

Terapia Trombolítica em Trombose Venosa Profunda. Experiência Clínica Inicial

Luciano Cabral Albuquerque, Fernando Silveira, Alcides José Zago, Jurandi Bettio,
João Batista Petracco

Porto Alegre, RS

São relatados quatro casos de trombose venosa proximal tratados com estreptoquinase e ativador tecidual do plasminogênio. Os trombolíticos foram utilizados por via sistêmica, e a monitorização dos resultados realizada por ultra-sonografia com Doppler colorido. Houve lise completa dos trombos em dois casos, e a taxa de média de recanalização venosa foi de 88%. Manifestações hemorrágicas reversíveis ocorreram em dois pacientes, e o controle ultra-sonográfico tardio (após seis meses) demonstrou insuficiência venosa em um caso.

Thrombolytic Therapy in Deep Venous Thrombosis. Initial Experience

Four cases of proximal deep venous thrombosis treated with streptokinase and tissue plasminogen activator are reported. Therapy monitorization was performed by ultrasonography with color Doppler and thrombolytic agents were used by venous infusion. There was complete lysis in two cases, and the mean rate of venous recanalization was 88%. Reversible hemorrhagic complications were observed in two patients, and late ultrasonographic control (after six months) demonstrated venous insufficiency in one case.

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº2), 125-128, 1997

A trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores (MsIs) é uma doença reconhecidamente grave, não somente pelo risco de uma embolia pulmonar, como também pelas sérias e incapacitantes conseqüências que se estabelecem sobre o sistema venoso profundo a longo prazo.

Nos EUA, estima-se que ocorram 260.000 novos casos de TVP diagnosticadas por ano, e que a taxa de mortalidade hospitalar esteja em torno de 5%¹.

Mesmo sob terapia anticoagulante adequada, cerca de 50% dos casos de TVP proximal, definida, como a que atinge o segmento íleo-femoral, produzirão embolia pulmonar e apenas 20% dos pacientes terão lise completa dos trombos, após seis meses de tratamento².

A embolia pulmonar (EP) é a mais grave complicação aguda de TVP, corresponde à 3ª maior causa de óbito nos EUA, apresenta uma mortalidade de 15 a 20%, e mata cerca de 200.000 americanos a cada ano³.

A insuficiência venosa crônica (IVC), decorrente do dano às válvulas do sistema venoso profundo durante o lento processo de lise dos coágulos (a despeito da terapia anticoagulante), ocorre em 80 a 90% dos casos de TVP proximal, corresponde à 2ª maior causa de incapacitação profissional nos EUA, representa um custo mensal de 90 milhões de dólares em cuidados médicos, e é vista hoje como uma prioridade em saúde pública nos países desenvolvidos³.

Desta forma, ênfase tem sido dada ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas. O uso de trombolíticos na TVP tem-se constituindo uma alternativa atraente, pelo seu potencial teórico de afastar mais rapidamente o risco de EP, e manter a integridade valvar do sistema venoso profundo, evitando a IVC.

O objetivo deste trabalho é apresentar a experiência clínica inicial de quatro casos de TVP proximal tratados com estreptoquinase (EQ) e/ou ativador tecidual recombinante do plasminogênio (rt-PA), e discutir a atual aplicação da terapia fibrinolítica no tromboembolismo venoso.

Relato dos Casos

Caso 1 - Mulher de 20 anos com diagnóstico de TVP íleo-femoral à direita, com 48h de evolução. Em uso de

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre

Correspondência: Luciano Cabral Albuquerque - Centro Clínico do HSL-PUCRS - Av. Ipiranga, 6690 - conj 615 - 90610-001 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 24/7/96

Aceito em 18/10/96

contraceptivo oral há seis meses, e sem história familiar de tromboembolismo. Iniciada terapia usual com heparina 30.000UI/dia e cumarínicos para manter a *International Normalized Ratio* (INR) entre 2.0 e 3.0. Evoluiu favoravelmente até o 15º dia, quanto iniciou com dor lombar e no membro inferior contra-lateral; ultra-sonografia revelou trombose de veias renais, veia cava inferior e segmento íleo-femoral contra-lateral. Submetida à infusão sistêmica de EQ na dose de 250.000UI em *bolus*, seguida de 100.000UI/h durante 24h. Houve piora clínica e deterioração hemodinâmica, e o controle ecográfico revelou extensão da trombose ao segmento retro-hepático da veia cava.

