



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA EMÍLIA CRISÓSTOMO FRAGA**

***TROMBOEMBOLIA PULMONAR:  
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO E TERAPÊUTICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DRA. SARA FREITAS**

**MARÇO/2012**

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>III.</b>	<b>PALAVRAS-CHAVE.....</b>	<b>6</b>
<b>IV.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>V.</b>	<b>OBJECTIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>VI.</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>9</b>
<b>1.</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>FISIOPATOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>FACTORES DE RISCO .....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>CLÍNICA: SINAIS E SINTOMAS DA TROMBOEMBOLIA PULMONAR.....</b>	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1.</b>	<b>Probabilidade clínica.....</b>	<b>23</b>
<b>5.2.</b>	<b>Exames complementares de diagnóstico.....</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO.....</b>	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b>TRATAMENTO .....</b>	<b>42</b>
<b>7.1.</b>	<b>Suporte hemodinâmico e respiratório.....</b>	<b>43</b>
<b>7.2.</b>	<b>Anticoagulação.....</b>	<b>43</b>
<b>7.3.</b>	<b>Trombólise.....</b>	<b>50</b>
<b>7.4.</b>	<b>Embolectomia por Cateter .....</b>	<b>53</b>
<b>7.5.</b>	<b>Embolectomia pulmonar cirúrgica .....</b>	<b>54</b>
<b>7.6.</b>	<b>Filtros venosos (filtros da veia cava inferior) .....</b>	<b>54</b>

<b>8. TRATAMENTO ADAPTADO AO RISCO .....</b>	<b>56</b>
<b>8.1. Tromboembolia pulmonar de alto risco (<i>high-risk pulmonary embolism</i>) .....</b>	<b>56</b>
<b>8.2. Tromboembolia pulmonar de não alto risco (<i>non-high risk pulmonary embolism</i>) ...</b>	<b>57</b>
<b>9. TRATAMENTO EM AMBULATÓRIO DE DOENTES APÓS TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.....</b>	<b>60</b>
<b>10. RECOMENDAÇÕES PROFILÁCTICAS GERAIS.....</b>	<b>65</b>
<b>VII. CONCLUSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>

## **I. RESUMO**

**Introdução:** A tromboembolia pulmonar é uma emergência médica que constitui um importante problema de saúde, por apresentar risco significativo de morbidade e mortalidade sendo uma das principais causas de morte prevenível em doentes hospitalizados.

**Objectivo:** Fazer uma revisão bibliográfica relativa à estratificação de risco e terapêutica da tromboembolia pulmonar.

**Desenvolvimento:** A tromboembolia pulmonar é uma apresentação grave do tromboembolismo venoso com taxas de mortalidade elevada nos doentes não tratados. A estratificação do risco é fulcral como auxiliar no acompanhamento dos doentes com tromboembolismo pulmonar. Baseia-se inicialmente no equilíbrio hemodinâmico do doente (estável ou instável), e depois na clínica, marcadores de disfunção ventricular direita e marcadores de sofrimento miocárdico. Existem ainda outros índices baseados na clínica para estratificar os doentes com tromboembolia pulmonar – o índice de gravidade do embolismo pulmonar e a estratificação por oximetria de pulso. A terapêutica e os exames complementares realizados a cada doente dependem da classe de risco que lhe foi atribuída. A instituição precoce do tratamento adequado diminui consideravelmente a taxa de mortalidade nestes doentes.

**Conclusão:** A estratificação do risco na tromboembolia pulmonar deve ser feita precocemente, sendo fundamental na escolha da terapêutica mais adequada e atempada, o que melhora a sobrevida dos pacientes. Actualmente, o tratamento da tromboembolia pulmonar consiste essencialmente na administração de heparina, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux, concomitantemente ou seguida por antagonistas orais da vitamina K por um mínimo de 3 meses.

## II. ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary embolism is a medical emergency and an important health problem by presenting a high risk of morbidity and mortality, being a major cause of preventable death in hospitalized patients.

**Objetivo:** To review the literature on risk stratification and treatment of pulmonary embolism.

**Development:** Pulmonary embolism is a serious presentation of venous thromboembolism with high mortality rates in untreated patients. Risk stratification is crucial as an aid in the management of patients with pulmonary embolism. It is based initially on the patient's hemodynamic equilibrium (stable or unstable), and then in clinical markers of right ventricular dysfunction and markers of myocardial injury. There are other indexes based on the clinic to stratify patients with pulmonary embolism - the index of severity of pulmonary embolism and stratification by pulse oximetry. Therapy and tests performed for each patient depend on the risk class assigned to them. Early initiation of appropriate treatment significantly reduced the mortality rate in these patients.

**Conclusion:** Risk stratification in pulmonary embolism should be done early, and is crucial when choosing the most appropriate and timely therapy, which improves patient survival. Currently, the treatment of pulmonary thromboembolism essentially consists in the administration of heparin, low molecular weight or fondaparinux simultaneously or subsequently followed by oral vitamin K antagonists for at least 3 months.

### **III. PALAVRAS-CHAVE**

Tromboembolia pulmonar, estratificação do risco, prognóstico, terapêutica, dispneia, trombose venosa profunda, tromboembolismo venoso, tratamento, anticoagulação.

#### **IV. INTRODUÇÃO**

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma emergência cardiovascular que apresenta uma elevada incidência e um risco de morbidade e mortalidade considerável, sendo uma das principais causas de morte prevenível nos doentes hospitalizados e apresentando uma taxa de mortalidade na ordem dos 30% nos doentes não tratados. No entanto, a taxa de mortalidade é reduzida para 2 a 8% se os doentes forem diagnosticados e tratados correctamente e atempadamente.<sup>29</sup>

Quer a tromboembolia pulmonar quer a trombose venosa profunda são apresentações do mesmo fenómeno fisiopatológico – o tromboembolismo venoso – e apresentam os mesmos factores de predisposição, sendo que em cerca de 70% dos doentes são devidas a trombose dos membros inferiores e da região pélvica.

A sua semiologia é inespecífica, com um espectro clínico a variar desde a ausência de sintomas à morte súbita, o que torna o diagnóstico difícil. O diagnóstico precoce é basilar, pois o tratamento imediato é muito eficaz e as taxas de mortalidade nos doentes não tratados são elevadas. No seguimento de um doente com suspeita de tromboembolia pulmonar, a estratificação de risco é fundamental pois é um auxiliar importante na escolha da terapêutica mais adequada a cada caso.

## **V. OBJECTIVOS**

Fazer uma revisão bibliográfica relativa à estratificação do risco e terapêutica da tromboembolia pulmonar.

## **VI. DESENVOLVIMENTO**

A tromboembolia pulmonar (TEP) é definida como a oclusão parcial ou total de um ramo arterial pulmonar. É uma obstrução aguda mecânica do sistema de circulação pulmonar e as consequências hemodinâmicas dessa obstrução são determinadas: pela dimensão dos trombos, pelas doenças cardiopulmonares pré-existentes, pela intensidade da vasoconstrição pulmonar e pelo grau de disfunção ventricular direita.

### **1. EPIDEMIOLOGIA**

O número real de casos de tromboembolia pulmonar é subestimado, pois não é possível obter os números precisos da incidência desta patologia. Só temos acesso aos casos diagnosticados, sendo que há um número indeterminado de TEP clinicamente silenciosas e, porque a apresentação clínica da TEP é inespecífica, existem ainda casos que mesmo sintomáticos não são diagnosticados.

Embora sejam manifestações dum mesmo fenómeno – a tromboembolia venosa - a TEP e a trombose venosa profunda apresentam manifestações e taxas de mortalidade diferentes. Doentes que se apresentam com um quadro clínico de tromboembolismo pulmonar agudo ou recorrente apresentam uma taxa de mortalidade superior do que os doentes que apresentam quadro de trombose venosa profunda.

As taxas de diagnóstico de TEP, quando não ajustadas à idade, são mais elevadas no sexo feminino (60/100.000) que no sexo masculino (42/100.000), mas a mesma taxa quando

ajustada à idade apresenta valores comparáveis para os dois sexos. A incidência de trombose venosa profunda (TVP) e de TEP é semelhante na raça negra e na caucasiana<sup>3</sup>.

A incidência de TVP e TEP aumenta exponencialmente com a idade, mas não há idade na qual não haja risco de tromboembolismo venoso (crianças podem vir a sofrer de TEP ou TVP). Logo é importante a noção de que a idade não exclui o diagnóstico, mas é incomum na infância, sendo que a taxa de mortalidade da TEP é dependente da idade.

A TVP é mais frequente na veia poplítea, embora as veias da coxa e do pé sejam também locais frequentes. A TVP nas veias da pélvis é menos frequente e a veia cava inferior só muito raramente está envolvida. Cerca de 32% dos doentes com TVP apresentam TEP “silenciosa”. É importante referir que os doentes com trombose venosa profunda clinicamente aparente não tratados têm uma incidência de TEP fatal de cerca de 37%<sup>3</sup>.

## **2. FISIOPATOLOGIA**

As consequências da TEP aguda são principalmente hemodinâmicas e tornam-se aparentes quando mais de 30 a 50% do ramo pulmonar arterial está obstruído pelo tromboembolismo. Estima-se que entre 65-95% dos episódios de TEP têm origem em zonas de fluxo lento junto ao aparelho valvular e suas bifurcações no sistema venoso profundo<sup>29</sup>.

As principais repercussões fisiopatológicas da tromboembolia pulmonar são as alterações hemodinâmicas e respiratórias.

A presença de um êmbolo de tamanho considerável ou de vários êmbolos pode condicionar um aumento abrupto da resistência pulmonar vascular para níveis de pós-carga que o ventrículo direito não pode suportar, podendo ocorrer morte súbita por uma dissociação electromecânica. Os doentes podem ainda apresentar quadro de síncope e/ou hipotensão sistémica, que pode resultar em choque ou morte por insuficiência ventricular direita aguda. Com o aumento da pós-carga do ventrículo direito pode haver desvio do septo interventricular com compromisso da função diastólica do ventrículo esquerdo com diminuição do débito cardíaco.

Nos doentes que sobrevivem ao episódio tromboembólico agudo apesar de apresentarem disfunção ventricular direita, os sensores sistémicos activam o sistema nervoso simpático resultando em estimulação inotrópica e cronotrópica e aumentando a pressão arterial pulmonar, que auxilia no restabelecimento do fluxo pulmonar, no preenchimento ventricular esquerdo e no aumento do débito cardíaco. No entanto, um ventrículo direito não pré-condicionado e que apresente paredes finas não é de esperar que gere pressões pulmonares superiores a 40 mmHg.

Nas primeiras 24 a 48 horas pode haver uma instabilidade hemodinâmica secundária causada por êmbolos recorrentes ou por deterioração da função ventricular direita.

É relevante a noção de que mesmo que não haja recorrência de tromboembolismo, a estimulação inotrópica e cronotrópica pode não ser suficiente para manter a função ventricular direita a longo termo. A causa desta situação pode ser devida à combinação potencialmente negativa de um aumento das necessidades de oxigénio do músculo do miocárdio e a diminuição do gradiente de perfusão do miocárdio do ventrículo direito. A existência de doença cardiovascular anterior pode influenciar a eficácia dos sistemas de compensação e consequentemente afectar o prognóstico do doente.

A insuficiência respiratória na TEP é uma complicação que tem origem principalmente nas alterações hemodinâmicas. São vários os factores que contribuem para a ocorrência de hipóxia durante um episódio de TEP, entre eles a diminuição do débito cardíaco e a presença de zonas de fluxo reduzido e zonas de fluxo aumentado no leito capilar pulmonar com desequilíbrios na relação ventilação /perfusão.

Os êmbolos mais pequenos e distais, embora tenham uma menor repercussão hemodinâmica, podem dar origem a zonas de hemorragia alveolar resultando no aparecimento de hemoptises, pleurite e derrame pleural de pequenas dimensões. Esta apresentação clínica é designada por “enfarte pulmonar” e os seus efeitos nas trocas gasosas são habitualmente moderados excepto nos casos com patologia cardio-respiratória pré-existente.

A TEP pode ser dividida em aguda ou crónica consoante o período de evolução. Por seu lado, a tromboembolia aguda pode ser classificada em maciça, submaciça e não maciça. Classifica-se como TEP maciça quando há hipotensão mantida (pressão arterial sistólica é inferior a 90 mmHg ou sofreu uma diminuição  $\geq$  a 40 mmHg relativamente ao valor basal, por um período superior a 15 minutos – desde que as alterações não sejam secundárias a

sépsis, hipovolémia ou arritmia de novo). Considera submaciça quando ocorre sobrecarga ventricular direita mas sem compromisso hemodinâmico e não maciça quando não há disfunção ventricular direita nem compromisso hemodinâmico. No entanto, as *guidelines* mais recentes sugerem que se substituam estes termos pelo risco estimado de mortalidade precoce relacionada com a tromboembolia pulmonar, ou seja, em alto e não alto risco (risco intermédio ou baixo)<sup>10,15,24</sup>.

### **3. FACTORES DE RISCO**

Embora a tromboembolia pulmonar possa ocorrer em doentes sem factores de risco identificáveis, na maioria dos casos de TEP podemos identificar um ou mais factores. Segundo os dados disponíveis pela *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER), só cerca de 20-30% dos doentes é que não apresentavam factores de risco (TEP idiopática ou não provocada).

O tromboembolismo venoso é actualmente visto com o resultado da interacção entre factores de risco relacionados com o doente (*patient-related*) e factores de risco relacionados com o contexto/situação (*setting-related*). Os factores de risco ditos relacionados com o doente são factores na sua maioria permanentes e os relacionados com a situação são factores de risco por vezes temporários ou ocasionais. Podem ainda ser divididos em factores de risco elevado, risco moderado e baixo risco, encontrando-se os principais discriminados na tabela 1. Outra divisão possível é em factores de risco adquiridos, hereditários e prováveis.

