



**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade Ciências da Saúde**



**Abordagem Diagnóstica, Terapêutica e Preventiva do  
Doente com Tromboembolismo Pulmonar**

**A propósito de um caso clínico**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre pela Universidade da  
Beira Interior**

**Lígia Marisa Pereira Paulos**

**Orientadora: Dra. Telma Mendes**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Covilhã 2008**

*“Estudar as doenças sem livros é como navegar num mar sem carta marítima...mas apenas estudar nos livros sem ver doentes, é nem sequer ir ao mar.”*

*William Osler 1901*

## Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para que a realização deste trabalho. Nomeadamente:

À minha orientadora desta tese, Dra. Telma Mendes, por toda a disponibilidade, apoio, compreensão, orientação e paciência, demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, na pessoa do Professor Doutor Miguel Castelo Branco e Professor Doutor João Queiroz.

Ao Dr. Vitor Branco pela ajuda fornecida na pesquisa bibliográfica.

Agradeço às minhas amigas (e família) Sandra, Catarina e Matilde pelo apoio, preocupação, compreensão e amizade demonstrado ao longo do tempo.

Ao Abilio, pela disponibilidade e carinho de sempre.

Ao meu Pipoca, por sempre ter acreditado em mim e pelo amor, carinho e paciência que sempre me deu.

Por fim, agradeço aos meus pais, Alice e José, à minha irmã, Dora, e às minhas sobrinhas, Ema e Matilde por todo o amor, apoio, carinho e compreensão que sempre me dispensaram. Obrigada por tudo!

A todos, o meu muito Obrigada!

## Resumo

*Introdução:* A despeito do desenvolvimento científico e tecnológico, ocorrido nas últimas décadas, o Tromboembolismo Pulmonar é ainda uma das causas directas de morte mais comuns. É fundamental não só empenhar todo o esforço no diagnóstico e tratamento precoces mas sobretudo nas situações causais potencialmente preveníveis.

*Material e métodos:* Foi efectuada uma história clínica a uma doente aleatoriamente seleccionada pela orientadora desta tese, consultado o seu processo clínico e requeridas as respectivas autorizações e consentimentos. Posteriormente foi efectuada uma busca activa de revisões sistemáticas, meta-análises, estudos controlados e aleatorizados e estudos de coorte sobre o tema.

*Resultados:* Doente, sexo feminino, 20 anos de idade, recorre ao SU por quadro de dor torácica na face antero-lateral do hemitoráx direito, irradiando para o braço homolateral e região submandibular; contínua, agravando-se com os movimentos inspiratórios acompanhada de dispneia em repouso. Taquipneica, taquicárdica e com diminuição do murmúrio vesicular na base pulmonar direita. Hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais e emagrecimento. Elevação dos D-dímeros, Rx toráx com ingurgitamento hilar, gasimetria, ECG e ecocardiograma sem alterações. Angio-TC com trombos na divisão do ramo direito da artéria pulmonar, ramos segmentares do lobo inferior direito e esquerdo e área densa no segmento basal posterior direito. Foi diagnosticado um tromboembolismo pulmonar agudo submaciço e segmentar e uma mutação homozigótica MTHFR. Foi efectuada anticoagulação com boa evolução.

*Discussão:* De acordo com os conhecimentos actuais vigentes na comunidade científica, considero, em termos gerais, adequada a conduta diagnóstica e terapêutica estabelecida para esta doente.

*Conclusão:* Um bom conhecimento da doença, dos factores de risco e do tratamento irá resultar numa melhor prevenção e tratamento da doença. Evoluiu-se de uma atitude predominantemente terapêutica e cirúrgica para outra prioritariamente médica e preventiva. Consensos e guidelines para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso, sujeitos a actualizações regulares, devem servir de referência a estratégias de actuação, a promover em cada unidade hospitalar.

*Palavras chave:* Tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo, embolia pulmonar, trombose, trombose venosa profunda

## Summary

*Introduction:* About the scientific and technological development occurred in the latest decades, the pulmonary thromboembolism is still one of the most common direct cause of human death. It is important not only make all the efforts in the diagnosis and treatment but especially in the preventable situations.

*Material and methods:* We made a clinical history to a patient casually chosen by the supervisor of this work and we reviewed her clinical process and all the required authorizations were requested. Then, it was made an active search of systematic revisions, meta- analysis and controlled studies about the theme.

*Results:* Patient, female, 20 years old, goes to the ER with a thoracic pain in the anterolateral face oh the right hemithorax, irradiating to the homolateral arm and submandibular region; it gets worse with inspiratory movements and rest dyspnea. Taquicardiac, tachypnea and reduction of the vesicular murmur. The patient smokes, uses oral contraceptives and is slimming. Elevation of the D- dimer gasimetry, echocardiogram and electrocardiogram without changes. CT angiography shows thrombus in the right division of pulmonary artery, segmentary branches of the right and left lobe and a thick area in the right posterior base segment. It was diagnosed an acute pulmonary thromboembolism segmented and an homozigotic mutation MTHFR. It was made an anticoagulation with a good evolution.

*Discussion:* According to the current knowledge in the scientific community, I consider the diagnosis and therapy applied in the patient appropriated for this case.

*Conclusion:* A good knowledge of the disease, of the risk factors and of the treatment will result in a better prevention ant treatment of this same disease. We have an evolution from a therapeutic and cirurgic attitude to a another prioritarely medical and preventable. Agreements and guidelines to the prevention, diagnosis and treatment of the venous thromboembolism have to suffer some updates regularly and should serve as a reference to some treatment strategies of the disease in each hospital unit.

*Key words:* pulmonary thromboembolism, thromboembolism, pulmonary emboli, thrombosis, deep venous thrombosis.

## Índice Geral

|   |    |
|---|----|
|   | 1  |
| Introdução                                  | 3  |
| Objectivos                                  | 5  |
| Material e Métodos                          | 6  |
| Fundamentação teórica                       | 6  |
| 1 - Contextualização Histórica              | 8  |
| 2 – Epidemiologia                           | 8  |
| 2.1 – Incidência                            | 8  |
| 2.2 – Mortalidade e Morbilidade             | 9  |
| 2.3 – Idade                                 | 10 |
| 2.4 – Sexo                                  | 10 |
| 2.5 – Raça                                  | 11 |
| 2.6 – Nacionalidade                         | 11 |
| 2.7 – Recorrência                           | 11 |
| 2.8 – Sequelas                              | 12 |
| 2.9 – Evolução                              | 13 |
| 3 – Etiologia                               | 14 |
| 4 – História Natural e Prognóstico          | 18 |
| 5 – Fisiopatologia                          | 20 |
| 5.1 – Cascata da coagulação                 | 20 |
| 5.2 – Conceitos etiopatológicos             | 22 |
| 5.3 – Alterações respiratórias do TEP agudo | 23 |

---

|  |    |
|--|----|
| 5.4 – Alterações hemodinâmicas do TEP agudo                    | 25 |
| 6 – Factores de Risco  | 28 |
| 6.1 – Idade  | 29 |
| 6.2 – Cirurgias e traumatismos                                 | 30 |
| 6.3 – Doentes com patologia do foro médico                     | 32 |
| 6.4 – Neoplasias   | 33 |
| 6.5 – Imobilização   | 35 |
| 6.6 – Viagens longas   | 36 |
| 6.7 – Contraceptivos orais                                     | 36 |
| 6.8 – Terapia hormonal de substituição                         | 38 |
| 6.9 – Gravidez e puerpério                                     | 39 |
| 6.10 – Anticorpos antifosfolípidios                            | 40 |
| 6.11 – Deficiência de inibidores naturais da coagulação        | 40 |
| 6.12 – Factor V Leiden   | 41 |
| 6.13 – Mutação do gene da protrombina 20210A                   | 42 |
| 6.14 – Desfibrinogenemia                                       | 42 |
| 6.15 – Elevação dos níveis séricos dos factores procoagulantes | 42 |
| 6.16 – Grupo sanguíneo   | 43 |
| 6.17 – Hiperhomocisteinémia                                    | 43 |
| 7 – Diagnóstico  | 44 |
| 7.1 – Diagnóstico clínico                                      | 44 |
| 7.1.1 – O desafio diagnóstico                                  | 44 |
| 7.1.2 – Escalas de avaliação clínica da probabilidade de TEP   | 44 |
| 7.1.3 – Sinais e sintomas                                      | 47 |
| 7.1.4 – Síndromes clínicas                                     | 48 |
| 7.1.4.1 – Enfarte/Hemorragia pulmonar                          | 48 |
| 7.1.4.2 – Dispneia aguda inexplicada                           | 50 |
| 7.1.4.3 – TEP maciço/cor pulmonale agudo                       | 51 |
| 7.2 – Exames complementares de Diagnóstico                     | 53 |
| 7.2.1 – D-dímeros  | 53 |

---

|   |    |
|---|----|
| 7.2.2 – Electrocardiograma  | 55 |
| 7.2.3 – Gases arteriais sanguíneos  | 57 |
| 7.2.4 – Telerradiografia do torác   | 58 |
| 7.2.5 – Ecocardiograma  | 59 |
| 7.2.6 – Ultrassonografia de compressão  | 63 |
| 7.2.7 – Cintigrafia pulmonar  | 65 |
| 7.2.8 – Angiografia pulmonar convencional   | 69 |
| 7.2.9 – Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada   | 71 |
| 7.3 – Estratégias diagnósticas  | 75 |
| 8 – Diagnóstico diferencial   | 80 |
| 9 – Tratamento  | 82 |
| 9.1 – Suporte hemodinâmico e respiratório   | 82 |
| 9.2 – Tratamento trombolítico   | 85 |
| 9.2.1 – Fármacos trombolíticos  | 85 |
| 9.2.1.1 – Reteplase   | 85 |
| 9.2.1.2 – Alteplase   | 85 |
| 9.2.1.3 – Uroquinase  | 86 |
| 9.2.2 – Evidência da eficácia e segurança dos diferentes fármacos trombolíticos                         | 87 |
| 9.2.3 – Evidência das vantagens do tratamento trombolítico  | 88 |
| 9.2.3.1 – Tratamento trombolítico em doentes com embolia pulmonar e hipotensão sistémica                | 90 |
| 9.2.3.2 – Doentes com embolia pulmonar hemodinamicamente estáveis e com disfunção do ventrículo direito | 90 |
| 9.3 – Tratamento anticoagulante   | 91 |
| 9.3.1 – Fármacos anticoagulantes  | 91 |
| 9.3.1.1 – Enoxaparina   | 91 |
| 9.3.1.2 – Dalteparina   | 92 |
| 9.3.1.3 – Heparina não fraccionada (HNF)  | 92 |

