise na evolução clínica dos pacientes.

Foi tomado o especial cuidado de excluir pacientes que possuíssem qualquer evidência de portarem insuficiência venosa crônica. Assim, pôde-se considerar a presença de trombose residual e/ou refluxo valvular venoso em alguns pacientes como diretamente relacionada ao episódio de TVP tratado no estudo.

Apenas cerca de 6% dos pacientes avaliados puderam ser candidatos à terapia trombolítica. Tal valor é bastante próximo ao relatado por Markel et al⁶⁷, e reflete o caráter limitado da trombólise como terapia na TVP. Apesar de uma experiência crescente e em geral positiva referida na literatura médica, os critérios de indicação e possíveis benefícios da fibrinólise em TVP ainda não são vistos com consenso⁶⁸. Embora alguns autores

preconizam uma utilização crescente da trombólise transcateter, as limitações clínicas, logísticas, técnicas e econômicas intrínsecas ao método impedem sua aplicação de forma ampla, ao menos dentro dos parâmetros atuais.

4.2 Etiologia da TVP

A determinação da etiologia da trombose venosa é um processo naturalmente complexo. Fatores como uso de estrógenos, estado pós-operatório ou trauma local tanto podem ser causas isoladas como desencadeantes que se somam a um estado hipercoagulável original, tal qual a hiperhomocisteinemia ou a deficiência de proteínas anticoagulantes específicas.

Nove pacientes estudados apresentavam algum fator claramente relacionado à tríade de Virchow. Apenas um deles teve diagnóstico de trombofilia adquirida na investigação posterior. A presença de estenose de veia ilíaca comum esquerda foi encontrada em uma paciente, que não foi submetida a angioplastia venosa por opção da mesma.

4.3 Acesso Vascular

As principais qualidades do acesso por dissecação da veia safena externa foram:

- Facilidade de obtenção, dispensando a necessidade de infraestrutura complexa, como no caso da punção guiada por ecografia.

- Segurança em relação à punção: a dissecação restringe-se aos planos anatômicos superficiais e permite visualização direta da VSE. Ainda, ao contrário da punção de veia poplítea, não apresenta riscos de punção arterial inadvertida.
- Tecnicamente acessível ao profissional não familiarizado às técnicas puncionais.

A dissecação distal da veia safena externa constituiu-se em um acesso satisfatório ao sistema venoso profundo em 10 dos 15 casos. Em três casos, a dissecação ao nível distal não foi adequada para a progressão do cateter, havendo a necessidade de dissecação da VSE proximal e reintrodução do cateter por este ponto. Em um caso, o exame de duplex-scan venoso evidenciou a inadequação da VSE distal como via de acesso, por seu calibre bastante reduzido. Assim, o acesso pela VSE proximal foi a primeira escolha. Em um caso (nº 05) não foi possível atingir o sistema venoso profundo pela dissecação distal de VSE. No entanto, devido à interrupção precoce do tratamento, não houve uma segunda tentativa de acesso venoso. Resumindo, a veia safena externa apresentou-se como um acesso venoso adequado em 14 dos 15 casos.

Apesar dos bons resultados e a ausência de complicações maiores, a dissecação de VSE apresenta limitações, principalmente em seu sítio distal. Primeiramente, o calibre venoso pode ser inadequado à passagem do cateter. Também, variações anatômicas ou dificuldades técnicas podem impedir que o cateter atinja o sistema venoso profundo, como já descrito.

A VSE distal pode não ser adequada à introdução de instrumental de maior calibre, tais como balões e endopróteses para angioplastia, visando tratar estenoses descobertas após a fibrinólise. Tal limitação se daria pelo diâmetro distal reduzido da VSE e pela distância entre o ponto de acesso e a localização de eventuais lesões, como, por exemplo, estenoses ilíacas na síndrome de Cockett. Embora neste estudo não tenha havido a necessidade de utilização dos acessos para tais finalidades, acreditamos que a solução do problema se daria pela obtenção de um segundo acesso ou pela dissecação primária da VSE em sua porção proximal. Ainda, o desenvolvimento presente de instrumental de baixo perfil permitiria procedimentos de angioplastia mesmo por veias de pequeno calibre.

4.4 Resposta Aguda à Fibrinólise Seletiva

Pacientes portadores de TVP extensa costumam apresentar índices bastante precários de recanalização espontânea. Holm et al⁶⁹ encontraram um baixo índice de recanalização (3%) em 7 dias em casos de TVP aguda tratadas por heparinoterapia. Krupski et al⁷⁰ relatam que, de forma geral, o índice de recanalização precoce (10 dias de história clínica) nas TVPs de membros inferiores é inferior a 10%. Ainda, a oclusão venosa tende a cronificar-se de forma mais freqüente nas trombozes proximais^{11,16,17}.

A fibrinólise venosa seletiva confere a possibilidade de modificar radicalmente a história natural da trombose venosa, no que concerne a remoção precoce do trombo e restabelecimento da perviedade venosa. Representa a oportunidade de proporcionar uma recanalização venosa

efetiva e em tempo precoce. Na fase aguda deste estudo, tais propriedades foram ilustradas pela resposta clínica favorável apresentada pelos pacientes em que a trombólise venosa foi eficiente (tabela 5, pág. 34).

O uso de baixas doses de rt-PA apresentou resultados de recanalização venosa semelhantes a outras séries de casos, como expressos na tabela 17.

Tabela 17: Protocolos de fibrinólise venosa transcateter - Resultados

Autor	Droga	N	Bolus	Dose	Δt médio de lise(h)	Eficácia	Heparina Associada
Tarry et al ¹	SK	02	Sim	300 mil U/h	32	100%	
Emanuelli et al ³⁵	SK/UK	25	Não	SK: 100 mil U/h UK: 2.200 a 4.400U /kg/h	48	68%	15 a 30 mil U/d
Mewissen* ³²	UK	312	Dnf	100 a 150 mil U/h	53	83%	Dnf
Semba Dake ³⁴	UK	32	Não	75 mil / 100 mil U/h	30	92%	Dose variável - TTPA entre 50 e 90"
Molina et al ⁴⁷	UK	12	3 mil U/kg	3 mil U/kg/h	70		500U/h
Verhaeghe et al ³⁶	rt-PA	24	Não	3mg/hora	30	79%	1000U/h EV
Semba al ⁵⁰	et rt-PA	Dnf	Não	0,5 a 1mg/h	Dnf	Dnf	2500U bolus + 500U hora
Palombo al ³⁷	et rt-PA	06	Não	0,05mg/kg/h por 4 horas, alternado c/ heparina transcateter	Dnf	100%	4500U pelo cateter em 6 horas, alternado com o rtPA
Bakal ⁵⁴	rt-PA		10mg (max)	0,001 a 0,02mg/kg/h	Dnf	Dnf	Dnf
Comerota ⁵⁵	rt-PA	dnf	3-5mg	0,05mg/kg/h	Dnf	Dnf	Dnf
Burkart al ⁷²	et TNK + Eptifibatide	5	Não	0,25mg/h	21	100%	Dose variável - TTPA entre 70 e 90"
Casella	rt-PA	15	Não	1mg/h	41	80%	Dose variável - TTPA próx. 60"

