

Trombólise dirigida por cateter para pacientes com trombose venosa profunda aguda das extremidades inferiores: uma metanálise¹

Wang Li²
Zhang Chuanlin³
Mu Shaoyu⁴
Chao Hsing Yeh⁵
Chen Liqun²
Zhang Zeju⁶

Objetivos: avaliar os estudos de séries de casos e avaliar quantitativamente os efeitos da trombólise dirigida por cateter (TDC) e comparar a eficácia entre TDC e anticoagulação nos pacientes com trombose venosa profunda aguda das extremidades inferiores (TVP) para tratamento futuro. **Métodos:** foram pesquisadas as seguintes bases de dados relevantes: PubMed, Embase, Cochrane, Ovid MEDLINE e Scopus. Os critérios de inclusão foram aplicados para pacientes selecionados com TVP aguda de extremidades inferiores tratados com TDC comparada a TDC com anticoagulação. Nos estudos de série de casos, as estimativas agrupadas de resultados de eficácia para a taxa de permeabilidade, lise completa, retrombose e síndrome pós-trombótica (SPT) foram calculadas em todos os estudos. Em estudos comparando TDC com anticoagulação, foi calculada a razão de chance de resumo (*summary odds ratio - OR*). **Resultados:** vinte e cinco artigos (seis comparando TDC com anticoagulação e 19 séries de casos), incluindo 2.254 pacientes, preencheram os critérios de elegibilidade. Nos estudos da série de casos, os resultados agrupados foram: taxa de permeabilidade 0,87 (IC95%: 0,85-0,89), lise completa 0,58 (IC95%: 0,40-0,75), e retrombose 0,11 (IC95%: 0,06-0,17), SPT 0,10 (IC95%: 0,08-0,12). Seis estudos que compararam os resultados de eficácia entre TDC e anticoagulação mostraram que TDC foi associada à redução da SPT (OR 0,38; IC95%: 0,26-0,55; $p < 0,0001$) e maior taxa de permeabilidade (OR 4,76; IC95%: 2,14-10,56; $p < 0,0001$). **Conclusão:** pacientes com TVP aguda de extremidades inferiores que recebem TDC estão associados a uma menor incidência de SPT e maior incidência de taxa de permeabilidade. Em nossa metanálise, TDC é um tratamento eficaz para pacientes com TVP aguda de extremidades inferiores.

Descritores: Trombose Venosa Profunda de Membros Superiores; Trombose Venosa; Eficácia; Metanálise.

¹ Apoio financeiro First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University Hospital, China, processo HLJJ 2016-01.

² MSc, Enfermeiro, School of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.










³ MSc, Enfermeiro, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.

⁴ Professor, School of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.

⁵ PhD, Professor, School of Nursing, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Estados Unidos da América.

⁶ MSc, Enfermeiro, School of Nursing, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, Chongqing, China.

Como citar este artigo

Wang L, Zhang CL, Mu SY, Ch Yeh, Chen LQ, Zhang ZJ. Catheter-directed thrombolysis for patients with acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2018;26:e2990. [Access   ]; Available in:   . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2309.2990>   

URL

Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) em extremidades inferiores é uma doença vascular comum. TVP não apenas influencia muito no tratamento e prognóstico dos pacientes, mas também representa uma carga de doença clínica e econômica significativa nos sistemas de saúde⁽¹⁾. A incidência anual de TVP nos membros inferiores está entre 48 e 182 por 100.000 na população⁽²⁾. À medida que a população envelhece, a incidência de TVP aumenta continuamente⁽³⁾. A TVP pode ser complicada pela embolia pulmonar (EP) no curto prazo e, a longo prazo, pode causar síndrome pós-trombótica (SPT), o que pode afetar adversamente a qualidade de vida⁽²⁾.

Os objetivos do tratamento da TVP aguda de extremidades inferiores são prevenir a EP e reduzir a incidência de SPT⁽⁴⁾. O tratamento convencional com anticoagulantes destina-se principalmente a prevenção de EP e TVP recorrente⁽⁵⁾, no entanto, mais de metade dos pacientes com TVP desenvolveram algum grau de SPT no seguimento pós-terapia⁽⁶⁾. As meias de compressão elástica também foram recomendadas pela 9ª edição do *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* para pacientes com TVP para prevenir SPT⁽⁷⁾, no entanto, recentemente uma metanálise (seis ensaios clínicos randomizados controlados incluindo 1.462 pacientes) mostrou que as meias de compressão elástica não são capazes de evitar a SPT⁽¹⁾. Devido à eficácia limitada da terapia com anticoagulantes para TVP, a trombólise dirigida por cateter (TDC) foi desenvolvida por radiologistas intervencionistas como um tratamento agressivo para TVP desde 1994⁽⁸⁾. Embora a TDC tenha sido sugerida pelo *American College of Chest Physicians* como orientação de terapia antitrombótica para o tromboembolismo venoso torácico⁽⁶⁾ em 2016, a evidência disponível para recomendar TDC para TVP é limitada.

O objetivo desta metanálise foi (1) avaliar os estudos de série de casos e avaliar quantitativamente os efeitos do TDC e (2) comparar a eficácia entre TDC e anticoagulação nos pacientes com TVP aguda de extremidades inferiores para tratamento futuro.

Seguimos a *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) para relatar a presente metanálise⁽⁹⁾.

Métodos

A busca da literatura foi realizada usando Ovid MEDLINE (1946 a janeiro de 2017), PubMed (desde a criação da base de dados até janeiro de 2017), Embase (1974 a janeiro de 2017), Biblioteca Cochrane (1999 a 2016) e Scopus (1966 a janeiro de 2017). A lógica

booleana foi usada com os termos de busca, incluindo ("catheter-directed thrombolysis" OR "catheter-directed therapy" OR "catheter-directed treatment") AND ("deep vein thrombosis" OR "venous thromboembolism"). Estudos adicionais identificados através da lista de referência dos artigos selecionados foram também revisados. O programa EndNote foi usado para gerenciar as citações obtidas através da pesquisa nas bases de dados.