Foi submetida à infusão sistêmica de rt-PA, na dose de 225mg, em 3 ciclos intermitentes (100mg em 8h, 100mg em 40h e 25mg em 12h), intercalados por período de 24h sob heparinização contínua (1000UI/h). A ultra-sonografia mostrou lise completa dos trombos em segmento retro-hepático da cava inferior, veias renais e segmento íleo-femoral bilateral, estimando-se uma taxa de lise de 60%. Durante o 2º ciclo de rt-PA, ocorreram manifestações hemorrágicas em locais de punção e acesso venoso profundo, com necessidade de transfusão de três unidades de concentrado de hemáceas. A pesquisa de estados de hipercoagulabilidade, realizada através da dosagem dos níveis de proteínas C, S, antitrombina III, plasminogênio, anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico, bem como o rastreamento das disfibrinogenemias, através dos níveis de fibrinogênio e do tempo de trombina, foram negativos e, após seis meses de alta, o ecodoppler detectou a presença de refluxo venoso em MsIs.

Caso 2 - Mulher feminina de 20 anos internada por TVP íleo-femoral à esquerda com quatro dias de evolução. Uso de contraceptivo oral por cinco meses. Foi submetida à infusão sistêmica de EQ 250.000UI em *bolus*, seguida de 100.000UI/h por 24h, sem resposta clínica ou alteração no controle ultra-sonográfico.

Utilizado rt-PA na dose de 190mg, em dois ciclos intermitentes (100mg em 8h e 90mg em 32h), intercalados por um período de 24h sob heparinização contínua (1000UI/h). Sangramento em locais de punção e acesso venoso ocorreu durante o 2º ciclo, sendo necessária transfusão de uma unidade de concentrado de hemáceas, e a suspensão da droga na 32ª hora, quando o planejado seria ciclo de 100mg em 40h.

Nova ultra-sonografia feita após 12h revelou lise de 90% dos trombos, e a terapia anticoagulante foi reintroduzida. A pesquisa de estados de hipercoagulabilidade, realizada como descrito no casos anterior, foi negativa, e não houve evidências de refluxo venoso de MsIs no controle ecográfico após seis meses.

Caso 3 - Homem de 35 anos, com quadro de trombose de veia renal esquerda, veia cava inferior e segmento íleo-femoral bilateral com 10 dias de evolução. Sem fatores de risco para tromboembolismo. Foi submetido à infusão endovenosa de EQ 250.000UI em *bolus* + 100.000UI/h por 24h sem resposta clínica ou alteração ultra-sonográfica dos trombos.

Utilizado rt-PA, na dose de 200mg, divididos em dois ciclos intermitentes (100mg em 8h e 100mg em 40h), intercalados por um período de 24h sob heparinização (1000UI/h). Ultra-sonografia ao final do 2º ciclo demonstrou lise completa dos trombos, e a anticoagulação foi reintroduzida. Não houve manifestações hemorrágicas maiores.

A pesquisa de estados hipercoaguláveis também foi procedida como descrito no caso 1, e igualmente foi negativa; o controle ecográfico tardio não revelou refluxo venoso em MsIs. As ultra-sonografias 24h antes e após a terapia fibrinolítica são apresentadas na **figura 1**.

Caso 4 - Mulher de 17 anos, com diagnóstico de TVP íleo-femoral esquerda, com 14 dias de evolução. Uso de contraceptivo oral há quatro meses. Utilizado rt-PA na dose total de 215mg, dividida em quatro ciclos intermitentes (100mg em 8h, 50mg em 18h, 40mg em 12h e 25mg em 10h) intercalados por períodos de 24h sob heparinização (1.000UI/h). Controle ultra-sonográfico após terapia trombolítica revelou lise completa dos coágulos, e a terapia anticoagulante foi reintroduzida.

Não houve manifestação hemorrágica e o controle tardio não detectou refluxo venoso de MsIs.

Discussão

O tratamento convencional para TVP consiste na infusão sistêmica de heparina (800 a 1200UI/h), seguida da anticoagulação oral com cumarínicos (mantendo o INR entre 2.0 e 3.0) por quatro a seis meses.

Nos casos de TVP proximal, a despeito desta terapia, complicações como embolia pulmonar e insuficiência venosa crônica têm sido bem documentadas, e chegam a ocorrer em 60% e 90% dos casos, respectivamente^{2,3}. Sabe-se que somente em 6% dos pacientes com TVP íleo-femoral ocorre lise completa dos coágulos em 10 dias e que apenas 20% apresentam cura do processo sem seqüelas, mesmo sob regime de anticoagulação.