---

|  |     |
|--|-----|
| 9.3.1.4 – Varfarina  | 93  |
| 9.3.2 – Evidências do tratamento com HBPM vs HNF                           | 95  |
| 9.3.3 - Evidências do tratamento com HBPM vs antagonistas da<br>vitamina k | 96  |
| 9.3.4 – Evidências do tratamento ambulatorial vs tratamento<br>hospitalar  | 97  |
| 9.3.5 – Evidências das diferentes durações de anticoagulação               | 98  |
| 9.3.5.1 – Tratamento por 4 a 6 semanas vs convencional (3 a 6<br>meses)    | 99  |
| 9.3.5.2 – Tratamento por 6 a 12 meses vs tratamento por 3 meses            | 100 |
| 9.3.5.3 – Tratamento a longo prazo vs tratamento convencional              | 100 |
| 9.3.6 – Evidências sobre a intensidade de anticoagulação ideal             | 101 |
| 9.4 – Novas prespectivas farmacológicas                                    | 102 |
| 9.4.1 – Fondaparinux   | 102 |
| 9.4.2 – Ximegalatran   | 102 |
| 9.5 – Tratamento cirúrgico   | 103 |
| 9.5.1 – Embolectomia pulmonar  | 103 |
| 9.6 – Filtros venoso   | 104 |
| 9.6.1 – Filtros da veia cava inferior                                      | 104 |
| 9.7 – Algoritmo terapêutico  | 108 |
| 10 – Situações clínicas especiais  | 109 |
| 10.1 – TEP em mulheres grávidas  | 109 |
| 10.2 – TEP em doentes com comprometimento da função renal                  | 112 |
| 10.3 – TEP em crianças   | 113 |
| 11 – Profilaxia  | 115 |
| 11.1 – Profilaxia em doentes médicos                                       | 116 |
| 11.1.1 – Factores de risco e estratificação do risco                       | 116 |
| 11.1.2 – Evidências da administração da profilaxia                         | 117 |
| 11.1.3 – Recomendações profiláticas  | 118 |
| 11.2 – Profilaxia em doentes cirúrgicos                                    | 119 |

---

|   |     |
|---|-----|
| 11.2.1 – Considerações gerais sobre a profilaxia em doentes cirúrgicos                    | 119 |
| 11.2.2 – Métodos de prevenção   | 120 |
| 11.2.2.1 – Métodos mecânicos  | 120 |
| 11.2.2.1.1 – Meias de compressão graduadas  | 120 |
| 11.2.2.1.2 – Aparelhos de compressão pneumática intermitente                              | 121 |
| 11.2.2.1.4 – Aparelhos de implusos nos pés  | 122 |
| 11.2.2.1.4 – Aparelhos de estimulação eléctrica   | 123 |
| 11.2.2.2 – Métodos farmacológicos   | 123 |
| 11.2.2.2.1 – Heparina   | 123 |
| 11.2.2.2.2 – Pentassacarídeos   | 124 |
| 11.2.2.2.3 – Anticoagulantes orais  | 124 |
| 11.2.2.4 – Aspirina   | 125 |
| 11.2.2.3 – Outros métodos   | 125 |
| 11.2.2.3.1 – Mobilização precoce exercícios com as pernas, elevação da perna e hidratação | 125 |
| 11.2.3 – Recomendações profiláticas gerais  | 126 |
| 11.2.3.1 – Profilaxia em doentes ortopédicos  | 126 |
| 11.2.3.2 – Profilaxia em doentes com neoplasia submetidos a cirurgias                     | 128 |
| 11.2.3.3 – Profilaxia para outros tipos de cirurgia                                       | 129 |
| 11.3 – Profilaxia em doentes com neoplasias   | 131 |
| 11.4 – Profilaxia em mulheres grávidas  | 133 |
| 11.5 – Profilaxia em doentes traumatizados  | 133 |
| 11.6 – Profilaxia em doentes que efectuam viagens longas                                  | 134 |
| 12 – Complicações crónicas – Hipertensão arterial pulmonar crónica                        | 136 |
| Resultados  | 138 |
| História clínica  |     |
| Discussão   | 182 |

Conclusão 190

Referências Bibliográficas 192

Anexos 204

---

## Índice de Figuras

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.1  | Virchow  | 8  |
| 2.1  | Incidência de TEP por faixas etárias nos EUA   | 10 |
| 2.2  | Incidência de TEP por sexo nos EUA   | 10 |
| 2.3  | Incidência cumulativa de TEV ao longo dos anos nos EUA   | 12 |
| 2.4  | Evolução do TEP ao longo dos anos em doentes médicos e cirúrgicos  | 13 |
| 3.1  | Trombose venosa profunda do membro inferior direito  | 15 |
| 3.2  | Trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo   | 15 |
| 3.3  | Trombo alojado na veia íliaca  | 16 |
| 3.4  | Trombo alojado na artéria pulmonar   | 16 |
| 5.1  | TEP com origem nas veias do membro inferior  | 20 |
| 5.2  | Fisiopatologia do TEP – consequências respiratórias imediatas  | 24 |
| 5.3  | Fisiopatologia do TEP – consequências respiratórias tardias  | 25 |
| 5.4  | Fisiopatologia do TEP – consequências hemodinâmicas  | 26 |
| 6.1  | Relação entre o número de factores de risco e a evidência objectiva de TVP   | 29 |
| 6.2  | Relação entre os tipos de cirurgia e a incidência de TEP   | 30 |
| 6.3  | TEP em doentes médicos e em doentes cirúrgicos   | 32 |
| 6.4  | Incidência de TEV/TEP em diferentes especialidades hospitalares  | 33 |
| 6.5  | Risco de TEV por tipo de neoplasia   | 34 |
| 6.6  | TEV e o risco de neoplasia   | 34 |
| 7.1  | Evolução da sensibilidade e especificidade dos D-dímeros para as diferentes idades dos doentes   | 53 |
| 7.2  | Electrocardiograma com o padrão S1Q3T3 visível   | 55 |
| 7.3  | Embolia pulmonar aguda sem infarto (sinal de Westmark)   | 59 |
| 7.4  | Embolia pulmonar aguda com enfarte   | 59 |
| 7.5  | Ecocardiograma em doente com TEP   | 60 |
| 7.6  | Ecocardiograma em doente com TEP   | 60 |
| 7.7  | Eco-doppler ilustrando interrupção do fluxo na veia femoral direita  | 63 |
| 7.8  | Cintigrafia de V/Q ilustrando múltiplos defeitos de perfusão   | 66 |
| 7.9  | Angiografia pulmonar ilustrando um deficit de preenchimento do contraste compatível com TEP  | 70 |
| 7.10 | Angiografia pulmonar ilustrando um deficit de preenchimento do contraste compatível com TEP  | 70 |
| 7.11 | Embolia pulmonar aguda com enfarte   | 71 |
| 7.12 | Tomografia computadorizada helicoidal mostra êmbolos com calcificações, que determinam falha de enchimento na artéria pulmonar direita e ramo interlobar | 71 |
| 7.13 | Embolia pulmonar aguda com derrame pleural   | 73 |

---

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 7.14 | Tomografia computadorizada helicoidal   | 73  |
| 7.15 | Algoritmo diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica para TEP, utilizando, inicialmente, Angio CT ou Cintilo V/Q | 77  |
| 7.16 | Algoritmo diagnóstico em doentes com probabilidade clínica intermédia   | 78  |
| 7.17 | Algoritmo diagnóstico em doentes com probabilidade clínica baixa  | 79  |
| 9.1  | Tratamento anticoagulante do TEP  | 95  |
| 9.2  | Filtros da veia cava inferior alojando trombos  | 105 |
| 9.3  | Algoritmo terapêutico para o TEP  | 108 |
| 11.1 | Modelo de estratificação do risco para doentes médicos  | 116 |
| 11.2 | Meias de compressão graduadas   | 121 |
| 11.3 | Aparelhos de compressão pneumática intermitente   | 122 |
| 11.4 | Aparelhos de impulsos nos pés   | 123 |
| 11.5 | Aparelhos de estimulação eléctrica  | 123 |
| 11.6 | Prolongamento da profilaxia em doentes com neoplasias sujeitos a cirurgias  | 129 |
| 12.1 | Hipertensão pulmonar  | 136 |
| 12.2 | Angiografia anteroposterior direita e esquerda e angiografia lateral pulmonar num doente com doença tromboembólica crónica.   | 137 |

---

## Índice de Tabelas

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 6.1  | Factores de risco para TVP/TEP risco relativo estimado   | 28  |
| 6.2  | Níveis de risco para tromboembolismo venoso em doentes cirúrgicos sem profilaxia                       | 31  |
| 6.3  | Factores que predispõem a TVP/TEP na gravidez  | 39  |
| 6.4  | Defeitos genéticos e a sua respectiva prevalência na população geral e com                             | 41  |
| 7.1  | Escala de avaliação de probabilidade de Wells  | 45  |
| 7.2  | Escala de Geneve   | 46  |
| 7.3  | Sinais e sintomas dos doentes com TEP confirmado angiograficamente 21                                  | 46  |
| 7.4  | Sinais e sintomas de TEP maciço e submaciço confirmado angiograficamente                               | 52  |
| 7.5  | Diferentes técnicas utilizadas para medição dos D-DÍMEROS e respectivas sensibilidade e especificidade | 54  |
| 7.6  | Vantagens e desvantagens da US de compressão   | 64  |
| 7.7  | Critérios de diagnóstico de TVP utilizando a US de compressão  | 65  |
| 7.8  | Correspondência entre a probabilidade pré-teste e a probabilidade cintigráfica                         | 67  |
| 7.9  | Vantagens e Limitações da Angio-TC no diagnóstico do TEP   | 75  |
| 8.1  | Sintomas clássicos de TEP e respectivo diagnóstico diferencial   | 80  |
| 8.2  | Diagnóstico Diferencial de TEP   | 81  |
| 9.1  | Contra-indicações relativas ao uso de trombolíticos  | 89  |
| 10.1 | Estimativa da radiação absorvida pelo feto nos diferentes procedimentos diagnósticos                   | 110 |
| 11.1 | Recomendações profiláticas para doentes médicos  | 119 |
| 11.2 | Procedimentos cirúrgicos e o seu respectivo risco de TVP e TEP   | 120 |
| 11.3 | Diferentes categorias de fármacos e sua respectiva redução no risco relativo de TVP e TEP              | 124 |
| 11.4 | Recomendações profiláticas gerais para doentes   | 126 |
| 11.5 | Recomendações do ACCP para cirurgias ortopédicas   | 127 |
| 11.6 | Recomendações profiláticas do ACCP para neurocirurgias   | 129 |
| 11.7 | Recomendações profiláticas do ACCP para Lesão aguda da medula espinhal                                 | 130 |
| 11.8 | Recomendações profiláticas do ACCP para cirurgias urológicas   | 130 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 11.9  | Recomendações profiláticas do ACCP para cirurgias ginecológicas                 | 131 |
| 11.10 | Recomendações profiláticas para doentes com cancro                              | 132 |
| 11.11 | Profilaxia em mulheres grávidas   | 133 |
| 11.12 | Recomendações profiláticas para doentes traumatizados                           | 134 |
| 11.13 | Recomendações profiláticas para doentes que efectuem viagens de longa distância | 135 |

---

## Introdução

Definido pela primeira vez no século XVIII por Virchow, o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) consiste na obstrução aguda da circulação arterial pulmonar pela instalação de coágulos sanguíneos, maioritariamente oriundos da circulação venosa sistémica, com redução ou cessação do fluxo sanguíneo pulmonar para a área afectada. Essas condições inter-relacionadas constituem o Tromboembolismo Venoso (TEV), no qual a Trombose Venosa Profunda (TVP) é o evento básico e o TEP a principal complicação aguda. Como tal, o tromboembolismo pulmonar não é uma doença por si só, é antes uma complicação frequentemente fatal de trombose venosa subjacente.<sup>1</sup>

A despeito do desenvolvimento científico e tecnológico, ocorrido nas últimas três décadas, o TEP é ainda uma das causas directas de morte mais comuns e permanece mesmo no topo das causas de morte em doentes hospitalizados potencialmente preveníveis. Assim sendo, a sua elevada mortalidade, que é sensivelmente diminuída com diagnóstico e tratamentos precoces, implica impreterivelmente que qualquer médico directamente envolvido na prestação de cuidados a doentes, deva considerar sempre a possibilidade de TEP, principalmente naqueles com risco de TVP.<sup>2</sup>

A demora no diagnóstico e instituição de tratamento tem graves repercussões, culminando muitas vezes no aumento da mortalidade destes doentes. Assim sendo, é fundamental não só empenhar todo o esforço no diagnóstico e no tratamento precoce dessa doença mas sobretudo nas situações causais potencialmente preveníveis. Tendo em conta que, um bom conhecimento da doença, dos factores de risco e do tratamento resultará futuramente na sua melhor abordagem, com consequentes implicações positivas na morbilidade e mortalidade dos doentes, este documento visa, à luz dos conhecimentos actuais vigentes na comunidade científica, estabelecer uma revisão bibliográfica do tema.<sup>1,2,3</sup>

No presente trabalho, relata-se também um caso clínico que enfatiza o papel crucial desempenhado pela suspeita clínica de TEP, o reconhecimento dos seus factores

de risco, a importância da estratificação dos doentes consoante a sua probabilidade clínica, da sistematização da abordagem diagnóstica e posterior conduta terapêutica adequada.