Dois autores (Wang e Zhang) estabeleceram independentemente a elegibilidade dos estudos; qualquer diferença de opinião sobre a elegibilidade foi resolvida por discussão ou consultando o autor correspondente (Mu) e a equipe de pesquisa. Todos os resumos foram revisados usando critérios de inclusão e exclusão para restringir a seleção de estudos considerados para a metanálise. Os estudos tiveram que atender aos seguintes critérios (1) estudos sobre TDC para tratar TVP aguda de extremidades inferiores ou estudos comparando TDC associado à anticoagulação com anticoagulação isolada; (2) Ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos comparativos não randomizados e estudos de série de casos eram elegíveis; (3) estudos que relataram dados sobre um ou mais resultados do estudo (SPT, lise completa, taxa de permeabilidade, TVP recorrente); (4) pacientes com idade ≥ 18 anos; (5) tamanho da amostra ≥ 10 pacientes; (6) artigos publicados em periódicos arbitrados em língua inglesa. Os estudos com as seguintes características foram excluídos: (1) estudos irrelevantes para TDC; (2) estudos relatando TVP crônica ou superior; (3) estudos que não forneceram dados úteis; (4) estudos com relatos de casos ou artigos duplicados.

Os dados foram extraídos de todos os estudos incluídos por dois revisores independentes. Desacordos sobre discrepância foram resolvidos consultando o autor correspondente. Extraímos dos artigos selecionados os seguintes dados: primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, país, média de idade, proporção de homens e mulheres, método de tratamento, agente trombolítico, resultados de efetividade (SPT, lise completa, taxa de permeabilidade, e TVP recorrente), o tempo de seguimento e método de diagnóstico da TVP.

A avaliação do risco de viés foi realizada independentemente por dois pesquisadores (Wang e Zhang). A qualidade dos estudos de ECRs incluídos foi avaliada usando a escala de Jadad, os itens de qualidade obtidos foram os seguintes: descrição da randomização do estudo (2 pontos), cegamento (2 pontos) e informação sobre evasão (1 ponto). As pontuações ≤ 2 foram avaliadas como literatura de baixa qualidade e as pontuações ≥ 3 foram avaliadas em literatura de alta qualidade⁽¹⁰⁾. Todos os estudos de comparações e casos não-randomizados incluídos neste estudo foram

avaliados pela escala Newcastle-Ottawa⁽¹¹⁾. A qualidade de um determinado estudo foi avaliada na seleção dos grupos de estudo, na comparabilidade dos grupos e na determinação dos resultados. Alta qualidade era alcançada quando os estudos recebiam uma estrela em todos os domínios.

Os resultados de eficácia incluíram a ocorrência de SPT, a taxa de lise completa, taxa de permeabilidade e retrombose.

- (1) A ocorrência de SPT foi diagnosticada pela escala de Villalta, incluindo cinco sintomas (dor, câimbras, peso, parestesia e prurido) e seis sinais clínicos (edema pré-tibial, rigidez da pele, hiperpigmentação, vermelhidão, ectasia venosa e dor durante a compressão da panturrilha). Cada sinal / sintoma foi classificado como 0 (nenhum), 1 (leve), 2 (moderado) ou 3 (grave) e os pontos foram somados para gerar a pontuação total: 0-4 sem SPT; 5-14 SPT leve/moderada; 15 ou mais, ou presença de úlcera grave⁽¹²⁾.
- (2) A porcentagem de trombólise foi definida como Grau I ($\leq 50\%$); Grau II (50-90%) e Grau III (trombólise completa)⁽¹³⁾.
- (3) A taxa de permeabilidade é a porcentagem (0-100%) de patência após o tratamento. A patência foi definida como recuperada quando foram observados os seguintes resultados: Fluxo na veia ilíaca e femoral, compressibilidade da veia e nenhuma obstrução venosa funcional⁽¹⁴⁾.
- (4) A retrombose é definida como TVP comprovada por imagem envolvendo um novo segmento venoso ou um segmento venoso previamente envolvido para o qual a melhora sintomática e de imagem foi obtida em um paciente com pelo menos um episódio anterior de TVP⁽¹⁵⁾.

Utilizamos o software Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA) para realizar a metanálise. Os dados sobre os resultados de eficácia nos estudos da série de casos foram proporções agrupadas e os dados em ECR ou estudos comparativos não randomizados foram extraídos para calcular as razões de chance (*odds ratio*, OR) e intervalos de confiança associados de 95% (IC95%). Todas as metanálises foram realizadas utilizando modelos de efeitos aleatórios e fixos. A estatística Q de Cochrane e a estatísticas I^2 foram calculadas para fornecer informações sobre a heterogeneidade entre os estudos. A estatística $I^2 < 25\%$ foi considerada como baixa heterogeneidade e a estatística $I^2 > 50\%$ foi considerada como alta heterogeneidade, de acordo com o método sugerido por Higgins et al.⁽¹⁶⁾. O viés de publicação foi testado usando o teste de assimetria

de regressão de Egger⁽¹⁷⁾ e o teste de correlação de classificação ajustado de Begg⁽¹⁸⁾. Além disso, realizamos análises de subgrupos baseadas no agente trombolítico e no tipo do estudo. Várias análises de sensibilidade foram feitas para testar a robustez de nossos achados. Todos os testes estatísticos foram análises bivariadas.

Resultados

Após a pesquisa nas bases de dados, 1.684 artigos foram recuperados e outros 12 artigos potenciais foram identificados a partir de citações. No total, 734 citações únicas foram identificadas por nossas buscas eletrônicas após a exclusão de publicações duplicadas, rastreando os títulos e resumos dos estudos. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 25 artigos para a metanálise, dentre os quais 19 estudos de séries de casos⁽¹⁹⁻³⁷⁾ envolvendo 1.647 pacientes e outros seis^(14, 38-42) compararam TDC com anticoagulação envolvendo 607 pacientes atenderam os critérios de elegibilidade. O processo de obtenção de dados é mostrado na Figura 1.

Seis estudos de comparação, incluindo quatro ECR^(14,39-41) e dois estudos comparativos não randomizados^(38,42), 19 estudos de série de casos, incluindo nove estudos prospectivos^(19-22,25-26,28,30,33) e 10 estudos retrospectivos^(23-24,27,29,31-32,34-37) foram todos publicados em periódicos arbitrados. Exceto por um estudo⁽³²⁾ que não descreveu o método de diagnóstico de TVP, os outros confirmaram a presença de TVP usando ultrassom Duplex ou venografia. Quando o TDC foi realizado, foi infundido ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), Uroquinase, Alteplase ou Retavase. As características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1.