**Tabela 1- Factores de risco para tromboembolismo venoso. Adaptado de *American Heart Association***

<b>FACTORES DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO</b>	<b>Doente (<i>patient-related</i>)</b>	<b>Ambiente (<i>setting-related</i>)</b>
<b>Factores de risco elevado (<i>odds ratio</i> &gt; 10)</b>		
• Fractura (perna ou anca)		✓
• Cirurgia de substituição de anca ou joelho		✓
• Cirurgia geral major		✓
• Trauma major		✓
• Lesão da medula espinhal		✓
<b>Factores de risco moderado (<i>odds ratio</i> 2-9)</b>		
• Cirurgia artroscópica do joelho		✓
• Cateterização venosa central		✓
• Quimioterapia		✓
• Falência pulmonar ou cardíaca crónica	✓	
• Terapia hormonal de substituição	✓	
• Malignidade (neoplasias)	✓	
• Anti-contraceptivos orais	✓	
• AVC com paralisia	✓	
• Gravidez/ pós-parto		✓
• Tromboembolismo venoso prévio	✓	
• Trombofilia (hipercoagulabilidade)	✓	
<b>Factores de baixo risco (<i>odds ratio</i> &lt;2)</b>		
• Imobilização superior a 3 dias		✓
• Imobilização sentada (viagens longas)		✓
• Idade avançada	✓	
• Cirurgia laparoscópica		✓
• Obesidade	✓	
• Gravidez / <i>antepartum</i>	✓	
• Veias varicosas	✓	

A imobilização, a idade superior a 75 anos, patologia cardíaca ou respiratória, neoplasia e a presença de disfunção ventricular direita na ecocardiografia são factores de risco que aumentam a mortalidade nos doentes com TEP aguda <sup>1</sup>.

O risco de TEP em doentes hospitalizados com insuficiência cardíaca é quase o dobro dos doentes sem insuficiência cardíaca. Quanto menor é a fracção de ejeção, maior é o risco de tromboembolismo venoso. Isto porque a insuficiência cardíaca se relaciona com um estado de hipercoagulabilidade que pode dar origem a trombos intracardíacos <sup>1</sup>.

Os pacientes com neoplasia tem o dobro da incidência de tromboembolismo venoso que os doentes sem neoplasia, sendo que a incidência de tromboembolismo venoso varia consoante o tipo de neoplasia envolvido. Os doentes com neoplasia do pâncreas apresentam o maior risco e os com neoplasia da bexiga o mais baixo. O acidente vascular cerebral (AVC) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são outros factores de risco importantes <sup>3</sup>.

### Factores de risco para Tromboembolia Pulmonar (Stein & Matta, 2010)

- Imobilização
- Viagem de mais de 4 horas no último mês
- Cirurgia (há menos de 3 meses)
- Doença coronária
- Enfarte do miocárdio
- Insuficiência cardíaca
- Doenças do colagénio
- Neoplasia (tratamentos há menos de 3 meses)
- AVC, parésias ou paralisias
- Tromboflebites
- Traumatismo (há menos de 3 meses)
- Tromboembolismo (s) anterior (es)
- Asma
- Pneumonias recorrentes
- DPOC
- Enfisema pulmonar
- Doença intersticial pulmonar
- Neoplasias do pulmão
- Estrogénios
- Tabagismo
- Sépsis
- Pós-parto (menos de 3 meses)
- Instrumentação venosa central

**Tabela 2 - Factores que predispõem para Tromboembolismo Pulmonar. Adaptado de Stein & Matta<sup>3</sup>**

As patologias respiratórias que apresentam um risco acrescido de TEP são a insuficiência respiratória associada a neoplasia primária ou secundária do pulmão, hipertensão pulmonar secundária grave e exacerbação aguda de DPOC<sup>29</sup>.

Os factores que nos doentes hospitalizados estão associados a maior risco de trombose venosa profunda são a obesidade, a síndrome nefrótica, o VIH (vírus de imunodeficiência humana), a Diabetes *Mellitus*, a artrite reumatóide e o hipotireoidismo.

Os anti-contraceptivos orais nas doses actuais, apesar de elevarem o risco de TVP, aumentam apenas ligeiramente o risco de TEP<sup>3</sup> mas constituem a principal causa de trombose em mulheres jovens devido ao seu uso generalizado<sup>29</sup>.

#### **4. CLÍNICA: SINAIS E SINTOMAS DA TROMBOEMBOLIA PULMONAR**

A tromboembolia pulmonar (TEP) no que concerne às suas manifestações clínicas é muito variada e em alguns doentes apresenta-se de forma silenciosa.

Os sinais e sintomas que se encontram mais frequentemente na TEP são a dispneia aguda ou o agravamento de uma dispneia já existente, toracalgia de características pleuríticas súbita, taquipneia/taquicardia, sinais de *cor pulmonale* agudo, choque cardiogénico e morte súbita.

Quando se apresenta só com dispneia aguda, é um quadro clínico muito inespecífico que exige um elevado grau de suspeição para o diagnóstico, sendo que a presença de factores de risco para TEP deve reforçar o diagnóstico. A síncope é um sinal raro mas importante na apresentação clínica da TEP, pois pode significar uma reserva hemodinâmica reduzida.

No estudo PIOPED II (*Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis*) (tabela 3) a dispneia foi o sintoma mais frequente (em cerca de 73% dos doentes) e pode manifestar-se apenas relacionada com o esforço. O aparecimento de dispneia normalmente pode ocorrer após segundos ou minutos, mas também passadas horas ou dias. A ortopneia é outro sintoma importante da tromboembolia pulmonar e pode ocorrer em doentes que apresentem dispneia em repouso ou em esforço. Em doentes com insuficiência cardíaca ou patologia pulmonar prévias, o agravamento da dispneia pode ser o único sinal de TEP<sup>3</sup>.

Sintomas em pacientes com TEP e sem doença cardíaca ou pulmonar pré-existente (PIOPED II n= 127-133)	%
<b>Dispneia</b>	
• Dispneia em repouso ou com esforço	73
• Dispneia em repouso	55
• Dispneia só com esforço	16
• Ortopneia	28
<b>Dor pleurítica (44%)</b>	44
<b>Dor torácica (não pleurítica) (4%)</b>	19
<b>Tosse (37%)</b>	34
• Hemoptises	5
• Purulenta	5
• Límpida	5
• Não produtiva	20
<b>Palpitações (10% no PIOPED I)</b>	
<b>Edema nos membros inferiores</b>	
• Edema da perna (região posterior)	40
• Edema da coxa	8
• Edema da coxa, sem edema da perna	1
<b>Dor nos membros inferiores</b>	
• Dor na coxa ou na perna	
• Dor só na parte posterior da perna	
• Dor só na coxa	

Tabela 3 - Sintomas em pacientes com TEP e sem doença cardíaca ou pulmonar pré-existente. Adaptado de Stein *et al.*

A dor pleurítica acompanhada ou não de dispneia é uma das apresentações mais comuns de TEP. A dor é causada pela irritação pleural causada por êmbolos distais causando hemorragia a nível alveolar e acompanhada por vezes de hemoptises. A presença de dor

pleurítica é mais comum que a presença de hemoptises em doente com TEP sem patologia cardíaca anterior, sendo que a dor não pleurítica é pouco frequente<sup>3</sup>.

A tosse pode ser um sintoma de TEP e é normalmente caracterizada como sendo não produtiva, mas pode ser produtiva (de expectoração mucosa ou purulenta).

A dor na região posterior da perna ou na coxa esteve presente em cerca de 44% dos doentes com TEP no estudo PIOPED II, e 23% dos doentes referiram dor só na região posterior da perna mas a dor na coxa isoladamente é incomum. Assim, a semiologia da TVP dos membros inferiores deve ser sempre investigada.

Como sinais de TEP não específicos temos a taquipneia (frequência respiratória superior ou igual a 20 ciclos por minuto) e a taquicardia (frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto), sendo a taquipneia na maioria dos casos mais frequente que a taquicardia<sup>3</sup>.

À auscultação pulmonar, as alterações mais frequentemente encontradas são a diminuição do murmúrio vesicular e crepitações, menos frequentes são os roncos ou sibilos e a audição de atrito pleural é rara. As crepitações ocorrem usualmente nos doentes que apresentam alterações do parênquima pulmonar na radiografia de tórax<sup>3</sup>.

Nos doentes com TEP sem outra causa encontrada para a presença de febre, esta é habitualmente baixa<sup>3</sup>.

## Sinais em pacientes com tromboembolia pulmonar sem patologia cardíaca ou pulmonar pré-existente

### Sinais gerais

- Taquipneia
- Taquicardia
- Diaforese
- Cianose
- Temperatura inferior a 38,5%

### Exame cardíaco

- Aumento de P2
- 3º Som cardíaco
- 4º Som cardíaco
- Alterações no ventrículo direito (right ventricular lift)
- Distensão venosa jugular

### Auscultação pulmonar

- Crepitações
- Sibilos
- Roncos
- Diminuição do murmúrio vesicular
- Atrito pleural

### Trombose venosa profunda

Tabela 4 - Sinais em doentes com TEP sem patologia cardiopulmonar prévia. Adaptado de Stein *et al.*<sup>3</sup>

## **5. DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de tromboembolia pulmonar deve ser suspeitado em todos os doentes que apresentem dispneia de novo ou agravamento desta, dor torácica e hipotensão mantida sem causa objectiva, pois as manifestações clínicas desta entidade são na maioria inespecíficas e pouco sensíveis.

É importante reter que os sinais clínicos, os sintomas ou exames laboratoriais de rotina não nos permitem excluir ou confirmar o diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda mas podem aumentar o índice de suspeição.

### **5.1. Probabilidade clínica**

Apesar da sensibilidade e especificidade limitadas dos sintomas individuais e dos testes mais comuns, é possível através destes determinar e classificar em categorias com probabilidade crescente de TEP, quer seja através do julgamento clínico quer através do uso de escalas de probabilidade clínica.

A escala de probabilidade clínica mais utilizada é a desenvolvida por Wells e colaboradores (Tabela 5), sendo que esta já foi validada extensivamente quer utilizando a categoria de 3 níveis (baixa, intermédia e alta probabilidade clínica) ou de 2 níveis (TEP provável e TEP não provável). É simples e baseada em dados facilmente adquiríveis, mas apresenta alguma variabilidade pessoal devido ao item subjectivo do julgamento clínico (diagnósticos alternativos menos prováveis que a TEP).

**WELLS SCORE**

Variáveis	Pontos
<b>Factores predisponentes</b>	
• TEP ou TVP prévios	+1.5
• Cirurgia recente ou imobilização	+1.5
• Neoplasia	+1
<b>Sintomas</b>	
• Hemoptises	+1
<b>Sinais clínicos</b>	
• Frequência Cardíaca > 100 bpm	+1.5
• Sinais de TVP	+3
<b>Julgamento clínico</b>	
• Diagnósticos alternativos menos prováveis que TEP	+3
<b>Probabilidade clínica (3 níveis)</b>	
• Baixa	0-1
• Intermédia	2-6
• Alta	≥7
<b>Probabilidade clínica (2 níveis)</b>	
• TEP pouco provável ( <i>unlikely</i> )	0-4
• TEP provável ( <i>likely</i> )	>4

Tabela 5 – Wells score - adaptado de Wells *et al.*<sup>30</sup>

Outro *score* de probabilidade clínica utilizado é o *score* de Geneva revisto (*revised Geneva score*); é simples, baseado só em variáveis clínicas e já foi validado.

<b>SCORE DE GENEVA REVISTO</b>	
<b>Variáveis</b>	
<b>Factores de risco</b>	
• Idade superior a 65 anos	+1
• TEP ou TVP prévios	+3
• Cirurgia ou fractura (no último mês)	+2
• Neoplasia activa	+2
<b>Sintomas</b>	
• Dor unilateral nos membros inferiores	+3
• Hemoptises	+2
<b>Sinais clínicos</b>	
• Frequência cardíaca	
○ 75-94 bpm	+3
○ ≥ 95 bpm	+5
• Dor nos membros inferiores com a palpação e edema unilateral	+4
<b>Probabilidade clínica</b>	
▪ Baixa	0-3
▪ Intermédia	4-10
▪ Alta	≥11

Tabela 6- *Revised Geneva Score*. Adaptado de Le Gal *et al.*. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-171.

A proporção de doentes com TEP classificados clinicamente com baixa probabilidade é de 10%, com probabilidade intermédia 30% e 65% na alta probabilidade independentemente do *score* que se utilize<sup>15</sup>.

## 5.2. Exames complementares de diagnóstico

Nos doentes que estejam hemodinamicamente estáveis, o diagnóstico de tromboembolia pulmonar deve ser feito sequencialmente, avaliando a probabilidade clínica, a pesquisa de d-dímeros e, se necessário, realizando exames imagiológicos como a AngioTC. Na suspeita de TEP, a avaliação dos d-dímeros pelo método de ELISA deve ser o primeiro exame a efectuar, visto apresentar um elevado valor preditivo negativo.

Os d-dímeros plasmáticos são um produto de degradação da fibrina, apresentando valores plasmáticos elevados na presença de um coágulo agudo por activar simultaneamente a coagulação e fibrinólise. Logo, quando os valores de d-dímeros são normais torna a TVP e TEP pouco prováveis – valor preditivo negativo elevado.

Mas os d-dímeros são pouco específico para tromboembolismo venoso e estão elevados noutras situações como neoplasias, infecção, presença de inflamação, necrose, dissecção da aorta, apresentando por isso um valor preditivo positivo baixo.