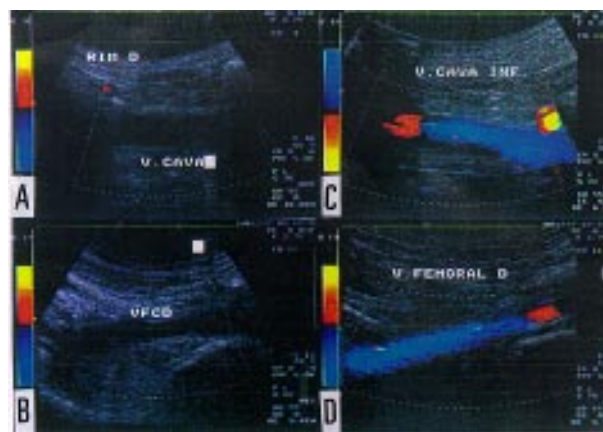


Fig. 1 - Ultra-sonografia com Doppler referente ao caso 3-A e B) ausência de fluxo venoso em veia cava inferior e veia femoral; C e D) controle 24h após terapia trombolítica com rt-PA, demonstrando lise completa dos coágulos e restabelecimento de fluxo normal.

O uso de drogas trombolíticas pode se constituir em terapia alternativa, pelo seu potencial de afastar mais rapidamente os riscos destas complicações. Entretanto, o alto custo e a maior incidência de manifestações hemorrágicas em relação à terapia habitual têm limitado o uso sistemático de trombolíticos nos casos de TVP.

Nos últimos anos, vários protocolos utilizando EQ, rt-PA e uroquinase (UK) têm sido propostos, com resultados variáveis, sem que haja atualmente um consenso a respeito de sua real aplicação nos casos de TVP⁴⁻⁹.

Por ser a EQ o primeiro agente fibrinolítico em uso clínico, há um maior número de trabalhos utilizando este agente na TVP, e como consequência, seus resultados são melhores conhecidos. É geralmente aceito que o regime de administração da EQ deva ser de 250.000UI IV *embolus*, seguida pela infusão contínua de 100.000UI/h, durante 24 a 48h, embora a infusão intermitente de altas doses (1,5x10⁶ UI/6h) possa também ser empregada¹⁰.

Francis e Marder⁴ analisaram nove estudos prospectivos e randomizados comparando a eficácia da EQ e da heparina na recanalização precoce em TVP. Embora com algumas limitações na sistematização destes estudos (amostras pequenas, controle flebográfico sem os mesmos critérios), os resultados indicaram taxa de lise superior no grupo que recebeu trombolítico. De um total de 148 pacientes tratados com EQ, 61% apresentaram lise parcial ou total dos trombos, ao passo que dos 149 casos tratados com heparina, somente 25% exibiram melhora total ou parcial.

Embora apresente a vantagem de ser o agente trombolítico de menor custo, a EQ tem a limitação de ser antigênica, podendo, em indivíduos sensibilizados, determinar a extensão da TVP, na medida em que a heparina é descontinuada durante sua infusão. Isto parece ter ocorrido no caso 1, onde durante a infusão de EQ houve progressão do trombo, determinando instabilização hemodinâmica.

Em relação à UK, poucos trabalhos apresentando seus resultados em TVP têm sido publicados. Para infusão sistêmica, a dose recomendada é de 2.000UI/lb em *bolus*, seguida de infusão contínua de 2.000UI/lb/h, durante um período que pode variar de dois a sete dias; os resultados não diferem significativamente dos encontrados com a infusão de EQ endovenosa⁵. Entretanto, trabalhos recentes^{6,7} mostram altas taxas de sucesso (70 a 90%) em casos de TVP íleo-femoral, tratados com infusão loco-regional (intra-trombo) de UK; por se tratarem de séries pequenas e não randomizadas, estes resultados devem estimular a realização de estudos melhor sistematizados, na tentativa de sua reprodução.

No caso do ativador tecidual do plasminogênio, não se pode dizer que existe um esquema de administração recomendado, pois os autores têm preconizado vários regimes diferentes, que variam de 35mg a 185mg, em períodos de 4 a 35h de infusão, em ciclos único ou intermitentes⁴.

Uma revisão recente realizada por Comerota¹⁰ aponta a existência de apenas dois trabalhos prospectivos e com grupo controle, utilizando rt-PA. A taxa média de lise de trombos foi de 59% no grupo que recebeu trombolítico, e de

20% nos pacientes tratados com heparina, ao passo que sangramentos ocorreram em 20% dos casos com rt-PA e em apenas 2% com terapia anticoagulante, em média.