Estudos de metanálise compararam TDC com um grupo de anticoagulação:

- (1) SPT: quatro estudos^(38, 40-42) relataram dados de SPT, os dados agrupados mostraram que os pacientes tratados com TDC tiveram uma redução significativa da ocorrência de SPT (OR 0,38; IC95%: 0,26-0,55; $p < 0,0001$). (Figura 2)
- (2) Taxa de patência: os dados agrupados de cinco estudos elegíveis^(14, 38-40, 42) sugerem que o grupo TDC apresentou uma taxa significativamente maior de patência aos 6 meses do que o grupo tratado com anticoagulante (OR 4,76; IC 95%: 2,14-10,56 $p < 0,0001$). (Figura 2)
- (3) Retrombose: dois estudos relataram resultados de retrombose^(40,42) e os resultados agrupados não mostraram diferença significativa entre TDC e grupo tratado com anticoagulante (OR 0,55; IC 95%: 0,04-5,42; $p > 0,05$).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos nesta metanálise extraídos das bases de dados Ovid MEDLINE (1946- 2017); PubMed (criação da base-2017); Embase (1974 – 2017); Biblioteca Cochrane (1999-2016); e Scopus (1966-2017), Chongqing, China, 2016-2017

Artigo	Tipo de estudo	País	Idade média (anos)	Relação Homens/Mulheres (N)	Método de tratamento (N)	Agente trombolítico	Resultados	Tempo de seguimento	Método de diagnóstico da TVP ¹
Estudos comparando TDC* com anticoagulação									
AbuRahma et al. 2001	Prospectivo	EUA	47	21/30	TDC*+AA [†] (18) vs AA [†] (33)	Uroquinase rtPA	Complicações sérias, SPT [‡] , taxa de patência	5 anos	Imagem venosa duplex/ flebografia iliofemoral
Elshtarawy et al. 2002	ECR	Egito	46	11/24	TDC*+AA [†] (18) vs AA [†] (17)	Streptoquinase	SPT [‡] , Lise completa	6 meses	Venografia duplex ascendente em cores
Enden et al. 2012	ECR, multicêntrico	Noruega	52	119/70	TDC*+AA [†] (90) vs AA [†] (99)	Alteplase	Complicações, Taxa de patência SPT [‡] , TVP recorrente	2 anos	Ultrassom de rotina ou venografia ou TC
Enden et al. 2009	ECR, multicêntrico	Noruega	52	64/39	TDC*+AA [†] (50) vs AA [†] (53)	Alteplase	Patência iliofemoral, obstrução venosa, SPT [‡] , QdV	6 meses	Ultrassom de rotina ou venografia ou TC
Haig et al. 2016	ECR	Noruega	52	110/66	TDC*+AA [†] (87) vs AA [†] (89)	Alteplase	SPT [‡] , QdV	5 anos	Ultrassom de rotina ou venografia ou TC
Lee et al. 2013	Retrospectivo	EUA	53	27/26	TDC*+AA [†] (27) vs AA [†] (26)	Uroquinase	Taxa de patência, Complicações, SPT [‡] , Função venosa	15 meses	Venografia Ultrassom
Séries de casos sem grupo de comparação									
Bzækggaard et al. 2010	Prospectivo	Dinamarca	29	23/78	TDC* (101)	rt-PA	Refluxo venoso, SPT [‡] , retrombose, Taxa de patência, mortalidade	6 anos	Ultrassonografia
Bjarnason et al. 1997	Prospectivo	EUA	47	27/50	TDC* (77)	Uroquinase	Complicação, mortalidade Taxa de patência	5 anos	Ultrassom duplex
Broholm et al. 2011	Prospectivo	Dinamarca	31	24/85	TDC* (109)	rt-PA	SPT [‡] , QdV§, refluxo venoso	6 anos	Ultrassom
Casella et al. 2007	Prospectivo	Brasil	4/14	NR [□]	TDC* (18)	rt-PA	Lise completa, retrombose, Sangramento, refluxo venoso	1 ano	Scan duplex
Du et al. 2015	Retrospectivo	China	59	207/220	TDC* (427)	Uroquinase	Lise completa, Taxa de patência, SPT [‡] , Complicações	2 anos	Ultrassom ou angiografia digital de subtração
Duan et al. 2015	Retrospectivo	China	65	49/57	TDC* (106)	Uroquinase	Complicações, retrombose, Taxa de patência	2 anos	Venografia convencional
Engelberger et al. 2014	Prospectivo	Suíça	46	35/52	TDC* (87)	rt-PA	SPT [‡] , Patência, Complicação, retrombose, Lise completa	1 ano	Ultrassonografia duplex
Fiengo et al. 2015	Prospectivo	Reino Unido	35	NR [□]	TDC* (24)	Uroquinase	Lise completa, SPT [‡] , refluxo venoso, Complicações,	2 anos	Ultrassom Doppler

(continua...)

Tabela 1 - continuação

Artigo	Tipo de estudo	País	Idade média (anos)	Relação Homens/Mulheres (N)	Método de tratamento (N)	Agente trombolítico	Resultados	Tempo de seguimento	Método de diagnóstico da TVP [†]
Jackson et al. 2005	Retrospectivo	EUA	NR [‡]	14/14	TDC* (28)	Uroquinase Retavase rt-PA	Lise completa, Taxa de patência, Mortalidade	15 meses	Ultrassom
Kölbl et al. 2007	Prospectivo	Suécia	31	11/26	TDC*+stent (37)	Altiplase	Complicações Patência	27 meses	Venografia Doppler a cores
Li et al. 2015	Retrospectivo	China	46	93/173	TDC* (266)	Uroquinase	Sangramento, complicações, Lise completa	NR	Tomografia computadorizada, venografia, ultrassonografia Doppler
Manninen et al. 2012	Prospectivo	Finlândia	48	26/30	TDC* (56)	Uroquinase	Complicações, Lise completa, patência, SPT [‡] , mortalidade	3,5 anos	Ultrassom Venografia
Park et al. 2008	Retrospectivo	Coréia do Sul	55	10/24	TDC* (34)	Uroquinase	Lise completa, recorrência, SPT [‡] , complicações, mortalidade	16 meses	Scan duplex venografia computadorizada
Protack et al. 2007	Retrospectivo	EUA	48	27/42	TDC* (69)	rt-PA	Retrombose, Lise completa, Mortalidade	2,1 anos	NR [‡]
Sharifi et al. 2013	Prospectivo	EUA	52	19/14	TDC*(33)	rt-PA	Lise completa, mortalidade, complicações	22 meses	Imagem venosa duplex.
Sillesen et al. 2005	Retrospectivo	Dinamarca	31	7/38	TDC* (45)	Alteplase	Complicações, Refluxo venoso, retrombose	1 ano	Ultrassom Doppler
Strijkers et al. 2012	Retrospectivo	Alemanha	42	18/19	TDC*(37)	Uroquinase rt-PA	Taxa de patência, Lise completa, complicações, retrombose,	1 ano	Ultrassonografia Duplex
Warner et al. 2013	Retrospectivo	EUA	43	9/23	TDC*+stent (32)	Alteplase	Complicações, taxa de patência	29 meses	Ultrassonografia venosa duplex
Xue et al. 2014	Retrospectivo	China	64	25/36	TDC*+stent (61)	Uroquinase	Patência, mortalidade, SPT [‡] , complicações	5 anos	Duplex