Logo, a utilização dos d-dímeros não é útil na confirmação de TEP, apresentando uma sensibilidade de mais de 95% e uma especificidade de cerca de 40%, o que faz com que seja um método para exclusão de tromboembolia pulmonar nos doentes que apresentem probabilidade baixa ou moderada de TEP. Assim, o uso dos d-dímeros tem um valor limitado no que toca aos doentes com elevada probabilidade clínica de tromboembolia pulmonar.

Nos exames laboratoriais, as alterações na TEP são inespecíficas e podemos encontrar leucocitose, elevação da lactato desidrogenase (LDH) ou aumento da velocidade de sedimentação (VS). A gasometria tem um valor diagnóstico limitado e as alterações mais características são a hipoxémia, a hipocapnia e a alcalose respiratória.

O electrocardiograma (ECG) do doente com TEP pode apresentar taquicardia sinusal, flutter ou fibrilhação auricular recente, padrão S1Q3T3, infradesnivelamento do segmento ST em DII, padrão de sobrecarga ventricular direita, bloqueio incompleto de ramo direito e desvio do eixo eléctrico para a direita. Contudo, são alterações pouco frequentes e não são específicas da TEP, estando presentes noutras situações em que haja compromisso da função ventricular direita <sup>15,29</sup>.



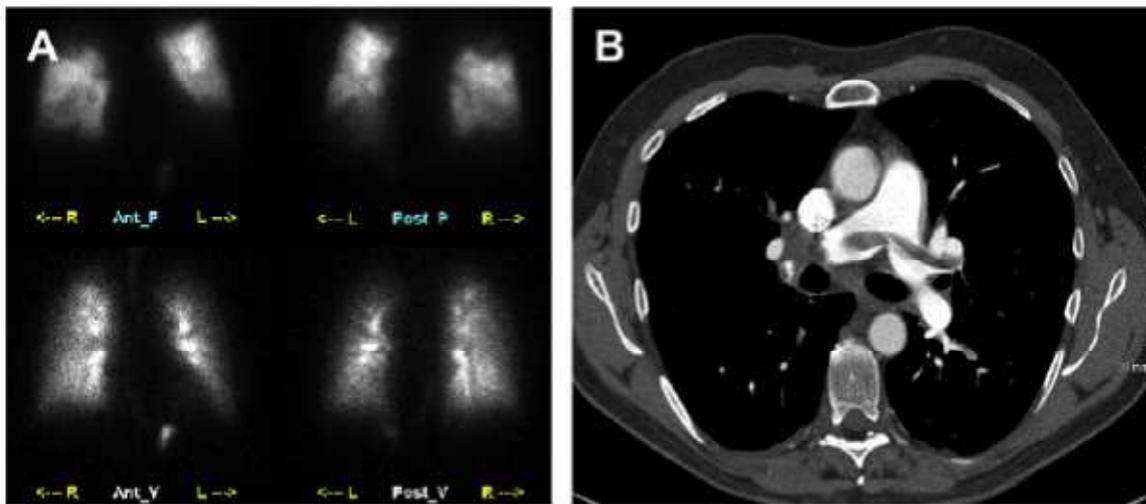
**Ilustração 1- ECG com sinais de disfunção ventricular direita.** <sup>31</sup>

A ecografia de compressão venosa dos membros inferiores tem uma sensibilidade e especificidade elevadas na detecção de trombose venosa profunda (TVP). Em cerca de 30-40% dos doentes com TEP, a ecografia revela trombose venosa profunda. A presença de TVP proximal em doentes com suspeita de TEP é o suficiente para garantir/justificar terapêutica anticoagulante sem outros exames <sup>15</sup>. Actualmente tem interesse para diminuir a taxa de falsos negativos e pode ser utilizada para evitar a AngioTC nos doentes com contra-indicação para irradiação ou contraste.

A radiografia de tórax tem como principal função a exclusão de outros diagnósticos diferenciais que mimetizem clinicamente uma TEP. Embora a radiografia torácica possa ser normal, as alterações mais frequentemente encontradas nos doentes com TEP são atelectasia laminar, oligoémia focal (sinal de Westermark), consolidação periférica em forma de cunha (sinal de Hampton), amputação de uma artéria hilar, artéria pulmonar direita descendente e larga (sinal de Palla) e derrame pleural<sup>29</sup>. Existe alguma confusão sobre o aspecto diagnóstico atribuído à configuração em cunha dos infiltrados pulmonares, caracteristicamente triangulares de base pleural. De facto, embora maioritariamente justapleurais, estes infiltrados podem ter qualquer forma no contexto de TEP. Embora o derrame pleural ocorra em cerca de metade dos pacientes, a maioria é de pequeno volume, correspondendo radiologicamente a uma oclusão do seio costofrénico. Daqui se retira que a principal vantagem da radiografia torácica na suspeita de TEP é permitir a exclusão de outras causas de dispneia ou dor torácica. Uma radiografia normal num paciente com dispneia aguda ou hipoxémia não explicáveis por outra causa é fortemente sugestivo de TEP.

A cintigrafia de ventilação-perfusão é um método de diagnóstico importante na suspeita de TEP, tendo já sido provado que este exame é seguro, com poucas reacções alérgicas documentadas. Contudo, a sua utilidade pode ser comprometida em caso de patologia pulmonar subjacente. Este exame tem por método a injeção de partículas macroagregadas de albumina marcadas com Tecnécio – 99m (Tc99), que vão bloquear uma pequena fracção dos capilares pulmonares e assim permitem uma avaliação da perfusão pulmonar a nível dos tecidos. No local da oclusão dos ramos pulmonares arteriais, os capilares periféricos não vão receber partículas dando assim origem a uma área “fria” na imagem – cintigrafia de perfusão. A cintigrafia de perfusão é depois combinada com estudos ventilatórios, para os quais podemos utilizar múltiplos contrastes aumentando a especificidade e permitindo uma melhor identificação da zona de hipoventilação.

A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (angioTC) é hoje em dia o exame imagiológico de escolha para avaliar a vascularização pulmonar na suspeita de TEP, pois permite uma visualização adequada das artérias pulmonares até ao nível subsegmentar. Segundo as *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC), se a angioTC revelar um trombo até a um nível segmentar pode ser considerada evidência adequada de tromboembolia pulmonar na maioria dos casos, pois a necessidade de tratar trombos subsegmentares isolados em doentes sem trombose venosa profunda ainda não está esclarecida <sup>15</sup>.



**Ilustração 2 - A) Cintigrafia de ventilação/perfusão – imagens de ventilação estão abaixo das de perfusão respectivas. São significativamente heterogêneas, especialmente nos ápices e bases do pulmão – consistente com tromboembolia pulmonar. B) Tomografia computadorizada espiral com imagem compatível com tromboembolia pulmonar. Adaptado de *Hunt and Bull* <sup>31</sup>**

A angiografia clássica pulmonar é apontada por alguns como o exame *gold standard* para o diagnóstico de TEP como elevadas sensibilidade e especificidade <sup>29</sup>. Mas, segundo a ESC, é um teste fiável mas invasivo que actualmente é útil apenas nos casos em que os resultados de exames imagiológicos não invasivos sejam inconclusivos <sup>15</sup>.

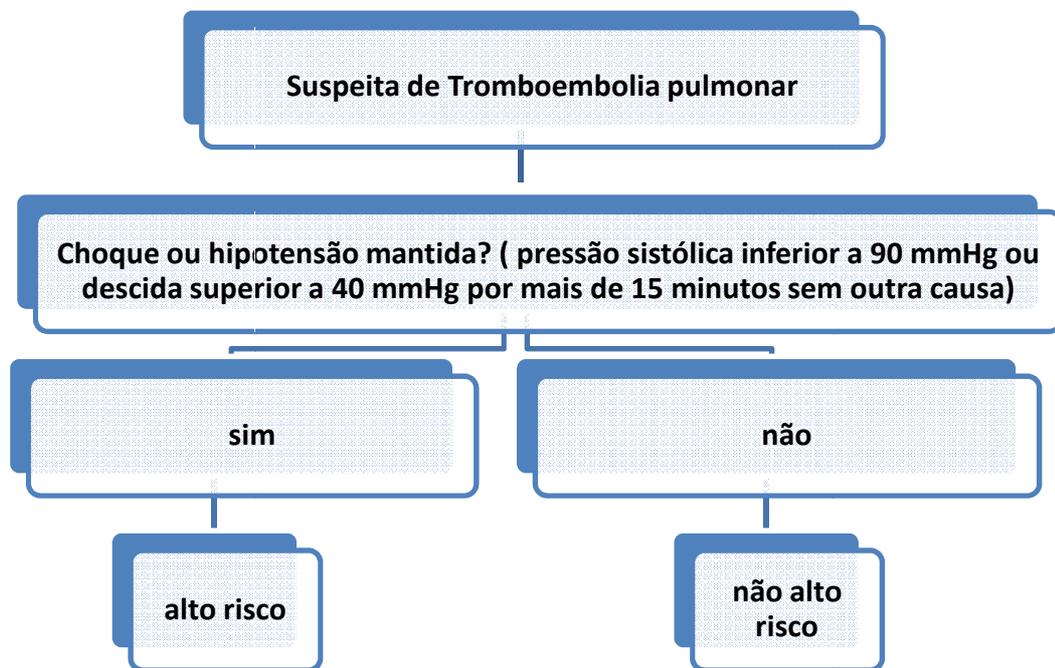
## 6. ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

A tromboembolia pulmonar aguda apresenta um largo espectro de gravidade clínica e uma grande discrepância no que concerne à taxa de mortalidade, sendo que o registo internacional de tromboembolia pulmonar (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) revela que a taxa de mortalidade é de aproximadamente 58% nos doentes hemodinamicamente instáveis e de 15% nos hemodinamicamente estáveis.

O principal factor fisiopatológico que determina a gravidade e o prognóstico a curto prazo da TEP é a presença ou ausência de disfunção e falência ventricular direita que resultam da sobrecarga aguda de pressão. A extensão da disfunção ventricular direita e a instabilidade hemodinâmica resultante são só grosseiramente relacionáveis com o tamanho do trombo e a gravidade da obstrução anatómica; isto é devido à existência de outros factores fisiopatológicos como a vasoconstrição pulmonar, a activação plaquetar e a persistência de sofrimento miocárdico. Estas considerações levaram a que a actual avaliação clínica da gravidade da tromboembolia pulmonar esteja mais focada no risco de mortalidade precoce relacionada com a TEP, do que no volume, forma ou distribuição do êmbolo intrapulmonar nos exames imagiológicos. Consequentemente, as *guidelines* actuais da ESC insistem na substituição dos termos de TEP maciça, submaciça e não maciça por TEP de alto, intermédio e baixo risco.

Assim, os doentes nos quais haja suspeita de TEP aguda devem ser estratificados de acordo com o risco de complicações durante a hospitalização em alto risco e não alto risco. A vantagem desta divisão simplificada é permitir uma estratégia diagnóstica e terapêutica adaptada à urgência da situação.

Os doentes hemodinamicamente instáveis, que são os doentes que apresentam hipotensão mantida (descida superior ou igual a 40 mmHg por mais de 15 minutos ou pressão sistólica inferior a 90 mmHg) ou choque, são doentes com tromboembolia pulmonar de alto risco. Os hemodinamicamente estáveis são considerados doentes com tromboembolia pulmonar de não alto risco (ilustração 3). O choque pode ser manifestado pela hipoperfusão tecidual e hipóxia, incluindo alterações da consciência ou oligúria.



**Ilustração 3 – Risco de mortalidade precoce relacionada com TEP (no hospital ou nos 1<sup>os</sup> 30 dias). Adaptado de <sup>2</sup>**

Os doentes de alto risco são aqueles nos quais a disfunção ventricular direita resultou em instabilidade hemodinâmica, correspondendo a cerca de 5% de todos os casos de TEP aguda. Estamos perante uma emergência médica pois apresenta taxas de mortalidade intra-

hospitalar de cerca de 15%, particularmente nas primeiras horas após a admissão. Por outro lado, a TEP de não alto risco está geralmente associada com um prognóstico mais favorável nos doentes com tratamento anticoagulante adequado.

Após a avaliação inicial (alto risco e não alto risco), existem parâmetros úteis na estratificação do risco que têm por base características clínicas, marcadores de disfunção ventricular direita e de sofrimento do miocárdio, e que nos podem ajudar a classificar os doente em alto (> 15%), intermédio (3-15%) e baixo (<1%) risco de mortalidade precoce.

---

### Principais marcadores úteis na estratificação do risco na TEP

#### Marcadores clínicos

- Choque
- Hipotensão (pressão sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição de  $\geq 40$  mmHg por mais de 15 minutos não causada por arritmia de início súbito, hipovolémia ou sépsis).

#### Marcadores da disfunção ventricular direita

- Dilatação, hipocinésia ou aumento da pós-carga no ecocardiograma
- Dilatação do ventrículo esquerdo na TAC
- Elevação do BNP ou do NT-proBNP
- Elevação da pressão do coração direito no cateterismo (*RHC*)

#### Marcadores de sofrimento miocárdico

- Troponinas cardíacas T ou I positivas

Tabela 7- Principais marcadores usados na estratificação do risco. Legenda: BNP - peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP – N-terminal proBNP; RHC - *right heart catheterization*. Adaptado de *European Heart Journal*<sup>1</sup>

### **Marcadores de disfunção ventricular direita**

Em cerca de 25% dos doentes com tromboembolia pulmonar é encontrada dilatação ventricular direita, e a sua detecção quer por ecocardiografia quer por tomografia computadorizada é importante na estratificação de risco. Num doente com suspeita de TEP que esteja em condição crítica, a utilização da ecocardiografia é útil para decidir o tratamento adequado. Se um doente está em choque ou hipotensão, a ausência de sinais ecográficos de sobrecarga ou disfunção do ventrículo direito praticamente exclui a tromboembolia pulmonar como causa do desequilíbrio hemodinâmico. Assim, o principal papel da ecocardiografia é auxiliar na estratificação da TEP de não alto risco em risco intermédio ou baixo (*guidelines* da ESC 2008), uma vez que os doentes de não alto risco podem apresentar igualmente taxas de mortalidade precoce e de complicações elevadas se se apresentarem com disfunção ventricular direita.

