



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

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

**GLORIANA MARIA DE LOURDES HAMDJAN**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR:  
ASSOCIAÇÃO ENTRE FACTORES DE RISCO E EVENTOS DE  
PIOR PROGNÓSTICO**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ GARCIA SEGORBE LUÍS**

**Setembro/2012**

## ÍNDICE

I. RESUMO.....	3
II. ABSTRACT.....	5
III. PALAVRAS-CHAVE.....	7
IV. INTRODUÇÃO.....	8
V. OBJECTIVOS.....	10
VI. DESENVOLVIMENTO.....	11
1. FISIOPATOLOGIA.....	11
2. CLÍNICA.....	13
3. FACTORES DE RISCO.....	15
3.1.Factores adquiridos ou secundários.....	18
3.2.Factores hereditários ou primários.....	28
4. EVENTOS DE PIOR PROGNÓSTICO.....	34
4.1.Mortalidade.....	34
4.1.1. Algoritmos de diagnóstico conforme gravidade clínica.....	35
4.2.Recidiva.....	38
4.3.Hemorragia major.....	39
VII. DISCUSSÃO.....	40
VIII. CONCLUSÃO.....	42
AGRADECIMENTOS.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

# **I. RESUMO**

## **Introdução:**

A Tromboembolia Pulmonar ainda permanece actualmente, apesar de melhores meios de diagnóstico e terapêutica, uma patologia com elevada taxa de morbimortalidade, risco de recidiva e hemorragia major. A necessidade de um diagnóstico correcto e atempado, baseado na determinação da probabilidade clínica (em que um dos componentes valorizados nas escalas são os factores de risco) e meios de diagnóstico, é importante para melhorar este prognóstico.

## **Objectivos:**

Identificar os factores de risco associados com eventos de pior prognóstico nos pacientes com Tromboembolia Pulmonar.

## **Metodologia:**

Foram analisados vários artigos científicos e de revisão como referência para a realização deste artigo de revisão.

## **Resultados:**

A idade avançada, o sexo masculino, a neoplasia maligna e as doenças cardiopulmonares (DPOC e ICC) foram associados a um maior risco de morte. A recidiva de Tromboembolia Pulmonar foi verificada com maior frequência no sexo masculino, factores de risco cardiovasculares (obesidade, HTA, DM, tabagismo e hipercolesterolemia), o factor de risco TEP prévia e as trombofilias hereditárias (mutação do factor V de Leiden e do gene de protrombina, deficiências de antitrombina e proteínas C e S). A hemorragia major foi

verificada nos pacientes com idade avançada e aos que foram submetidos à terapêutica e profilaxia secundária.

### **Conclusão:**

A Tromboembolia Pulmonar ainda permanece uma patologia com elevada taxa de morbi-mortalidade. Neste estudo foi identificado a importância de determinados factores de risco associados a um pior prognóstico. Embora sejam necessários mais investigações para uma melhor caracterização destes factores de risco.

## II. ABSTRACT

### **Introduction:**

The Pulmonary Thromboembolism remains today, despite better means of diagnosis and treatment, a disease with high morbidity and mortality rate, risk of recurrence and major bleeding. The need for an accurate and timely diagnosis based on the determination of clinical probability, in which one of the components are risk factors, it is important to improve prognosis.

### **Objectives:**

Identify risk factors associated with worse prognosis events in patients with Pulmonary Thromboembolism.

### **Methods:**

We analyzed several scientific papers (PubMed) and review articles as a reference for carrying out this review article.

### **Results:**

Older age, male sex, the malignancy and cardiopulmonary diseases (COPD and CHF) were associated with an increased risk of death. Recurrence of Pulmonary Thromboembolism was observed more frequently in males, cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, diabetes, smoking, and hypercholesterolemia), the risk factor and the TEP prior hereditary thrombophilia (mutation of the factor V Leiden gene and prothrombin, and antithrombin deficiencies of proteins C and S). The major bleeding was observed in elderly patients and those who underwent therapy and secondary prophylaxis.

## **Conclusion:**

The Pulmonary Thromboembolism remains a disease with high morbidity and mortality rate. Our study has identified the relevance of certain risk factors associated with a worse prognosis.

More research is needed to better characterize these risk factors.

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

Tromboembolia pulmonar, factores de risco, pior prognóstico, morte, recidiva, hemorragia major.

## IV. INTRODUÇÃO

A tromboembolia pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP) são apresentações clínicas de uma mesma entidade, a tromboembolia venosa (TEV). A trombose venosa resulta da formação de trombos obstrutivos nas veias, ocorrendo com maior frequência nas veias profundas das pernas (TVP). Os fragmentos dos trombos embolizam com frequência para os pulmões (embolia pulmonar, EP) e verifica-se que menos de 5% ocorre noutros locais.<sup>17</sup>

Em termos epidemiológicos, a incidência da TEV nos EUA é de 100/100.000 habitantes/ano, sendo que 1/3 na forma de EP e os restantes 2/3 de TVP. Na Europa, a incidência anual de TVP e de TEP é cerca de 1.0 e 0.5/1.000 indivíduos/ano, respectivamente. Nos EUA estimam-se em 300.000 o número de mortes anuais relacionadas com a TEV e na Europa estimam-se em 370.000 o número de óbitos anuais relacionados com EP, confirmando assim o seu impacto na saúde pública.<sup>17, 25</sup>

A TEV resulta da interacção entre factores de risco intrínsecos e extrínsecos. O Guideline da European Society of Cardiology (ESC) de 2008 faz a divisão dos factores de risco de TEV de acordo com o grau de predisposição de risco e com o facto de estarem relacionados com a situação clínica (extrínsecos) ou com o doente (intrínsecos). Outra divisão possível é em factores de risco hereditários (ou primários), adquiridos (ou secundários) e prováveis.<sup>1</sup>

A clássica Tríade de Virchow (estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade) mostra a importância da genética e dos factores ligados ao ambiente na génese do tromboembolismo venoso.

Pretende-se com este trabalho, verificar se existe uma associação entre factores de risco para TEP e eventos de pior prognóstico. Os eventos de pior prognóstico considerados neste trabalho são: mortalidade, recidiva de TEP e hemorragia major.

Os factores intrínsecos (na sua maioria permanentes) incluem idade, neoplasia, TEV prévio, obesidade, insuficiência cardíaca ou respiratória crónicas, AVC com paralisia, trombofilias (congénita ou adquirida), contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição, gravidez (pré-parto) e veias varicosas.<sup>1</sup>

Os factores extrínsecos (temporários) incluem fractura da bacia/MI, cirurgia da anca e joelho, cirurgia geral major, traumatismo major, lesão da medula espinhal, artroscopia do joelho, cateter venoso central, quimioterapia, gravidez (puerpério), repouso no leito > 3 dias, imobilidade (viagens longas) e cirurgia laparoscópica.<sup>1</sup>

Os principais factores hereditários ligados à trombofilia são: factor V Leiden, mutação no gene da Protrombina, deficiências de proteínas C e S, deficiências de antitrombina III e do plasminogénio, hiperhomocisteinémia.<sup>2</sup>

Conhecer quais os factores de risco presentes é fundamental, no entanto até 20% dos casos de TEP nenhum deles é encontrado.<sup>6</sup>

Dado o quadro clínico inespecífico da TEP, são necessários exames auxiliares de diagnóstico para confirmar o seu diagnóstico. No entanto, o uso das ferramentas diagnósticas deve ser feito com base numa avaliação da probabilidade clínica através de escalas validadas prospectivamente. São exemplos, a escala de Wells e a escala de Genebra revisada. A avaliação da probabilidade clínica dos doentes com suspeita de EP é, assim, importante na escolha das ferramentas diagnósticas e também na indicação ou não do tratamento.<sup>1</sup>