†TVP-Trombose venosa profunda; *TDC-Trombólise dirigida por cateter; †AA- anticoagulação; ‡SPT-Síndrome pós-trombótica; rt-PA- ativador de plasminogênio tecidual recombinante; §QdV-qualidade de vida; †INR-não reportado

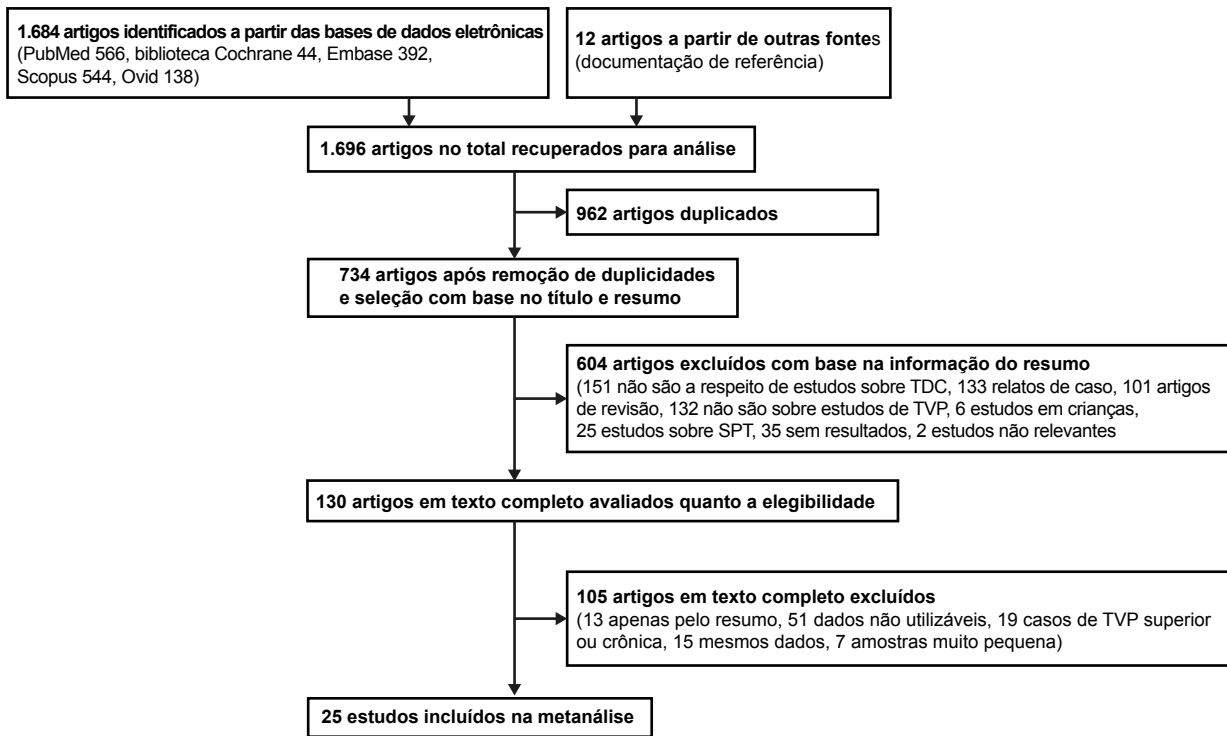


Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção dos artigos

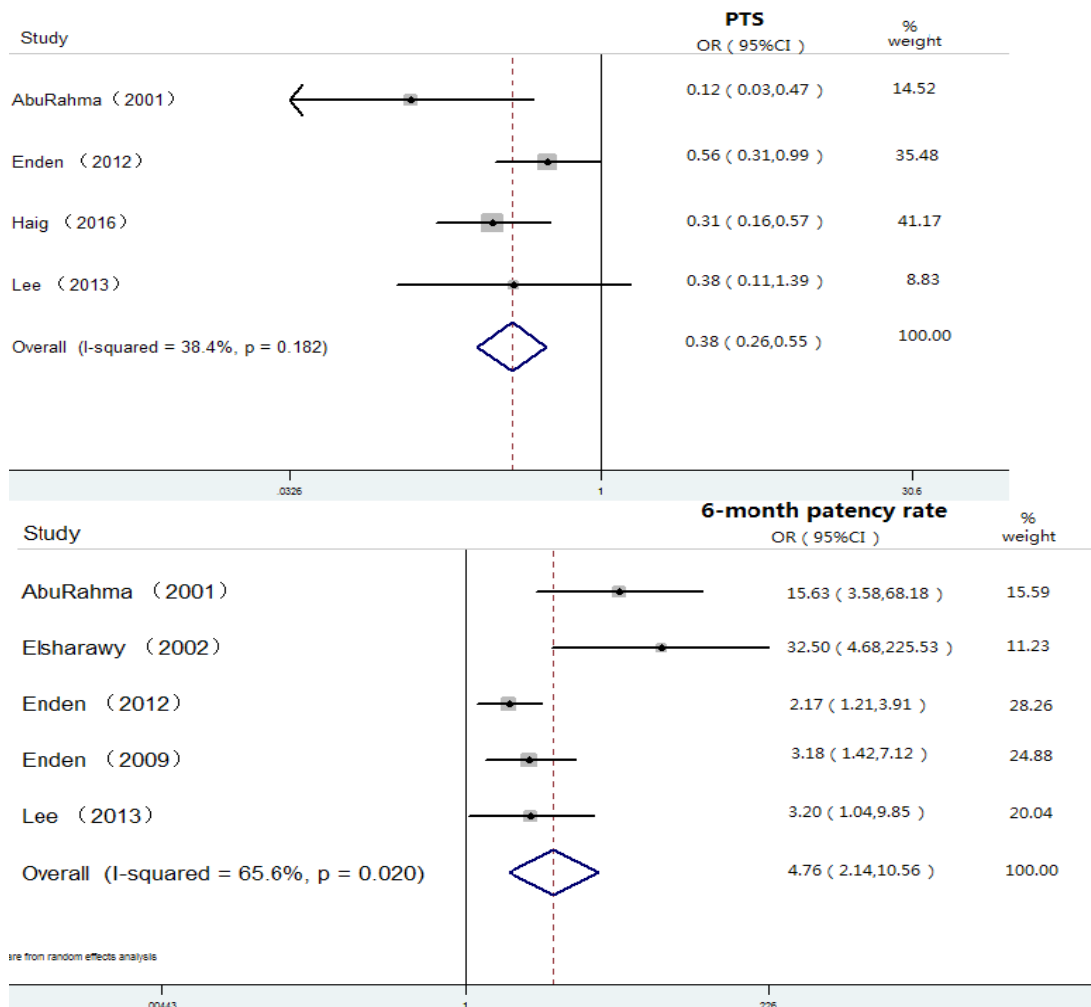


Figura 2: Forest plot mostrando dados agrupados de SPT, taxa de patência após TCD e ICs de estudos de TDC com um grupo de comparação

Resultados da metanálise de série de casos sobre TDC:

- (1) SPT: Oito entre dezenove estudos^(19,21,23,25-26,30-31,37) - menos de metade - relataram resultados de SPT que indicam baixa incidência de SPT após TDC . A taxa de SPT após TDC variou de 8% a 21%. A taxa agrupada de SPT foi de 0,10 (0,08-0,12) e I^2 foi de 10,0% ($p=0,353$), o que indicou baixa heterogeneidade.
- (2) Taxa de patência: Entre os 12 estudos selecionados^(19-20,23-25,27-28,30,35-37), um estudo⁽²⁰⁾ foi eliminado, pois não foi informada a taxa de permeabilidade total, porém reportaram a taxa de patência da veia íliaca ou femoral isoladamente . A taxa de permeabilidade após TDC variou de 70% a 92%. A Figura 3 mostra que a taxa de permeabilidade agrupada foi de 0,87 (0,85-0,89), o I^2 foi de 42,0% ($p=0,055$),