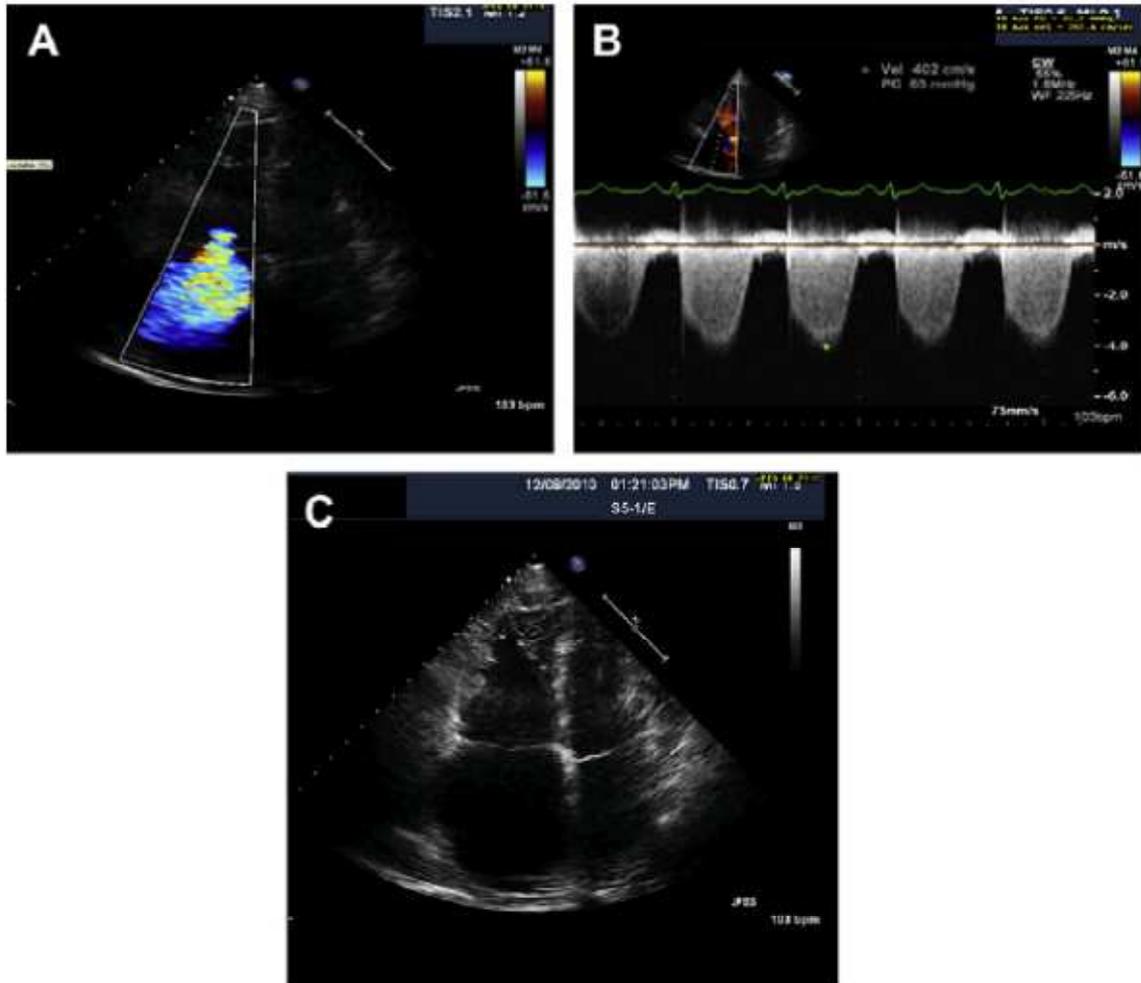


Ilustração 4- Ecocardiograma de um doente com disfunção ventricular direita secundária a TEP. A) Doppler do jacto regurgitante da válvula tricúspide. B) M-mode do jacto tricúspide, estimando pressões arteriais pulmonares elevadas. C) Vista das 4 cavidades demonstrando um ventrículo direito alargado.<sup>31</sup>

### Peptídeo natriurético

O peptídeo natriurético cerebral (*Brain Natriuretic peptide* - BNP) é produzido maioritariamente nos ventrículos cardíacos em resposta ao alongamento dos miócitos. As acções fisiológicas do BNP são semelhantes às do peptídeo natriurético atrial, ou seja, trata-se de uma substância vasodilatadora (diminui a resistência vascular sistémica) e aumenta a diurese, provocando uma diminuição da pressão arterial e da pós-carga produzindo um aumento do débito cardíaco.

Como a elevação significativa dos níveis plasmáticos de BNP só se verifica várias horas após o alongamento das fibras musculares, uma segunda medição deve ser realizada 6-12 horas após uma análise inicialmente negativa num doente com TEP com sintomas há mais de 6 horas. Elevações no BNP e na pro-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) estão associadas a disfunção ventricular direita nos doentes com TEP e usualmente fazem prever taxas de mortalidade superiores. Quando se apresentam em valores normais são indicadores de um melhor prognóstico<sup>3</sup>.

O valor plasmático de BNP na admissão não é só um marcador de disfunção ventricular direita e um preditor do prognóstico a curto prazo, mas também a longo prazo a nível respiratório nos doentes com tromboembolia pulmonar aguda. Assim, a elevação do BNP pode sugerir um tratamento mais agressivo (ex. trombólise)<sup>33</sup>.

## **Marcadores de lesão miocárdica**

### **Troponinas**

As troponinas séricas *I* e *T* estão elevadas nas primeiras 40 horas em cerca de 30 a 50% dos doentes com TEP de alto risco e risco intermédio, provavelmente devido a insuficiência ventricular direita<sup>29</sup>.

### **Outros biomarcadores**

As proteínas ligadoras de ácidos gordos (*Fatty acid-binding proteins* – FABP) são pequenas proteínas citoplasmáticas que são abundantes em tecidos com metabolismo de ácidos gordos activo, incluindo o coração. A proteína ligadora de ácidos gordos do tipo cardíaco (H-FABP) é particularmente importante na homeostasia miocárdica, pois cerca de 50 a 80% da energia para o coração tem origem na oxidação de lípidos e os H-FABP garantem o

transporte intracelular dos lípidos insolúveis. Quando há lesão de células do miocárdio, esta pequena proteína difunde mais rapidamente que as troponinas para o espaço intersticial e aparece em circulação em aproximadamente 90 minutos após o início dos sintomas, atingindo o seu pico plasmático em 6 horas<sup>10</sup>.

Recentemente, as H-FABP foram sugeridas como marcadores precoces de lesão miocárdica existindo dados que apontam serem superiores aos doseamentos de troponina ou mioglobina na estratificação de risco na admissão dos doentes com tromboembolia pulmonar<sup>10,15</sup>. Estudos revelaram que valores de H-FAP superiores a 6 ng/mL apresentam um valor preditivo positivo e um valor preditivo negativo na mortalidade precoce relacionada com TEP de 23-37% e 96-100%, respectivamente<sup>15</sup>.

O factor de diferenciação de crescimento 15 (*Growth-differentiaton factor-15* – GDF-15) é um biomarcador emergente nos doentes com patologia cardiovascular. A expressão cardíaca de GDF-15 aumenta bruscamente com a sobrecarga cardíaca ou isquémia miocárdica, podendo assim ser capaz de auxiliar na investigação de lesão miocárdica e disfunção ventricular direita nos doentes com tromboembolia pulmonar aguda<sup>10</sup>.

### **Estratificação dos doentes com tromboembolia pulmonar de não alto risco (*non-high risk*)**

Entre os doentes hemodinamicamente estáveis com TEP de não alto risco, os que apresentarem marcadores de disfunção ventricular direita e/ou de sofrimento miocárdico são identificados como TEP de risco intermédio. É provável que os doentes de risco intermédio que apresentem marcadores de disfunção ventricular e de lesão miocárdica positivos tenham um risco mais elevado do que os que só tenham um dos marcadores positivos<sup>15</sup>.

Doentes hemodinamicamente estáveis sem evidência de disfunção ventricular direita ou de lesão miocárdica são classificados como TEP de baixo risco. Um doente com tromboembolia pulmonar de não alto risco pode ser classificado como sendo de baixo risco se pelo menos um dos marcadores de disfunção ventricular e um dos marcadores de lesão miocárdica forem avaliados (*guidelines* ESC 2008). A seguinte tabela resume as condições necessárias para que um doente seja englobado em cada um das classes de risco e as possíveis implicações no tratamento.

RISCO DE MORTALIDADE PRECOCE RELACIONADA COM TEP		MARCADORES DE RISCO			IMPLICAÇÕES POSSÍVEIS NO TRATAMENTO
		Clínicos (choque ou hipotensão)	Disfunção ventricular direita	Sofrimento miocárdico	
Elevado (> 15%)		+	+	+	Admissão hospitalar
Não elevado	Intermédio (3-15%)	-	+	+	Admissão hospitalar
			+	-	
			-	+	
Baixo (< 1 %)		-	-	-	Alta ou tratamento no domicílio

**Tabela 8- Classificação da gravidade da doença na TEP. Estratificação do risco de acordo com a taxa de mortalidade precoce esperada. Adaptado de <sup>15</sup>**

A estratificação de risco utilizando os biomarcadores, ecocardiografia, electrocardiografia, angioTC, entre outros, não pode ser efectuada em todos os serviços de urgência. Assim, existem modelos prognósticos baseados na clínica para os doentes com TEP.

Kline *et al.* demonstraram que a oximetria de pulso inferior a 94,5 % em ar ambiente ao nível do mar pode diferenciar os doentes em alto risco (saturações inferiores a 95%) e baixo risco (saturações iguais ou superiores a 95%)<sup>4</sup>.

O Índice de Severidade da Embolia Pulmonar (*Pulmonary Embolism Severity Index – PESI*) (Tabela 9) foi publicado em 2005 por Aujesky *et al.*<sup>4</sup> e classifica os doentes das classes I e II como sendo de baixo risco e as classes III a V como alto risco em relação à mortalidade nos 1<sup>os</sup> 30 dias, sendo que vários estudos identificam o PESI como eficaz na identificação dos doentes de baixo risco de mortalidade, de hemorragia significativa ou de tromboembolia recorrente.

Resumindo, o PESI foi extensivamente validado e identifica de forma segura os doentes com tromboembolismo de baixo risco, os quais são candidatos potenciais para o tratamento em ambulatório ou para internamentos mais curtos<sup>4</sup>.

**Índice de Severidade da Embolia Pulmonar (*Pulmonary Embolism Severity Index – PESI*)**

<b>Características demográficas</b>	
• Idade por ano	+1
• Sexo masculino	+10
<b>Co-morbilidades</b>	
• Neoplasia (antecedentes ou actual)	+30
• Insuficiência cardíaca	+10
• DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica)	+10
<b>Achados clínicos</b>	
• Frequência cardíaca $\geq 110$ bpm	+20
• Pressão arterial sistólica $<100$ mmHg	+30
• Frequência respiratória $\geq 30$ ciclos por minuto	+20
• Temperatura $<36^{\circ}\text{c}$	+20
• Alterações do estado mental (desorientação, letargia, estupor ou coma)	+60
• Oximetria de pulso $<90\%$ (com ou sem oxigénio suplementar)	+20

A pontuação é obtida pela soma da idade do doente em anos com os pontos aplicados a cada preditor que o doente possua.

5 Classes de gravidade com graus crescentes de mortalidade:

Classe I:  $<66$  pontos

Classe II: 66-85 pontos

Classe III: 86-105 pontos

Classe IV: 106-125 pontos

Classe V:  $>125$  pontos

**Tabela 9 – PESI. Adaptado de <sup>4</sup>.**

Tanto o PESI como a estratificação por oximetria de pulso foram validados como preditores importantes da mortalidade a curto prazo da tromboembolia pulmonar, mas o PESI pode vir a beneficiar de revisão no que concerne à utilização de oxigénio suplementar ou tornar consistente que no *score* devem ser apenas incluídas as saturações em ar ambiente <sup>5</sup>.

Em 2009, num estudo realizado por Choi *et al.*, concluiu-se que se as classes do PESI fossem redistribuídas em baixo risco (classe I), risco intermédio (classe II-IV) e alto risco (classe V), haveria um aumento na conveniência, viabilidade e precisão do índice, baseando-se no facto de que, para determinar um tratamento apropriado para a tromboembolia pulmonar, as considerações mais importantes são a estabilidade hemodinâmica do doente e os achados ecocardiográficos. Neste estudo, a discinesia ventricular direita foi encontrada em 3 dos 75 doentes submetidos a ecocardiografia, um deles classificado na classe III do PESI e os outros 2 em classe IV, indicando que estas alterações ocorreram em classes PESI mais altas, o que sugere que o PESI pode vir a ser utilizado para determinar um plano de tratamento também para os doentes de alto risco. Este estudo concluiu ainda que o PESI é um preditor útil não só para a mortalidade nos primeiros 30 dias, como também para as taxas de mortalidade intra-hospitalar e total <sup>6</sup>.