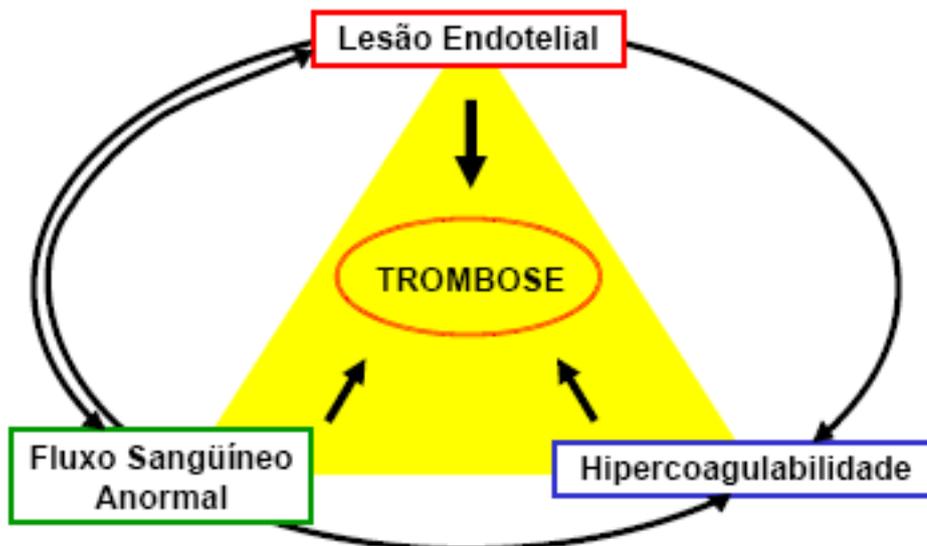
## **V. OBJECTIVOS**

Identificar os factores de risco associados com eventos de pior prognóstico nos pacientes com Tromboembolia Pulmonar.

## VI . DESENVOLVIMENTO

### 1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da trombose intravascular envolve três mecanismos, que constituem a Tríade de Virchow: estase ou turbulência do fluxo sanguíneo, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade (Figura 1).<sup>11</sup>



**Figura 1- Tríade de Virchow na trombose. A integridade endotelial é o fator mais importante. Uma lesão das células endoteliais pode afectar o fluxo sanguíneo local e/ou a coagulabilidade. Um fluxo sanguíneo anômalo (estase ou turbulência), por sua vez, pode causar lesão endotelial. Os factores actuam de forma independente ou combinada para causar a formação de trombos. (Cotron RS et al 2000)<sup>11</sup>**

A lesão endotelial é o mecanismo dominante e, por si só, pode acarretar trombose. Tem papel importante na formação de trombos no coração e circulação arterial, por exemplo, dentro das cavidades cardíacas num contexto de enfarte agudo do miocárdio com atingimento endocárdico, ou em locais de lesão vascular traumática ou inflamatória. Como causas da lesão endotelial destacam-se stress hemodinâmico associado a hipertensão arterial, fluxo turbulento sobre válvulas cicatrizadas ou endotoxinas bacterianas. Seja qual for a causa no final há exposição do colagénio subendotelial (e outros activadores plaquetários), adesão de plaquetas e exposição do factor tecidual.<sup>11</sup>

A turbulência também é responsável pela trombose arterial e cardíaca uma vez que causa lesão ou disfunção endotelial, bem como forma contracorrentes e locais de estase sanguínea. Esta última, por sua vez, é muito importante na formação de trombos venosos. Em termos fisiológicos, o fluxo sanguíneo é laminar, no qual os elementos celulares fluem centralmente no lúmen do vaso, separados da parede vascular por uma zona de plasma acelular que se move mais lentamente. Portanto, a estase e a turbulência dão origem a determinadas alterações, causando a perturbação do fluxo laminar sanguíneo, permitindo o contacto das plaquetas com o endotélio. Para além disso, a estase e a turbulência evitam a diluição através do fluxo renovado de sangue de factores da coagulação activados e também atrasam o influxo de inibidores dos factores da coagulação activados e permitindo a acumulação de trombos. Por último activam as células edoteliais, predispondo à trombose local e a adesão de leucócitos.<sup>11</sup>

A hipercoagulabilidade é um componente importante da Tríade de Virchow, mas conduz com menor frequência a trombose. Define-se como uma qualquer alteração das vias da coagulação que predisponha a trombose e está subdividida em distúrbios primários (genéticos) e secundários (adquiridos).<sup>11</sup>

## 2. Clínica

A TEP apresenta sintomas e sinais de baixa sensibilidade e especificidade.

Segundo o Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II) os sintomas mais comuns são a dispneia (73), a dor pleurítica (44), a tosse (34%), ortopneia (28%), dor na região posterior da perna ou na coxa (44%) e edema da região posterior da perna ou coxa (41%) e sibilos (21%). As hemoptises ou palpitações são raras.<sup>19</sup>

Os sinais mais comuns são taquipneia (54%), taquicardia (24%), fervores (18%), diminuição do murmúrio vesicular (17%), acentuação do componente pulmonar do segundo tom cardíaco (15%) e distensão venosa jugular (14%). A febre e pieira são encontradas em pequena percentagem de doentes.<sup>19</sup>

É importante salientar que, perante um quadro de síncope, hipotensão, hipoxémia extrema, dissociação electromecânica e paragem cardíaca, deve ser colocada a hipótese de uma TEP maciça.

Dado que a clínica da TEP é inespecífica, perante suspeita de TEP, é importante determinar a probabilidade clínica pré-teste. Existem várias escalas para o cálculo da probabilidade clínica, sendo a mais utilizada a escala de Wells (tabela 2). Esta escala utiliza a categoria subdividida em baixa (score 0-1), intermédia (score 2-6) e alta probabilidade clínica (score  $\geq 7$ ) ou subdividida em TEP provável (score  $> 4$ ) e TEP não provável (score  $\leq 4$ ). Nesta escala, verifica-se que existem 10 % de doentes com baixa probabilidade clínica, 30 % com probabilidade intermédia e 65% com alta probabilidade clínica.<sup>1</sup>

**Tabela 2 - Escala de Wells**

Variável	Pontuação
<b>Fatores predisponentes</b>	
TVP ou TEP prévios	+ 1,5
Cirurgia ou imobilização recente	+ 1,5
Neoplasia	+ 1
<b>Sintomas</b>	
Hemoptises	+ 1
<b>Sinais clínicos</b>	
FC > 100 bpm	+ 1,5
Sinais de TVP	+ 3
Outro diagnóstico é menos provável que TEP	+ 3
<b>Probabilidade clínica (3 níveis)</b>	<b>Total</b>
Baixa	0 – 1
Intermediária	2 – 6
Alta	≥7
<b>Probabilidade clínica (2 níveis)</b>	
EP provável	>4
EP improvável	0 – 4

Adaptado de ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism 2008.

### 3. Factores de risco para TEP

A tromboembolia venosa resulta da interacção entre os diversos factores de risco. O Guideline da European Society of Cardiology (ESC) de 2008 faz uma divisão destes factores de risco, separando-os de acordo com o grau de predisposição de risco (factores de risco elevado, risco moderado e baixo risco) e com o facto de estarem relacionados com o contexto/situação (extrínsecos) ou com o doente (intrínsecos). Os factores intrínsecos são factores na sua maioria permanentes e os factores relacionados ao ambiente em sua maioria estão ligados aos procedimentos cirúrgicos, ou seja, são temporários (tabela 1).<sup>1</sup> Na tabela 2, está descrita uma outra divisão possível dos factores de risco em hereditários (ou primários), adquiridos (ou secundários) e prováveis.<sup>2</sup>

É de extrema importância conhecer os factores de risco da TEP, contudo segundo o International Cooperative Pulmonary Embolism Registry cerca de 20% dos casos de TEP não apresenta factor de risco.<sup>6</sup>

**Tabela 1 - Fatores de Risco para Tromboembolismo Venoso**

Factores de risco	Intrínsecos/doente	Extrínsecos/ambiente
<b>Major (odds ratio &gt;10)</b>		
Fractura da bacia/MI		✓
Cirurgia da anca e joelho		✓
Cirurgia geral major		✓
Traumatismo major		✓
Lesão da medula espinhal		✓
<b>Moderado (odds ratio 2-9)</b>		
Artroscopia do joelho		✓
Cateter venoso central		✓
Quimioterapia		✓
Insuficiência cardíaca ou respiratória crónicas	✓	
Tratamento hormonal de substituição	✓	
Neoplasia	✓	
Contraceptivos orais	✓	
AVC com paralisia	✓	
Gravidez (puerpério)		✓
TEV prévio	✓	
Trombofilias	✓	
<b>Minor (odds ratio &lt;2)</b>		
Idade	✓	
Obesidade	✓	
Repouso no leito > 3 dias		✓
Imobilidade (viagens longas)		✓
Gravidez (pré-parto)	✓	
Cirurgia laparoscópica		✓
Veias varicosas	✓	

Adaptado de ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism 2008.