- indicando heterogeneidade moderada. A taxa de permeabilidade diminuiu de acordo com a duração do seguimento, por exemplo, 89% em 1 ano, 86% em 2 anos e 82% após 2 anos de seguimento.
- (3) Lise completa: Onze estudos^(22-23,25-27,29-33,35) relataram taxa de lise completa, indicando resultados iniciais da trombólise. A lise completa variou de 16% a 95% após TDC. Os dados agrupados mostraram que o paciente tratado com TDC obteve lise completa moderada 0,58 (0,40-0,75). Foi detectada alta heterogeneidade ($I^2 = 0,978$; $p=0,000$) entre os estudos incluídos (Figura 4).
- (4) Retrombose: Entre os nove estudos incluídos^(19,22-23,25,30-32,34-35), um estudo⁽³⁴⁾ foi excluído por ter reportado nenhum evento de retrombose. A retrombose ocorreu nas primeiras semanas ou em anos tardios durante o acompanhamento.

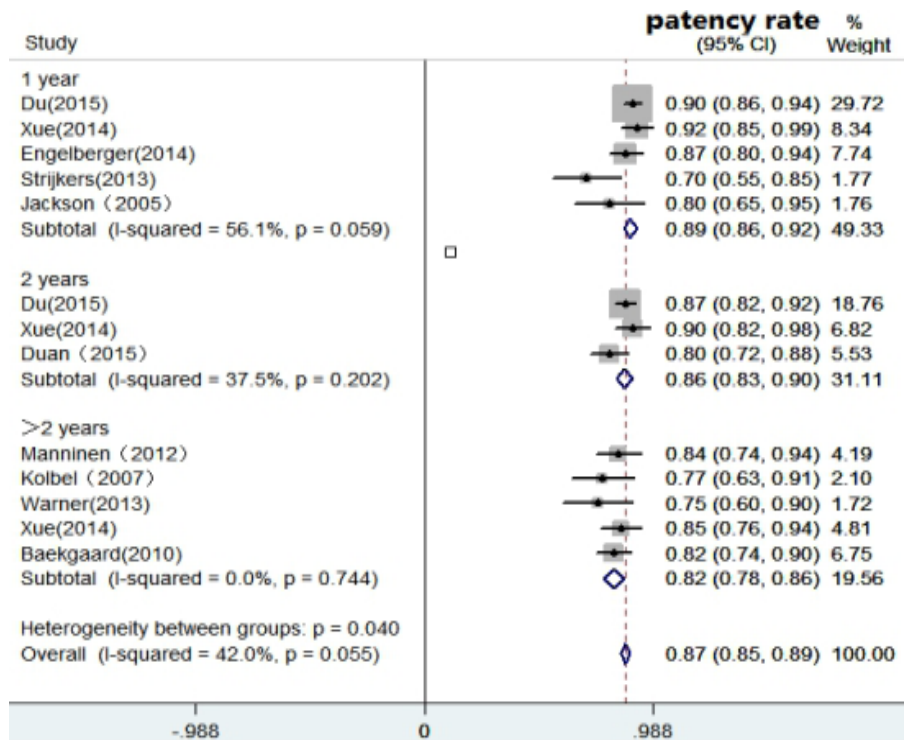


Figura 3: Forest plot mostrando as taxas de patência após TDC e ICs dos estudos reportados em função do tempo de seguimento

A taxa de retrombose variou de 3% a 30% após o TDC. Os resultados agrupados da retrombose foram de 0,11 (0,06-0,17), o I^2 foi de 78,4% ($p=0,000$), o que indica alta heterogeneidade.