A escolha do tema foi baseada não só pelo reconhecimento universal desta doença como um problema de saúde pública, mas também na minha experiência pessoal adquirida aquando da prática clínica diária, enquanto aluna de 6º ano de Medicina, fazendo com que o reconheça como um distúrbio de grande importância para qualquer médico de uma qualquer especialidade. Além disso, a utilização desmedida e não ponderada de modalidades diagnósticas e terapêuticas, consome fundos ao sistema de saúde, pelo que é emergente a adopção de uma atitude ponderada com base em custos e benefícios

## Objectivos

- Exposição de um caso clínico de TEP explicitando a respectiva anamnese, exame físico, exames complementares, tratamento administrado e evolução
- Reconhecer a importância do TEP, sua elevada prevalência, incidência, mortalidade e morbidade.
- Reconhecer a história natural da doença, sua etiologia e potenciais complicações crónicas.
- Conhecer os processos fisiopatológicos que estão na génese de fenómenos tromboembólicos
- Reconhecer o TEP como um problema multifactorial
- Identificar os principais factores de risco para o TEP e a sua contribuição para os processos trombóticos.
- Identificar os principais sinais e sintomas de TEP
- Reconhecer as diferentes apresentações clínicas de TEP
- Reconhecer os principais métodos de diagnóstico de TEP, suas características, indicações, vantagens e desvantagens.
- Identificar os principais achados diagnósticos de TEP nos diferentes meios complementares
- Propor um protocolo seguro, eficaz e economicamente rentável para a abordagem diagnóstica do doente com suspeita de TEP

- Reconhecer as principais modalidades terapêuticas
- Reconhecer as principais características de cada fármaco utilizado no tratamento do TEP em termos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, suas indicações, contra-indicações e precauções.
- Estabelecer o melhor esquema terapêutico de acordo com o quadro clínico do doente
- Identificar os potenciais doentes de risco que beneficiam de profilaxia
- Identificar os principais métodos profiláticos existentes, suas respectivas indicações e eficácia.
- Reconhecimento de esquema profiláticos adequados a cada categoria de doentes
- Abordar e tratar adequadamente o TEP em categorias de doentes especiais, nomeadamente em grávidas, insuficientes renais e crianças.
- Identificar as principais perspectivas futuras no âmbito da abordagem do doente com TEP documentado ou suspeito

## Material e Métodos

Inicialmente foi efectuada uma história clínica a uma doente jovem do sexo feminino com TEP, aleatoriamente seleccionada pela orientadora desta tese, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar Cova da Beira e aí permaneceu internada, tendo sido igualmente consultado o processo clínico da doente em questão. As autorizações necessárias do Director de Serviço e do Director da entidade hospitalar onde o doente esteve internado bem como o consentimento informado do doente seguem igualmente em anexo. Foi também solicitado ao Director de Serviço de Radiologia do CHCB e ao Serviço de Radiologia do Hospital da Universidade de Coimbra o fornecimento das imagens correspondentes aos exames complementares de diagnóstico aí efectuados pela doente.

Foi efectuada uma busca activa da literatura pesquisando revisões sistemáticas, meta-análises, estudos controlados e aleatorizados, revisões e estudos de coorte nas bases de dados Pubmed e Google Scholar. As palavras chaves utilizadas foram: “Thrombosis” Pulmonary Embolism”, “Embolism”, “Thromboembolism”, “Deep venous thrombosis”, “Thromboembolism pulmonary”. O limite temporal estabelecido para delimitar a busca foi entre 2000 e 2008. Em algumas circunstâncias, aquando da leitura dos artigos inicialmente pesquisados, a pesquisa foi alargada a alguns artigos neles citados por ter sido considerado relevante a sua leitura para a execução desta dissertação, ainda que implicassem a aquisição de dados bibliográficos publicados em datas fora da margem temporal estabelecida inicialmente.

## Fundamentação Teórica

### 1- Contextualização Histórica

Muitos foram aqueles que, individual ou colectivamente, deram ao longo do tempo o seu contributo para uma melhor compreensão da fisiopatologia, etiologia, diagnóstico, tratamento e profilaxia do TEP. Nomes como Harvey, Virchow, Morgagni, Lannec, Trendelenberg, Ochsner DeBakey, Murray e muitos



outros nomes ilustres na medicina, baseando-se na observação anatómica, fisiológica experimental, ou investigação clínica e laboratorial, enveredaram por caminhos científicos nunca antes percorridos e contribuíram para o conhecimento actual desta patologia. <sup>4</sup>

**Figura. 1.1** –Virchow  
Fonte: McFadden, M. et al 2006

Apesar do importante avanço anatómico estabelecido por William Harvey no início dos anos XII, descrevendo o fluxo sanguíneo, o conceito de enfarte pulmonar e, em última instância o de tromboembolismo venoso demorou mais 200 anos para se enraizar na comunidade científica. Assim sendo, e procedendo a uma análise retrospectiva e cronológica dos principais marcos históricos na evolução do conhecimento desta patologia, sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, destacam-se: <sup>4</sup>

- *Harvey (1628)* – Efectua a descrição da circulação sanguínea;
- *Morgagni (sécXVIII)* - Questiona a origem de coágulos na artéria pulmonar em doentes com morte súbita;
- *Laennec (1819) e Cruveilhier* - Descrição anatomopatológica do enfarte pulmonar;
- *Virchow (1856)* - Conceito fisiopatológico TEP baseando-se na tríade (estase, hipercoagulabilidade e adesão endotelial);
- *Trendlenburg (1872)* - Cria a técnica de Embolectomia Pulmonar;

- 1914 - Citrato/anticoagular sangue para transfusões;
- Mclean (1916) - descoberta da Heparina;
- Kirschner (1924) - Efectua a primeira Embolectomia Pulmonar com sucesso;
- Ochsner, DeBakey (1932) - Advogam Laqueação VCI na prevenção TEV e estabelecem as diferenças entre Tromboflebite e Flebotrombose;
- 1932 – A Heparina é purificada e refinada;
- Homans (1934) - Realiza Laqueação proximal veia femoral (ligadura venosa profiláctica);
- 1935 - eram usadas sanguessugas como medida preventiva (hirudina);
- D. Murray (1939) - confirma a utilidade clínica da Heparina;
- 1940s - São descobertos os Anticoagulantes orais (Dicumarol);
- Adams, DeWeese, Miles (1960s) – Concebeu a técnica da Plicatura parcial VCI;
- J. Gibbon (1932-53) - desenvolve Circulação Extracorporal e realiza primeira cirurgia de “coração aberto”;
- Sharp (1962) – Efectua a primeira Embolectomia com Circulação Extracorporal;
- Pat Daily (1987) – efectua com sucesso a primeira tromboendarterectomia pulmonar bilateral;
- Últimos 30 anos - Mobin-Uddin/Greenfield/Bird’s Nest/Simon-Nitinol – desenvolveram-se e aperfeiçoaram-se as técnicas utilizando filtros intraluminais <sup>4</sup>

A doença que em tempos inesperada e fatalmente acometia o Homem, sem que muitas vezes fosse dada a hipótese de qualquer procedimento interventivo, deixou gradualmente de constituir um tabu e é agora, graças a múltiplas figuras históricas pioneiras, uma entidade fisiopatológica bem definida com múltiplas abordagens diagnósticas, terapêuticas e preventivas. No entanto, e sendo a Medicina uma ciência em constante dinamismo e evolução, ainda muito há por desvendar em relação ao TEP e, certamente, muitos outros nomes se associarão futuramente aos supracitados, pelo contributo prestado nesta temática.

## 2 - Epidemiologia

A obtenção de dados epidemiológicos sobre TEP em Portugal foi, sem margem para dúvida, um obstáculo considerável durante a pesquisa efectuada na literatura nacional, reflectindo a escassez de estudos nesta área e levando a que não sejam contemplados neste capítulo.

É importante enfatizar que a prevalência e incidências exactas de TEP são de difícil obtenção, não só pela inespecificidade dos sintomas e achados físicos desta doença como também pelo facto de que esta muitas vezes pode ser assintomática ou a sua única manifestação ser a morte súbita. Como tal, e já que não é rotina a execução de autópsia em todos os indivíduos, muitos TEP ficam por descobrir. Além disso, as estimativas da incidência de TEP variam consideravelmente consoante a população estudada, os recursos disponíveis e os critérios diagnóstico utilizados.<sup>5</sup>

### 2.1 - Incidência

Estudos recentes, mostram que por cada 100 000 pessoas observadas anualmente, cerca de 120 irão desenvolver um primeiro episódio de TEP. Por outras palavras, a incidência de TEP é de cerca de 120 por cada 100 000 habitantes por ano nos Estados Unidos da América.<sup>6</sup> Nesse mesmo país, estima-se que sejam hospitalizados anualmente entre 300 000 a 600 000 anualmente devido a TVP.<sup>6, 7</sup> prevendo-se que cerca de 900 000 desenvolvam um primeiro incidente ou recorrência de TEP em cada ano, seja ele fatal ou não fatal. Além disso, o TEP excede não só em número o de enfartes e Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs) mas também em mortalidade.<sup>6, 7</sup> Tais números denotam que o TEP é um grande problema de saúde mundial com uma magnitude semelhante à de outros distúrbios até então considerados como as principais causas de morte em países desenvolvidos.<sup>6</sup>

## 2.2 - Mortalidade e Morbilidade

A despeito do desenvolvimento científico e tecnológico das últimas décadas, o TEP é a uma das principais causas de morte, em parceria com a doença coronária e os AVCs, constituindo também uma das causas mais comuns de morte súbita em qualquer idade.<sup>8</sup> Neste contexto, importa salientar que a maioria dos médicos não estão conscientes da gravidade deste problema, justificando assim que aproximadamente 80% das situações clínicas não sejam diagnosticadas e apenas sejam detectadas aquando da realização da autópsia.<sup>6, 8</sup>

É aos pacientes internados em entidades hospitalares que cabe a maior incidência de TEP. Segundo Stein PD *et al* 1995 (cit. por Davidson, RB *et al* 1999) 44 dos doentes hospitalizados que morreram com tromboembolismo pulmonar, apenas em 14 (31.8%), o diagnóstico foi efectuado antes de declarado o óbito.<sup>9, 10</sup>