**Tabela 2 - Fatores de Risco para Tromboembolia Pulmonar. Adaptado de <sup>2</sup>**

<b>Factores adquiridos</b>
Mobilidade reduzida
Idade avançada
Malignidade
Doença médica aguda
Cirurgia major
Trauma
Lesão da medula espinhal
Gravidez e puerpério
Policitemia vera
Síndrome antifosfolípido
Contraceptivos orais
Terapêutica hormonal de substituição (THS)
Quimioterapia (QT)
Obesidade
Cateterismo venoso central (CVC)
<b>Factores hereditários</b>
Factor V de Leiden – resistência à proteína C activada
Mutação do gene da protrombina
Deficiência de antitrombina
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
Desfibrinogenémia
Deficiência de plasminogénio
<b>Factores prováveis</b>
Homocisteinémia
Níveis elevados de factor VIII, IX e X, fibrinogénio

### 3.1 Factores adquiridos ou secundários

#### Neoplasia maligna

Aumenta o risco de TEP quatro vezes <sup>3</sup>, particularmente a história de neoplasia do pâncreas, próstata, pulmão, mama, estômago e cólon. Estudos realizados revelaram que nos casos de doentes com TEP idiopática ou não provocada, cerca de 10% dos casos irão desenvolver neoplasia. Para procurar a doença maligna em doentes com TEP é necessário realizar história clínica e exame físico e exames de rotina tais como RX do tórax, hemograma e bioquímica. Um estudo mais exaustivo (TAC, endoscopias, etc) deve ser realizado, somente, quando os exames anteriores revelam alterações. <sup>1, 8, 25</sup>

Os doentes neoplásicos com TEV têm um risco de TEV recorrente e de mortalidade três vezes maior do que pacientes com TEV recorrente e sem neoplasia. Um em cada 7 pacientes neoplásicos internados morre devido a TEP. Para além da neoplasia maligna em si, constitui um risco tromboembólico acrescido a intervenção terapêutica: cirurgia, quimioterapia e catéteres venosos centrais. A quimioterapia aumenta o risco de trombose 6,7 vezes. O uso de quimioterapia associada à hormonoterapia ou inibidores da angiogénese (exemplo talidomida) constitui risco tromboembólico acrescido nos pacientes com cancro. <sup>8</sup>

Os pacientes com neoplasia maligna apresentam um maior risco de hemorragia maior em consequência da profilaxia com terapia antitrombótica que aqueles sem neoplasia. <sup>8</sup>

Quanto ao risco aumentado de recorrência dos episódios de trombose e da mortalidade nos pacientes com TEV e cancro, estes podem ser reduzidos com o tratamento com as HBPM. <sup>1, 8</sup>

Em doentes neoplásicos, há redução da capacidade fibrinolítica e há aumento do factor X activado e da tromboplastina tecidual. <sup>24</sup>

## **Idade avançada**

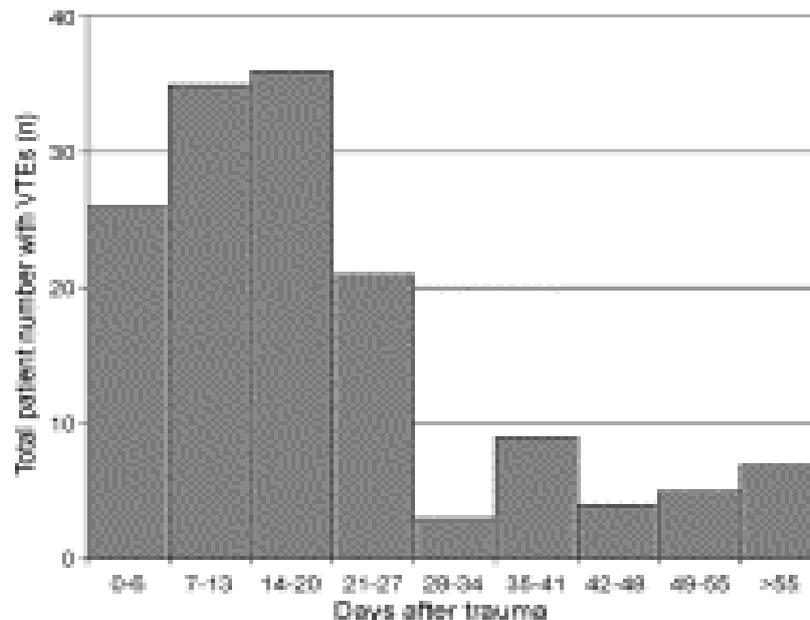
No ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), foram registados 2454 pacientes com EP a partir de 52 hospitais em 7 países da Europa e América do Norte, com o objectivo de identificar factores associados com a morte. Após a exclusão de 61 pacientes nos quais a EP foi descoberta na autópsia, a taxa de mortalidade aos 3 meses foi de 15,3%.<sup>5</sup>

Neste registo, a idade superior a 70 anos foi identificada como um factor de mau prognóstico. Este factor foi associado com maior risco de mortalidade. No ICOPER, o cancro, e as doenças cardio – pulmonares como DPOC e ICC, também foram associados com maior risco de mortalidade. Em contraste, dor torácica e o diagnóstico de TVP foram inversamente associados com a mortalidade.<sup>5</sup>

No RIETEC (Registo Informatizado de la Enfermedad Trombo–Embólica venosa), as conclusões obtidas foram semelhantes. A idade superior a 75 anos e cancro foram associados com maior risco de mortalidade. Sugerindo ainda que a imobilização por doença neurológica poderia aumentar o risco de mortalidade.<sup>5</sup>

## Trauma

Indivíduos que sofreram trauma recente têm um risco treze vezes maior de TEV. Segundo estudos prospectivos, a alta incidência de TVP assintomática ocorre entre pacientes com trauma, especialmente entre pacientes vítimas de trauma de cabeça, lesão medular, e fracturas de pélvis, fêmur e tibia.<sup>3</sup> Seja qual for o tipo de traumatismo, as vítimas traumáticas apresentam um risco acrescido de TEP por vários motivos. Em primeiro, o tecido traumatizado leva a hipercoagulabilidade sanguínea por várias semanas, com pico entre a primeira e a segunda semana (gráfico 1).<sup>9</sup>



**Gráfico 1- Distribuição temporal da incidência dos eventos tromboembólicos venosos.**

É elevada a incidência nas primeiras 3 semanas após o trauma (Paffrath T et al. 2009).<sup>9</sup>

As vítimas traumáticas, podem necessitar de imobilização ou estão sujeitas ao acamamento prolongado da vítima, o que leva a uma diminuição do retorno venoso e consequente estase sanguínea (como referido anteriormente, um dos mecanismos da Triade de Virchow, que pode causar TVP, que pode ser a fonte embolígena da TEP).

## Género

No trabalho publicado por Baglin et al (2004), que realizou o follow-up a 484 pacientes com doença tromboembólica, verificou-se que o sexo masculino apresenta um maior risco de recidiva de TEP do que o sexo feminino. Os homens apresentam um risco 2,5 vezes maior de TEV recorrente do que as mulheres em 2 anos.