SK: Estreptoquinase UK: Uroquinase rt-PA: Ativador recombinante do plasminogênio tecidual TNK: Tenecteplase Dnf: Dados não fornecidos *Estudo Multicêntrico

A melhora dos sintomas e sinais clínicos na fase aguda foi significativamente associada ao sucesso da terapia trombolítica neste estudo, expondo uma correlação linear direta entre o volume de fibrinólise obtido e a magnitude da melhora clínica apresentada, conforme já apresentado no gráfico 1 (pág. 37). Tal evidência reforça a remoção do coágulo como fator atenuante na sintomatologia.

4.5 Controle Laboratorial da Fibrinólise

A monitorização do fibrinogênio sérico foi inicialmente considerada como um parâmetro laboratorial preditivo das complicações hemorrágicas da terapia trombolítica⁷³. A maioria das séries de casos determina como seguro o limite de 100mg/dl na concentração sérica do fibrinogênio, abaixo do qual a terapia deve ser suspensa, ou ao menos temporariamente interrompida. Porém, Hirsch e Goldhaber⁷⁴ demonstraram que a acurácia do fibrinogênio é insuficiente para identificar possíveis candidatos a complicações hemorrágicas pelo uso de fibrinolíticos, com sensibilidade e especificidade de 44 e 67%, respectivamente. Marder et al⁷⁵ não observaram correlação entre o fibrinogênio sérico e a ocorrência de sangramento em pacientes portadores de TVP submetidos a trombólise sistêmica com rt-PA.

Em nossa casuística, o uso do fibrinogênio como controle do efeito do rt-PA sobre o sistema fibrinolítico foi abandonado após os primeiros casos. A impossibilidade de coletas séricas repetidas e o exacerbado intervalo de tempo entre o momento da coleta e a avaliação do seu resultado

inviabilizaram a utilização do exame como preditivo de eventos hemorrágicos.

O único caso de hemorragia espontânea relatado neste estudo apresentava, ao momento do início dos sintomas hemorrágicos, valores de TTPA apenas ligeiramente elevados. Embora não seja possível avaliar estatisticamente tal dado, este sugere a impressão de que o tal exame não apresenta acurácia suficiente na identificação de candidatos potenciais a eventos hemorrágicos e deve ser utilizado somente na adequação da dose de heparina associada ao fibrinolítico.

4.6 Complicações

Embolia Pulmonar

As experiências iniciais com fibrinólise venosa por cateterização direta dos segmentos trombóticos deparavam-se com risco de dimensões desconhecidas: a possibilidade de deslocamento mecânico do trombo pelo fio-guia e/ou cateter no momento da implantação deste ou durante a terapia trombolítica, o que poderia promover um ou mais episódios de tromboembolismo pulmonar. Diversos autores, preocupados com tal possibilidade, lançaram mão do uso de filtros de veia cava inferior de forma rotineira^{35,37} ou na presença de grandes trombos móveis^{76,77}.

Outros mecanismos possíveis de embolização pulmonar associados à terapia trombolítica seriam a liberação de trombos parcialmente fragmentados na circulação livre, ou ainda pela anticoagulação deficiente. No entanto, o rápido acúmulo de experiência demonstrou que a incidência

de TEP clinicamente identificável era inferior à heparinoterapia clássica, mesmo sem o uso de qualquer sistema de filtro de veia cava inferior⁷⁸.

Neste estudo não houve episódios de TEP clinicamente identificáveis. A combinação de infusão fibrinolítica associada a heparinoterapia em doses menores que as usuais, controladas e ajustadas pelo tempo de ativação parcial da tromboplastina (valores de controle próximos a 60 segundos) parece criar um estado de anticoagulação sistêmica suficiente para evitar a extensão do processo trombótico, conforme observado pelas flebografias de controle.

Complicações Hemorrágicas Locais

A presença de hemorragia no ponto de inserção do cateter de infusão é uma complicação freqüente e até certo ponto previsível nos protocolos de terapia fibrinolítica arterial e venosa⁵⁶. Embora o sangramento local seja freqüente, em geral não há necessidade de intervenção local ou de interrupção da terapia.

Quatro dos 15 pacientes deste estudo apresentaram sangramento pelo acesso venoso de inserção do cateter. Em todos os pacientes a compressão local com ataduras e a elevação do membro foram manobras suficientes para cessar ou reduzir substancialmente a hemorragia. Nenhum caso evoluiu com instabilidade hemodinâmica ou perda volêmica substancial. Não houve necessidade de intervenção invasiva no local da dissecação, de interrupção da terapêutica ou mesmo diminuição da dose de

fibrinolítico. Tal observação depõe a favor tanto da eficácia da dissecação de VSE como acesso quanto da segurança do uso de baixas doses de rt-PA.

Complicações Hemorrágicas Sistêmicas

Apenas um paciente apresentou um episódio hemorrágico espontâneo, caracterizado por hematúria macroscópica. Tal incidência é comparável com os números relatados em outras séries de casos.

Embora um paciente tenha desenvolvido um episódio hemorrágico caracterizado por hematoma em membro superior, neste caso não se tratou de um evento espontâneo, e sim decorrente de ato iatrogênico por múltiplas punções venosas para coleta de sangue em plano profundo. Assim, tal complicação pode ser evitada pela simples normatização dos métodos de coleta de sangue para exames laboratoriais, tais como a obtenção de um acesso venoso superficial salinizado antes do início da fibrinólise (exclusivo para coleta) e a orientação expressa de evitar punções venosas profundas ou arteriais caso haja a necessidade de novo acesso.

Nenhum paciente do estudo apresentou sangramento sistêmico que repercutisse com instabilidade hemodinâmica ou necessitasse de terapia transfusional. Tampouco houve episódios de hemorragia intracraniana ou óbitos na fase aguda. Considerou-se tais fatos como uma evidência de que a terapia fibrinolítica com baixas doses de rt-PA apresenta índices satisfatórios de segurança. Embora os índices de complicações hemorrágicas graves apresentados sejam nominalmente menores do que os relatados nas séries de casos de fibrinólise venosa com altas doses de rt-PA ou com outras

drogas, não foi possível comparar tais números estatisticamente, devido ao número reduzido desta casuística.