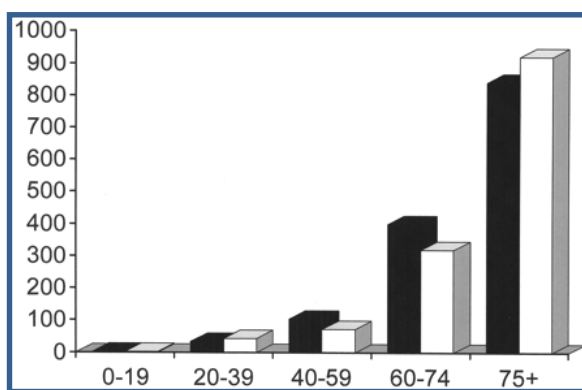
Estudos efectuados demonstram que aproximadamente um quarto dos doentes que sofreram um TEP morrem subitamente e cerca de 40% nos três meses seguintes. A sobrevivência de doentes é substancialmente mais baixa naqueles que sofreram um TEP do que naqueles que apenas sofreram uma TVP isolada. Sendo que aquele distúrbio afecta muitas vezes indivíduos que padecem de outras co-morbilidades e, apesar de controlados os problemas médicos concomitantes, há diminuição substancial da sobrevida dos doentes.<sup>6</sup>

No entanto, e embora o TEP seja frequentemente fatal, o diagnóstico e tratamento atempados pode reduzir drasticamente a taxa de mortalidade. A mortalidade por um evento agudo ocorre predominantemente nas primeiras horas de instalação dos sintomas. Assim sendo, aproximadamente 10% dos doentes com TEP aguda diagnosticado morrem nos primeiros 60 minutos. Dos restantes 90%, em um terço esta condição patológica eventualmente será diagnosticada e tratada continuando por diagnosticar nos dois terços restantes.<sup>8</sup> Segundo Dalen J.E., *et al*, 1975 (cit. por Dalen *et al* 2002) estimou-se que 11% dos doentes com TEP morram na primeira hora não recebendo portanto tratamento.<sup>11</sup> Dos 563 doentes que sobreviveram pelo menos uma

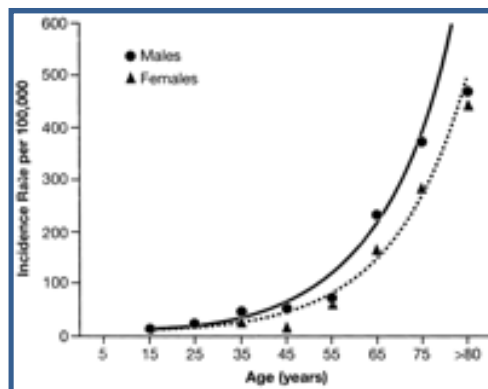
hora, o diagnóstico foi estabelecido e o tratamento iniciado em apenas 29%, sendo que destes 92% sobreviveram. Este autores acreditam que a maioria das mortes anuais ocorre nos 400 000 indivíduos cujo diagnóstico não é feito e não recebem tratamento. Por sua vez, dos 200 000 que morrem de TEP, apenas 13 000 morrem por falta de resposta ao tratamento sendo que, na grande maioria (187 000) o diagnóstico não foi conseguido.<sup>11</sup>

### 2.3 - Idade

Verifica-se uma baixa incidência desta doença entre indivíduos com idades iguais ou inferiores a 14 anos, traduzida por valores inferiores a 1 por 100 000 pessoas por ano. Por sua vez, a incidência aumenta drasticamente a partir dos 50 anos, atingindo valores de incidência da ordem dos 1000 por cada 100 000 habitantes em indivíduos com 85 anos ou mais.<sup>6, 12</sup> A acumulação de múltiplos factores de risco, como doenças concomitantes e diminuição da mobilidade por exemplo, está na génese da maior prevalência desta doença em indivíduos idosos.<sup>8</sup>



**Figura 2.1** – Incidência de TEP por faixas etárias nos EUA Fonte:Rosendaal, RF 2005



**Figura 2.2** – Incidência de TEP por sexo nos EUA Fonte:Rosendaal, RF 2005

### 2.4 - Sexo

Quando comparados ambos os sexos, verifica-se que a sua incidência é maior entre mulheres até aos 50 anos, observando-se depois desta faixa etária uma maior proporção de homens acometidos pela doença.<sup>6</sup> Importa salientar também que o TEP é

comum em todos os trimestres de gravidez e a incidência desta doença é particularmente mais elevada em mulheres que tomam contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição.<sup>8</sup> Em termos gerais, TEP ocorre em igual proporção em homens e mulheres, possivelmente com um ligeiro predomínio das mulheres em idades mais jovens e em homens em idades mais avançadas.<sup>13</sup>

## 2.5 - Raça

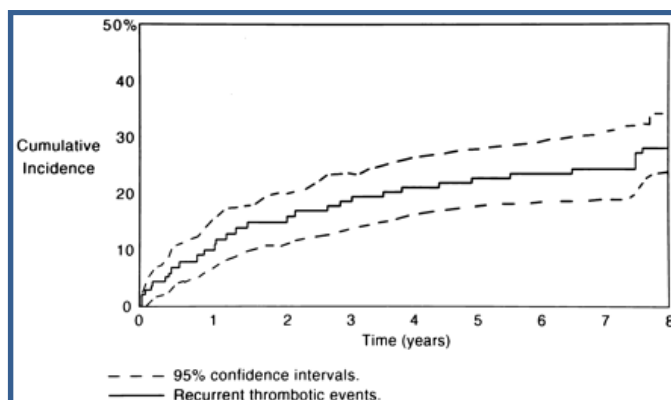
Estima-se que existam algumas diferenças na incidência de TVP e TEP em diferentes grupos raciais, tendo todos em comum as elevadas taxas de incidência. Estudos efectuados nos EUA, comparando alguns tipos raciais existentes, verificaram que os Índios tinham uma incidência cerca de 30% mais alta quando comparados com indivíduos brancos, sendo que os asiático-americanos e nativos americanos tinham uma incidência 70% mais baixa.<sup>6</sup>

## 2.6 - Nacionalidade

Apesar de aparentemente não existirem estudos prospectivos controlados efectuados, acredita-se que a incidência de TEP varie substancialmente de país para país. Esta discrepância pode ser simplesmente devida a diferenças nas taxas de diagnóstico e não propriamente devido a diferenças na sua incidência. No entanto, se estas diferenças efectivamente existirem, podem estar por sua vez relacionadas com variações genéticas e/ou diferentes estilos de vida.<sup>13</sup>

## 2.7 - Recorrência

Os doentes que sobrevivem a um TEP têm alto risco de recorrência. Segundo Heit JA *et al.* e Prandoni P *et al* 2007 (cit. por Piazza G. *et al.* 2006) cerca de 30% dos doentes irão desenvolver um segundo episódio de TEP dentro dos próximos 10 anos. Importa referir que, o risco destes doentes nunca atinge o nível zero.<sup>14</sup>



**Figura 2.3** – Incidência cumulativa de TEV ao longo dos anos nos EUA. Fonte: Piazza G. *et al* 2006

Assim sendo, ao compararem-se indivíduos que nunca tiveram uma TVP ou um TEP, doentes com apenas um episódio dos supracitados permanecem com um alto risco de desenvolverem episódios subsequentes durante toda a vida.<sup>14</sup>

## 2.8 - Sequelas

Segundo *Heit JA et al* 2001 (cit por *Piazza G. et al* 2006) cerca de 12% com síndrome pós-trombótica tiveram um episódio de TVP prévio e, por sua vez, cerca de 30% das TVP irão posteriormente desenvolver esta síndrome dentro dos 10 a 20 anos seguintes. Mais recentemente este autor postulou que aproximadamente 400 000 pessoas sofrem de síndrome pós-trombótica nos EUA.<sup>6, 14</sup> Os doentes com esta síndrome sofrem uma diminuição significativa na qualidade de vida cuja magnitude é semelhante às doenças cardíacas e pulmonares crónicas ou às artrites<sup>6, 14</sup>.

Ainda que relativamente rara, a hipertensão pulmonar crónica tromboembólica constitui uma complicação do TEP bastante importante e com graves repercussões cardíacas e pulmonares.<sup>6</sup> Segundo *Heit JA et al* 2005 e *Dunn WF et al* 2003 (cit. por *Piazza G. et al* 2006) estima-se que a incidência de hipertensão pulmonar crónica seja de 6.5 por cada milhão de pessoas por ano ou cerca de 1400 primeiros episódios em cada ano, prevendo-se que cerca de 1400 pessoas sofram desta doença nos EUA.<sup>14</sup> Outros estudos por sua vez, apresentam números mais desanimadores estimando que

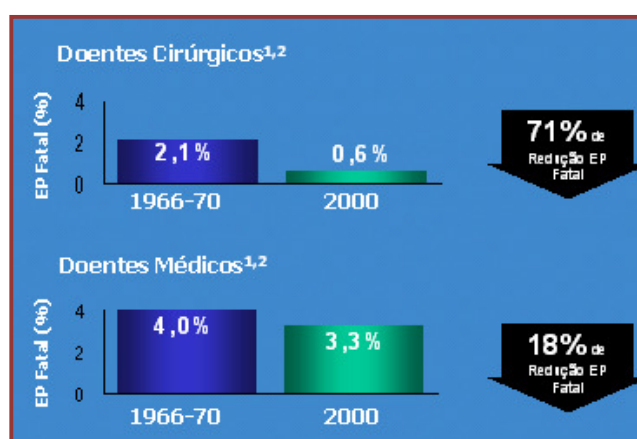
70% dos doentes que sobrevivem a um TEP vêm efectivamente a desenvolver hipertensão pulmonar e cor pulmonale crónico, distúrbios esses que contam com a sua própria mortalidade e morbidade.<sup>8</sup>

## 2.9 - Evolução

Segundo Silverstein M., *et al* 2005 e Heit JA, *et al* 2005 (cit. por Tapson, FV *et al* 2008) a incidência de TEP não se tem alterado muito com o decorrer do tempo. Comparando um período de 10 anos, compreendido entre 1981 – 1990, no qual a incidência da doença era de 116 por 100 000 pessoas/ano, com os 9 anos subseqüentes, de 1981 a 1999, não houve grandes alterações, atingindo valores de 118 por 100 000.<sup>15</sup>

Por sua vez, um estudo efectuado por Alpert JS 1976 (cit. por Dalen, EJ, *et al* 2002) afirmou que a mortalidade de doentes tratados com TEP diminuiu de 8% para, segundo Carson JL 1992 e Douketis JD 1998 (cit. por Dalen, EJ., *et al* 2002) menos de 5%.<sup>11</sup> Perante estes factos, torna-se emergente dirigir os esforços no sentido de promover a prevenção, o diagnóstico correcto e o tratamento eficaz visando diminuir a incidência e mortalidade desta doença.<sup>6</sup>

Já Cohen A.T., *et al*, 2005 afirma ter ocorrido uma diminuição do TEP fatal entre 1966 e 2000 de 71% em doentes cirúrgicos e de 18% em doentes médicos.<sup>16</sup>



**Figura 2.4** – Evolução do TEP ao longo dos anos em doentes médicos e cirúrgicos Adaptado de: Cohen A. *et al* 2000

### 3 - Etiologia

O TEP não ocorre sem que haja propagação de trombos, pelo que é necessário que um qualquer trombo formado, de uma qualquer etiologia, se propague em direcção ao pulmão e posteriormente aí se aloje. Os trombos venosos são de longe os mais comuns e conforme afirmou *Hull RD et al 1986* (cit. por *Anderson et al 2000*) em 90% dos casos o TEP tem origem nas veias profundas do membro inferior.<sup>17</sup> Não restam dúvidas que, a TVP e o TEP são dois distúrbios em estreita ligação podendo mesmo reflectir duas manifestações de uma só entidade patológica.<sup>18, 19</sup> Além disso, o TEP assintomático foi observado em exames pulmonares de rotina em cerca de 50% dos doentes com TVP documentada, ao passo que, a TVP assintomática foi observada em venografias de cerca de 70% dos doentes com embolia pulmonar comprovada. Tais factos enfatizam mais ainda a estreita relação entre estes dois distúrbios.<sup>17</sup>