## Cirurgia

Os doentes cirúrgicos apresentam um risco de TVP de acordo com as patologias das cirurgias a que se submetem: lesões da medula espinhal (50 a 100%), fractura da anca (50 a 75%), cirurgia abdominal major (15 a 30%), by-pass coronário (3 a 9%), herniorrafia (5%) e a EP é rara após substituição valvular.<sup>3,24,26</sup>

Nos doentes submetidos a cirurgia, o risco de desenvolver eventos tromboembólicos depende do procedimento cirúrgico utilizado ( por exemplo, tipo e duração da anestesia, necessidade de imobilização) e da presença dos factores de risco apresentados pelos mesmos ( idade avançada, neoplasia maligna, TEV prévia, obesidade, infecção, desidratação, hipercoagulabilidade, uso de estrogénios). Estes doentes têm vindo a ter risco de TEV diminuído devido a um prolongamento da medida profilática aplicada, a mobilização precoce e a melhoria dos cuidados perioperatórios. No entanto, o risco ainda permanece em doentes cirúrgicos com idade avançada, com comorbilidades e também devido aos procedimentos cirúrgicos extensos.<sup>21</sup>

A tromboembolia venosa é considerada a complicação embólica mais frequente no pós-operatório e, entre as complicações para as quais existem medidas profiláticas, é considerada a mais frequente causa de morte em pacientes cirúrgicos. Os pacientes

hospitalizados frequentemente são assintomáticos, por isso para reduzir a morbidade e mortalidade da TEV nos doentes cirúrgicos é fundamental a trombopprofilaxia.<sup>21</sup>

## **Imobilidade (viagens longas)**

As viagens longas de automóvel, autocarro, avião ou comboios constituem um factor de risco para TEV. Deste modo, é importante tomar alguns cuidados. Todos os viajantes devem tomar medidas gerais de prevenção, tais como evitar roupa apertada, hidratar-se e fazer contracções gemelares repetidas. Nos indivíduos considerados de alto risco, com vários factores de risco para TEV, como por exemplo TEV prévia, recomenda-se a utilização de meia de contenção elástica graduada e profilaxia com dose única de HBPM antes da partida.<sup>5</sup>

## **Gravidez e puerpério**

A gravidez e o puerpério aumentam o risco de TEV 5 vezes, sendo que 75% dos casos de TVP ocorrem no ante-parto e 66% dos de TEP no pós-parto,<sup>25</sup> em comparação com mulheres não grávidas na mesma idade. Cerca de 1 em 2000 mulheres desenvolve trombose durante a gravidez.<sup>8</sup> A TEP constitui a primeira causa de morte materna em países desenvolvidos.<sup>16</sup> Daí o seu diagnóstico correcto é importante para diminuir a morbimortalidade. Sabe-se que a TEP é mais frequente em mulheres de raça negra e de idade mais avançada, ocorrendo principalmente no puerpério e após cesariana. No entanto o diagnóstico em grávidas é de mais difícil que em não grávidas, uma vez que as alterações fisiológicas e anatómicas durante a gravidez podem mimetizar sintomas de TEP.<sup>8</sup>

A gravidez leva a um estado de hipercoagulabilidade, sendo este é multifactorial (aumento dos factores V, VII-XI e fibrinogénio, acompanhados pela secreção plaquetária de inibidores da fibrinólise). Durante o parto propriamente dito, encontram-se na circulação quantidades de tromboplastina tecidual que associadas às lesões endoteliais devido ao

trabalho de parto, favorecem a trombose venosa. Além disso, observa-se durante a gravidez a estase nos membros inferiores, contribuindo para maior propensão à trombose intraluminal.<sup>16</sup>

O diagnóstico da TEP é fundamental porque: a TEP é uma situação muito frequente, se não tratada, pode ser fatal e a clínica leva a 75% a falsos-positivos e por último a terapêutica anticoagulante (eficaz na prevenção da extensão do trombo, da embolização e da recorrência da trombose) pode provocar efeitos secundários muito graves -5% hemorragias major.<sup>16</sup>

Para avaliar o risco de TEP em mulheres grávidas, é necessário conhecer a existência ou não de um episódio prévio de TEV e história de trombofilias. As gestantes com um episódio prévio de TEP têm uma probabilidade aumentada de TEP numa próxima gravidez. Do mesmo modo, as mulheres grávidas sem episódios prévios de TEP, mas com trombofilias hereditárias (homozigose para mutações do FVL e do gene da protrombina e heterozigose para ambas as mutações referidas anteriormente) têm maior incidência de TEP durante a gravidez.<sup>8</sup>

No quadro 1 encontra-se descrita os factores de risco para o desenvolvimento da TEV inerentes à gravidez.<sup>15</sup>

**Quadro 1. Factores de risco de tromboembolismo inerentes à gravidez**

Hipercoagulabilidade	Estase	Endotelial
↑ factores coagulação (II, VII, VIII, X, XII e fibrinogénio)	↑ Distensibilidade venosa	Lesão vascular durante o parto (parto vaginal ou cesariana)
↑ Agregação plaquetária	↓ Tónus venoso	
↓ Proteína S, da fibrinólise e dos factores XI e XIII	↓ 50% do fluxo venoso dos membros inferiores no 3º trimestre	
↑ Resistência à proteína C activada	↓ Retorno venoso dos membros inferiores pelo obstáculo uterino	
	↑ Peso	

Adaptado de<sup>15</sup>

## **Contraceptivos orais**

Os contraceptivos orais, sobretudo os de 3ª geração contendo desogestrel ou gestodene como componente progestagénico, aumentam o risco de TEP três vezes.

Os contraceptivos orais são considerados a principal causa de trombose em mulheres jovens devido ao seu uso generalizado.<sup>2</sup>

## **Terapêutica hormonal de substituição (THS)**

Aumenta o risco de TEP três vezes<sup>26</sup>, sendo este mais elevado no início da terapêutica (no primeiro ano)<sup>6</sup>. As mulheres com antecedência de TEP não estão contraindicadas a THS, particularmente em mulheres com elevado risco de doença coronária, excepto se o episódio de TEP ocorreu há menos de um ano.<sup>26</sup>

## **Insuficiência cardíaca ou respiratórias crónicas**

Os doentes com insuficiência respiratória associada a neoplasia primária ou secundária do pulmão, hipertensão pulmonar secundária grave e exacerbação aguda de DPOC apresentam um risco acrescido de TEP.<sup>2</sup>

Os doentes com insuficiência cardíaca apresentam o risco de TEP duas vezes, dado que a insuficiência cardíaca relaciona-se com um estado de hipercoagulabilidade que pode dar origem a trombos intracardíacos.<sup>2</sup>

## Factores de risco cardiovasculares

Agno e colaboradores realizaram uma meta-análise para avaliar a associação entre factores de risco cardiovasculares e TEV. Verificaram que os eventos cardiovasculares e a aterosclerose assintomática ocorrem com maior frequência em pacientes com TEV do que nos indivíduos de controle.<sup>4</sup>

Vinte e um estudos foram incluídos nesta meta-análise com um total de 63552 pacientes. Chegou-se a conclusão de que os factores de risco cardiovasculares tais como a obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia estão associados a um maior risco de eventos tromboembólicos, com risco relativo de 2.33 (IC 95% [1.68-3.24]), 1.51 (IC 95% [1.23-1.85]), 1.42 (IC 95% [1.12-1.77]), 1.18 (IC 95% [0.95-1.46]) e 1.16 (IC 95% [0.67-2.02]), respectivamente.<sup>4</sup>

Pacientes com TEV espontânea apresentam maior prevalência de aterosclerose (lesões ateroscleróticas assintomáticas da carotídea) do que pacientes com TEV secundária a factores de risco identificados e os indivíduos de controle. Verifica-se ainda que os pacientes com TEV idiopática apresentam maior incidência de doença cardiovascular ao longo do tempo do que aqueles com eventos tromboembólicos secundários. Segundo estes estudos, a TEV e as doenças cardiovasculares podem partilhar os mesmos factores de risco e que em alguns pacientes em risco para desenvolver aterosclerose, a TEV pode ocorrer como o primeiro sintoma do evento cardiovascular. As mesmas conclusões não foram obtidas por dois estudos de coorte, que descreveram que a presença de aterosclerose não está associada a um risco aumentado de TEV.<sup>4</sup>

## Índice de massa corporal (IMC)

Foram realizados 15 estudos (12 caso-controle e 3 de coorte) com objectivo de investigar a influência do índice de massa corporal sobre a ocorrência de TEV. A conclusão obtida nos estudos de coorte e caso-controle é igual: pacientes com TEV tiveram uma média de IMC maior que os indivíduos de controlo. <sup>4</sup>

Um estudo realizado na América verificou que as mulheres obesas apresentaram maior risco relativo de TVP do que os homens obesos (2.75 VS 2.02). <sup>5</sup>

## Hipertensão arterial

Foram realizados 10 estudos (7 caso-controle e 3 de coorte) com objectivo de avaliar o efeito da hipertensão na TEV. Verificou-se que os pacientes com hipertensão tinham um risco de TEV ligeiramente maior. No entanto, ao analisar outros 5 estudos (3 de caso-controle e 2 de coorte) não se verificou o efeito da hipertensão na TEV. <sup>4</sup>

Foi encontrado uma associação positiva entre pressão arterial e TEV num estudo realizado por Tsai et al. Sendo que neste estudo, considera-se como hipertensão quando é superior a 140/90 mmHg. Os outros estudos realizados, que consideraram hipertensão quando superior a 160/90 mmHg, não encontraram nenhum efeito. <sup>4</sup>