4.7 Tempo de Seguimento

O tempo de seguimento ambulatorial médio dos pacientes deste estudo foi de aproximadamente dois anos. Embora este período seja insuficiente para evidenciar manifestações tardias da SPT tais como a hiperpigmentação cutânea e úlceras de estase, apresenta-se adequado na avaliação de sinais precoces de insuficiência venosa, como a presença de edema persistente e dilatações varicosas.

O período de acompanhamento na avaliação do refluxo por duplex-scan foi suficientemente extenso para permitir a obtenção de resultados conclusivos. O eventual aparecimento de refluxo após um episódio de TVP é, em geral, precoce. Porém tal alteração pode ser temporária²¹, causada pela presença de trombos junto às cúspides valvares. Uma vez removidos pelo sistema fibrinolítico endógeno, os segmentos valvulados poderiam voltar a apresentar-se competentes. No entanto, o período médio de seguimento nossa casuística foi de cerca de 18 meses, suficientes para que onze dos 15 pacientes atingissem recanalização completa e os demais demonstrassem segmentos venosos pérvios em condições de avaliação ecográfica da presença de refluxo. Tais fatos reforçam a validade dos resultados encontrados e minimizam o risco de uma avaliação errônea, interpretando eventuais achados de refluxo transitório como definitivos.

4.8 Perviedade Primária / Retrombose

Embora o índice de perviedade primária com o tratamento fibrinolítico seletivo obtido neste estudo seja nominalmente comparável ao relatado em ensaios clínicos prévios^{32,79}, tal observação não é conclusiva, pois o erro padrão calculado ultrapassa o limite de 0,1.

A preservação da perviedade obtida com o rt-PA depende de vários fatores, alguns destes de difícil determinação e controle, como a presença de trombofilias. A aderência do paciente ao tratamento anticoagulante também é um ponto determinante, e a ausência de compromisso do paciente com a terapêutica anticoagulante oral foi responsável por ao menos dois casos de retrombose nesta casuística (n^{os} 11 e 14).

4.9 Fibrinólise, Recanalização Venosa e Competência Valvular

O uso de drogas anticoagulantes no tratamento da trombose venosa profunda aguda de membros inferiores representou uma intervenção altamente positiva na história natural da doença⁶⁷, notadamente pela diminuição da propagação do processo trombótico⁸⁰ e da incidência de tromboembolismo pulmonar^{81,82}. No entanto, a terapêutica anticoagulante, mesmo que instituída de forma precoce e eficaz não aparenta ser um determinante efetivo na prevenção da síndrome pós-trombótica⁸³.

Os mecanismos envolvidos na patogênese da SPT não são totalmente compreendidos. Os elementos determinantes da sua instalação ainda não foram completamente identificados, tendo sido considerados por Browse et al⁸⁴ como “imprevisíveis”. Posteriormente, Meissner et al⁸⁵

identificaram como possíveis fatores a presença de obstrução persistente da veia poplítea, a extensão dos segmentos com refluxo e o grau de recanalização venosa. No mesmo trabalho, descreveram a média de 3,4 meses para a ocorrência de recanalização de 50% do trombo em pacientes anticoagulados, e estabeleceram correlação entre a piora da evolução clínica e o tempo necessário para a remoção trombótica, reforçando as conclusões de estudo anterior do mesmo autor que estabelecia, em vias gerais, relação direta entre o refluxo venoso e o tempo tardio de trombólise espontânea²¹.

O índice de recanalização precoce e extensa, encontrado nesta casuística é comparável a outros estudos de fibrinólise com outras drogas ou com rt-PA em doses maiores (tabela 17, pág 55), e superior aos índices de perviedade precoce obtido com anticoagulantes ou a fibrinólise sistêmica⁸⁶.

A diferença de evolução clínica e ecográfica entre os grupos “Efetivo” e “Falha/retrombose” ficou satisfatoriamente evidente, a despeito da pequena casuística. Oito dos quinze pacientes estudados apresentaram fibrinólise efetiva na fase aguda e preservaram a perviedade obtida ao longo de todo o período de seguimento. Estes evoluíram para recanalização completa dos trombos remanescentes, com apenas um caso de insuficiência valvular. Tal evolução foi bastante distinta no grupo de pacientes com fibrinólise ineficaz ou retrombose, onde apenas três dos sete pacientes do grupo “Falha/retrombose” apresentaram recanalização. Este achado parece compatível com as observações de Akesson et al⁸⁷, que determinaram alta incidência de obstrução venosa tardia em portadores de TVP iliacofemoral

tratados classicamente com anticoagulação sistêmica. Todos os pacientes do grupo “Falha/retrombose” apresentaram refluxo venoso profundo ao exame tardio de duplex-scan. Mesmo quando houve recanalização parcial, os seguimentos prévios dos pacientes deste grupo apresentavam refluxo significativo.

A possibilidade de que a trombólise venosa precoce promovesse a preservação da função valvar sempre foi tida como provável. Porém, apenas recentemente estudos referindo o seguimento de médio prazo dos pacientes tratados por fibrinólise foram publicados. AbuRhama et al⁷⁹ estudaram portadores de TVP divididos em grupos tratados por fibrinólise ou anticoagulação clássica, observando maior persistência de sintomas clínicos e refluxo valvular nos últimos. Elsharawy e Elzayat⁸⁸ observaram pacientes tratados por anticoagulação ou fibrinólise por seis meses após a terapêutica inicial, e encontraram menor incidência de refluxo no grupo de trombólise. Schweizer et al⁸⁹ comparam a terapia fibrinolítica loco-regional (infusão do fibrinolítico pela veia dorsal do pé) com a fibrinólise sistêmica e a anticoagulação no tratamento da TVP, lançando mão de três agentes fibrinolíticos diferentes. Diferentemente da maioria dos autores, evidenciaram melhores resultados agudos e crônicos com a técnica de infusão sistêmica de trombolítico. Tal fato pode ser possivelmente explicado pelo método de infusão loco-regional semiseletiva, não permitindo a administração intratrombótica do fármaco.

Apesar da importância dos trabalhos citados acima, estes diferem deste estudo em vários aspectos, seja pelo uso de agentes trombolíticos que

não o rt-PA, por doses elevadas de rt-PA, formas distintas de infusão do fármaco ou pelo menor tempo de seguimento clínico.