Foram realizadas análises de subgrupos para avaliar os resultados dos estudos das séries de casos pelo tipo do estudo e pelo uso de diferentes agentes trombolíticos. De acordo com a taxa de permeabilidade, os estudos prospectivos foram ligeiramente inferiores aos estudos retrospectivos. Ao contrário, a taxa de lise completa e SPT foram ligeiramente maiores em

estudos prospectivos do que em estudos retrospectivos. Quanto à retrombose, esta apresentou uma diferença maior entre os diferentes tipos de estudo. As análises de subgrupos estratificados pelo agente trombolítico mostraram que a uroquinase apresentou melhor taxa de permeabilidade e menor incidência de SPT. A taxa de lise completa e retrombose foram ambas mais altas em mais de dois estudos com agentes trombolíticos.

Ao avaliar os ECRs pelo escore de Jadad, os quatro ECRs apresentaram uma descrição adequada para randomização e mostraram avaliação cega dos

resultados. A informação foi fornecida em todos os ECRs. Portanto, quatro ECRs^(14,39-41) foram considerados em geral de alta qualidade. (Apêndice 1). Todos os estudos de não-ECRs e séries de casos foram avaliados pela escala de Newcastle-Ottawa, dos 12 estudos^(19-23,25,28,31-32,34-35,38) e foram em geral de alta qualidade. Três estudos^(26,29,37) tiveram resultados presentes no início do estudo e dois estudos^(26,33) não tiveram avaliação dos resultados. Ao mesmo tempo, cinco estudos^(24,27,30,36,42) não apresentaram seguimento adequado e um estudo⁽²⁹⁾ não

apresentou nenhum relatório de duração do seguimento. Estes nove estudos^(24,26-27,29-30,33,36-37,42) foram, em geral, de baixa qualidade.

Viés de publicação significativo foi observado apenas nos estudos de séries de casos sobre taxa de permeabilidade: teste de Begg ($p=0,001$) e teste de Egger ($p=0,001$). Não foi observado nenhum viés de publicação para a lise completa. A avaliação do viés de publicação em outros dois resultados (retrombose e SPT) não foi detectada, devido ao número limitado de estudos envolvidos⁽⁴³⁾.

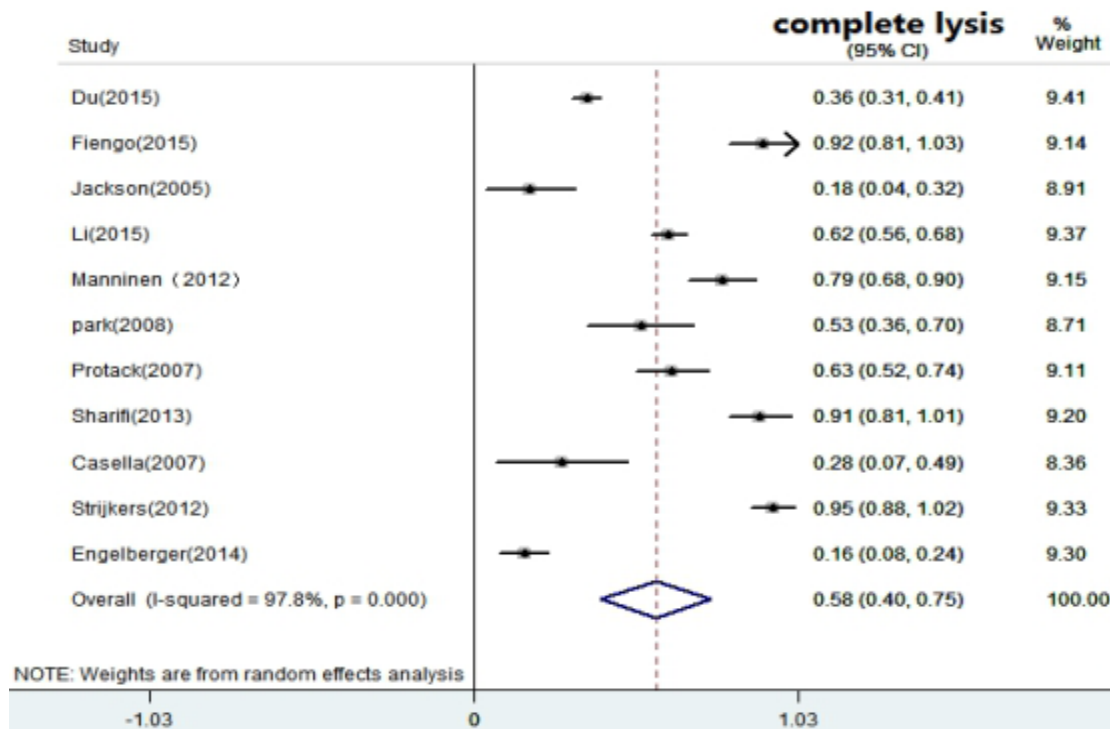


Figura 4: Forest plot mostrando a lise completa após TDC e correspondente ICs dos estudos relatados.

Discussão

O tratamento da TVP inclui terapia anticoagulante, trombólise farmacológica (trombólise sistêmica, trombólise dirigida por fluxo, e trombólise dirigida por cateter), trombectomia mecânica percutânea, trombectomia cirúrgica e fisioterapia (meias de compressão). A recomendação prévia sobre o tratamento da TVP aguda de extremidades inferiores é TDC como terapia de primeira linha^(4,44). Uma diretriz recente de terapia antitrombótica para tromboembolismo venoso ainda sugere que os pacientes de TVP aguda de extremidades inferiores são mais propensos a se beneficiar da eficácia da TDC⁽⁶⁾. No entanto, a evidência de baixa qualidade necessita de mais estudos para confirmação. Em geral, a maioria dos estudos sobre terapia TDC para pacientes com TVP eram séries de casos sem grupos controle. Nossa metanálise, incluindo seis estudos de comparação e 19 estudos não comparados, mostrou que a TDC foi

associada a boa eficácia em pacientes com TVP aguda de extremidades inferiores.