## **Diabetes mellitus (DM)**

Foram realizados 9 estudos (6 caso-controle e 3 de coorte) com objectivo de avaliar o efeito de DM em TEV. Verificou-se, em geral, um aumento de risco de 1.4 vezes em doentes com DM. <sup>4</sup>

## **Tabagismo**

Foram realizados 10 estudos (7 caso-controle e 3 de coorte) com 3760 pacientes com trombose e 34520 controlo. Nestes estudos, não se verificou o efeito do tabagismo na TEV. <sup>4</sup> No entanto, um estudo de coorte realizado verificou que pacientes que fumavam 35 ou mais cigarros/dia apresentaram o aumento do risco relativo de trombose de 3,3 e para os que fumavam entre 25 e 34 cigarros/dia o risco era de 1,9. <sup>5,24</sup>

## **Hipercolesterolémia**

Foram realizados 11 estudos com o objectivo de investigar o efeito de hipercolesterolémia na TEV. Nestes estudos, não se verificou nenhum efeito. Contudo, em alguns estudos, verificou-se que os níveis da HDL foram mais baixos nos pacientes com TEV do que nos de controle. <sup>4</sup>

Os pacientes com factores de risco cardiovasculares têm maior risco de trombose arterial devido a presença de um estado inflamatório e hipercoagulabilidade, por sua vez estes últimos podem predispor o desenvolvimento da TEV nesses mesmos pacientes. <sup>4</sup>

Diabetes mellitus é reconhecida como “desordem inflamatória” que conduz ao desenvolvimento de dislipidémia (esta entidade caracteriza-se por altos níveis de

triglicerídeos e baixos níveis de HDL), hipertensão e alteração da coagulação sanguínea. É evidente que estes factores de risco estão associados ao desenvolvimento de doença cardiovascular e TEV. A dislipidémia actua aumentando a coagulabilidade, a disfunção endotelial e o aumento da agregação plaquetária. Estudos realizados verificaram uma ligação entre dislipidémia e TEV. Além disso, baixos níveis de HDL está associada a recorrência da trombose.<sup>4</sup>

### 3.2 Factores hereditários ou primários

#### Trombofilias hereditárias

Trombofilia é um conjunto de várias anomalias específicas, hereditárias ou adquiridas, caracterizada pela hipercoagulabilidade e risco aumentado de doença tromboembólica. Este artigo de revisão, trombofilia hereditária é um dos temas desenvolvidos.<sup>15</sup>

As trombofilias hereditárias mais comuns são a mutação do factor V de Leiden (heterozigotia), a mutação G20210A do gene da protrombina (heterozigotia), mutação 4G/4G PAI-1 (homozigotia) e os polimorfismos da metilenotetrahidrofolato redutase C677T e A1298C, sendo esta última a causa mais frequente de hiper-homocisteinémia. Por sua vez, como trombofilias mais raras destacam-se as mutações que causam a deficiência de antitrombina e das proteínas C e S. No quadro 2 encontra-se sintetizada as trombofilias hereditárias e as suas características clínicas (tipo de hereditariedade, prevalência, diagnóstico e risco de TEV).<sup>15</sup>

Dentre as trombofilias hereditárias, aquelas com alto risco trombótico são mutação do factor V de Leiden – FVL (homozigotia), mutação do gene da protrombina- PT (homozigotia), dupla heterozigotia para FVL + PT e mutação que causa a deficiência de antitrombina (quadro 1).<sup>15</sup>

Várias investigações foram realizadas para estudar a gravidez e as trombofilias hereditárias. A gravidez aumenta o potencial trombogénico de todas as trombofilias. Como foi dito anteriormente na secção do factor de risco gravidez e TEP, a doença tromboembólica é a primeira causa de morte materna em muitos países, incluindo os EUA.<sup>16</sup>

As trombofilias hereditárias (excepto a mutação PAI-1 e os polimorfismos da metilenotetrahidrofolato redutase) existem em cerca de 15% da população caucasiana europeia e são responsáveis por mais de 80% dos eventos tromboembólicos durante a gravidez.<sup>15</sup>

Os indivíduos com história familiar de trombofilia hereditária têm maior probabilidade do que a população em geral para desenvolver eventos tromboembólicos em idade precoce (20 a 30 anos), poucos não desenvolvem trombose ao longo de suas vidas e as recidivas são frequentes.<sup>18</sup>

É importante mencionar que, os indivíduos dessas famílias não necessitam de um tratamento diferente dos indivíduos sem história familiar de trombofilia hereditária, excepto a contra-indicação absoluta do uso de CO contendo estrogénios e a terapêutica a longo prazo pode ser necessária depois do primeiro episódio de eventos tromboembólicos, mas apenas nas famílias de alto risco, principalmente quando a trombofilia hereditária em causa é a mutação que causa a deficiência de antitrombina.<sup>18</sup>

#### **Quadro 1. Trombofilias com risco trombótico major. Adaptado de<sup>15</sup>**

<b>Trombofilias com risco trombótico major</b>
Homozigotia para a mutação do factor V de Leiden (FVL)
Homozigotia para a mutação do gene da protrombina (PT)
Dupla heterozigotia para FVL + PT
Défice de antitrombina

**Quadro 2. Trombofilias hereditárias - características clínicas. Adaptado de <sup>15</sup>**

Trombofilia	Hereditariedade	Prevalência na população europeia (%)	Diagnóstico	Risco relativo de TE (95%CI)	Probabilidade de TE em doentes sem história pessoal ou familiar de TE (%)	Probabilidade de TE em doentes com história pessoal ou familiar de TE (%)
FVL (homozigotia)	AD	0,06	DNA	25,4	1,5	17
FVL (heterozigotia)	AD	5	DNA	5,3	0,2-0,26	10
PT (homozigotia)	AD	0,02	DNA	?	2,8	>17
PT (heterozigotia)	AD	3	DNA	6,1	0,37	>10
Dupla heterozigotia FVL/PT	AD	0,15	DNA	84	4,7	?
Antitrombina	AD	0,04	Avaliação da actividade antigénica	119	3,0-7,2	>40
Proteína S	AD	0,03-0,13	Avaliação da actividade antigénica	?	<1	6,6
Proteína C	AD	0,2-0,3	Avaliação da actividade antigénica	13	0,8-1,7	2-8
Hiperhomocisteinémia	AR	<2%	Homocisteinémia em jejum	2,5-4	?	?
PAI-1	AR	Alta	DNA	baixo	?	?

## Mutação do Factor V de Leiden

Esta trombofilia hereditária é considerada a predisposição hereditária mais frequente para a hipercoagulabilidade, que consiste numa mutação pontual na qual há substituição de um nucleótido de adenina por um de guanina na posição 1691 do gene que codifica o factor V, conduzindo à substituição do aminoácido glutamina pelo aminoácido arginina, leva a uma resistência à proteína c activada.<sup>14</sup>

Esta mutação conjuntamente com a mutação do gene da protrombina, são considerados como os dois factores de risco mais comuns e apenas encontrados na população caucasiana e as prevalências destas duas mutações podem variar entre as subpopulações étnicas, verificando-se que, em várias populações europeias a prevalência da mutação do factor V de Leiden varia entre 1% (Itália) e 15% (sudeste da Suécia).<sup>17</sup>

A mutação do FVL é uma doença autossómica dominante, cerca de 4 - 7% são heterozigóticos e 0.06-0.25% são homozigóticos, sendo este último mais raro, mas tem elevado risco trombótico.<sup>12,15</sup>

Apesar de mutação do FVL ser a causa mais comum de trombose hereditária, o risco global para o desenvolvimento de EP é menor com esta mutação do que com a mutação do gene da protrombina ou deficiência de antitrombina, como foi analisado na introdução no quadro 2 que descreve as características clinicas das trombofilias hereditárias.<sup>15</sup>

As mulheres grávidas com eventos tromboembólicos causados por esta mutação é de cerca de 40%. Por sua vez, o efeito protrombótico desta mutação encontra-se aumentado com a redução fisiológica da proteína s durante este periodo.<sup>15</sup>