4.10 Evolução e Manifestações Clínicas Tardias

Comerota et al⁹⁰ observaram que os portadores de TVP iliacofemoral submetidos a terapia fibrinolítica bem sucedida apresentavam melhor qualidade de vida e menor incidência de sintomas de SPT que indivíduos tratados classicamente. O presente estudo colheu evidências semelhantes. A evolução clínica dos pacientes que apresentaram fibrinólise venosa efetiva com perviedade preservada ao longo do seguimento (grupo “Efetivo”) foi significativamente melhor que nos do grupo “Falha/retrombose”. O estudo estabeleceu uma relação entre a efetividade do método fibrinolítico e os resultados clínicos tardios favoráveis, resultando em preservação da qualidade de vida dos pacientes com sucesso terapêutico.

Percebe-se ainda que a presença de refluxo venoso profundo é diretamente relacionada a manifestações clínicas mais severas. A terapia fibrinolítica pode ser responsável pela menor incidência de seqüelas clínicas atuando de forma direta, pela recanalização precoce, ou então beneficiar os doentes indiretamente, diminuindo a incidência de refluxo valvular. Este estudo apresenta dados que sustentam estas duas possibilidades, mas não há meios de determinar qual destas evidências é mais importante na determinação da resposta clínica tardia, ou se é justamente o conjunto destes dois fatores que leva ao benefício clínico final.

Os dois óbitos relatados na série de casos ocorreram em uma fase tardia de acompanhamento, tendo os dois casos superado o intervalo de um ano de seguimento. Não houve qualquer evidência de relação entre o processo trombótico agudo ou sua evolução crônica e a *causa mortis*.

4.11 Alterações Tardias da Veia Safena Externa

Um terço dos pacientes apresentou alterações da função da veia safena externa utilizada como acesso para o implante do cateter de infusão.

Embora não tenha sido observada nenhuma relação estatística entre a presença de refluxo ou oclusão da VSE e outras variáveis, desenhou-se uma associação próxima da significância entre a dissecação proximal da VSE e sua evolução patológica ($p=0,07$). Possivelmente a pequena casuística apresentada neste estudo limitou uma maior compreensão deste fator como de risco aumentado para refluxo da VSE.

4.12 Perspectivas da Terapia Fibrinolítica em TVP

A experiência obtida com a fibrinólise venosa transcateter tem crescido de forma sistemática em todo o mundo. Os relatos de literatura tem formado uma casuística conjunta sólida e de resultados homogêneos e consistentes. No entanto, o estudo da eficácia da trombólise venosa ainda peca pela ausência de um ensaio randomizado, comparando as técnicas de fibrinólise seletiva e anticoagulação clássica em seus resultados imediatos e de longo prazo. Atualmente, apenas um estudo em andamento, até então denominado “TOLEDO trial”, encaixa-se neste perfil⁹¹. No entanto, preconiza

doses de fibrinolítico superiores aos denominados “protocolos de baixas doses”.

A proficiência conseguida com a aplicação do método permite que o percentual de resultados positivos aumente e o índice de complicações permaneça dentro dos limites aceitáveis.

Este estudo assumiu critérios bastante restritivos no momento da seleção dos pacientes, objetivando evitar vieses que pudessem comprometer a validade dos resultados obtidos. Porém, séries posteriores podem vir a tomar medidas que ampliem a possibilidades da aplicação da fibrinólise em portadores de TVP. A inclusão de pacientes com história clínica de TVP de até 30 dias ou de casos de retrombose são algumas das modificações possíveis nos critérios de inclusão, e que podem vir a mostrar-se como benéficos na evolução clínica destes.

CONCLUSÕES

O estudo da terapia fibrinolítica da TVP iliacofemoral aguda pela infusão seletiva de rt-PA em baixas doses permitiu concluir que:

- A fibrinólise venosa proporcionou uma redução imediata e significativa do volume trombótico venoso, associada à melhora clínica proporcional nos portadores de trombose venosa profunda iliacofemoral.
- A terapêutica fibrinolítica venosa, quando eficaz, proporcionou índices significativamente maiores de recanalização venosa profunda completa e competência valvular, bem como melhor evolução clínica de longo prazo dos pacientes observados.

ANEXOS

ANEXO A – ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

1)O QUE É TROMBOSE VENOSA PROFUNDA?

É a formação de coágulos no sistema venoso profundo(veias internas) da perna e coxa. Isso leva à dor e edema (inchaço) do membro, porque os coágulos impedem o fluxo normal do sangue nestas veias. Além dos sintomas, a trombose venosa pode levar à complicações, como a embolia pulmonar e a insuficiência venosa crônica.

2)O QUE É EMBOLIA PULMONAR?

Um ou mais coágulos formados na coxa e perna doente podem se soltar, e ficarem livres na circulação sanguínea. O fluxo do sangue leva estes coágulos até um ou os dois pulmões, obstruindo a circulação pulmonar. A embolia pulmonar é uma doença grave, e é uma das mais comuns causas de morte em pacientes internados.

3)O QUE É INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA?

A trombose venosa da coxa e perna pode levar a uma lesão (destruição parcial) das paredes internas das veias. Com isto, após algumas semanas ou meses, as veias se dilatam e ficam congestionadas. O sangue fica “represado” na perna doente, causando dor , inchaço, alterações na pele, e até feridas “úlceras” de difícil coagulação

4)COMO SE TRATA A TROMBOSE VENOSA PROFUNDA?

O tratamento mais comum é realizado com um medicamento chamado heparina, com o paciente internado em hospital. Após alguns dias, o paciente tem alta e continua tomando medicamentos em casa (anticoagulante) por no mínimo 6 meses.

Este tratamento, embora muito usado, não retira os coágulos das veias, apenas evita que eles aumentem em número e tamanho, e os coágulos levam até meses para serem dissolvidos. Com isto, o risco de embolia pulmonar e insuficiência venosa crônica não é totalmente evitado.

5)EXISTE ALGUM OUTRO TIPO DE TRATAMENTO?

Muitos outros tratamentos foram tentados, com a intenção de dissolver os coágulos, diminuindo o risco de o paciente desenvolver embolia pulmonar e insuficiência venosa crônica. Entre eles o que apresenta mais resultados favoráveis é a **trombólise venosa por cateter**, um tratamento com mais de dez anos de experiência, que pode evitar a maioria dos casos de embolia pulmonar e insuficiência venosa crônica.

6) O QUE É TROMBÓLISE VENOSA POR CATETER?

A palavra **trombólise** significa, grosso modo, **dissolver os trombos** (coágulos). Conseguimos a trombólise com o uso de um medicamento, do grupo dos **trombolíticos**. Porém, este medicamento deve ser levado diretamente nas veias doentes, ou seja, as veias obstruídas por coágulos. Para isto, fazemos uma punção (furo com agulha) em uma veia da perna doente (as vezes usamos uma veia da perna não doente), e passamos um tubo longo e fino, chamado **cateter**, dentro das veias com coágulos. Assim, o medicamento dissolve os coágulos num tempo médio de um ou dois dias.