Outro modelo prognóstico é o *Geneva Risk Score* (já discutido nos *scores* de probabilidade clínica), desenvolvido por Wicki *et al.*, que requer a avaliação de dados gasométricos e ecografia dos membros inferiores, conjuntamente com os dados clínicos para obter um resultado. Alguns autores defendem que é um método não acessível a todos os serviços de urgência e que apresenta custos elevados, necessitando de pessoal e equipamento especializados.

Quando o PESI foi comparado com o *Geneva Risk Score*, Jimenez e colaboradores observaram que o PESI quantificava o prognóstico dos doentes com TEP de forma mais eficaz que os critérios de Geneva <sup>13</sup>.

Embora a evidência sugira que alguns pacientes com TEP podem ser bons candidatos para um tratamento menos intensivo não monitorizado utilizando heparinas de baixo peso molecular, a terapia de TEP não monitorizada não é utilizada comumente pois não há nenhum método que permita a identificação precoce dos doentes com baixo risco para complicações a curto prazo que seja bem aceite. Permanece incerto se as classes de risco I e II no PESI são por si só suficientes para permitir alta precoce e tratamento no domicílio dos doentes de baixo risco <sup>10</sup>.

## 7. TRATAMENTO

Os objectivos principais do tratamento da TEP consistem na prevenção da extensão do trombo e da recorrência tromboembólica, na diminuição da mortalidade e morbilidade, e no alívio dos sintomas.

A estratégia de tratamento ideal para o tromboembolismo venoso deve incluir uma equipa multidisciplinar capaz de avaliar rapidamente os dados disponíveis e de fazer escolhas terapêuticas adequadas a cada caso, sendo para tal importante uma correcta estratificação do risco, pois esta avaliação vai permitir ao clínico determinar quais as terapêuticas de que o doente irá beneficiar mais.

As opções de tratamento da tromboembolia pulmonar actualmente incluem suporte hemodinâmico e respiratório, anticoagulação, trombólise, filtros venosos, embolectomia por catéter ou embolectomia cirúrgica.

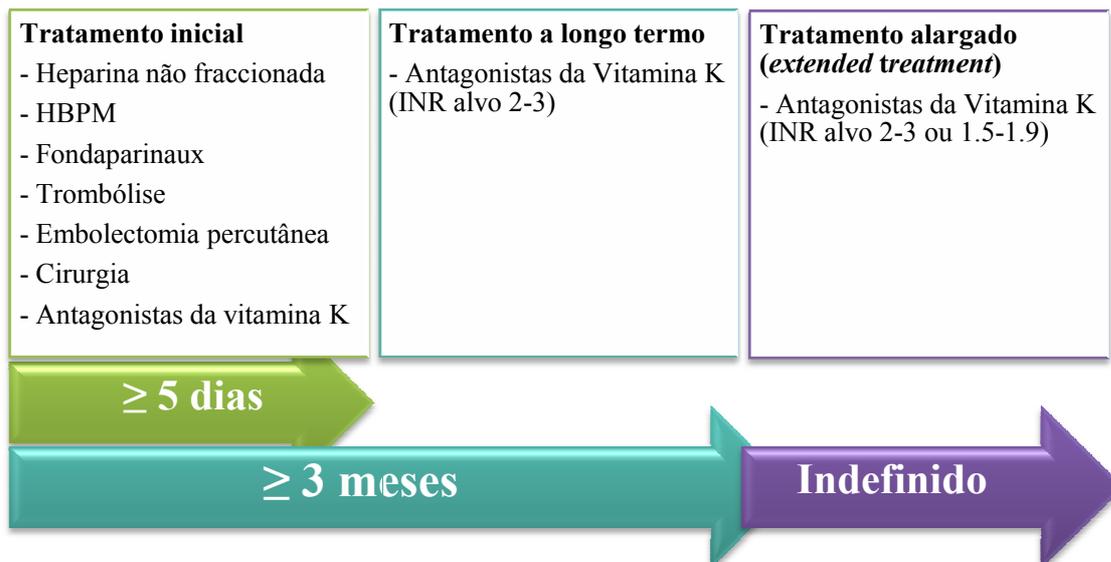


Tabela 10 - Tratamento da tromboembolia pulmonar aguda. Adaptado de Agnelli G, Becattini C.<sup>1</sup>

### **7.1. Suporte hemodinâmico e respiratório**

A principal causa de morte nos pacientes com tromboembolia pulmonar de alto risco é a disfunção ventricular direita. O aumento rápido da pressão arterial pulmonar na tromboembolia pulmonar pode resultar em disfunção cardíaca direita aguda com desvio do septo interventricular para a esquerda e diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo (originando baixas pressões sistémicas).

Estudos experimentais indicam que a expansão agressiva do volume pode agravar a disfunção ventricular direita por causar distensão mecânica e/ou mecanismos reflexos que deprimem a contractilidade. Porém, aparentemente uma expansão de fluidos de maneira modesta pode auxiliar a aumentar o débito cardíaco em doentes com TEP, débito cardíaco baixo e pressão arterial normal<sup>15</sup>.

### **7.2. Anticoagulação**

O tratamento anticoagulante possui um papel fundamental no tratamento dos doentes com tromboembolia pulmonar. Os objectivos de uma terapêutica anticoagulante inicial são a diminuição da mortalidade e de eventos recorrentes. Complicações da terapêutica anticoagulante como a hemorragia major são pouco frequentes (cerca de 3% durante o internamento). O tratamento anticoagulante deve ser instituído em todos os doentes com suspeita clínica de TEP aguda, sem aguardar pelo diagnóstico definitivo (as taxas de mortalidade em doentes não tratados são elevadas)<sup>10</sup>.

Uma anticoagulação rápida só pode ser obtida recorrendo a anticoagulantes parentéricos como a heparina intravenosa não fraccionada, heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea ou o fondaparinux subcutâneo. A heparina de baixo peso molecular e o

fondaparinux são mais utilizadas do que a heparina não fraccionada pela maior facilidade na sua utilização.

Mas a heparina não fraccionada é preferencial para a anticoagulação inicial de doentes com insuficiência renal grave com taxas de filtração glomerular inferiores a 30 mL por minuto (a heparina de baixo peso molecular e o fondaparinux são de excreção renal), pacientes com risco hemorrágico elevado, nos doentes de alto risco (hipotensos) e nos doentes com obesidade extrema, subnutridos e idosos. A heparina não fraccionada é um inibidor indirecto da trombina e a sua dosagem é de 80 U/kg (dose ajustada ao peso em Kg do doente) em bólus inicial, seguido de perfusão contínua a 18 UI/kg por hora. As dosagens subsequentes são ajustadas através da medição da aPTT (tempo de tromboplastina parcial activada) de maneira a manter níveis terapêuticos de heparina não fraccionada. A aPTT deve ser medida 4 a 6 horas após a administração do bólus, e subsequentemente 3 horas após cada ajuste de dosagem, ou uma vez por dia quando os níveis terapêuticos foram atingidos. Os efeitos adversos da heparina não fraccionada incluem hemorragia (reversível com administração de 1 mg de protamina por 100 U de heparina não fraccionada), trombocitopenia, necrose cutânea e osteoporose quando a administração é superior a 6 meses.

Com a excepção dos exemplos anteriores, a heparina de baixo peso molecular em doses ajustadas ao peso administradas por injeção subcutânea substitui largamente a heparina não fraccionada. Uma meta-análise efectuada a 12 estudos revelou que o tratamento com heparinas de baixo peso molecular apresentava eficácia e segurança semelhantes à heparina não fraccionada <sup>10</sup>.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) - enoxaparina, dalteparina, nadroparina e tinzaparina - são constituídas por fragmentos de heparina com peso molecular entre 2000-9000 daltons. As HBPM apresentam maior biodisponibilidade, maior

previsibilidade e duração do efeito anticoagulante, menor taxa de hemorragia, menor perda óssea, bem como maior facilidade de transição dos doentes para o ambulatório quando comparadas com a heparina não fraccionada. Nas HBPM o recurso à protamina na dose de 1 mg por 100 U de factor anti-Xa (1 mg de Enoxaparina = a 100U de factor anti-Xa) provoca apenas reversão parcial do efeito anticoagulante.

O uso de enoxaparina (HBPM) está aprovado para o tratamento da trombose venosa profunda com ou sem tromboembolia pulmonar na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas ou 1,5 mg/kg 1 id, enquanto a tinzaparina (HBPM) na dose de 175 U/ kg 1 id foi aprovada explicitamente para a terapêutica da tromboembolia pulmonar. A monitorização do níveis de anti-factor Xa devem ser determinados 4 horas após a injeção da manhã e o intervalo proposto é entre 0.6 a 1.0 UI/ml para a administração 2 id (12 em 12 horas) e 1.0 a 2.0 UI/ ml na 1 id. Depois desta monitorização inicial não são necessárias monitorizações de rotina dos níveis de anti-factor Xa nos pacientes medicados com HBPM.

O risco de trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) é uma complicação potencialmente fatal do tratamento com heparina (com uma taxa de mortalidade que varia entre 8% e 20%) que depende do tipo de heparina usada e do contexto clínico<sup>24</sup>. Apresenta uma incidência mais elevada nos doentes que foram submetidos a cirurgia ortopédica e nos que foram tratados com heparina não fraccionada, e menos elevada nos doentes que foram medicados com heparinas de baixo peso molecular quer no contexto profilático quer no terapêutico. Nos doentes medicados com fondaparinux o risco é insignificante. Na suspeita clínica de HIT, a heparina deve ser descontinuada e deve iniciar terapêutica parentérica com inibidores directos da trombina, particularmente o argatrobana ou lepirudina<sup>10</sup>.

O fondaparinux (pentassacarídeo sintético inibidor do factor Xa) é um análogo sintético da heparina que se liga com grande afinidade e de forma reversível à antitrombina e

está indicado na terapêutica da tromboembolia pulmonar e da trombose venosa profunda. A sua eficácia é semelhante à da heparina no tratamento da TEP e é uma opção viável em caso de trombocitopenia induzida pela heparina, uma vez que não estabelece ligação com as plaquetas<sup>29</sup>. Após a injeção subcutânea apresenta uma biodisponibilidade de 100% e atinge a sua concentração plasmática máxima 1.7 horas após a administração. A sua excreção faz-se por via renal e tem uma semi-vida de 17 horas (dose única diária). A dose terapêutica de fondaparinux varia consoante o peso do doente - 5 mg (doentes com menos de 50 kg), 7,5 mg (doentes com peso corporal entre 50-100 kg) e 10 mg (doentes com peso corporal superior a 100 kg)<sup>1</sup>- e é administrada uma vez por dia por via subcutânea. Actualmente não está disponível um antídoto que consiga reverter o efeito do fondaparinux (não é inactivado pela protamina).

A tabela seguinte (Tabela 11) resume as dosagens, os intervalos, principais contra-indicações e cuidados a ter na anticoagulação de doentes com TEP.

Anticoagulação inicial nos doentes com tromboembolia pulmonar

	Dosagem	Intervalo	Notas
<b>Heparina não fraccionada (intravenosa)</b>	<b>80 UI/Kg - bólus intravenoso, seguido por infusão a 18U/Kg/hora.</b>	<b>Infusão contínua</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ajustar a taxa de infusão para manter a aPTT entre 1.5-2.5 vezes o controlo, correspondendo a níveis terapêuticos de heparina (0.3 a 0.7 UI por ml por inibição do factor Xa).</li> <li>2) Monitorizar a contagem de plaquetas de base e dia sim, dia não a partir do 4º até 14º dia ou até a heparina ser interrompida. Investigar HIT se a contagem de plaquetas descer <math>\geq 50\%</math> e/ou se ocorrer evento trombótico.</li> </ol>
<b>Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) (injecção subcutânea)</b>			<ol style="list-style-type: none"> <li>1) As HBPM não estão recomendadas em doentes com hipotensão ou choque (ainda não foram testadas nestes doentes).</li> <li>2) A monitorização dos níveis do anti-factor Xa pode ser útil nos pacientes com risco aumentado de hemorragia, particularmente nos com diminuição severa ou moderada da função renal. A necessidade de monitorização destes níveis durante a gravidez é controversa.</li> </ol>
<b>Enoxaparina</b>	<b>1,0 mg/kg ou 1.5 mg/kg</b>	<b>Cada 12 h. 1 id</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3) Monitorizar a contagem de plaquetas de base e a cada 2 a 4 dias do 4º até 14º dia ou até a heparina ser interrompida.</li> <li>4) Se a <i>clearance</i> de creatinina <math>&lt;30</math> mL/min, reduzir a dose de Enoxaparina para 1 mg/kg 1 id e considerar a utilização de heparina não fraccionada como alternativa.</li> </ol>
<b>Tinzaparina</b>	<b>175 U/kg</b>	<b>1 id</b>	
<b>Fondaparinux</b>	<b>5 mg (peso corporal &lt; 50kg) 7.5 mg ( peso 50-100 kg) 10 mg (peso&gt; 100 kg)</b>	<b>1 id</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Contra-indicado se <i>clearance</i> de creatinina <math>&lt;20</math> ml/ min.</li> <li>2) Não é necessário monitorização de rotina da contagem plaquetar.</li> </ol>

Legenda:

aPTT: tempo parcial de tromboplastina activada

HIT: trombocitopenia induzida por heparina

**Tabela 11- Anticoagulação inicial na TEP. Adaptado de Chalikias *et al.*<sup>10</sup>.**

A anticoagulação com heparina não fraccionada ou com heparinas de baixo peso molecular deve ser mantida durante pelo menos 5 dias. Os anticoagulantes orais (Antagonistas da Vitamina K – ex. varfarina) devem ser iniciados o mais precocemente possível em todos os doentes que se encontrem hemodinamicamente estáveis, preferencialmente no mesmo dia que a heparina. A anticoagulação parenteral pode ser interrompida logo que o INR (*International Normalised Ratio*) esteja em valores terapêuticos (entre 2-3) em 2 dias consecutivos<sup>24</sup>.