Em nossa experiência inicial, a taxa média de lise com o rt-PA foi de 88%, maior que a descrita na literatura. Estes resultados mais provavelmente se devem ao limitado tamanho da amostra (n=4), embora o fato de termos utilizado doses sempre maiores de 185mg deva ser salientado. Nossos resultados encontram-se resumidos na **tabela I**.

Vários fatores determinaram uma maior ou menor efetividade da terapia fibrinolítica em TVP. O mais importante parece ser a idade do trombo, estimada pelo tempo de início dos sintomas. É geralmente aceito que a trombólise possa se utilizada nos primeiros 14 dias de evolução, pois as taxas de sucesso nesse período não diferem significativamente das observadas nas primeiras 48h⁸.

Em nossa observação inicial, podemos constatar que os casos com 10 a 15 dias de evolução apresentaram resultados semelhantes aos tratados na fase inicial da TVP, com rt-PA.

As manifestações hemorrágicas, que ocorrem entre 6 e 30% dos pacientes, constituem importante fator de limitação do sucesso terapêutico. Usualmente, ocorrem em locais de punção ou de manipulação invasiva, e decorrem da necessidade de um tempo de exposição maior ao agente fibrinolítico^{4,9}. Os autores manifestam consenso ao recomendar o controle e a racionalização das punções como os mais importantes fatores na prevenção de sangramentos graves. Também sabe-se não haver relação direta entre os níveis de fibrinogênio e a ocorrência de hemorragia, não existindo, portanto, nenhum marcador laboratorial que possa prever risco elevado de sangramento⁹. Por isso, não realizamos nesta série dosagens sistemáticas de tempo de trombina e níveis de fibrinogênio plasmático durante a terapia.

Na TVP, são consideradas contra-indicações ao uso de trombolíticos: doença hemorrágica conhecida, acidente vascular encefálico, trauma cervical ou raquimedular nos últimos três meses, sangramento gastrointestinal ou gênito-urinário nas últimas quatro semanas, trauma maior ou cirurgia nos últimos 15 dias, PA diastólica superior a 100mmHg, doença hepática ou renal graves, terapia cumarínica vigente, gravidez ou lactação e plaquetopenia (menos de 100.000 plaquetas)^{4,8,9}.

Em relação à duração da terapia, há atualmente um consenso de que não deva ser inferior a 24h. Se nesse período, não houve alteração na consistência ou no tamanho do trombo, a trombólise deve se suspensa. Entretanto, se há resposta e não ocorreram manifestações hemorrágicas gra-

Tabela I - Resultados preliminares com rt-PA sistêmico em TVP proximal

Caso	Local TVP	Dose rt-PA	Taxa de lise	Refluxo venoso
1	veia cava inferior + veias renais	225 mg	60%	Sim
2	íleo-femoral	190 mg	90%	Não
3	veia cava inferior + veia renal E	200 mg	100%	Não
4	íleo-femoral	215 mg	100%	Não

ves, o trombolítico deve ser mantido até que se obtenha o máximo de reabsorção dos coágulos¹⁰.

Concluindo, mesmo não havendo dados conclusivos sobre o assunto, atualmente é aceito o uso de trombolíticos em casos de TVP proximal, com até 10 ou 15 dias de evolução, em pacientes jovens e sem contra-indicações à trombo-

lise. Entretanto, os autores têm sido unânimes em apontar a necessidade de estudos futuros melhor sistematizados, com séries maiores e utilizando a monitorização ultra-sonográfica dos resultados, como a única forma de definir com precisão as relações de custo vs benefício e riscos vs benefícios da terapia trombolítica na TVP.

Referências

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al - A population-base perspective of the hospital incidence and case-fatality rates in deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1991; 151: 938-9.
2. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al - Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest 1989; 95: 498-502.
3. Alpert JS, Dalen JE - Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36: 417-22.
4. Francis CW, Marder VJ - Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. Prog Cardiovas Dis 1991; 34: 193-204.
5. Van de Loo JCW, Kriessman A, Trubestein G et al - Controlled multicenter pilot study of urokinase-heparin and streptokinase in deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1984; 51: 236-9.
6. Comerota AJ, Aldridge SC, Cohen G et al - A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter directed thrombolysis. J Vasc Surg 1994; 20: 244-54.
7. Semba CP, Dake MD - Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. Radiology 1994; 191: 487-94.
8. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D et al - Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. Am J Med 1990; 88: 235-40.
9. Levine MN, Goldhaber SZ, Califf RM et al - Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. Chest 1992; 102: 364S-73S.
10. Comerota AJ - Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis. In: Comerota AJ - Thrombolytic Therapy for Peripheral Vascular Disease. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1995: 175-95.