Resumindo: **trombólise venosa por cateter** é a dissolução dos coágulos feita por um medicamento que é injetado diretamente na veia doente, por meio de um fino tubo.

7) QUAIS SÃO AS PROVÁVEIS VANTAGENS DE USAR ESTE MÉTODO?

A provável vantagem é que com a dissolução rápida dos coágulos, as chances de desenvolver insuficiência venosa profunda são razoavelmente menores. Também sabemos que o número de casos de embolia pulmonar é menor nos pacientes que são tratados com **trombólise venosa por cateter**.

8) QUAIS SÃO OS RISCOS DA TROMBÓLISE VENOSA POR CATETER?

O tipo de medicamento usado (fibrinolítico) pode causar sangramentos, geralmente no local da punção (furo para passagem do cateter). Na maioria dos casos estes sangramentos são pequenos e não oferecem riscos. Porém, em alguns casos podem ser necessários transfusões e mais raramente, tratamento cirúrgico. Porém, o tratamento mais comum, (heparina/anticoagulante) também pode levar à complicações.

9) COMO SABER QUAL O MELHOR TRATAMENTO PARA MIM?

O paciente, antes de receber o tratamento, é submetido à uma avaliação, para saber se não existem contra-indicações. Se o seu caso não for indicado, então realizamos o tratamento mais comum, apenas com heparina e anticoagulante via oral.

10) PRECISO TOMAR MEDICAMENTOS APÓS A ALTA?

Sim. Apesar do tratamento dissolver os coágulos na maioria dos casos, o paciente deve tomar anticoagulantes por um período variável (geralmente 6 meses), para evitar novos episódios de trombose.

11) SOU OBRIGADO A SER TRATADO PELO MÉTODO DE TROMBÓLISE VENOSA POR CATETER?

Não. Caso o paciente ou seu responsável não aceitem este tratamento, então será realizado o tratamento mais comum (heparina/anticoagulante), pela equipe de cirurgia vascular.

12) E SE EU QUIZER SER SUBMETIDO AO TRATAMENTO POR TROMBÓLISE VENOSA POR CATETER?

Se não houver contra-indicações, basta o paciente ou seu responsável assinar o termo de consentimento.

13) E SE EU TIVER MAIS ALGUMA DÚVIDA?

Quaisquer outras dúvidas devem ser esclarecidas pela equipe médica, para que o paciente sinta-se seguro.

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PADRÃO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO..... Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO:..... Nº APTO:
- BAIRRO:..... CIDADE:
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA - EFICÁCIA DO USO DE BAIXAS DOSES DE rtPA POR INFUSÃO SELETIVA INTRATROMBO NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA ILIACOFEMORAL**
2. **PESQUISADOR: IVAN BENADUCE CASELLA**
CARGO/FUNÇÃO:PÓS-GRADUANDO LATU SENSU INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84230
- UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE CIRURGIA VASCULAR PERIFÉRICA – DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : DOIS ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

- A trombose venosa profunda é uma doença em que o sangue das veias das pernas e coxas torna-se coagulado(coalhado). Com isto, a circulação da perna fica congestionada e com sua velocidade diminuída por dias ou semanas, e, quando volta ao normal, o paciente pode ter sequelas (complicações), como inchaço e feridas de difícil cicatrização nas pernas,além de novos episódios de trombose. Esta pesquisa tenta comprovar os benefícios do tratamento da trombose das veias das pernas com o uso de um medicamento (rtPA) que é injetado diretamente na perna doente .

- O paciente será submetido a um tratamento no qual um fino tubo(cateter) é colocado nas veias de sua perna doente, e através deste tubo é injetado um medicamento que desobstrui as veias em um ou dois dias. Com isto, as veias tem maior chance de preservarem suas funções, e assim evitar o aparecimento de inchaços e úlceras(feridas de difícil cicatrização) de perna . Além disto, o tempo de internação pode ser diminuído. Este é um tipo de tratamento que já é utilizado e aprovado cientificamente em várias partes do mundo.

- Este cateter é colocado na perna doente por punção (furo com agulha) ou com uma pequena incisão cirúrgica (um corte na pele do tornozelo, de um centímetro). O paciente não sente nenhuma dor, pois os procedimentos são realizados com anestesia local.

- Este tipo de tratamento apresenta alguns riscos, como sangramentos, e um tipo de complicação pulmonar chamado embolia pulmonar(rara). Caso estes ocorram, nossa equipe realizará os devidos tratamentos neste mesmo hospital. Caso o paciente não queira realizar o tratamento por cateterismo, ele será submetido ao tratamento mais comum, realizado com um medicamento chamado "Heparina". Porém, é importante que se saiba que a heparina também tem riscos de sangramento e embolia pulmonar, em alguns casos até mais frequentes.

- O principal benefício deste tipo de tratamento é a preservação das estruturas internas das veias, o que quase nunca ocorre no tratamento mais comum, feito com Heparina. Com isto as veias das pernas tem maior possibilidade de se recuperar da trombose e continuar funcionando normalmente, e a ocorrência de inchaços, escurecimento da pele e úlceras (feridas) de perna de difícil cicatrização estará sendo evitada.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- O paciente ou seu responsável têm direito a serem informados sobre suas dúvidas sobre o tratamento, seus riscos e suas vantagens a qualquer momento que julgarem necessários, antes, durante ou depois do tratamento.
- O paciente ou seu responsável têm direito a retirar sua autorização para o tratamento com rtPA, mesmo que este já tenha se iniciado. Caso isto ocorra, ele continuará seu tratamento pelo método mais comum (com a droga chamada heparina) neste mesmo hospital.
- Em nenhum momento o paciente terá seu nome ou dados pessoais divulgados pela equipe médica.

- Caso o paciente apresente complicações relacionadas ao tratamento, ele terá toda assistência médico-hospitalar por parte do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- O paciente tem direito a requerer indenização junto ao Hospital das Clínicas caso se sinta prejudicado com os resultados do tratamento.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Ivan Benaduce Casella – cremesp no 84230 End. Profissional: HOSPITAL DAS CLÍNICAS - Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º andar, bloco 5. Bairro Pinheiros CEP 05403-001 São Paulo – SP. Fone: 30696101. End. Residencial: Al. Jauaperi, 943, apto 141. Bairro Moema, CEP 04523-014 São Paulo – SP. TELEFONES: residencial:50560291 celular: 97346210 bip: 55397722 código1124896.