Esta dinâmica e interligação entre as duas doenças assume particular importância no diagnóstico precoce se atendermos ao facto de que, face a um TEP, 80% das TVP não se manifestam clinicamente, exigindo impreterivelmente que qualquer médico esteja alertado para esta situação.<sup>17</sup>

Num estudo denominado “The Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)”, dos 251 doentes que tinham um TEP comprovado angiograficamente, apenas 11% tinham evidências de TVP ao exame físico.<sup>11, 20, 21, 22</sup> Por sua vez, os dois sinais mais comuns de TVP, edema e dor na zona gemelar constituem achados muito pouco específicos desta patologia e mesmo os sinais mais específicos, como o edema unilateral do membro inferior, apenas ocorrem em menos de 10% dos doentes (cit. por *Dalen EJ et al 2002*).<sup>11</sup> Tornam-se então necessários exames complementares bastante específicos e sensíveis para a correcta detecção de TVP, ficando mesmo assim muitas por detectar, já que, em caso de TEP, o trombo pode já ter embolizado antes de realizado o exame não invasivo ou não serem possíveis de detectar coágulos residuais.<sup>18</sup>

Em termos gerais, o TEP pode surgir de uma TVP que ocorra em qualquer parte do corpo. <sup>8</sup> Tendo em conta que o processo de estabilização e organização do trombo venoso não começa antes de 5 a 10 dias depois da sua formação, é durante este período que o trombo desorganizado e não aderente pode propagar-se e/ou embolizar-se. Assim sendo, nem todos os trombos formados se propagam proximalmente. <sup>11</sup>



**Figura 3.1** – Trombose venosa profunda do membro inferior direito. Fonte: Anderson A. *et al* 2002



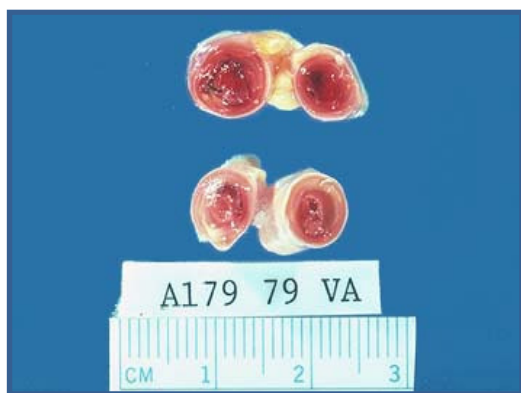
**Figura 3.2** – Trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo. Fonte: Anderson A. *et al* 2002

Um estudo efectuado por Kakkar *et al* 1969 (cit. por Dalen EJ *et al* 2002) dos 40 doentes com TVP confirmada, esta iniciou-se nas veias da perna na maioria dos doentes e o trombo foi lisado espontaneamente em 14 deles. <sup>11</sup> Nos restantes 26, o trombo permaneceu nas veias da perna sem se propagar para as veias femoral e poplitea em 17 doentes sendo que em 9 houve propagação proximal. <sup>11</sup> Assim sendo, sem tratamento, aproximadamente 20 a 25% dos doentes com trombos das veias da perna estes estendem-se até às veias femoral e poplitea (TVP proximal) das quais metade culminam em embolia pulmonar. (cit. por Dalen EJ *et al* 2002) <sup>11</sup>

Além de, nem todos os trombos venosos se propagarem proximalmente também nem todos têm igual risco de embolizar, correspondendo este fenómeno a apenas 20%

do total de TVP ocorridas.<sup>10,11,17</sup>. Alguns estudos demonstraram que a trombose venosa da veias da perna isolada tem pequeno risco de TEP não causando grande mortalidade e morbidade se efectivamente embolizarem. Em contrapartida, evidências de outros estudos efectuados, indicam que a trombose das veias da perna isolada têm capacidade de embolizar, sugerindo que a propagação proximal pode ocorrer rapidamente com posterior embolia pulmonar, possuindo portanto um risco significativo.<sup>11</sup>

Feied *et al* 2006, tentou dissuadir esta controvérsia afirmando que “a crença de que a TVP das veias da perna é apenas uma pequena ameaça de TEP é imprecisa e notoriamente desactualizada”, salientando que um terço dos casos de TEP maciça tem a sua única fonte identificada nas veias da perna, ainda que apenas uma pequena ponta do icebergue se manifeste (20% manifestam-se sintomaticamente permanecendo os restantes 80% em formas subclínicas).<sup>8</sup> Segundo este autor, um estudo em que foram efectuadas autópsias a doentes que morreram de TEP mais de 35% tinham concomitante uma TVP das veias perna.<sup>8</sup> Muitos autores reconhecem actualmente que, o risco de desenvolvimento de TEP depende do risco de desenvolver TVP da perna.<sup>11,17,23</sup>



**Figura 3.3** – Trombo alojado na veia ilíaca Fonte: Dalen EJ 2002



**Figura 3.4** – Trombo alojado na artéria pulmonar Fonte: Dalen EJ 2002

Ainda que os êmbolos provenientes de veias da perna possuam maioritariamente pequeno calibre, nem sempre assim o acontece. Até mesmo uma veia de diminuto calibre pode produzir um grande e sinuoso coágulo com conseqüente colapso hemodinâmico, levando a que 40% dos TEP com esta origem produzam defeitos na perfusão bastante significativos. Por sua vez, êmbolos das veias da perna bastante pequenos acarretam os seus próprios riscos: em doentes com TEP e embolização através

do foramen oval persistente, a TVP foi encontrada em 15 dos 24 casos.<sup>17,23</sup> Contudo, os TEP fatais resultam frequentemente de um trombo que se origina na axila ou veias subclávias (veias profundas do braço ou ombro) ou nas veias da pelvis. Além disso, um trombo originado na inserção de um cateter venoso central é igualmente uma causa comum de TEP mortais.<sup>17,23</sup>

De salientar que outras substâncias, além de trombos venosos, podem embolizar para os pulmões, em diversas situações, nomeadamente líquido amniótico, gás, fragmentos de projectil de arma de fogo, células gordurosas, placas de ateroma, parasitas e bactérias, entre outros. Ainda que pouco frequentes, estes tipos de trombos constituírem uma realidade fisiopatológica.<sup>23</sup>

## 4 - História Natural e Prognóstico

Definir rigorosamente a história natural do TEP não é tarefa fácil dado a seu amplo espectro de manifestações clínicas e o vasto de leque de co-morbilidades de que é complicação. Ainda que a TVP da perna não tratada tenha uma baixa taxa de recorrência, o mesmo não acontece se a TVP tiver uma localização mais proximal acarretando um elevado risco de recorrência (cit. por Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology 2000) <sup>19</sup>

O TEP pode ocorrer como um evento isolado ou como parte de uma série de episódios sucessivos, sendo o prognóstico profundamente influenciado tanto pela fase aguda como pela fase subaguda. Em termos específicos, na fase aguda, um episódio inicial pode causar morte imediata, produzir sintomas subtis ou severos ou mesmo não se manifestar com qualquer sintomatologia. As repercussões hemodinâmicas e respiratórias são igualmente influenciadas pelo tamanho do trombo que emboliza (os sintomas são mais graves na presença de trombos de grandes dimensões) e para onde o trombo emboliza (quando os ramos periféricos são atingidos poupando os ramos principais da artéria pulmonar os sinais e sintomas tendem a ser menos severos) (cit. por Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology 2000) <sup>19</sup>

O risco de recorrência de TEP é particularmente elevado durante as primeiras 4 a 6 semanas depois de decorrido o primeiro episódio e é marcadamente aumentado na ausência de tratamento anticoagulante adequado sendo que, como é fácil de entender, o tratamento adequado depende obrigatoriamente do diagnóstico preciso e atempado. Assim sendo, os doentes cujo tratamento anticoagulante ficou por administrar têm uma taxa de mortalidade que oscila entre os 25 e os 30%, contrariamente aos que foram tratados adequadamente cuja incidência de TEP recorrente desceu para 8%. <sup>19,24</sup>

Anormalidades na pós-carga ventricular direita detectados na ecocardiografia, é provavelmente o determinante a curto prazo de maior importância do prognóstico de um doente suspeito de TEP (cit. por Quaseen A. *et al* 2007) considerando-se também a

persistência do foramen ovale outro importante indicador de isquémia miocárdica e de morbidade em doentes com TEP maciço. (cit. por Quaseen A. *et al* 2007)<sup>24</sup>

O valor prognóstico de um trombo móvel nas cavidades cardíacas direitas permanece incerto. Ainda que a sua presença tenha culminado num desfecho fatal em 35 a 45% desses doentes em alguns estudo efectuados nesta área. (cit. por Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology 2000)<sup>19</sup>

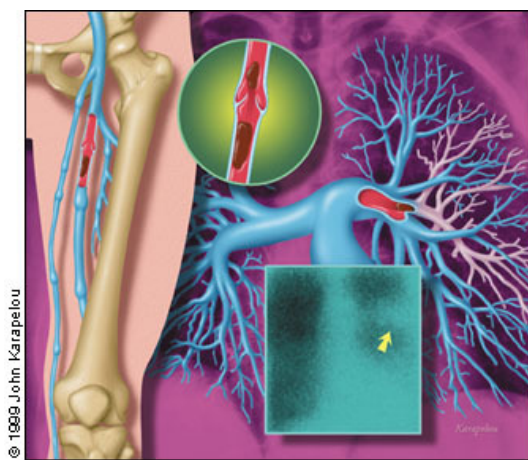
Num outro estudo efectuado por Casazza F, 1997 (cit. por Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology 2000) a presença de trombos móveis nas cavidade direitas não pareceu influenciar significativamente a mortalidade intrahospitalar.<sup>19</sup>

Durante a fase subaguda de um TEP o prognóstico está maioritariamente dependente da dissolução do coágulo e da revascularização adequada do sistema arterial pulmonar e venoso profundo. Por sua vez, este processo está intimamente relacionado com a presença de trombofilias, da instituição de tratamento anticoagulante adequado e da concomitância de factores de risco permanentes. Já os doentes que sobrevivem a um episódio inicial de TEP, vêm o seu prognóstico a longo prazo dependente de factores que aumentam a mortalidade nomeadamente a idade, a presença de neoplasias, acidentes vasculares cerebrais ou doenças cardiorespiratórias concomitantes.<sup>24</sup>

Em alguns doentes cujo quadro clínico se manifesta por dispneia ou insuficiência cardíaca direita crónica secundária a hipertensão pulmonar provocada por TEP's recorrentes silenciosos, se o tratamento imediato não for instituído culmina na morte geralmente 2 a 3 anos após efectuado o diagnóstico.<sup>19</sup>

## 5 - Fisiopatologia

Um indivíduo normal, dotado de toda a sua capacidade fibrinolítica, é capaz de formar e paralelamente lisar microtrombos (pequenos agregados de glóbulos vermelhos, plaquetas e fibrina) que continuamente se formam no interior do sistema circulatório venoso. Este processo, caracterizado por um constante equilíbrio dinâmico, assegura a hemostasia local em resposta a múltiplas lesões impedindo a propagação desmedida de um qualquer coágulo formado na circulação venosa.<sup>25</sup>