## Mutação G20210A do gene da protrombina

Na mutação G20210A do gene da protrombina há uma substituição de uma guanina por uma adenina na posição 20210. Esta mutação induz um aumento da protrombinémia com a consequente triplicação de TEV. Ocorre em cerca de 2.7% nos pacientes normais, com o aumento da frequência de 7.1% para 16% em pacientes afectados.<sup>12</sup>

Em 1996 Poort et al identificou os genes envolvidos no defeito trombofílico herdável de protrombina. Segundo este estudo, a prevalência desta mutação em indivíduos com TEV prévia é de cerca de 5% a 19%. Além disso, esta mutação é responsável pela elevada taxa de recidiva (20%).<sup>13</sup>

De acordo com um estudo realizado por Reuner, EP como complicação de TEV foi associado com a mutação do gene da protrombina.<sup>12</sup>

## Deficiência de proteína c

É uma doença autossómica recessiva. Esta deficiência e a deficiência da proteína s são raras, verificando-se as suas ocorrências em menos de 1% de indivíduos saudáveis e 5-10% de pacientes com TEV.<sup>13</sup>

A deficiência homocigota de proteínas c ou s causa purpura fulminante frequentemente fatal logo após o nascimento. Enquanto que, as suas deficiências heterocigóticas apresentam risco relativo de 10% de trombose.<sup>17</sup>

Verifica-se que uma grande percentagem de portadores desta deficiência não apresenta sintomas e que as mulheres grávidas apresentam um risco de tromboembolia inferior a 1% na ausência de história pessoal ou familiar de tromboembolia.<sup>12, 15</sup>

## Deficiência de proteína s

É uma doença autossômica dominante, na qual os homocigóticos, como vimos anteriormente, desenvolvem púrpura fulminante potencialmente fatal após o nascimento, enquanto que os heterocigóticos aumentam o risco de TEV.

Entre os pacientes com deficiência de proteína s, verifica-se que 38% desenvolvem EP, 74% desenvolvem TVP e cerca de 72% desenvolvem tromboflebite superficial.<sup>12</sup>

## Deficiência de antitrombina III (ATIII)

Apesar da prevalência desta alteração ser baixa, estando presente em 1% dos doentes com tromboembolia, é considerada a mais trombogénica das trombofilias hereditárias com um risco de tromboembolia de 70-90%.<sup>15</sup>

Antitrombina, como o nome indica, é o inibidor (principal) de trombina e também de outras proteases (IXa, Xa, XIa e XIIa).<sup>12</sup>

Considera-se como uma doença autossômica recessiva quando a deficiência se verifica no período de desenvolvimento de criança precoce. É uma doença autossômica dominante quando a deficiência aparece na idade adulta jovem.<sup>12</sup>

Existem dois tipos de deficiência de ATIII. No tipo 1 há redução da antitrombina funcional e no tipo 2 molécula ATIII é funcionalmente anormal.

Recentemente, estudo retrospectivo de pacientes com deficiência de ATIII concluiu que o risco relativo dos sintomas de EP aumenta 2.4 com 95% intervalo de confiança, para aqueles sem história deste defeito hereditário.<sup>12</sup>

## 4. Eventos de pior prognóstico

### 4.1. Mortalidade

A taxa de mortalidade da TEP aguda depende da estabilidade hemodinâmica do paciente. Segundo o ICOPER, varia de 58% nos pacientes hemodinamicamente instáveis para 15% nos hemodinamicamente estáveis.<sup>6</sup>

A instabilidade hemodinâmica sendo consequência da disfunção e falência ventricular direita (VD), esta é o principal mecanismo fisiopatológico responsável pelo pior prognóstico.<sup>8</sup>

A disfunção VD é consequência do aumento da resistência vascular pulmonar, esta última por sua vez resulta da obstrução vascular pelos êmbolos, vasoconstrição pulmonar, activação plaquetária e entre outras causas.<sup>8</sup>

O aumento da pós-carga VD perante um VD não adaptado, leva ao aumento da tensão na parede do VD que por sua vez leva a dilatação do VD com consequente disfunção do VD que evolui para insuficiência cardíaca direita progressiva (que é a causa habitual de morte por TEP). Verifica-se que o VD continua a contrair mesmo depois que o VE começa a relaxar ao final da sístole, consequentemente há desvio do septo interventricular para o lado esquerdo, comprimindo o VE, o que compromete a diástole do VE, resultando em menor enchimento do VE e este facto juntamente com a diminuição da sístole do VD levam a uma diminuição do débito cardíaco, aumentando o risco de isquémia cardíaca e de hipotensão e choque.<sup>8, 17</sup>

Para além da disfunção VD, existem outros factores associados a um pior prognóstico, tais como a idade avançada e a hipoxémia e a neoplasia maligna.<sup>8</sup>

#### 4.1.1. Algoritmos de diagnóstico conforme gravidade clínica

Se há suspeita de EP de alto risco de mortalidade (paciente hemodinamicamente instável- com choque ou hipotensão), deve-se iniciar a sua investigação de acordo com a disponibilidade da TC e também das circunstâncias clínicas do paciente: se o doente é mobilizável e a TC estiver imediatamente disponível, deve-se realizar TC e se confirmar o diagnóstico de EP, deve-se iniciar de imediato o tratamento (considerar trombólise ou embolectomia). Se o doente não for mobilizável e a TC não estiver disponível, deve ser realizada ecocardiograma à cabeceira do doente. Caso haja sobrecarga ventricular direita e o doente se encontra instável, deve-se iniciar o tratamento, assumindo-se o diagnóstico de EP. Caso o doente se encontra estável e a TC disponível, deve-se então realizar o exame TC para confirmar EP (Figura 1).<sup>1,21</sup>

Se há suspeita de EP de não alto risco de mortalidade, deve-se, em primeiro lugar avaliar a probabilidade clínica de EP. Se a probabilidade clínica é alta e o doente se encontra estável, então deve-se realizar tomografia com múltiplos detectores e seguir os mesmos passos apresentados anteriormente. Se a probabilidade clínica é baixa ou intermédia, deve-se dosear os dímeros-D (por ELISA) e no caso de serem positivos, o próximo passo é realizar tomografia com múltiplos detectores. Se o teste for positivo (EP), deve-se avaliar a gravidade com ecocardiograma e dosear os níveis de troponina e pró-BNP (Figura 2).<sup>1,21</sup>