Os antagonistas da vitamina K são o fármaco de escolha para o tratamento a longo prazo dos doentes em ambulatório, por causa da conveniência visto a sua administração ser oral. Os antagonistas da vitamina K bloqueiam a síntese de quatro factores de coagulação plasmática (II,VII,IX,X) e das proteínas C e S. Como estes factores têm tempos de semi-vida longos, uma anticoagulação completa só pode ser atingida ao fim de vários dias de tratamento (5-7 dias).

### **Novos anticoagulantes**

As novas terapêuticas anticoagulantes são mais selectivas e actuam em passos específicos da cascata da coagulação. Os fármacos que estão mais avançados nos seus estudos clínicos incluem agentes que actuam a nível do factor Xa e IIa (trombina) e são classificados em inibidores indirectos da Xa, inibidores directos da Xa e inibidores directos da trombina. O factor Xa é um objectivo atractivo por estar posicionado no início da cascata da coagulação e a trombina também por ter um papel central na conversão de fibrinogénio em fibrina, na activação de outros factores de coagulação (V,VII,XI,XIII) e das plaquetas.

Os inibidores indirectos da Xa inibem selectivamente o factor Xa através da sua ligação e activação da antitrombina e incluem o fondaparinux e o idraparinux. O fondaparinux já foi aprovado no tratamento inicial do TVP e da TEP e já foi discutido anteriormente.

Os inibidores directos da Xa inibem reversivelmente o factor Xa directamente sem se ligarem à antitrombina. Dois inibidores directos orais estão actualmente em estudos de fase III o apixaban e o rivaroxaban. O apixaban mostrou eficácia e segurança igual à terapêutica *standard* actual da TVP. O rivaroxaban em 2 tomas ou uma toma diária mostrou ser tão eficiente como a HBPM seguida de Antagonistas de vitamina K na redução da incidência de episódios sintomáticos recorrentes de TV após TVP nos estudos de fase II. Para ambas as moléculas não foram levantadas preocupações em relação à sua segurança no que concerne a episódios hemorrágicos e hepatotoxicidade<sup>32</sup>. Estes fármacos são promissores por possuírem duas vantagens importantes em relação à terapêutica anticoagulante actual: não há necessidade de monitorização frequente do efeito anticoagulante e podem ser administradas de forma oral desde o início do tratamento<sup>32</sup>.

Os inibidores directos da trombina actuam inibindo directa e eficazmente a trombina, e incluem fármacos como dabigatran, ximelagatran, hirudin e argatroban. As principais vantagens desta classe são a sua administração oral e os seus efeitos anticoagulantes previsíveis, não necessitando de monitorização. A sua principal desvantagem é a ausência de antídoto<sup>32</sup>.

### **7.3. Trombólise**

O êmbolo pulmonar dissolve-se por processos trombolíticos naturais, o que faz com que na grande maioria dos doentes diagnosticados com tromboembolia pulmonar a terapêutica trombólítica seja desnecessária, pois cerca de 81% destes apresenta completa resolução no angioTC após 28 dias, sendo que, os êmbolos resolvem mais rapidamente a nível das artérias pulmonares lobares do que nos ramos subsegmentares<sup>3</sup>.

Os trombolíticos ou fibrinolíticos activam o plasminogénio e dissolvem a rede de fibrina, e conseqüentemente os trombos, e incluem a uroquinase, a estreptoquinase e a rtPA (alteplase, reteplase e tenecteplase). Há várias décadas que a terapêutica trombólítica é utilizada como terapêutica de primeira linha nos doentes com tromboembolia pulmonar de alto risco.

Estudos randomizados demonstraram consistentemente que a terapêutica trombólítica resolve rapidamente obstruções tromboembólicas com efeitos benéficos nos parâmetros hemodinâmicos e é observado maior benefício quando é realizada nas primeiras 48 h após o início da sintomatologia mas pode ainda ser útil em doentes com sintomas há 6-14 dias<sup>10</sup>. Embora os benefícios da trombólise sejam rápidos, estes quando comparados com a heparina estão aparentemente presentes só nos primeiros dias. Uma semana após o tratamento, as melhorias hemodinâmicas e a reversão da disfunção ventricular direita eram semelhantes entre os doentes tratados com trombólise e os doentes tratados com heparina<sup>10,15</sup>.

Os agentes e regimes aprovados no tratamento da tromboembolia pulmonar estão descritos na tabela 12. A heparina não deve ser infundida concomitantemente com a estreptoquinase ou com a uroquinase, mas pode ser administrada ao mesmo tempo que a alteplase (rtPA). Uma infusão rápida (15 minutos) de alteplase na dose de 0,6 mg/kg (dose máxima 50 mg) pode ser utilizada em situações de emergência (ex. ressuscitação

cardiopulmonar)<sup>10</sup>. Têm sido obtidos resultados hemodinâmicos satisfatórios com bólus duplo e 2 injeções (10 U) 30 minutos depois de reteplase. Estudos multicêntricos comprovam ainda a eficácia e segurança do tenecteplase<sup>9,10,15</sup>. Contudo nem o reteplase nem o Tenecteplase estão oficialmente aprovados no tratamento da tromboembolia pulmonar.

---

**Agentes trombolíticos aprovados no tratamento da tromboembolia pulmonar**

Agente	Regime
<b>Estreptoquinase</b>	250,000 U como dose de carga inicial durante 30 minutos, seguida de 100,000 U por hora ao longo de 12-24 horas Regime acelerado: 1.5 milhões de U ao longo de 2 horas
<b>Uroquinase</b>	4400 U/kg de peso corporal como dose de carga durante 10 minutos, seguida de 4400 U/Kg/ hora ao longo de 12-24 horas Regime acelerado: 3 milhões de U ao longo de 2 horas
<b>rtPA (ativador recombinado do plasminogénio tecidual)</b>	100 mg em 2 horas Regime acelerado: 0,6 mg/kg ao longo de 15 minutos.

---

Tabela 12 - Agentes trombolíticos e regimes Fonte: ESC<sup>15</sup>.

Mas os trombolíticos atingem tanto os trombos hemostáticos com os que funcionam como êmbolos, o que faz com que a terapêutica trombolítica aumente significativamente o risco de hemorragia, especialmente nos doentes com condições predisponentes ou comorbilidades. Alguns estudos indicam que existe cerca de 13% de risco de hemorragia maior e 1.8% de risco de hemorragia intracraniana fatal, e destes estudos, os mais recentes apontam para uma diminuição da taxa de hemorragias potencialmente fatais. Aparentemente, o risco de

hemorragia relacionada com a trombólise é menor nos doentes submetidos a exames imagiológicos não invasivos para a confirmação do diagnóstico de TEP<sup>10,15</sup>.

É importante que antes da administração da terapêutica trombolítica se verifique se existem contra-indicações à sua utilização. Quando se avalia a relação risco de hemorragia e o benefício desta terapêutica nos doentes com tromboembolia pulmonar é fulcral, equacionar a história natural e o prognóstico. Assim, contra-indicações absolutas à trombólise podem tornar-se relativas nos doentes com TEP de alto risco<sup>15</sup>. A tabela 13 resume as contra-indicações absolutas e as relativas à terapêutica trombolítica.

---

### **Contra-indicações para terapêutica fibrinolítica**

#### **Contra-indicações absolutas**

- ✓ AVC hemorrágico ou AVC de origem desconhecida na altura
- ✓ AVC isquémico há 6 meses
- ✓ Neoplasias ou danos no sistema nervoso central
- ✓ Trauma/cirurgia/ traumatismo craniano recentes (nas 3 semanas anteriores)
- ✓ Hemorragias gastrointestinais no último mês
- ✓ Hemorragia conhecida

#### **Contra-indicações relativas**

- Acidente isquémico transitório nos últimos 6 meses
- Terapia anticoagulante oral
- Gravidez ou 1<sup>a</sup> semana pós-parto
- Punções não compressíveis
- Hipertensão refractária (pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg)
- Doença hepática avançada
- Endocardite infecciosa
- Úlcera pépticas activas

---

Tabela 13- Contra-indicações para terapêutica fibrinolítica. Adaptado de<sup>15</sup>

Em casos seleccionados de doentes com TEP risco intermédio, o uso de trombólise pode ser equacionado. Num estudo realizado por Berghaus *et al.*<sup>17</sup> em 2010, concluiu-se que a trombólise pode resultar numa diminuição do tempo total médio do internamento em doentes com TEP de risco intermédio.

Resumindo, a terapêutica trombolítica é uma terapêutica de primeira linha no tratamento de pacientes com tromboembolia pulmonar de alto risco que, se apresentem em choque cardiogénico e/ou hipotensão sistólica persistente, e apresenta poucas contra-indicações absolutas. O uso de trombólise em pacientes com TEP de baixo risco não é recomendado, mas pode ser considerado em casos seleccionados de doentes com TEP de risco intermédio e só após uma consideração cuidada do risco hemorrágico. A trombólise não deve ser realizada em doentes com tromboembolia pulmonar de baixo risco<sup>15</sup>.

#### **7.4. Embolectomia por Cateter**

A cateterização não está recomendada na maioria dos doentes com tromboembolia pulmonar. Só está indicada em doentes seleccionados que não podem realizar terapêutica fibrinolítica por risco de hemorragia ou nos doentes cujo estado crítico não permita aguardar que a terapêutica fibrinolítica actue. Nestes doentes, a terapêutica catéter guiada permite uma terapêutica avançada mas menos extrema que a embolectomia pulmonar cirúrgica<sup>10,15,26</sup>. A embolectomia por catéter parece ser indicada para doentes idosos que estejam demasiado instáveis para cirurgia ou em doente com patologia pulmonar grave subjacente que torne o bypass cardiopulmonar bem-sucedido pouco provável.

Existem actualmente múltiplas técnicas de cateterismo de intervenção para a remoção de trombos pulmonares ou para a diminuição do seu tamanho: tromboectomia de aspiração,

fragmentação e trombectomia reolítica. Alguns doentes que apresentam contra-indicações para doses sistémicas totais de TPA podem tolerar, através de uma intervenção catéter guiada, pequenas doses da terapêutica trombolítica<sup>22</sup>.

### **7.5. Embolectomia pulmonar cirúrgica**

A primeira embolectomia pulmonar bem-sucedida foi realizada pelo Dr. Kirschner em 1924, e desde então várias tentativas têm sido feitas, mas, poucas são bem-sucedidas. A embolectomia cirúrgica consiste na remoção cirúrgica da TEP e está geralmente reservada para doentes em circunstâncias específicas devido à sua elevada taxa de mortalidade (até 30% em alguns estudos) e, em parte devido à gravidade da TEP e à instabilidade hemodinâmica pré-operatória.

Actualmente, a embolectomia pulmonar cirúrgica com *bypass* cardiopulmonar é um tratamento eficaz nos doentes que se apresentam com TEP de alto risco com hipotensão arterial e contra-indicações para anticoagulação e tratamento trombolítico<sup>22,31</sup>.

### **7.6. Filtros venosos (filtros da veia cava inferior)**

Trousseau sugeriu pela primeira vez em 1868 a interrupção da veia cava inferior como método de prevenção de TEP. Os filtros venosos tornaram-se disponíveis nos anos 60 e o seu desenvolvimento percutaneamente foi tornado possível há cerca de 30 anos. Os filtros venosos são habitualmente colocados na porção infra-renal da veia cava inferior (VCI).

As principais indicações para colocação de um filtro venoso na veia cava inferior são: hemorragia maciça que contra-indica anticoagulação, prevenção de TEP em doente com TVP

que possuem contra-indicação absoluta para anticoagulação e tromboembolia pulmonar recorrente apesar de anticoagulação<sup>15,29</sup>. Se o risco de hemorragia diminuir ou for resolvido, deve ser removido o filtro venoso e administrada terapêutica anticoagulante.

A colocação de filtros na VCI permanentes apresenta complicações frequentes, embora não fatais. As complicações precoces que incluem trombose do local de inserção ocorrem em cerca de 10% dos doentes. As complicações tardias são muito mais frequentes e incluem trombose venosa profunda em cerca de 20% dos casos e síndrome pós-trombótico em 40% dos doentes<sup>3,20</sup>.

## **8. TRATAMENTO ADAPTADO AO RISCO**

### **8.1. Tromboembolia pulmonar de alto risco (*high-risk pulmonary embolism*)**

Como já foi referido, os doentes com suspeita de tromboembolia pulmonar que apresentem choque ou hipotensão tem uma taxa de mortalidade intra-hospitalar elevada (principalmente nas primeiras horas após a admissão).

A heparina intravenosa não fraccionada deve ser utilizada inicialmente nestes doentes (as heparinas de baixo peso molecular e o fondaparinux ainda não foram testados em situações de choque e hipotensão).

Estudos randomizados apontam para uma redução significada da taxa de mortalidade e de recorrência de TEP após a trombólise. Assim, a trombólise deve ser administrada em doentes com TEP de alto risco a menos que haja contra-indicações absolutas para o seu uso. No esquema seguinte (ilustração 5) está exemplificado o algoritmo a realizar na suspeita de tromboembolia pulmonar de alto risco.