**Figura 5.1** – TEP com origem nas veias do membro inferior Fonte: Dalen EJ 2002

### 5.1 - A Cascata da Coagulação

O endotélio normal possui por si só substâncias com acção antitrombótica. Os mecanismos responsáveis por esta resistência à trombogénese advêm do isolamento que o endotélio confere às substâncias trombogénicas do sub-endotélio, bem como produção activa de substâncias pró e anticoagulantes por parte das células endoteliais.<sup>7,</sup>  
26

As plaquetas também têm um papel de relevo na hemostasia normal. A ligação das plaquetas aos elementos subendoteliais, através pelo factor de von Willebrand nos locais de lesão endotelial, medeia a libertação de substâncias activas pelo referido

elemento figurado sanguíneo, iniciando-se assim o processo de adesão plaquetária com formação do tampão primário. Estas plaquetas, sob acção do ADP, tromboxano e trombina contraem-se, desencadeando, por sua vez, o chamado tampão secundário. Depois de activadas, as plaquetas sofrem um processo de rearranjo das suas lipoproteínas, com consequente exposição de determinados fosfolipídeos, que podem servir de local de concentração de múltiplos factores de coagulação. Concomitantemente, estas plaquetas activadas promovem e aceleram a formação de trombina. Esta última, é formada como resultado de uma cadeia de reacções que ocorrem principalmente na membrana das plaquetas e de outras células activadas, e no factor tecidular (uma proteína de membrana que é exposta à corrente sanguínea em algumas situações), onde os factores de coagulação têm capacidade de se ligar. O processo de coagulação é finalizado com o despoletar da cascata de coagulação sendo esta esquematicamente dividida em via "Intrínseca" e via "Extrínseca".<sup>7, 26</sup>

Na via extrínseca, o chamado factor tecidular inicia a cadeia de eventos ao formar um complexo com o factor VII. Por sua vez, o complexo formado pelo factor tecidular-Factor VIIa activa primariamente o factor X, e também os factores IX e XI, interligando assim as vias intrínseca e extrínseca. Neste contexto, importa salientar que os fosfolipídeos da parede plaquetária, juntamente com o factor Xa, podem activar o factor VII, sendo uma outra ponte de ligação importante entre as vias intrínseca e extrínseca. A via intrínseca envolve a presença de múltiplos factores da coagulação na circulação, nomeadamente o factor VIIIa, que aumenta em até 10000 vezes a taxa de activação do factor X pelo factor IX. Por sua vez, para que seja totalmente activo, o factor Xa deve formar um complexo com o factor Va, aumentando assim, em cerca de 300.000 vezes a activação da protrombina mediada pelo factor Xa. A etapa final da cascata de coagulação, é determinada pela acção da trombina que exerce a sua função convertendo o fibrinogénio em fibrina.<sup>7, 26</sup>

Ainda no que toca ao processo fisiológico da coagulação, é importante salientar que a fluidez do sangue é mantida pelo próprio fluxo sanguíneo. Este por si só, tem capacidade de reduzir a concentração dos factores pró-coagulantes, tanto pela adsorção de factores de coagulação, como pela presença de múltiplos inibidores plasmáticos

nomeadamente a antitrombina, proteína C e S, e o inibidor da via do factor tecidual que colectivamente mantêm a fluidez do sangue.<sup>7, 26</sup>

## 5.2 – Conceitos etiopatológicos

Atendendo à cascata de coagulação, é fácil de entender que, em determinados estados patológicos, os microtrombos que sob condições normais seriam eliminados da circulação, podem escapar ao sistema fibrinolítico, crescer e eventualmente propagar-se distalmente.<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

Virchow, um homem Renascentista que se dedicou ávidamente no século XVIII à descoberta dos fenómenos fisiopatológicos que estariam na génese da TVP e da sua consequente propagação trombótica, definiu e interligou três conceitos primordiais. O fenómeno de estase, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidade tornaram-se então o pilar fisiopatológico destes distúrbios e juntos viriam a constituir a chamada Tríade de Virchow<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

Torna-se importante salientar que estes três ramos da tríade não actuam de forma autónoma, existindo uma constante interligação entre eles. Assim sendo, a hipercoagulabilidade afecta o normal fluxo sanguíneo o que, por sua vez, pode provocar lesão endotelial. Paralelamente a isto, aquando de uma lesão endotelial com exposição tecidual concomitante, ocorrem fenómenos de hipercoagulabilidade com consequentes repercussões no fluxo sanguíneo. A Tríade de Virchow descreve então um conjunto de processos dinâmicos e não um modelo estático de relação causa-efeito, sendo que todos os factores de risco para TVP e TEP têm a sua base em um ou mais elementos da tríade<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup> As principais condições que comprovadamente aumentam o risco de TEP/TVP serão abordadas seguidamente em secção apropriada.

Conforme supracitado, o TEP não ocorre sem que haja a formação e propagação de trombos, estando, portanto, directamente relacionado com a TVP. A literatura reconhece as duas patologias como sendo entidades dinâmicas estreitamente interligadas. Em termos estatísticos 90% de todas as repercussões clínicas de TEP

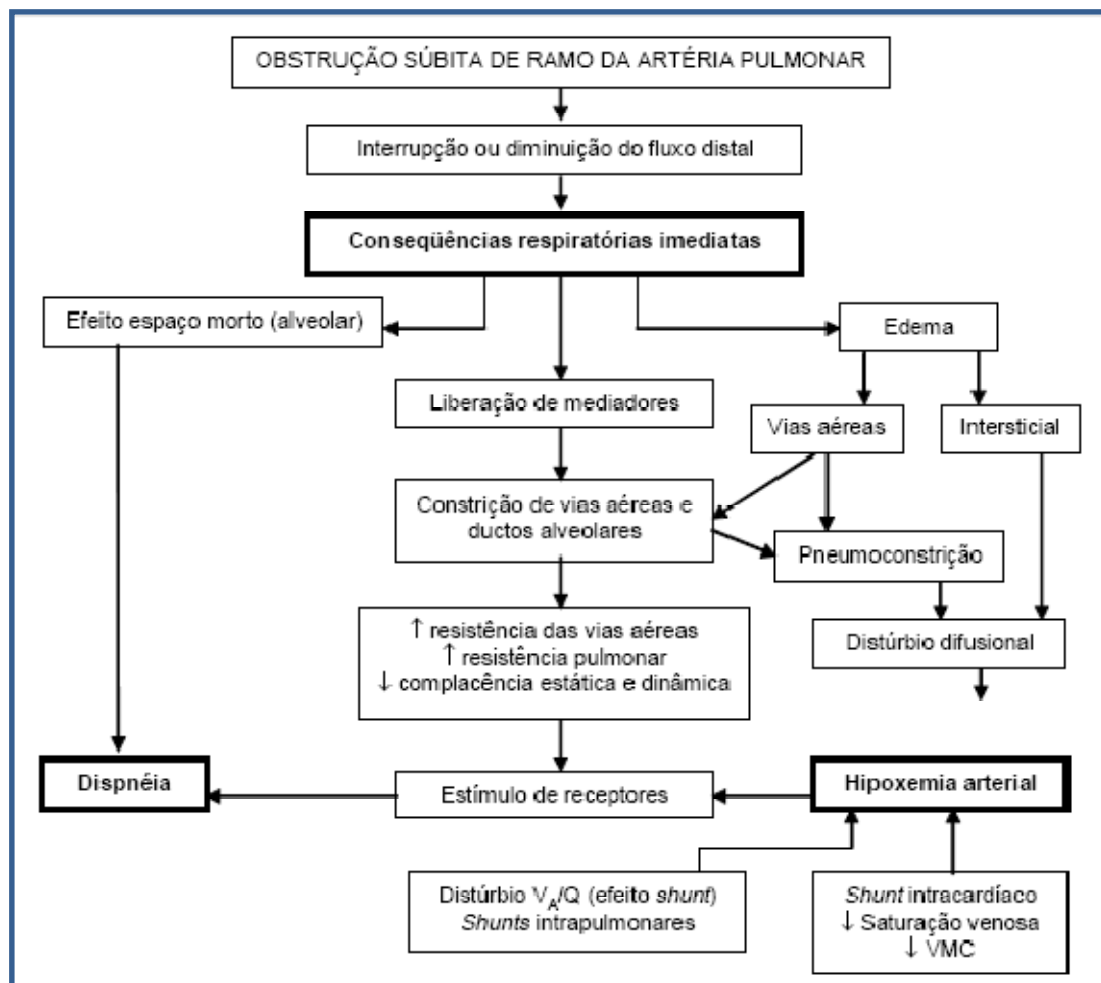
originam-se nas veias profundas dos membros inferiores, detectáveis ou não clinicamente.<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

A propagação e posterior alojamento de um êmbolo em um ou mais ramos da artéria pulmonar é responsável por uma panóplia de alterações pulmonares e hemodinâmicas. Logo após a instalação do trombo, ocorre a aumento da pressão proximalmente ao trombo e diminuição do fluxo sanguíneo distalmente a este. Consequentemente, ocorre diminuição da secção transversa do leito vascular pulmonar, aumento da resistência vascular e da pressão arterial pulmonar, bem como um aumento do trabalho do ventrículo direito. Em termos sucintos, após um evento de TEP, ocorrem alterações respiratórias e hemodinâmicas, estando a mortalidade frequentemente relacionada às complicações cardíacas e não necessariamente às pulmonares.<sup>7, , 23, 24, 25, 27, 28</sup>

### **5.3 - Alterações respiratórias no TEP agudo**

O comprometimento do parênquima pulmonar secundário à oclusão por trombo, com consequente lesão isquémica do endotélio e necrose, poderá cursar com os seguintes processos: hemorragia, edema, hemorragia associada a enfarte, atelectasia e pneumonia (nos casos de êmbolo séptico ou infecção com enfarte pulmonar). A presença do chamado espaço morto pulmonar, ou seja, uma área que é ventilada sem perfusão, tem como consequências, a constricção do parênquima afectado, perda de surfactante alveolar e hipóxia.<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