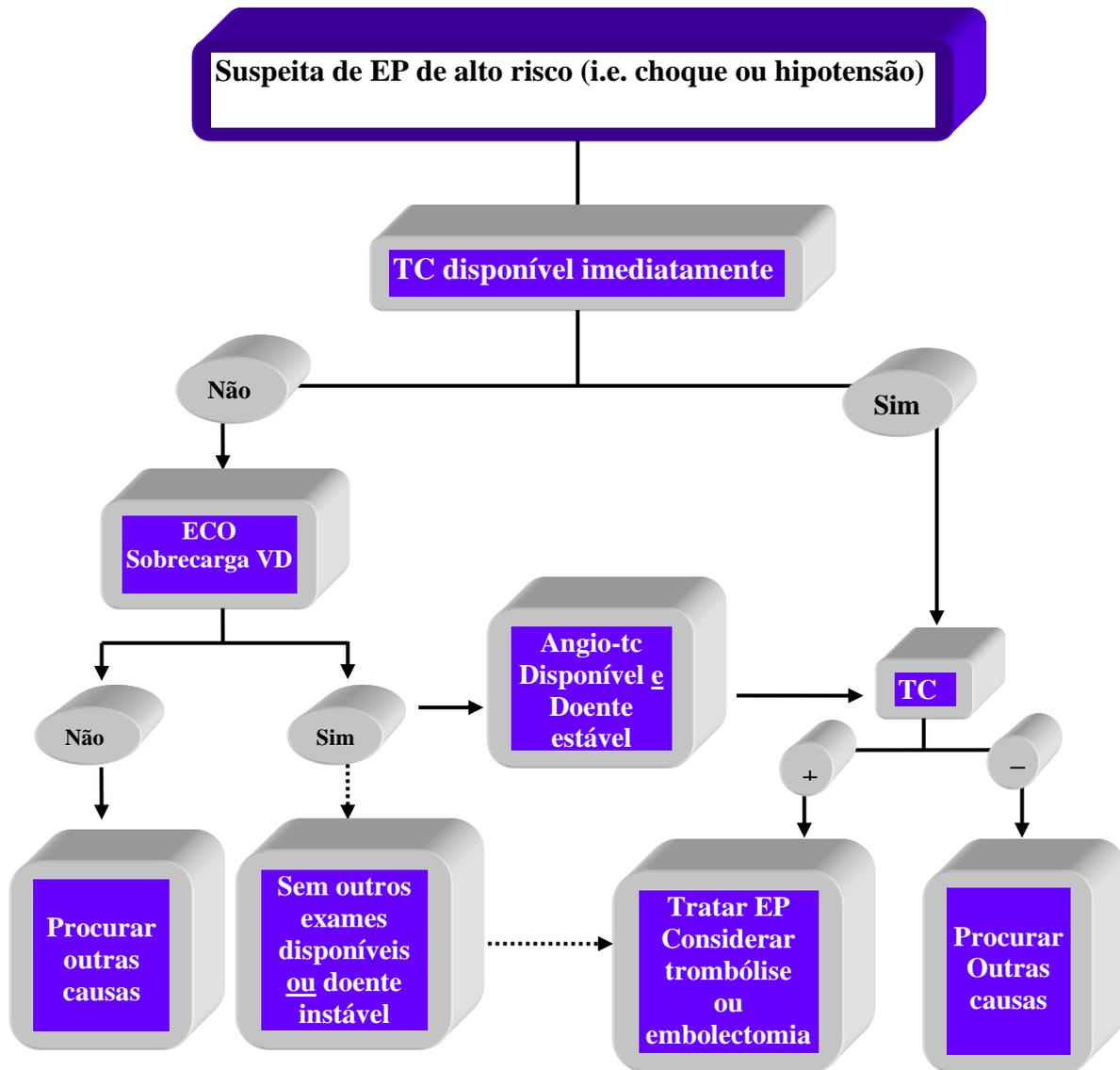


Figura 1: Algoritmo de diagnóstico de EP de alto risco de mortalidade

Adaptado de ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2008.<sup>1</sup>

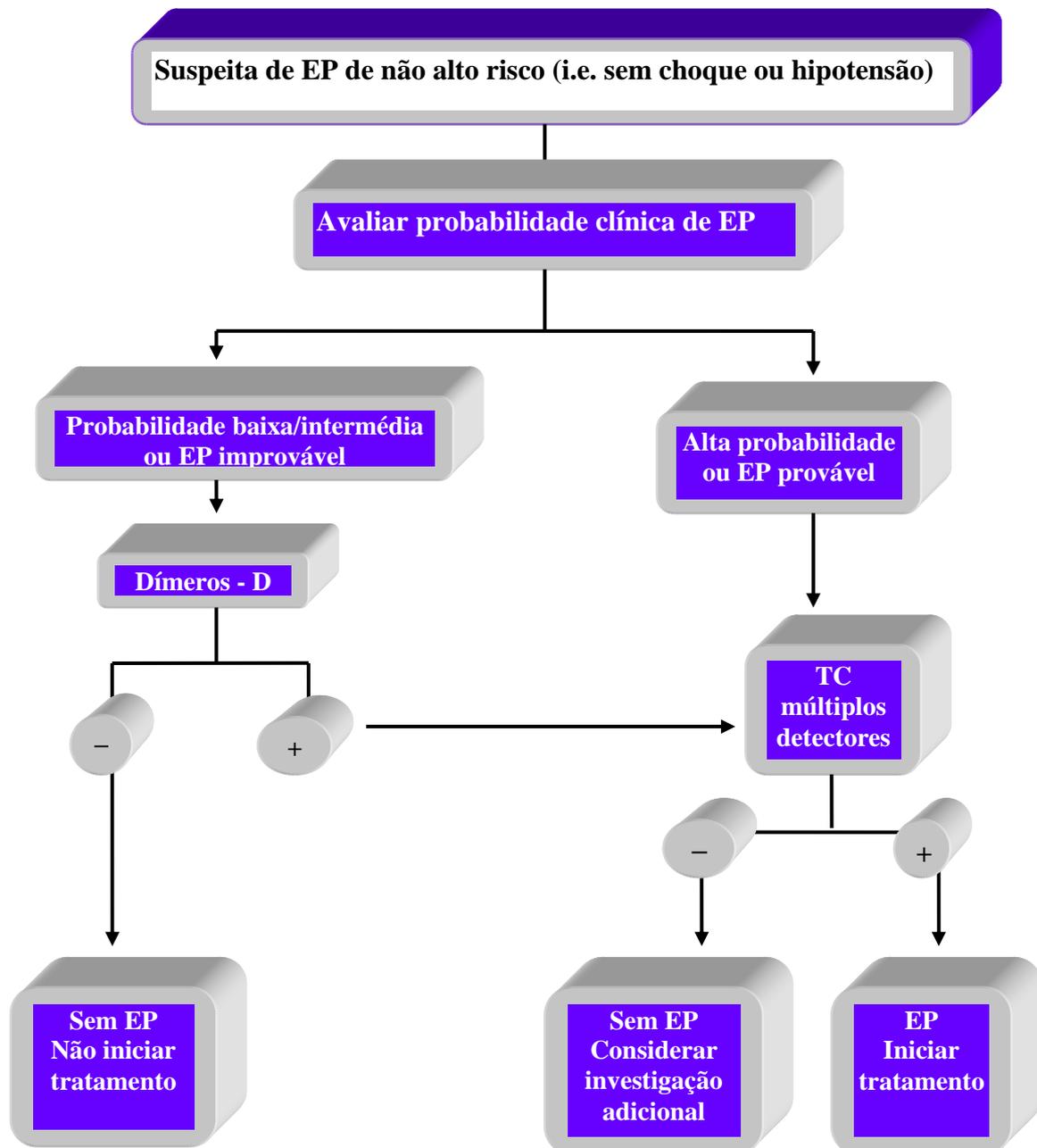


Figura 2: Algoritmo de diagnóstico de EP de não alto risco de mortalidade

Adaptado de ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2008.<sup>1</sup>

## 4.2. Recidiva de TEP

Um estudo realizado por Nijkeuter e colaboradores (2007), que, numa amostra de 673 pacientes, concluíram que o risco de recidiva ocorreu em 3.0% dos pacientes apesar da anticoagulação e que a maioria (79%) das recorrências foram fetais. Segundo este estudo, os factores de risco para recorrência apesar da anticoagulação foram: imobilização, cancro e DPOC (tabela 4).<sup>5</sup>

Vários estudos foram realizados para investigar factores de risco associados ao risco de recidiva após suspensão da anticoagulação: sexo masculino, obesidade, níveis baixos de colesterol de alta densidade de lipoproteína, pacientes com sintomas de EP (em vez de sintomas de TVP) e falta de recanalização de TVP em ultra-sonografia venosa.<sup>5</sup>

**Tabela 4. Factores de risco para TEV recorrente. Adaptado de<sup>5</sup>**

### **Durante a toma de anticoagulantes**

Imobilização

Câncer

Doença pulmonar obstrutiva crônica

### **Após suspensão de anticoagulantes**

Sexo masculino

Excesso de peso, obesidade

Baixa lipoproteína de alta densidade

Apresentando sintomas de embolia pulmonar (ao invés de sintomas de TVP)

Falta de recanalização de TVP em ultra-sonografia venosa

TVP = trombose venosa profunda; TEV = tromboembolismo venoso.

### **4.3.Hemorragia major**

Um dos eventos de pior prognóstico da TEP é a hemorragia major. Esta pode ocorrer inerente à terapêutica e profilaxia secundária. A hemorragia também pode ocorrer consoante a localização e tamanho dos êmbolos.

Os êmbolos distais e de tamanho pequeno podem dar origem a zonas de hemorragia alveolar. O que pode levar ao aparecimento de hemoptises, pleurite e derrame pleural de pequenas dimensões. Esta apresentação clínica tem a designação de enfarte pulmonar.<sup>24</sup>

O tratamento da TEP consiste no suporte hemodinâmico e ventilatório e no tratamento definitivo. Este último baseia-se na terapêutica anticoagulante, terapêutica trombolítica ou embolectomia. Verifica-se a ocorrência de complicações hemorrágicas sérias decorrentes do uso destas terapêuticas (por exemplo no per-opertório). A incidência de hemorragia é maior na terapêutica trombolítica do que na terapêutica anticoagulante, no entanto com uma administração mais rigorosa pode-se reduzir a sua incidência para menos de 5 %, sendo a de hemorragia intracranéana de 1 % a 2%.<sup>20</sup>

Os pacientes com neoplasia maligna apresentam um maior risco de hemorragia major em consequência da profilaxia com terapia antitrombótica que aqueles sem neoplasia.<sup>8</sup>

## VII. DISCUSSÃO

Com este trabalho, podemos verificar que há uma associação entre factores de risco e eventos de pior prognóstico (mortalidade, recidiva de TEP e hemorragia major).