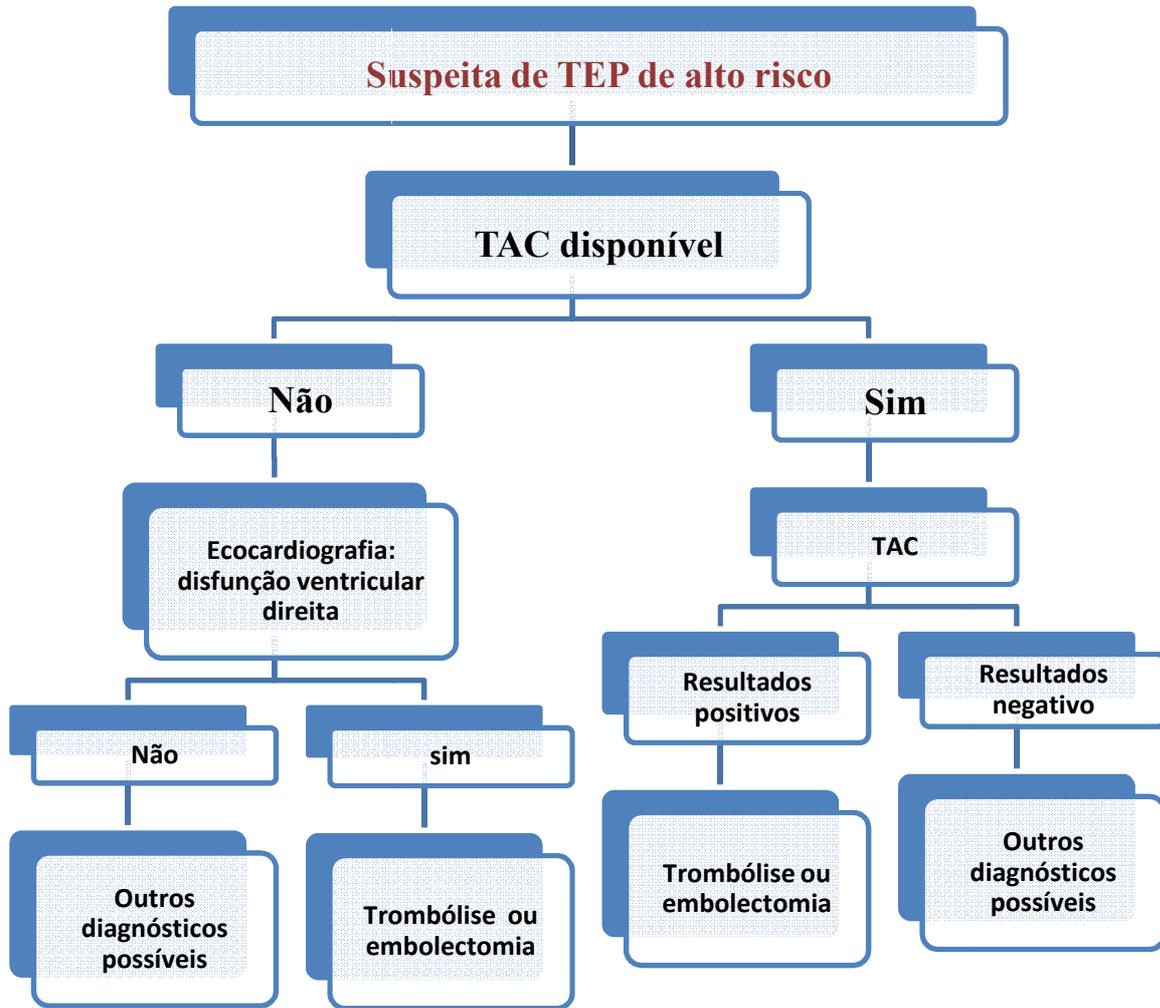


Ilustração 5- Algoritmo na suspeita de TEP de alto risco. Adaptado de Chalikias *et al.* <sup>10</sup>

## 8.2. Tromboembolia pulmonar de não alto risco (*non-high risk pulmonary embolism*)

Nos doentes com suspeita de tromboembolia pulmonar de não alto risco devem ser avaliados consoante a probabilidade clínica (*score* de Wells e de Geneva) e, como já foi mencionado, podem ser divididos em TEP provável e TEP não provável e, consoante os resultados, são feitos exames complementares de diagnóstico diferentes.

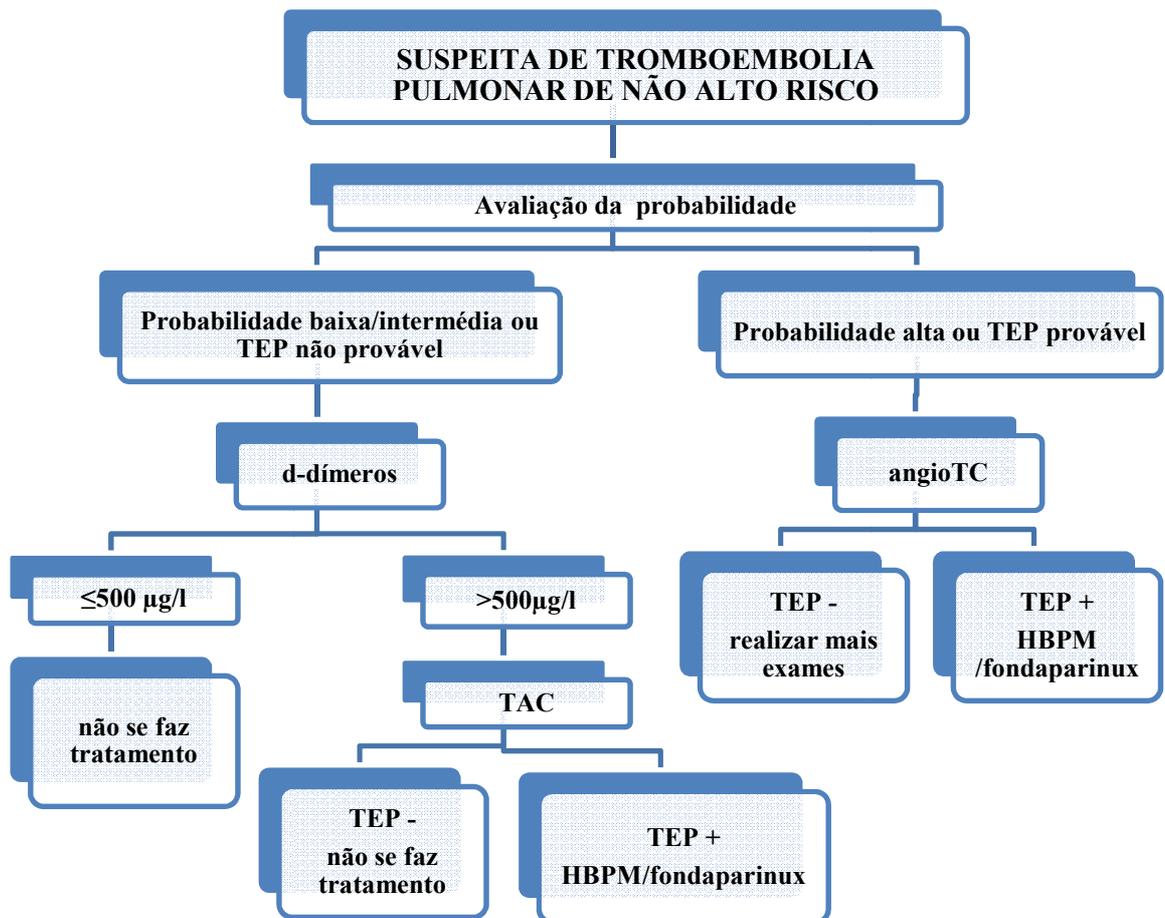


Ilustração 6 - Algoritmo na suspeita de TEP de não alto risco <sup>10</sup>.

Na decisão de tratamento em ambulatório ou hospitalar para os doentes com TEP de baixo risco, as características pessoais do doente são importantes, assim a decisão clínica deve ser feita caso a caso. Os factores psicossociais devem ser avaliados pois podem ser contra-indicação para tratamento no domicílio; por exemplo, pacientes utilizadores de drogas endovenosas, alcoólicos ou portadores de patologia psiquiátrica grave podem necessitar de hospitalização de maneira a assegurar a adesão ao tratamento independentemente da gravidade da sua situação.

A ilustração 7 resume quais os tratamentos aconselhados consoante a estratificação de risco.

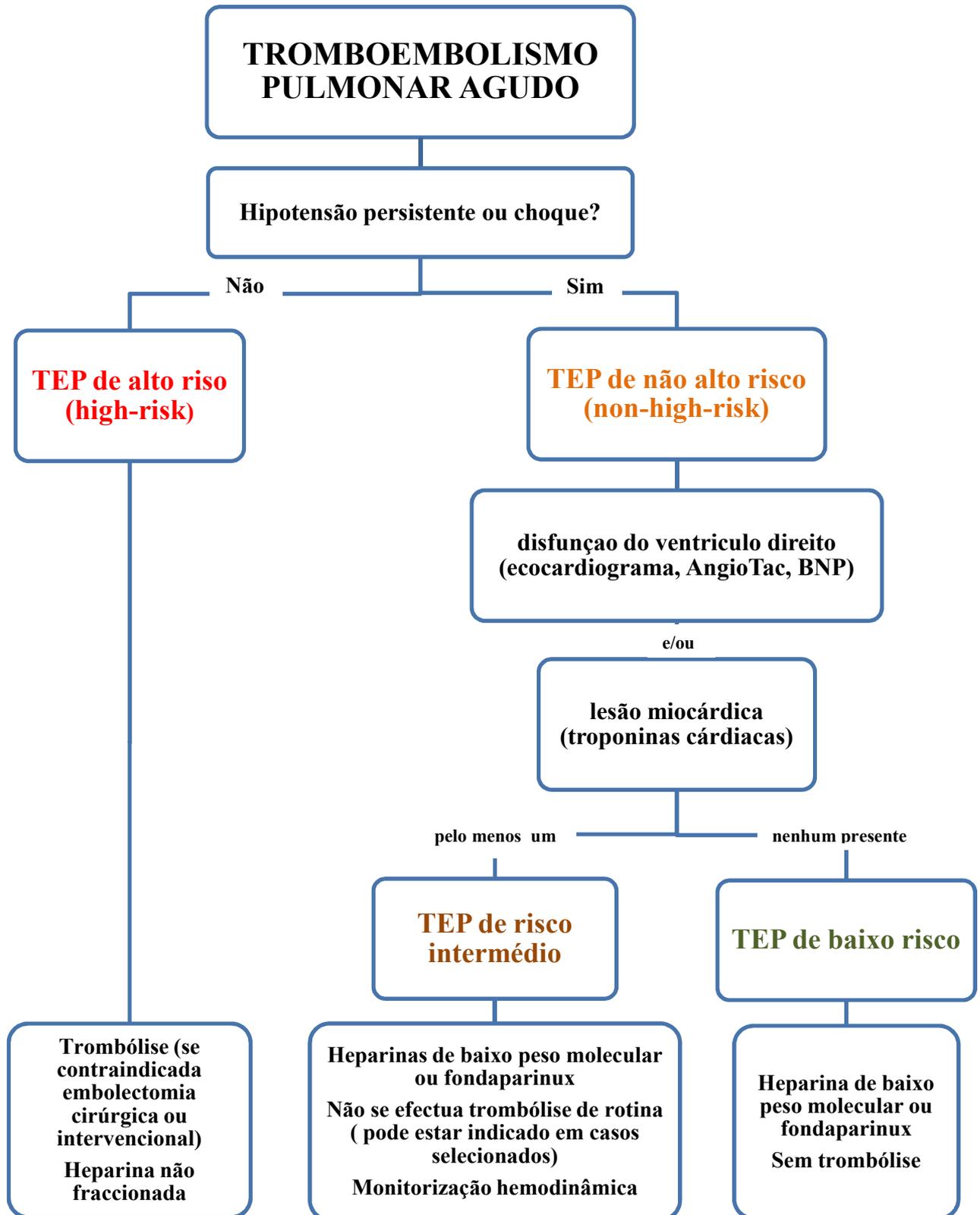


Ilustração 7 - Tratamento adaptado ao risco. Adaptado de Lankeit M, Konstantinides S.<sup>3</sup>

## 9. TRATAMENTO EM AMBULATÓRIO DE DOENTES APÓS TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

### Profilaxia secundária

A tromboembolia pulmonar (particularmente a TEP idiopática) é considerado uma patologia vitalícia pois estes doentes estão em risco de desenvolver tromboembolias venosas recorrentes e, principalmente, de desenvolverem um novo episódio de tromboembolia pulmonar, sendo que sem anticoagulação até cerca de 50% dos doentes com TEP ou TVP sintomática vão ter um episódio recorrente nos primeiros três meses<sup>10</sup>. Assim, a utilização de anticoagulantes a longo termo nos doentes com tromboembolia pulmonar tem como objectivo a prevenção de tromboembolias venosas recorrentes fatais ou não fatais. O risco de TEP recorrente é inferior a 1% nos doentes anticoagulados, mas nos doentes que descontinuaram a terapêutica o risco é de 2 a 10% por ano<sup>28</sup>.

À maioria dos doentes diagnosticados com tromboembolia pulmonar serão administradas heparinas (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fraccionada) ou fondaparinux durante a sua hospitalização e provavelmente na alta estarão a mudar ou já terão mudado para a varfarina. As *guidelines* do *American College of Chest Physicians* recomendam a varfarina para a terapêutica de anticoagulação a longo prazo para a maioria dos doentes, e a continuação da heparina ou fondaparinux durante  $\geq 5$  dias e até que o INR seja  $\geq$  a 2.

O INR recomendado é 2,5 (entre 2 -3), sendo que valores inferiores a 1.9 resultam num maior número de recorrências de episódios trombóticos sem reduzir o risco de hemorragia. Inicialmente a monitorização do INR deverá ser feita a cada um a dois dias até o doente estabilizar os seus valores podendo então a monitorização passar para mensal. Nos idosos a inicial de varfarina deve ser reduzida.