Dr. Calógero Presti - End. Profissional: HOSPITAL DAS CLÍNICAS - Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º andar, bloco 5. Bairro Pinheiros CEP 05403-001 São Paulo – SP TELEFONES: consultório:287-5281 celular: 9982-3717 HC: 30696101

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

O PACIENTE E SEU RESPONSÁVEL TÊM À SUA DISPOSIÇÃO UM FOLHETO EXPLICATIVO EM LINGUAGEM SIMPLES, RESPONDENDO ÀS DÚVIDAS MAIS FREQUENTES SOBRE O QUE É TROMBOSE VENOSA PROFUNDA, SUAS COMPLICAÇÕES E OS BENEFÍCIOS E RISCOS DO TRATAMENTO DA TROMBOSE PELA INFUSÃO DE rtPA.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C: DADOS GERAIS DA CASUÍSTICA E RESULTADOS

NUMERO	SEXO	IDADE	EVOLUÇÃO (dias)	MEMBRADO ACOMETIDO	ACESSO VSE	DILUIÇÃO (ml SF / ml rt-PA)	% DE FIBRINOLISE	FIBRINOLISE (Dicotomizado)	TEMPO DE INFUSÃO/HORAS	DOSE FINAL R-TPA	MELHORA CLÍNICA INICIAL	PERVIDADE PRIMÁRIA (Sem)	RESULTADO FINAL	SEQÜELAS CLINICAS TARDIAS	SEGUMENTO CLÍNICO (Sem)	SEGUMENTO DUPLEX (Sem)	COMPETENCIA VALVULAR	RECANALIZAÇÃO VENOSA	VEIA SAFENA EXTERNA	SANGRAMENTO NA INCISÃO	SANGRAMENTO SISTÊMICO
1M	54	14	ESQ	Distal	10	89	Efetiva	42	39	2+	131	Pérvio	Discretas	131	98,5	+	Refluxo	+			
2M	56	7	ESQ	Distal	10	83	Efetiva	15	14	3+	86	Pérvio	Ausentes	86	84	+	Normal	+			
3F	17	3	DIR	Distal	10	33	Falha	36	33	1+	N/A	Falha Inicial	Significativas	130	115	-	Normal	+			
4F	19	4	DIR	Distal	10	39	Falha	56	53	1+	N/A	Falha Inicial	Significativas	129	104	-	Normal	-			
5F	63	12	DIR	Distal	10	11	Falha	12	12	-	N/A	Falha Inicial	Significativas	128	98,5	-	Normal	-			
6M	33	3	ESQ	Distal	10	93	Efetiva	32	29	2+	1	Retrombose	Significativas	127	114	-	Normal	+			Hematoma MSE
7F	20	4	ESQ	Distal	10	83	Efetiva	56	52	3+	114	Pérvio	Significativas	114	90	-	Normal	+		+	
8F	33	4	ESQ	Distal	20	100	Efetiva	60	56	2+	103	Pérvio	Discretas	103	77	+	Normal	+			
9F	42	14	ESQ	Proximal	20	63	Efetiva	43	41	2+	99	Pérvio	Discretas	99	77	+	Refluxo	+			Hematúria
10F	24	3	ESQ	Distal	20	59	Efetiva	57	55	3+	98	Pérvio	Ausentes	98	64	+	Normal	+			
11M	41	9	ESQ	Distal	20	81	Efetiva	29	29	2+	8	Retrombose	Significativas	89	48	-	Normal	-			
12F	30	9	ESQ	Proximal	20	58	Efetiva	59	56	1+	8	Retrombose	Significativas	86	44	-	Refluxo	+			
13F	46	10	DIR	Proximal	40	56	Efetiva	33	30	2+	74	Pérvio	Ausentes	74	38,5	+	Normal	+		+	
14F	21	12	ESQ	Distal	20	63	Efetiva	45	44	1+	8	Retrombose	Significativas	53	44	-	Refluxo	+		+	
15F	56	12	ESQ	Proximal	30	71	Efetiva	42	36	2+	45	Pérvio	Significativas	45	44	+	Oclusão	+			

Melhora clínica: (-) ausente; (1+) pobre; (2+) significativa; (3+) completa. **Dados dicotômicos:** (-) ausente; (+) presente. N/A: não aplicável

ANEXO D: QUANTIFICAÇÃO DO VOLUME TROMBÓTICO ANTES E APÓS A TERAPÊUTICA FIBRINOLÍTICA

PACIENTE	PRÉ-FIBRINÓLISE							PÓS-FIBRINÓLISE							TOTAL FINAL	DIFERENÇA	MELHORA PERCENTUAL			
	IL COM	IL EXT	FE COM	FESUP1 PRO	FESUP1 DIST	FESUP2 PRO	FESUP2 DIST	POPITEA	TOTAL INICIAL	IL COM-PÓS	IL EXT-PÓS	FE COM-PÓS	FESUP1 PRO-PÓS	FESUP1 DIST-PÓS				FESUP2 PRO-PÓS	FESUP2 DIST-PÓS	POPITEA-PÓS
1	3	3	3	3	3	-	-	3	18	0	0	1	0	0	-	-	1	2	16	89
2	3	3	3	3	3	3	3	3	24	2	1	0	0	0	0	0	1	4	20	83
3	3	3	3	3	3	-	-	3	18	3	3	3	3	0	-	-	0	12	6	33
4	3	3	3	3	3	-	-	3	18	3	3	3	2	0	-	-	0	11	7	39
5	3	3	3	3	3	-	-	3	18	3	3	3	3	3	-	-	1	16	2	11
6	0	3	3	3	3	-	-	3	15	0	0	0	0	0	-	-	1	1	14	93
7	3	3	3	3	3	-	-	3	18	3	0	0	0	0	-	-	0	3	15	83
8	3	3	3	0	0	-	-	0	9	0	0	0	0	0	-	-	0	0	9	100
9	3	3	3	3	3	3	3	3	24	3	0	0	0	3	0	0	3	9	15	63
10	3	3	3	3	2	-	-	3	17	3	1	1	1	1	-	-	0	7	10	59
11	3	3	3	3	1	-	-	3	16	1	0	0	0	2	-	-	0	3	13	81
12	3	3	3	3	3	3	3	3	24	2	0	1	0	2	1	2	2	10	14	58
13	3	3	3	3	3	-	-	3	18	3	0	0	1	2	-	-	2	8	10	56
14	3	3	3	3	3	3	3	3	24	3	3	3	0	0	0	0	0	9	15	63
15	3	3	3	3	3	3	3	3	21	3	0	0	0	0	0	-	3	6	15	71

3-Oclusão completa; 2-Oclusão segmentar; 1-trombos parietais não oclusivos; 0-ausência de trombos . O traço (-) indica a ausência de uma segunda veia femoral superficial.