Os pacientes com idade avançada apresentam uma maior mortalidade (registos ICOPER e RIETEC) e apresentam risco de desenvolver hemorragia inerente à terapêutica antitrombótica.<sup>5</sup>

Quanto ao género, o sexo masculino apresenta um maior risco de recidiva de TEP<sup>26</sup> e mortalidade do que o sexo feminino<sup>10</sup>.

Segundo uma meta-análise (Ageno et al 2008), factores de risco cardiovasculares como a obesidade, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia estão associados a um maior risco de eventos tromboembólicos e ainda podendo aumentar o risco de recidiva.<sup>4</sup>

Goldhaber et al (1999), que realizou um registo com objectivo de identificar factores de risco associados a mortalidade, chegou a conclusão de que o cancro e as doenças cardiopulmonares (como DPOC e ICC) são factores preditivos de mau prognóstico, com risco de relativo de 2.3 (IC 95% [1.5-3.5], 1.8 (IC 95% [1.2-3.2] e 2.4 (IC 95% IC 95% [1.5-3.7], respectivamente.<sup>6</sup> No trabalho publicado por Wicki et al (2000), as conclusões obtidas foram semelhantes: o cancro e a ICC encontravam-se também associados a um pior prognóstico.<sup>7</sup>

Um estudo realizado por Drahomir et al (2005) aponta ainda que a idade e o sexo masculino são factores preditivos da mortalidade a curto prazo (30 dias).<sup>22</sup>

Pacientes com TEP prévia associada a factores de risco permanentes (por exemplo neoplasia maligna) ou TEP idiopática prévia, apresentam um risco de recidiva de TEP superior aos pacientes que apresentam factores de risco temporários (por exemplo imobilidade por viagens longas).<sup>8</sup>

Várias investigações têm sido realizadas para identificar associação entre factores de risco como a gravidez, o uso de CO e THS e eventos de pior prognóstico. O factor de risco uso de CO, não obteve uma significativa associação com a mortalidade, uma vez que partimos do princípio que as mulheres que tomam CO são mulheres mais jovens e como foi discutido anteriormente têm menor risco de falecer do que as mulheres com idade mais avançada. As mulheres grávidas com um episódio prévio de TEP têm um risco aumentado de TEP numa próxima gravidez. Do mesmo modo, as mulheres grávidas com trombofilias hereditárias (homozigose para mutações do FVL e do gene da protrombina e heterozigose para ambas as mutações referidas anteriormente) têm maior incidência de TEP durante a gravidez.<sup>8</sup>

Finalmente, as trombofilias hereditárias (mutação do FVL e do gene de protrombina) estão relacionadas com o risco de recidiva. Para além disso, as trombofilias hereditárias como deficiências de antitrombina e proteínas C e S aumentam o risco de recidiva das trombooses em 50% no máximo.<sup>17</sup>

Quanto ao evento de pior prognóstico hemorragia major, verifica-se que, a terapêutica anticoagulante utilizada na prevenção da extensão do trombo, da embolização e da recorrência da trombose, mostrou-se eficaz, no entanto pode acarretar efeitos secundários potencialmente muito graves (5% de hemorragias major).<sup>16</sup>

Os resultados apresentados neste trabalho, baseando nos estudos realizados com objectivo de identificar factores de risco associados a eventos de pior prognóstico são relevantes. No entanto, são necessárias mais investigações.

## VIII. CONCLUSÃO

A TEP é ainda actualmente um importante problema de saúde pública, com elevada taxa de morbi-mortalidade. A idade avançada, o sexo masculino, TEP prévia, factores de risco cardiovasculares (obesidade, HTA, DM, tabagismo e hipercolesterolemia), neoplasia maligna e doenças cardiopulmonares (DPOC e ICC) e algumas trombofilias hereditárias (mutação do FVL e do gene da protrombina e deficiências da antitrombina e proteínas C e S) foram identificados como factores de risco associados a eventos de pior prognóstico.

A combinação destes dados, com os exames laboratoriais e de imagem é muito importante na estratificação do risco dos pacientes e assim determinar o risco (alto ou baixo) de mau prognóstico. Contudo, são necessários mais estudos para determinar a importância dos factores de risco associados aos eventos de mau prognóstico.

## **AGRADECIMENTOS**

Não poderia terminar sem deixar o meu sincero agradecimento a todos os que contribuíram para este trabalho. Em primeiro lugar, ao Professor Doutor António José Garcia Segorbe Luís, que se dispôs a orientar-me e que para além dos seus ensinamentos, mostrou grande disponibilidade e esclarecida orientação, com sugestões, esclarecimentos e orientações bibliográficas. À minha família, a quem eu deixo um profundo obrigado, não pela sua contribuição concreta, mas sim pela motivação e apoio constante desde o início deste trabalho. E aos meus amigos e colegas, que além de me acompanharem neste percurso difícil, mas acima de tudo enriquecedor, juntos fomos superando as nossas dificuldades com trabalho, dedicação e esforço de acordo com as nossas possibilidades.

## REFERÊNCIAS

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady A, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Society. *European Heart Journal* 2008; 29: 2276-2315.
2. Man M, Bugalho A. Actualização em doença pulmonar tromboembólica. *Rev Port Pneumol* 2009; XV (3): 483- 505.
3. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 1-12.
4. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
5. Goldhaber SZ. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1-7.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-89.
7. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552.
8. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS e colaboradores. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2010; 36 (supl.1): S1-S68
9. Paffrath T. et al. Venous thrombolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury* 2009; 06-10.

10. Marta MJ, Falcão LM, Ravara R. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR. CONCEITOS ACTUAIS. REVISTA PORTUGUESA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA E VASCULAR. 2010; Volume X. N.º 3.
11. Cotron RS et al. Robbins- Patologia estrutural e funcional, Guanabara Koogan 2000, 6ª edição, 111-117.
12. Konecny F. Inherited trombophilic states and pulmonary embolism. JRMS 2009; 14 (1): 43-56.
13. Ivanov P, Komsa - Penkova R, Kovacheva K, Ivanov Y, Stoyanova A, Ivanov I, Pavlov P, Glogovska P, Nojarov V. Impact of Thrombophilic Genetic Factors on Pulmonary Embolism: Early Onset and Recurrent Incidences. Lung 2008; 186: 27-36.
14. Hooper WC, De Staercke C. The relationship between FV Leiden and pulmonary embolism. Respir Res 2002; 3:8.
15. Mendes da Graça L. *Medicina Materno-Fetal*, Lidel, 4ª edição, Lisboa, 2010, capítulo 8, páginas 591-596.
16. Mendes da Graça L. *Medicina Materno-Fetal*, Lidel, 4ª edição, Lisboa, 2010, capítulo 8, páginas 660-664.
17. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J.L, Loscalzo J. Harrison Manual de Medicina, 17ª Edição, 2011, capítulo 111, páginas 731-733.
18. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J.L, Loscalzo J. Harrison Manual de Medicina, 17ª Edição, 2011, capítulo 256, páginas 1651-1653.
19. Thompson BT, Hales CA. (2010). Overview of acute pulmonary embolism.
20. Viterbo JF, Tavares MJ. PROFILAXIA E TRATAMENTO DA TROMBOEMBOLIA PULMONAR PER-OPERATÓRIA. Acta Med Port 2005; 18: 209-220.

21. Schellhaab A, Walther A, Konstantinides S, Bottiger BW. The Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (34-35): 589-95.
22. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy P-M, Fine MJ. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.
23. Cordeiro M, Monteiro P, Vieira D, Parente F, Devesa N, Moura J, Providência L. Tromboembolia Pulmonar. *Rev Port Cardiol* 2003; 23 (3) :399-443.
24. Volschan A. DIRETRIZ DE EMBOLIA PULMONAR. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004; Volume 83, Suplemento I.
25. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 21:1301-1336.
26. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2152-5.