A SPT é um transtorno crônico que se desenvolve em 25-50% dos pacientes após a TVP⁽⁴⁵⁾, de modo que a prevenção da SPT é crucial. Em nossa metanálise de estudos não-comparados, 8 entre 19 estudos registraram a ocorrência de SPT durante o seguimento, menos da metade dos estudos relataram SPT, e baixa taxa agrupada de SPT de 0,10 (IC 95%, 0,08-0,12) pode indicar que a TDC é de grande validade para evitar SPT. Já as metanálises avaliaram a eficácia do TDC com um pequeno número de estudos incluídos. Em 2012, uma pesquisa⁽⁴⁶⁾ encontrou uma redução significativa no risco de SPT ao comparar TDC com anticoagulação sistêmica com dois estudos incluídos. Em 2015, outra pesquisa⁽⁴⁷⁾ encontrou o mesmo resultado, uma redução significativa no risco de SPT comparando TDC associada a anticoagulação com anticoagulação isolada, com dois estudos envolvidos. Encontramos os mesmos resultados em quatro estudos envolvidos, mostrando

TDC com uma redução significativa de SPT em relação à anticoagulação.

Como nossas análises agrupadas de estudos não comparados mostraram, os pacientes com TVP aguda de extremidades inferiores após TDC apresentaram uma alta taxa de permeabilidade, indicando a eficácia do tratamento com TDC. O resultado combinado de cinco estudos de comparação envolvidos fortalece o grupo TDC, que tem uma taxa de permeabilidade significativamente maior do que o grupo de anticoagulação. Uma metanálise anterior⁽⁴⁸⁾ que reuniu oito ECRs na China sugeriu que a taxa efetiva de TDC para o tratamento de TVP aguda de extremidades inferiores aguda era significativamente maior do que a trombólise venosa superficial. A razão provável era que os fármacos trombolíticos poderiam ter atuado diretamente no local da trombólise para maximizar a ativação do plasminogênio e dissolver efetivamente o trombo. A taxa de permeabilidade foi gradualmente diminuída de 1 ano para 2 anos e mais de 2 anos, existindo pesquisa mostrando que a permeabilidade venosa está diretamente relacionada ao desenvolvimento de SPT⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾.

O resultado agrupado da lise completa foi de 0,58 (IC95%: 0,40-0,75). A Sociedade de Radiologia Intervencionista produziu limiares de eficácia sugeridos para remoção de trombo endovascular para TVP: sugere-se um valor limiar superior a 80% para a remoção de mais de 50% do trombo⁽⁵¹⁾. No entanto, o limiar sugerido para remoção de todo o trombo não está claro. A alta heterogeneidade significativa observada em nosso trabalho pode variar entre tipos de estudo e tamanho da amostra entre os estudos. Uma metanálise com 11 ensaios de anticoagulação randomizados mostrou que a carga de trombo residual após a terapia inicial de TVP correlacionou-se fortemente com o risco de tromboembolismo venoso recorrente⁽⁵²⁾.

Em nossa metanálise de estudos não comparativos, oito estudos reuniram uma maior taxa de retrombose do que a trombose recorrente precoce em 20 estudos observados pelas diretrizes para o tratamento de TVP de extremidade inferior com uso de remoção de trombo endovascular⁽⁵¹⁾. A discrepância pode ser causada pelo diferente grau de carga do trombo residual. Não houve diferença significativa na TVP recorrente entre os grupos TDC e anticoagulação isolada em nossa metanálise de dois estudos envolvidos. Outro ensaio TORPEDO⁽⁵³⁾ encontrou uma redução significativa no tromboembolismo venoso recorrente ao comparar a intervenção percutânea endovenosa associada a anticoagulação com a anticoagulação isolada. Assim, são necessários mais ensaios controlados para detectar a incidência de retrombose após diferentes tratamentos de TVP.

Nossas análises de subgrupos apresentaram maior diferença na retrombose entre estudos prospectivos e retrospectivos: a retrombose em estudos retrospectivos foi quatro vezes maior do que em estudos prospectivos. Os motivos para explicar este resultado foram os seguintes: em estudos retrospectivos originais (1), o risco de hipercoagulabilidade laboratorial do fator de risco conhecido de TVP recorrente foi mostrado em um terço dos pacientes⁽³¹⁾, (2) o atraso na colocação do stent foi considerado o principal motivo da retrombose precoce⁽³⁵⁾. As análises de subgrupos estratificadas por agente trombolítico mostraram que a uroquinase apresentou melhor eficácia em vez de combinar dois ou mais agentes trombolíticos. Além disso, a pesquisa existente relatou que a uroquinase é amplamente utilizada na China por um preço mais baixo⁽³⁷⁾.

Várias limitações devem ser reconhecidas ao interpretar os resultados da nossa metanálise. Primeiro, quase metade dos estudos foram estudos retrospectivos, de modo que o viés de recuperação não pode ser descartado. Em segundo lugar, alguns dados (taxa de permeabilidade) disponíveis para análise estavam sujeitos a viés de publicação, pois é provável que resultados positivos com TDC tendem a ser mais publicados. Por último, apenas os estudos revisados por pares em língua inglesa foram incluídos, e foram negligenciados periódicos em idioma não-inglês. No entanto, nosso estudo também tem certa força, porque fizemos uma análise abrangente dos resultados de eficácia do tratamento com TDC, incluindo estudos comparativos e não comparativos, que podem fornecer alguma evidência disponível sobre a avaliação da TDC.

Em conclusão, nossa metanálise indica que o uso de TDC está associado a uma incidência reduzida de SPT e a uma alta incidência de taxa de permeabilidade, mas uma eficácia pouco clara de retrombose em pacientes com TVP. Uroquinase é o agente trombolítico mais recomendado para o TDC. TDC fármaco-mecânica, TDC acelerada por ultrassom ou combinada com outras tecnologias de assistência são uma consideração cuidadosa para expandir as vantagens da TDC. Além disso, são necessários ECRs melhor projetados para esclarecer e melhorar a eficácia e a segurança do tratamento por TDC.

Referências

1. Subbiah R, Aggarwal V, Zhao H, Kolluri R, Chatterjee S, Bashir R. Effect of compression stockings on post thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2016; 3(6):e293-300. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30017-5.