* Variação anatômica: A veia femoral superficial apresentava-se duplicada apenas em coxa proximal, a partir de uma veia única em coxa distal.

REFERÊNCIAS

1. Maffei FHA. Epidemiologia do tromboembolismo venoso no Brasil. Anais do XXXII Congresso Brasileiro de Cirurgia Vascular. Curitiba, 1997,p.283.
2. Hirsh J, Hoak J. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation* 1996;93:2212-2245.
3. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230-232.
4. MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003;37:523-7.
5. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D, Bentley PG. The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: a venographic study. *Br J Surg.* 1978;65(7):449-51.
6. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2000;31:895-900.

7. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression: its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J*. 1967;2:14-19.
8. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;(4 pt 1):439-44.
9. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Mechanisms of venous thromboembolism. Em: Hume M, Sevitt S, Thomas DP, eds. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1970;85-114.
10. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg: is there a high risk group? *Am J Surg*. 1970;120:527-530.
11. Strandness DE Jr, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BL. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983;250(10):1289-92.
12. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.

13. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: A one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg.* 1995;21:307-13.
14. Haenen JH, Janssen MC, van Langen H, van Asten WN, Wollersheim H, van't Hof MA, Skotnicki SH, Thien T. The postthrombotic syndrome in relation to venous hemodynamics, as measured by means of duplex-scanning and strain-gauge plethysmography. *J Vasc Surg.* 1999;29:1071-6.
15. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: Lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg.* 1998;28:67-74.
16. McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, Brant BM, Taylor, Jr. LM, Porter JM. Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis *J Vasc Surg.* 1998;27:50-7.
17. Haenen JH, Janssen MC, van Langen H, van Asten WN, Wollersheim H, Heystraten FM, Skotnicki SH, Thien T. Duplex ultrasound in the hemodynamic evaluation of the late sequelae of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998;(3):472-8.

18. O'Shaughnessy AM, FitzGerald DE. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001;33:379-84.
19. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1986;(5):436-42.
20. Gallus AS, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost.* 1976;2:291-331.
21. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE Jr. Deep venous insufficiency: The relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg.* 1993;18:596-608.
22. Schepelmann E. Demonstration eines patients en mit thrombose der linken vena subclavia seltener aetiologie. *Munch Med Wschr* 1910;57:2. 444. Em Maffei FHA, ed. *Doenças Vasculares Periféricas.* Rio de Janeiro, RJ; Medsi,1995:879.
23. Leriche R. Y-a-t-il dès thromboses primitives localisee a l'emborechure de la veine cave? A propos de la thrombectomie dans les phlebites, thromboses, et stase. *Press Med* 1948;56:825. Em Maffei FHA, ed. *Doenças Vasculares Periféricas.* Rio de Janeiro, RJ; Medsi, 1995:879.

24. Fontaine RP, Mandel P, Apprill G. Contribution a l'étude biochimique des phlebitis et a leur traitement chirurgical. *Strasbourg Med* 1948;108:29. Em Maffei FHA, ed. *Doenças Vasculares Periféricas*. Rio de Janeiro, RJ; Medsi, 1995:879.
25. Karp RB, Wylie EJ. Recurrent thrombosis after iliofemoral venous thrombectomy. *Surg Forum* 1966;17:147.
26. Johanson E, Nordlander S, Zetterquist S. Venous thrombectomy in the lower extremity – Clinical, phlebographic and plethysmographic evaluation of early and late results. *Acta Chir Scand*. 1973;139:511.
27. Thrombolytic therapy in thrombosis: a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 1980;93:141–144.
28. Grossman C, McPherson S. Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *Am J Roentgenol*. 1999;172(3):667-72.
29. O'Reilly, RA. Drogas anticoagulantes, antitrombóticas e trombolíticas. Em: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Murad F (eds.). Guanabara Coogan, Rio de Janeiro. – 7ª edição, 1987:877.

30. Comerota AJ, Aldridge SC. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review. *Can J Surg*. 1993;36:359-64.
31. Thorpe PE (Comunicação pessoal). Protocol: Flow-directed Thombolysis for Lower Extremity DVT.
32. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211(1):39-49.
33. Okrent D, Messersmith R, Buckman J. Transcatheter fibrinolytic therapy and angioplasty for left iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 1991;2:195-200.
34. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: Aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994;191:487-94.
35. Emanuelli G, Segramora V, Frigerio C. Selected strategies in venous thromboembolism: local thrombolytic treatment and caval filters. *Haematologica*. 1995;80(2 Suppl):84-6.

36. Verhaeghe R, Stockx L, Lacroix H, Vermynen J, Baert AL. Catheter-directed lysis of iliofemoral vein thrombosis with use of rt-PA. *Eur Radiol.* 1997;(7):996-1001.
37. Palombo D, Porta C, Brustia P, Peinetti F, Udini M, Antico A, Maione M, Meloni T, Carbonato P. La thrombolyse loco-régionale dans la thrombose veineuse profonde. *Phlebologie* 1993;46:293-302.
38. Center for Biologics Evaluation and Research, Public Health Service. Important Drug Warning: Dear Healthcare Provider. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Jan 25, 1999.
<http://www.fda.gov/cber/ltr/abb012599.htm>
39. Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Dake MD, Semba CP. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. *J Vasc Surg.* 2003;37:512-7.
40. Rhodes JM, Cho S-J, Gloviczki P, Mozes G, Rolle R, Miller VM. Thrombolysis for experimental deep venous thrombosis maintains valvular competence and vasoreactivity. *J Vasc Surg.* 2000;31:1193-205.
41. 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. *J Vasc Surg.* 1998;28(5):787-99.
42. Hood DB, Weaver FA, Modrall GM, Yellin AE. Advances in the treatment of Phlegmasia Cerulea Dolens. *Am J Surg.* 1993;166:206-10.
43. Robinson DL, Teitelbaum GP. Phlegmasia cerulea dolens: treatment by pulse-spray and infusion thrombolysis. *Am J Roentgenol.* 1993;160(6):1288-90.
44. Raju S, Fountain T, McPherson SH. Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis. *J Miss State Med Assoc.* 1998;39:81-84.
45. Flick PA. Catheter-directed thrombolysis of lower extremity deep vein thrombosis. Em *Handbook of Interventional Radiologic Procedures.* Kandarpa K, Aruny JE (eds.). Little, Brown and Company – EUA 3a edição, 2001:441.
46. Centeno RF, Nguyen AH, Ketterer C, Stiller G, Chait A, Fallahnejad M. An alternative approach: antegrade catheter-directed thrombolysis in a case of phlegmasia cerulea dolens. *Am Surgeon* 1999;65:229-31.
47. Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW. Thrombolytic therapy for iliofemoral venous thrombosis. *Vasc Surg.* 1992;26:630-637.