As doses de manutenção da varfarina apresentam um grande grau de variação, são afectadas por vários factores como a ingestão de vitamina K ou a função hepática e interagem com um grande número de medicamentos. Na tabela seguinte (tabela 12) temos alguns exemplos de substâncias que provocam interacções com a varfarina.

### Exemplos de algumas das principais interacções da Varfarina

Aumentam o efeito anticoagulante	Diminuem o efeito anticoagulante
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporinas</li> <li>• Ciprofloxacina</li> <li>• Fluconazol</li> <li>• Macrólidos</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Acetaminofeno ou Paracetamol</li> <li>• Alopurinol</li> <li>• Amiodarona</li> <li>• Esteróides anabolizantes</li> <li>• Cimetidina</li> <li>• Clopidrogel</li> <li>• Diclofenac</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRI)</li> <li>• Omeprazol</li> <li>• Propanolol</li> <li>• Suplementos alimentares e ervas (óleo de peixe, mango)</li> <li>• Tamoxifeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Bosentan</li> <li>• Dicloxacilina</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Mesalazina</li> <li>• Glutetimida</li> <li>• Mercaptopurina</li> <li>• Nafcilina</li> <li>• Fenobarbital e barbitúricos</li> <li>• Ribavirina</li> <li>• Trazodona</li> <li>• Suplementos e ervas: Abacate, ginseng, leite de soja.</li> </ul>

Tabela 12 - Exemplos de interacções com Varfarina. Adaptado de Ansell *et al* e Holbrook *et al*.

É importante partir do princípio, na introdução de nova medicação num doente anticoagulado com varfarina, que virtualmente todos os medicamentos podem potencialmente afectar o efeito e a dose deste fármaco, sendo prudente uma monitorização do INR mais apertada após a introdução de novos medicamentos.

A varfarina não é o tratamento de escolha para todos os doentes pós-TEP. Nos doentes com tromboembolia pulmonar e neoplasias activas (especialmente os adenocarcinomas produtores de mucina) a terapêutica recomendada são as heparinas de baixo peso molecular (segundo Kearon *et al.*, 2008)<sup>27</sup>. Estudos apontam para uma menor taxa de recorrência de TEP em doentes com neoplasia activa nos medicados com heparinas de baixo peso molecular (Lee *et al.*, 2003).

Resumindo, na grande maioria dos doentes, a anticoagulação é feita com antagonistas da vitamina K (varfarina), com INR alvo de 2.5 (2-3). Nos doentes com neoplasia, as heparinas de baixo peso molecular subcutâneas são uma alternativa segura e eficiente. É também importante um tratamento direccionado aos factores de risco relacionados com o doente como a obesidade e a imobilização.

### **Duração da terapêutica**

Segundo as *guidelines* da *American College of Chest Physicians* (ACCP), a duração do tratamento recomendada para a maioria dos doentes após uma primeira tromboembolia pulmonar é de, no mínimo, 3 meses<sup>10,32</sup>; no entanto, outros autores defendem que seja de 3 a 6 meses<sup>29</sup>. Mas cada doente deve ser avaliado individualmente para ser determinada a necessidade de terapêutica anticoagulante mais longa ou por tempo indeterminado. Assim, a

decisão de anticoagular após os 3 meses deve ponderar o risco de hemorragia, a *compliance* do doente e a preferência deste <sup>10,11</sup>.

Os doentes com factores de risco identificados que foram resolvidos (ex.: imobilização pós-operatória) podem parar a anticoagulação aos 3 meses, pois nestes casos o tratamento adicional não traz benefícios.

Nos pacientes com tromboembolia pulmonar na ausência de factores de risco ou predisponentes identificáveis, beneficiam de um tratamento anticoagulante mais longo pois têm aparentemente maior risco de recorrência.

As *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam que nos doentes com neoplasia activa a terapêutica anticoagulante após tromboembolia pulmonar dure 6 meses, mas os doentes com metástases ou a realizar quimioterapia devem realizar tratamento por tempo indeterminado para a prevenção de tromboembolismo venoso secundário <sup>11</sup>.

Doentes com deficiência da antitrombina III ou síndromes anti-fosfolipídicos adquiridas apresentam um risco acrescido e muitos clínicos defendem que devem ser anticoagulados indefinidamente. De igual forma, todos os doentes que tenham sofrido um segundo episódio de tromboembolismo com ou sem tromboembolismo pulmonar devem realizar terapêutica anticoagulante prolongada ou por tempo indefinido <sup>10</sup>.

Alguns doentes vão apresentar um elevado risco hemorrágico aquando do diagnóstico de tromboembolia pulmonar (ex. politraumatizados) e poderá ter sido colocado um filtro na veia cava inferior como parte do seu tratamento intra-hospitalar. Estes doentes devem ser anticoagulados logo que seja seguro e viável. Subsequentemente os filtros venosos aumentam o risco de tromboembolismo venoso e, como tal, os doentes necessitam de tratamento

anticoagulante por tempo indefinido. Actualmente, já estão disponíveis em alguns hospitais filtros da veia cava inferior temporários e recuperáveis, permitindo que sejam retirados quando os riscos hemorrágicos temporários estejam resolvidos.

### **Profilaxia - Casos especiais**

Nos doentes com tromboembolia pulmonar ou tromboembolismo venoso em idade jovem (inferior a 50 anos), recorrente ( $\geq 2$  episódios sem que se tenha identificado o factor precipitante), ocorrência de trombos em locais pouco comuns ou com história familiar tem interesse o estudo de estados de hipercoagulabilidade adquiridos ou hereditários; o mesmo não acontece nos doentes com um primeiro episódio de tromboembolismo e nos quais sejam identificados outros factores de risco. Não obstante, não é claro que o diagnóstico de uma condição genética pró-trombótica melhore o prognóstico ou os resultados clínicos. Um doente jovem com episódios de TEP recorrentes irá provavelmente beneficiar de anticoagulação a longo prazo quer se identifique uma mutação específica, quer não <sup>11</sup>.

### ***Follow-up***

O papel do seguimento imagiológico dos doentes após tromboembolia pulmonar ainda não está bem definido, mas a vigilância não está recomendada.

## 10. RECOMENDAÇÕES PROFILÁCTICAS GERAIS

As recomendações da *ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines* (8<sup>th</sup> Ed.) para profilaxia quer dos doentes cirúrgicos quer dos doentes não cirúrgicos sugerem a administração de doses baixas de heparina não fraccionada, HBPM ou fondaparinux para doentes com risco moderado ou alto de tromboembolismo venoso. Métodos de profilaxia mecânica (utilização de meias de contenção elástica e/ou compressão pneumática intermitente) estão recomendados nos doentes com risco hemorrágico elevado (contra-indicados para anticoagulação) ou como complemento da terapêutica anticoagulante.

As doses de profilaxia com heparina não fraccionada são de 5000 U a cada 12 horas na dose baixa e de 12.500 U cada 12 horas na dose moderada. Na profilaxia com heparina não fraccionada está recomendada a monitorização da contagem de plaquetas que deve ser realizada a cada 2-3 dias do 4 ao 14º dia, mas nos doentes pós-cirúrgicos recomenda-se uma vigilância mais frequente<sup>3</sup>.

A dose profiláctica de heparinas de baixo peso molecular depende do fármaco seleccionada e deve ser utilizada nas doses recomendadas pelo fabricante. Quando administradas nas doses profilácticas, tem sido demonstrado que as heparinas de baixo peso molecular não aumentam o risco de hemorragia, mesmo nos doentes com disfunção renal<sup>27</sup>.

A dose de fondaparinux profiláctica é de 2,5 mg/dia e está contra-indicado em doentes com insuficiência renal crónica.

## **VII. CONCLUSÃO**

Se existe suspeita de tromboembolia pulmonar aguda, deve ser realizada uma estratificação do risco precoce para podermos instituir a terapêutica adequada ao doente, pois estudos indicam que o diagnóstico e a terapêutica precoce diminuem as taxas de morbidade e mortalidade.

A terapêutica actual do tromboembolismo venoso passa pela utilização de heparina não fraccionada, heparinas de baixo peso molecular e fondaparinux iniciados concomitante ou sequencialmente com antagonistas orais da vitamina K, sendo que a monitorização e a manutenção de uma terapêutica anticoagulante adequada são essenciais. A terapêutica oral com antagonistas da vitamina K deve ser mantida durante pelo menos 3 meses.

As perspectivas futuras orientam-nos para uma maior eficácia não só diagnóstica, pela emergência de novos métodos mais fiáveis e exequíveis, mas também profiláctica dado o conhecimento dos vários factores de risco implicados. De igual forma, o advento de novos fármacos com maiores eficácia e segurança irá permitir um melhor controlo da doença tromboembólica e uma minoração da morbimortalidade a ela classicamente associada.

## REFERÊNCIAS

1. Agnelli G, Becattini C. (2010). Acute Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010 Jul 15; 363(3): 266-74.
2. Schellhaab A, Walther A, Konstantinides S, Böttlinger B. (2010). The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010; 107 (34-35): 589-595.
3. Stein P, Matta F. (2010). Acute pulmonary embolism. *Current problems in cardiology* 2010; 35: 314-376.
4. Aujesky D, Mazzolai L, Hugli O, Perrier A. (2009). Outpatient treatment of pulmonary embolism. *Swiss med weekly* 2009; 139 (47-48):685-690.
5. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K. (2009). Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism index. *The journal of Emergency Medicine*, vol 40, No 1, pp. 95-102.
6. Choi W, Kwon S, Ywa Y, Kim J, Choi Y, Chang J, Jung H, Doh J, Namgung J, Lee S, Lee W. (2009). The pulmonary Embolism Severity Index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Inter Med* 2009; 24:123-127.
7. Bounameux H. (2010). Contemporary management of pulmonary embolism: the answers to ten questions. *Journal of internal medicine* 268; 218-231.
8. Samoukovic G, Malas T, deVarennes B. (2010). The role of pulmonary embolectomy in treatment of acute pulmonary embolism: a review from 1968 to 2008. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 11 (2010) 265-270.
9. Lankeit M, Konstantinides S. (2010). Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 31 (2010) 759-769.

10. Chalikias G, Tziakas D, Stakos D, Konstantinides S. (2010). Management of acute pulmonary embolism: a contemporary, risk-tailored approach. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51:437-450.
11. Spurzem J, Geraci S. (2010). Outpatient management of patients following pulmonary Embolism. *The American Journal of Medicine* 123; nr 11 Nov 2010.
12. Popovič P, Bunc P. (2010). Massive Pulmonary Embolism: percutaneous Emergency Treatment Using an aspirex thrombectomy Catheter. *Cardiovascular Intervent Radiol* (2010) 33: 1052-1055.
13. Jiménez D, Aujesky D, Yusen R. (2010). Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *British Journal of Haematology*, 151, 415-424.
14. Moores L, Aujesky D, Jiménez D, Díaz G, Gómez V, Martí' D, Briongos S, Yusen R. (2010). Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 8:517–22.
15. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszcuk P, Bengel F, Brady A, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, et al. (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Society. *European Heart Journal* 29, 2276-2315.
16. Torbicki A. (2010). Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(7):832-49.
17. Berghaus T M, Thilo C, Bluethgen A, von Scheidt W, Schwaiblmair M. (2010) Effectiveness of Thrombolysis in patients with intermediate-risk pulmonary embolism: influence on length of hospital stay. *Adv Ther* (2010) 27(9): 648-654.

18. Deitelzweig Z, Lin J, Kreilick C, Hussein M, Battleman D. (2010). Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Adv Ther* (2010) 27(9):623-633.
19. Lankeit M, Konstantinides S. (2010) Thrombolysis for pulmonary embolism: past, present and future. *Thromb. Haemost* 2010: 103:877-883.
20. Squizzato A, Galli M, Dentali F, Ageno W (2009). Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33:1148-1155.
21. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen Y, (2010) Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *CHEST* 2010; 137(2):254-262.
22. Goldhaber S (2009). Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7:322-327.
23. Lin P, Chen H, Bechara C, Koungias P (2010). Endovascular interventions for acute pulmonary embolism. *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy* 22(3): 171-182.
24. Konstantinides S. (2008). Clinical practice. Acute Pulmonary embolism. *N England J Med*. 2008; 359:2804-2813.
25. Kuo W, Gould M, Louie J, Rosenberg J, Sze D, Hofmann L (2009). Catheter-directed therapy for treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1431-1440.

26. Tapson V. (2010). Interventional therapies for venous thromboembolism: vena cava interruption, surgical embolectomy, and catheter-directed interventions. *Clin Chest Med* 31 (2010) 771-781.
27. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians. (2008). Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed.) Chest 2008; 133: 454s-545.
28. Agnelli G, Prandoni P, Bacettini C, et al. (2003). Extended oral anticoagulation therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139:19-25.
29. Man M, Bugalho A. (2009). Atualização em doença pulmonar tromboembólica. *Rev Port Pneumol* 2009; XV (3):483-505.
30. Wells et al. (2000). Derivation of a simple clinical model to categorize probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with SimpliRED D-dímer. *Thromb. Haemost* 2000; 83:416-420.
31. Hunt J, Bull T. (2011). Clinical review of pulmonary embolism: diagnosis, prognosis and treatment. *Med Clin N Am* 95 (2011) 1203-1222.
32. Blondon M, Bounameaux H, Righini M. (2009). Treatment strategies for acute pulmonary embolism. *Expert Opin. Pharmacother.* (2009) 10 (7): 1159-1171.
33. Ohigashi H et al. (2010). Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J* 2010; 51: 416-420.