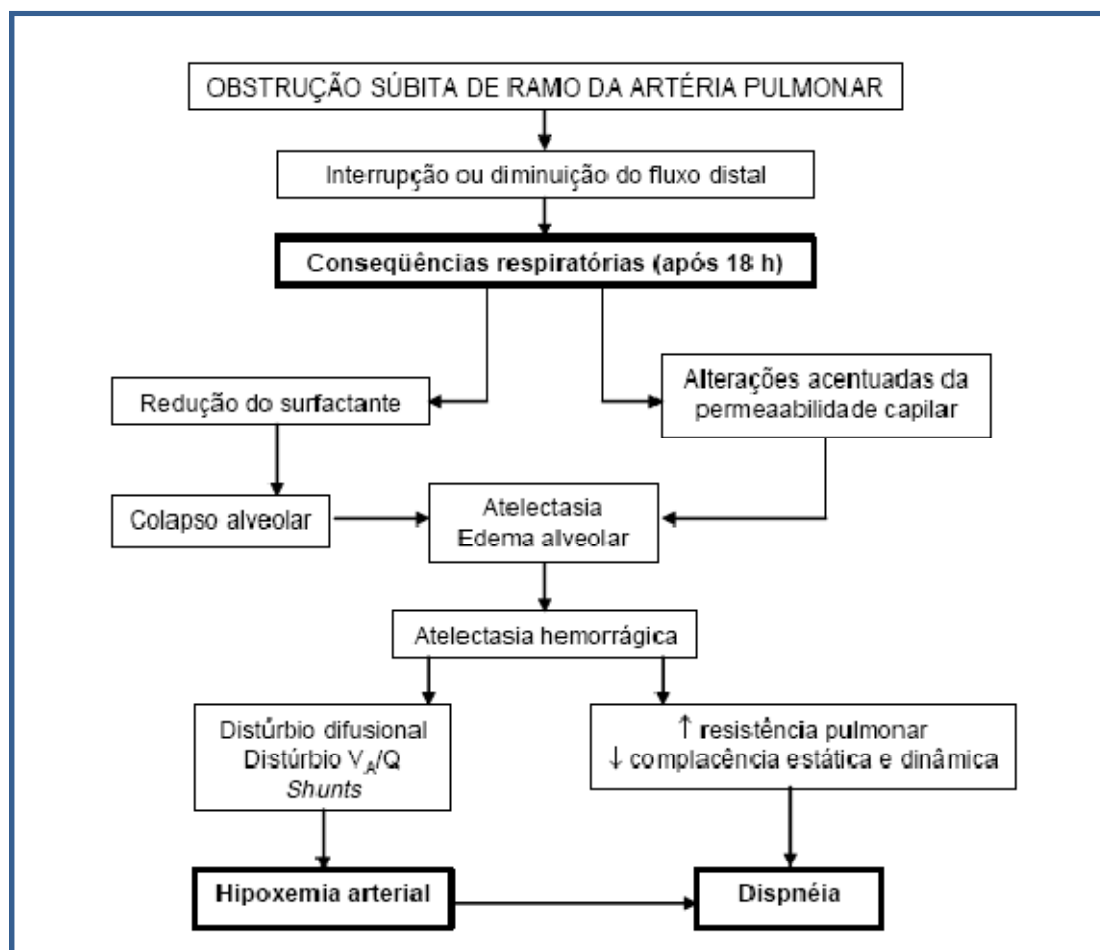
A redução do surfactante pode ocorrer de duas a três horas após o episódio embólico, e torna-se substancialmente mais grave doze a quinze horas depois, sendo que, atelectasias importantes, com instabilidade alveolar, podem ser detectadas 24 a 48 horas após a embolia. Assim sendo, as alterações respiratórias dividem-se em dois grandes grupos: as que ocorrem imediatamente após a instalação do trombo e as que ocorrem mais tardiamente.<sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>



**Figura 5.2** – Fisiopatologia do TEP – conseqüências respiratórias imediatas. Fonte: Viterbo SJ *et al* 2005

**Alterações respiratórias imediatas:** aumento do espaço morto do compartimento alveolar, efeito *shunt*, broncoconstricção e pneumoconstricção associadas, respectivamente, ao aumento da resistência de vias aéreas e redução da complacência pulmonar, distúrbio difusional, hipóxia, hipo ou hipercapnia, taquipnéia.<sup>17, 18, 19</sup>

**Alterações respiratórias Tardias (após 18 h):** redução da produção do surfactante com tendência ao colapso alveolar e edema pulmonar, aumento da resistência de vias aéreas e diminuição da complacência pulmonar, distúrbio difusional, distúrbios VA/Q, hipoxemia, taquipnéia.<sup>17, 18, 19</sup>



**Figura 5.3** – Fisiopatologia do TEP – conseqüências respiratórias tardias. Fonte: Viterbo SJ *et al* 2005

## 5.4 - Alterações Hemodinâmicas do TEP agudo

A redução transversa no leito vascular pulmonar, quando atinge graus significativos (é necessária uma perda de quase 50% para que a pressão pulmonar se eleve substancialmente) irá desencadear hipertensão pulmonar e aumento da pós-carga do ventrículo direito pós (VD), o qual não consegue esvaziar-se completamente, tolerando com dificuldade o aumento da pressão. Tais fenómenos desencadeiam por sua vez, um rápido aumento do volume telesistólico e telediastólico e, uma vez ultrapassada a sua capacidade de resistência, o ventrículo direito dilata-se progressivamente.

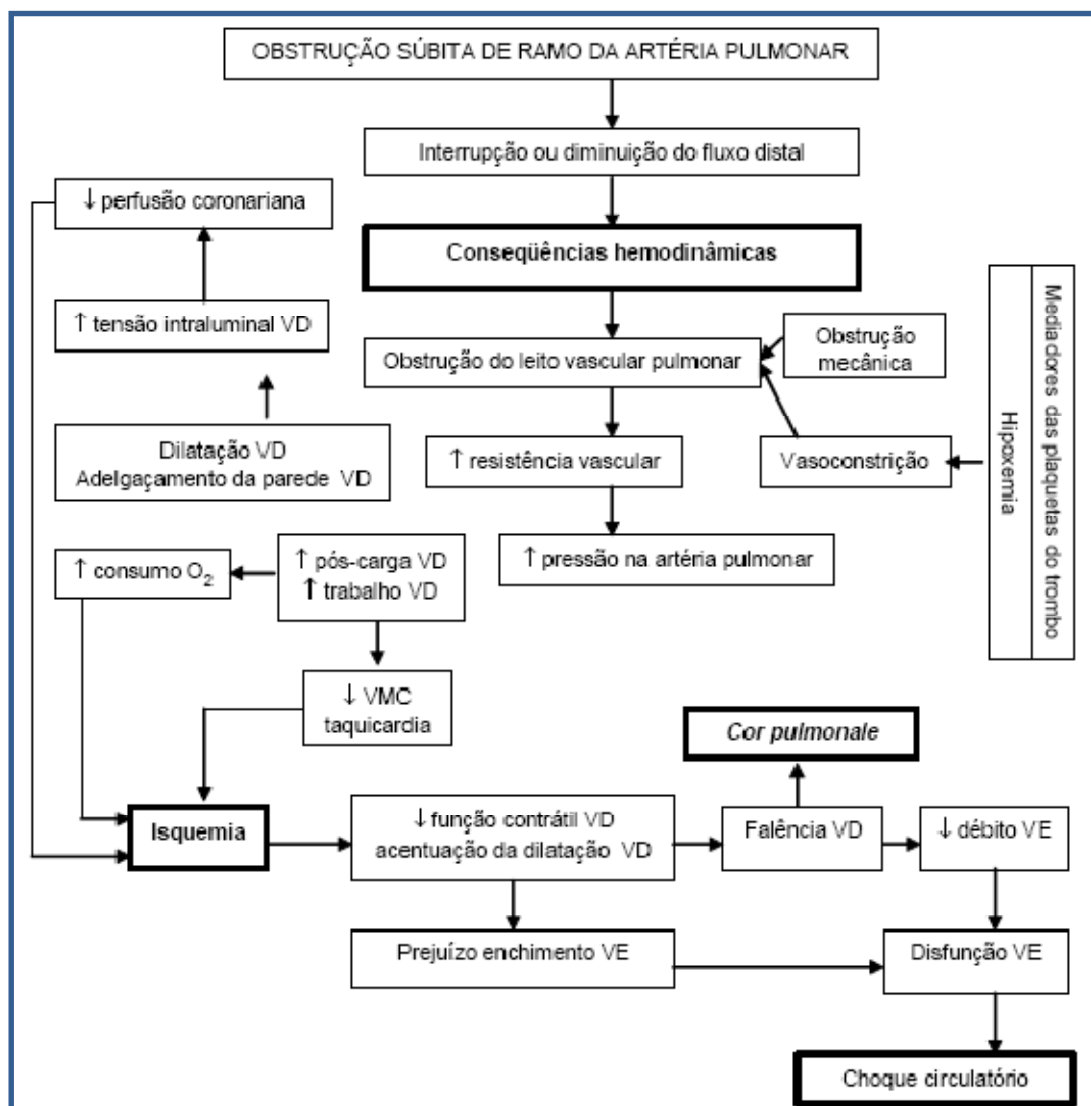


Figura 5.4 – Fisiopatologia do TEP – conseqüências hemodinâmicas. Fonte: Viterbo SJ *et al* 2005

Estes fenómenos podem ter várias conseqüências:

- Aumento da pressão retrógrada com diminuição do retorno venoso (pré-carga)
- Aumento da tensão do VD com conseqüente aumento do consumo de oxigénio.
- Diminuição do gradiente arteriovenoso coronário, e portanto do fluxo sanguíneo, desencadeado pelo aumento das pressões no coração direito e no seio coronário;
- Interferência mecânica com a função do ventrículo esquerdo. Ocorre desvio do septo interventricular para a esquerda levando conseqüente diminuição da distensibilidade nesta cavidade e posterior disfunção diastólica. <sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

Os aspectos supracitados levam então a uma diminuição do débito cardíaco e da pressão de perfusão coronária com consequente isquémia e eventual evolução para necrose, inicialmente no VD, com alterações graves na motilidade parietal (hipocinésia ou acinésia). Uma embolia pulmonar maciça, pode ser responsável por alterações hemodinâmicas significativas traduzidas por um VD alargado e hipocinético com septo interventricular achatado ou desviado para a esquerda e, muitas vezes, uma aurícula direita dilatada com regurgitação tricúspide associada. <sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

Importa salientar que, o quadro clínico e sua gravidade irão depender da carga embólica, da presença de bactérias, das condições cardiorespiratórias prévias e/ou doença extrapulmonar prévia bem como da capacidade de resposta humoral. <sup>7, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 27, 28</sup>

## 6 - Factores de risco

Ao longo das últimas décadas têm-se depositado esforços no sentido de desvendar os factores de risco associados ao desenvolvimento de TEP, levando à descoberta de uma verdadeira avalanche desses factores.

| <b>TABELA 6.1 – FACTORES DE RISCO PARA TVP/TEP RISCO RELATIVO ESTIMADO. Fonte: Roseendal RF. 2005</b> |         |
|---|---------|
| <b>Condições Inerentes</b>  |         |
| Déficit de antitrombina III   | 25      |
| Deficiência de proteína C   | 10      |
| Deficiência de proteína S   | 10      |
| Mutação no factor V Leiden  |         |
| Heterozigoto  | 5       |
| Homozigoto  | 50      |
| Mutação no gene da protrombina G20210A  | 2.5     |
| Desfibrinogenemia   | 18      |
| <b>Condições adquiridas</b>   |         |
| Grande cirurgia ou grande traumatismo   | 5 – 200 |
| História de Tromboembolismo venoso  | 50      |
| Anticorpo antifosfolípido   | 2       |
| Nível de anticorpo anticardiolipina elevado   | 10      |
| Inibidor não específico   | 5       |
| Cancro  | 5       |
| Doença clínica grave com hospitalização   | 5       |
| Idade   |         |
| Mais de 50  | 5       |
| Mais de 70  | 10      |
| Gravidez  | 7       |
| Terapia estrogénica   |         |
| Contraceptivos orais  | 5       |
| Terapia hormonal de substituição  | 2       |
| Moduladores selectivos receptores estrogénios   | 5       |
| Obesidade   | 1 – 3   |
| <b>Condições hereditárias, ambientais ou idiopáticas</b>  |         |
| Hiperhomocisteinémia  | 3       |
| Níveis elevados do factor VII   | 3       |
| Níveis elevados do factor IX  | 2.3     |
| Níveis elevados do factor XI  | 2.2     |