2. Khanbhai M, Hansrani V, Burke J, Ghosh J, McCollum C. The early management of DVT in the North West of England: A nation-wide problem? *Thromb Res.* 2015; 136(1):76-86. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.024.
3. Di Nisio M, N. van Es, Buller HR, Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063): 3060-73. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
4. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012;55(5):1449-62. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.081.
5. Ng TT, Sigman M, Weaver FA. Basic data related to thrombolytic therapy for acute venous thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):1039-44. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.002.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
8. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology.* 1994. 191(2):487-94. doi: 10.1148/radiology.191.2.8153327.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7): e1000100. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. PMID: 8721797.
11. Wells G.A. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2012 [cited Jun 13, 2016]; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
12. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol.* 2006; 134(4):357-65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06200.x.
13. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology.* 1999;211(1):39-49. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap4739.
14. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1268-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03464.x.
15. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS, et al. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001;110(7): 515-9. PMID: 11343664.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109): 629-34. PMID: 9310563.
18. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50(4):1088-101. PMID: 97786990.
19. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jorgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(1):112-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.09.015.
20. Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA Jr, Caldwell MD, et al. Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: Safety and Efficacy Outcome during 5 Years of Catheter-directed Thrombolytic Therapy. *J Vasc Intervent Radiol.* 1997;8(3): 405-18. PMID: 9152914.
21. Broholm R1, Sillesen H, Damsgaard MT, Jørgensen M, Just S, Jensen LP, et al. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg.* 2011;54(6 Suppl): 18S-25S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.021.
22. Casella IB, Presti C, Aun R, Benabou JE, Puech-Leão P. Late results of catheter-directed recombinant tissue plasminogen activator fibrinolytic therapy of iliofemoral deep venous thrombosis. *Clinics. (Sao Paulo)* 2007;62(1):31-40. PMID: 17334547.
23. Du XL, Kong LS, Meng QY, Qian A, Li WD, Chen H, et al. Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis. *Chin Med J. (Engl)* 2015;128(13):1787-92. doi: 10.4103/0366-6999.159355. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.001.

24. Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(8):652-7. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.001.
25. Engelberger RP, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F, Spirk D, Diehm N, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014;111(6):1153-60. doi: 10.1160/TH13-11-0932.
26. Fiengo L, Bucci F, Khalil E, Salvati B. Original approach for thrombolytic therapy in patients with Ilio-femoral deep vein thrombosis : 2 years follow-up. *Thromb J.* 2015;13:40. doi: 10.1186/s12959-015-0070-0.
27. Jackson LS, Wang XJ, Dudrick SJ, Gersten GD. Catheter-directed thrombolysis and/or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis. *Am J Surg.* 2005;190(6):864-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.010.
28. Kolbel T, Lindh M, Holst J, Uher P, Eriksson KF, Sonesson B, et al. Extensive acute deep vein thrombosis of the ilio-caval segment: midterm results of thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(2):243-50. doi: 10.1016/j.jvir.2006.12.002.
29. Li FH, Zhao Y, Wang XH, Fu QN, Liu H, Huang W, et al. Risk Factors Associated with Symptomatic Pulmonary Embolism of Catheter Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(5): 658-63. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.07.036.
30. Manninen H, Juutilainen A, Kaukanen E, Lehto S. Catheter-directed thrombolysis of proximal lower extremity deep vein thrombosis: a prospective trial with venographic and clinical follow-up. *Eur J Radiol.* 2012;81(6):1197-202. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.068.
31. Park YJ, Choi JY, Min SK, Lee T, Jung IM, Chung JK, et al. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed thrombolysis does not always prevent post-thrombotic damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(6):725-30. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.08.020.
32. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg.* 2007; 45(5):992-7; discussion 997. doi: 10.1016/j.jvs.2007.01.012.
33. Sharifi M, Bay C, Nowroozi S, Bentz S, Valeros G, Memari S. Catheter-directed thrombolysis with argatroban and tPA for massive iliac and femoropopliteal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(6):1586-90. doi: 10.1007/s00270-013-0569-3.
34. Sillesen H, Just S, Jorgensen M, Baekgaard N. Catheter directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(5):556-62. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.06.012.
35. Strijkers RH, Grommes J, Arnoldussen CW, de Graaf R, Ten Cate AJ, Wittens CH. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(3):225-30. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.10.063.
36. Warner CJ, Goodney PP, Wallaert JB, Nolan BW, Rzcudlo EM, Powell RJ, et al. Functional outcomes following catheter-based iliac vein stent placement. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(5):331-4. doi: 10.1177/1538574413487443.
37. Xue GH, Huang XZ, Ye M, Liang W, Zhang H, Zhang JW, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):957-63. doi: 10.1016/j.avsg.2013.11.012.
38. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: Conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Annals Surg.* 2001;233(6):752-760. PMID: 11371733.
39. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *European J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(3):209-14. PMID: 12217281.
40. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.
41. Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-71. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00248-3.
42. Lee CY, Lee, Lai ST, Shih CC, Wu TC. Short-term results of catheter-directed intrathrombus thrombolysis versus anticoagulation in acute proximal deep vein thrombosis. *J Chinese Med Assoc.* 2013;76(5):265-70. doi: 10.1016/j.jcma.2013.01.006.
43. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot.

- BMJ. 2006;333(7568):597-600. doi: 10.1136/bmj.333.7568.597.
44. Pianta MJ, Thomson KR, Catheter-directed thrombolysis of lower limb thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(1):25-36. doi: 10.1007/s00270-010-9877-z.
45. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7. PMID: 8644983.
46. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(5): 1463-73. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.082.
47. DuGC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis - a meta-analysis. *VASA.* 2015;44(3):195-202. doi: 10.1024/0301-1526/a000430.
48. Zheng JJ, Zhang ZH, Shan Z, Wang WJ, Li XX, Wang SM, et al. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Gen Mol Res.* 2014;13(3):5241-9. doi: 10.4238/2014.July.24.1.
49. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349(9054):759-62. doi: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7.
50. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S62-5. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70146-X.
51. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, Nayak L, Razavi MK, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9): 1317-25. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.019.
52. Hull RD, Marder VJ, Mah AF, Biel RK, Brant RF. Quantitative assessment of thrombus burden predicts the outcome of treatment for venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2005;118(5):456-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.025.
53. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J, et al. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther.* 2012;19(2): 273-80. doi: 10.1583/11-3674MR.1.

Recebido: 13.06.2017

Aceito: 07.11.2017

Correspondência:

Mu Shaoyu

Chongqing Medical University. Nursing College

Yi-Xue-Yuan Rd, Yuzhong District Chongqing

CEP: 400016, Chongqing, China

E-mail: mushaoyu1966@126.com

Copyright © 2018 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.