48. Razavi MK, Wong H, Kee ST, Sze DY, Semba CP, Dake MD. Initial clinical results of tenecteplase (TNK) in catheter-directed thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther.* 2002;9(5):593-8.
49. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, Thurlo SR. Thrombolysis of occluded peripheral arteries and veins with tenecteplase: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(11):1099-102.
50. Semba CP, Bakal CW, Calis KA, Grubbs GE, Hunter DW, Malton TAS, Murphy TP, Stump TC, Thomas S, Warner DL. Alteplase as an alternative to urokinase. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:279-87.
51. Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A, Valji K, Davis G, Machado T. Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152(5):1097-100.
52. Bookstein JJ, Valji K. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1992;15(4):228-33.
53. Kandarpa K, Goldhaber SZ, Meyerovitz MF. Pulse-spray thrombolysis: The "careful analysis". *Radiology* 1994;193(2): 320-4.
54. Bakal, CW in State-Of-The-Art in Catheter Directed Thrombolysis and Catheter Clearance - American Society of Vascular and Interventional

Radiology Symposium. 25 de março de 2000. San Diego, California. USA.

55. Comerota AJ. Comunicação Pessoal, 09/ago/1999, APUD Semba CP, Bakal CW, Calis KA, Grubbs GE, Hunter DW, malaton TAS, Murphy TP, Stump TC, Thomas S, Warner DL. Alteplase as na alternative to urokinase. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:279-87.
56. Ouriel K, Gray B, Clair DG, Olin J. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed thrombolysis peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:295-8.
57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Tabua de Vida: Evolução da mortalidade – 2001 – Brasil. www.ibge.gov.br
58. Actilyse –Ativador recombinante do plasminogênio tecidual (bula) – Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim am Rhein, Alemanha, 1999.
59. Seldinger SI. Catheter placement of needles in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39:368-376.

60. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, Budzynsky AZ, Parulekar S, Kim JR, Edward N, Zahavi J, Algazy KM. Quantitative venographic assessment of deep venous thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med.* 1977;89(5):1018-29.
61. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: An update. *J Vasc Surg.* 1995;21:635-45.
62. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg, JG. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 2001;119(1s):176S-193S.
63. Rutherford RB, Baker D, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517-538.
64. Masuda EM, Kistner RL, Eklof B. Prospective study of duplex scanning for venous reflux: Comparison of Valsalva and pneumatic cuff techniques in the reverse Trendelenburg and standing positions. *J Vasc Surg.* 1994;20:711-20.
65. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística – Princípios e Aplicações.* Artmed, Porto Alegre. 1ª edição, 2003.

66. Munro BH. *Statistical Methods for Health Care Research*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, EUA. 3^a edição, 1997.
67. Markel A, Manzo RA, Strandness DE. The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1992;152:1265-7.
68. Forster AJ, Wells PS. The rationale and evidence for the treatment of lower-extremity deep venous thrombosis with thrombolytic agents. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:437-442.
69. Holm HA, Finnanger B, Hartmann A, et al. Heparin treatment of deep venous thrombosis in 280 patients: symptoms related to dosage. *Acta Med Scand*. 1984;215:47-53.
70. Krupski WC, Bass A, Dilley RB, Bernstein EF, Otis SM. Propagation of deep venous thrombosis identified by duplex ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1990;12:467-75.
71. Tarry WC, Makhoul RG, Tisnado J, Posner MP, Sobel M, Lee HM. Catheter-directed thrombolysis following vena cava filtration for severe deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 1994;8:583-590.

72. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, Thurlo SR. Thrombolysis of Acute Peripheral Arterial and Venous Occlusions with Tenecteplase and Eptifibatide: A Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:729-733.
73. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, Bell WR, Knatterud G, Robertson TL, Terrin ML. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(1):1-11.
74. Hirsch DR, Goldhaber SZ. Bleeding time and other laboratory tests to monitor the safety and efficacy of thrombolytic therapy. *Chest* 1990;97(4):124-31S.
75. Marder VJ, Brenner B, Totterman S, Francis CW, Rubin R, Rao AK, Kessler CM, Kwaan HC, Sharma GVRK, Fong KL. Comparison of dosage schedules of rt-PA in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med.* 1992;119:485-95.
76. Ryu RK, Durham JD, Kumpe DA. Transcatheter venous thrombolysis – pitfalls and pratfalls: a case discussion of indications, technique, and alternatives: Papers from the 1996 SCVIR Morbidity and Mortality Conference *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8:1005-10.

77. Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA, Caldwell MD, Key NS, Hirsch, AT, Hunter DW. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8:405-18.
78. Jaffe JW, Newcomb JA. Ilio-femoral venous thrombosis treated with cateter directed urokinase infusion. *J Vasc Interv Radiol.*1998;9(supl, pt2);202.
79. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: Conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Ann Surg.* 2001;233:752-760.
80. Carey LC, Williams RD. Comparative effects of dicumarol, tromexan, and heparin on thrombus propagation. *Ann Surg.* 1960;152:919-22.
81. Coon WW, Willis PW. Thromboembolic complications during anticoagulant therapy. *Arch Surg.* 1972;105:209-12.
82. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.

83. Egermayer P. The effects of heparin and oral anticoagulants on thrombus propagation and prevention of the postphlebotic syndrome: a critical review of the literature. *Prog Cardiovasc Dis.* 2001;44(1):69-80.
84. Browse NL, Clemenson G, Thomas ML. Is the postphlebotic leg always postphlebotic? Relation between phlebographic appearances of deep-vein thrombosis and late sequelae. *Br Med J.* 1980;281:1167-70.
85. Meissner MH, Caps MT, Zierler BK, Polissar N, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness Jr DE. Determinants of chronic venous disease after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998;28:826-33.
86. Ng CM, Rivera JO. Meta-analysis of streptokinase and heparin in deep vein thrombosis. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(19):1995-2001.
87. Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA, Eklof B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5-year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with Anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1990;4:43-48.
88. Elsharawy M, Elzayat E. Early Results of Thrombolysis vs Anticoagulation in Iliofemoral Venous Thrombosis. A Randomised Clinical Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24:209-14.

89. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L, Graf A. Short- and Long-Term Results After Thrombolytic Treatment of Deep Venous Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1336-43.

90. Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, Haughton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life *J Vasc Surg.* 2000;32:130-7.

91. Baldwin ZK, Comerota AJ, Schwartz LB. Catheter-Directed Thrombolysis for Deep Venous Thrombosis. *Vasc Endovasc Surg.* 2004;38(1):1-9.