Sabe-se então que a TEP é uma doença multifactorial e que acontece como resultado da interacção genética, ambiental e dos estilos de vida. A tabela 6.1 mostra os principais factores de risco associados ao desenvolvimento desta doença, e concomitantemente da TVP, que serão posteriormente abordados individualmente.<sup>13</sup> Importa igualmente salientar que quanto maior o número de factores de risco em concomitância num determinado doente maior a probabilidade do doente efectivamente vir a desenvolver um fenómeno tromboembólico conforme ilustra a figura 6.1.<sup>13</sup>



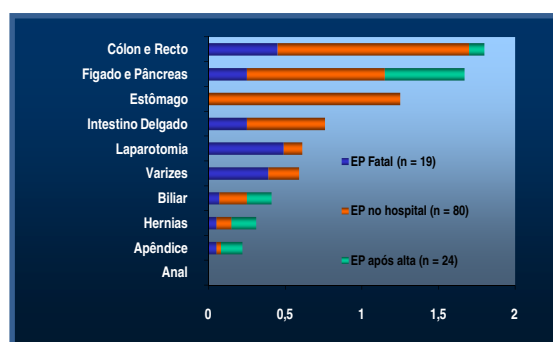
**Figura 6.1** – Relação entre o número de factores de risco e a evidência objectiva de TVP Adaptado de: Viterbo SJ *et al* 2005

## 6.1 - Idade

Segundo Oger E *et al* 2000 e Rosendaal FR *et al* 1997 (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005). a idade constitui um factor de risco importante para o desenvolvimento de TEP, sendo a incidência substancialmente mais elevada em indivíduos idosos que em indivíduos jovens.<sup>13</sup> Não existem ainda justificações bem estabelecidas para este facto sendo considerado por muitos autores como o resultado da imobilidade, do aumento de co-morbilidades, diminuição do tónus muscular e deterioração das válvulas venosas essenciais ao normal fluxo venoso. Assim sendo, a incidência do TEP é fortemente dependente da idade constituindo uma causa de morbilidade e mortalidade reduzida na infância (1 por cada 100 000 por ano), aumentando exponencialmente com idade numa proporção de 1% por cada ano em indivíduos mais velhos. (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005).<sup>13</sup>

## 6.2 - Cirurgias e traumatismos

As intervenções cirúrgicas acarretam um elevado risco de desenvolvimento de TEP e de TEP, risco esse que varia consideravelmente consoante o tipo de cirurgia efectuada e mediante a administração ou não de profilaxia (cerca de 50% na sua ausência).



**Figura 6.2** – Relação entre os tipos de cirurgia e a incidência de TEP. Adaptado de: Viterbo SJ *et al* 2005

As cirurgias ortopédicas são aquelas que, lado a lado com a neurocirurgia, acarretam maior risco atingindo valores que oscilam entre os 30 e os 50%. (cit por Bannink, L. *et al* 2005) <sup>29</sup> Um estudo efectuado por Ennis NR *et al* 2001 que comparou a incidência de TVP e TEP de doentes sujeitos a diferentes cirurgias sem profilaxia, verificou que os doentes sujeitos a uma substituição total da anca cerca de 50 a 60% desenvolveram uma TVP ao passo que, aqueles sujeitos a cirurgia com substituição total do joelho tiveram uma incidência de 60 a 85% para esta mesma doença. Nesta mesma amostra o risco de TEP fatal oscilou entre os 0.4 e os 12.9%. <sup>29</sup>

O risco cirúrgico assume particular importância atendendo a que, e embora o risco de TVP seja proporcional à grandiosidade da cirurgia, procedimentos simples como a artroscopia têm considerável risco trombótico. <sup>29</sup> Outras cirurgias, como as abdominais, as ginecológicas e as urológicas, na ausência de profilaxia, também são factores de risco importantes para o desenvolvimento de complicações como a TVP e o TEP. <sup>29</sup> Estudos mais recentes comparando 4000 doentes com um primeiro episódio de TVP e o mesmo número de controles, revelaram uma incidência 4 vezes maior de

trombose sintomática em doentes que tinham sido submetidos a uma grande cirurgia ou ortopédica.<sup>29</sup>

Mesmo com profilaxia anticoagulante, Eikelboom JW *et al* , 2001 afirma que o risco de TVP sintomática permanece entre 1 a 3% dos doentes sujeitos a grande cirurgias ortopédicas denotando o seu papel como um factor de risco de excelência para processos trombóticos deste foro.<sup>30</sup>

**TABELA 6.2 - NÍVEIS DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM DOENTES CIRÚRGICOS SEM PROFILAXIA** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

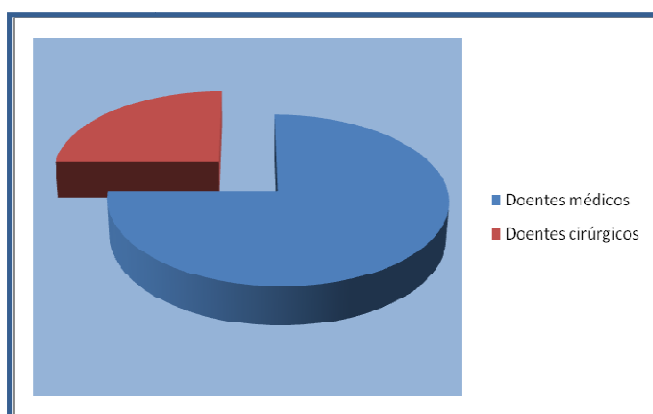
| Nível de risco  | TVP %   |         | TEP%    |         |
|---|---------|---------|---------|---------|
|   | Perna   | Proxim. | Clínica | Fatal   |
| <b>Risco Baixo</b><br>- Pequena cirurgia em doentes com <40 anos sem factores de risco adicionais   | 2       | 0.4     | 0.2     | < 0.01  |
| <b>Risco Moderado</b><br>- Pequena cirurgia em doentes com factores de risco adicionais<br>- Cirurgia em doentes entre os 40 – 60 anos sem factores de risco adicionais | 10 - 20 | 2–4     | 1–2     | 0.1–0.4 |
| <b>Alto risco</b><br>- Cirurgia em doentes >60 anos, ou idade entre os 40 – 60 anos com factores de risco adicionais  | 20–40   | 4–8     | 2–4     | 0.4–1.0 |
| <b>Risco muito alto</b><br>- Cirurgia em doentes com múltiplos factores de risco<br>- Artroplastia do joelho ou da anca<br>- Grande traumatismo                         | 40–80   | 10–20   | 4–10    | 0.2–5   |

Tendo em conta os traumatismos como factores de risco para o desenvolvimento de TVP e TEP, verifica-se que nos doentes com traumatismos cranianos, traumatismos da medula espinhal, fracturas pélvicas, femorais ou tibiais a incidência destas complicações é de 50 a 60% valor este que pode ser substancialmente reduzido com a administração rotineira de profilaxia. ( cit. por Eikelboom JW *et al* , 2001)<sup>30</sup>

### 6.3 - Doentes com patologia do foro médico

Desde a introdução de medidas profiláticas que houve uma nítida diminuição dos fenómenos tromboembólicos venosos no pós-operatório. Tal facto suscitou um crescente interesse na avaliação da importância de determinadas condições médicas na ocorrência de eventos trombóticos, que apenas muito raramente são alvo de profilaxia.

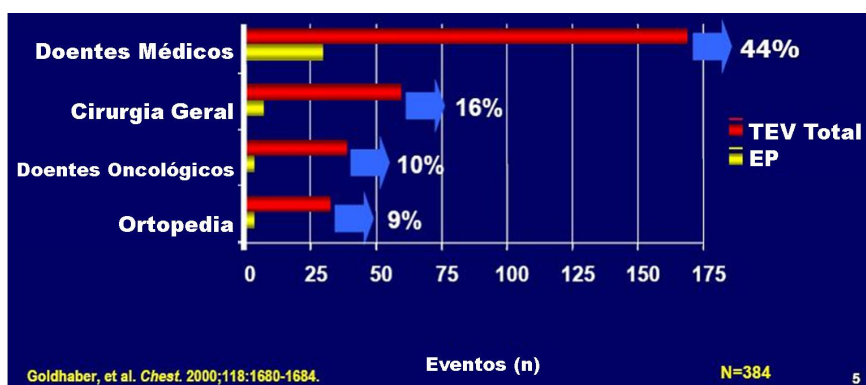
Os estudos de Samama M *et al* 1999, Leizorovicz A *et al* 2004, e Cohen AT *et al* 2003, envolvendo um total de 5500 doentes com doenças médicas demonstrou que 10 a 15% dos doentes desenvolverão um tromboembolismo venoso e 4 a 5% uma trombose venosa proximal se não for efectuada profilaxia.<sup>32, 33, 34</sup> Goldhaber SZ *et al* 2004 demonstrou que 60% dos doentes a quem havia sido efectuado o diagnóstico de TVP aguda esta ocorreu no período peri-hospitalização sendo que cerca de 60% eram doentes não-cirúrgicos.<sup>35</sup>



**Figura 6.3** – TEP em doentes médicos e em doentes cirúrgicos Adaptado de: Goldhaber SZ *et al* 2004

A literatura actual postula a existência de vários factores de risco para o tromboembolismo venoso em doentes médicos. Assim sendo, a idade, a insuficiência respiratória, a insuficiência cardíaca congestiva, imobilidade prolongada, acidentes vasculares encefálicos, paralisias, eventos tromboembólicos prévios, as neoplasias e o seu tratamento, veias varicosas estão entre os principais factores de risco nesta categoria de doentes. A doença inflamatória intestinal, doença reumática e o síndrome nefrótico

constituem igualmente potenciais situações de risco para o desenvolvimento de fenómenos trombóticos. (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005).<sup>13</sup>



**Figura 6.4** – Incidência de TEV/TEP em diferentes especialidades hospitalares .  
Adaptado de: Goldhaber SZ *et al* 2004

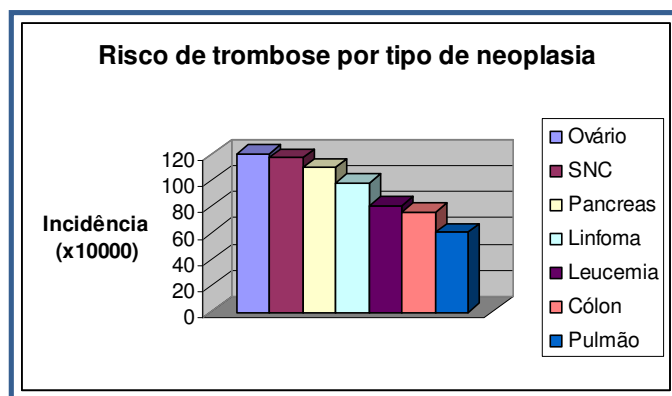
Importa salientar que o tromboembolismo venoso pode igualmente acometer indivíduos aparentemente saudáveis sendo que os factores envolvidos não diferem muito dos indivíduos hospitalizados. Além disso, a obesidade, o tabagismo, e a hipertensão tem sido associados ao risco aumentado de tromboembolismo venoso. (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005).<sup>13</sup>

## 6.4 - Neoplasias

Em 1865, Trousseau demonstrou a relação entre as neoplasias e o TEP e desde então muitos outros estudos se desenvolveram nesta área. <sup>13, 36</sup> O TEP é considerado como uma importante complicação dos doentes com neoplasias podendo mesmo assumir-se como uma consequência de um cancro escondido e oferecendo a oportunidade de um eventual diagnóstico e tratamento neoplásico precoce. <sup>36,37</sup> A taxa exacta desta complicação em doentes neoplásicos permanece por averiguar. <sup>37,38</sup>

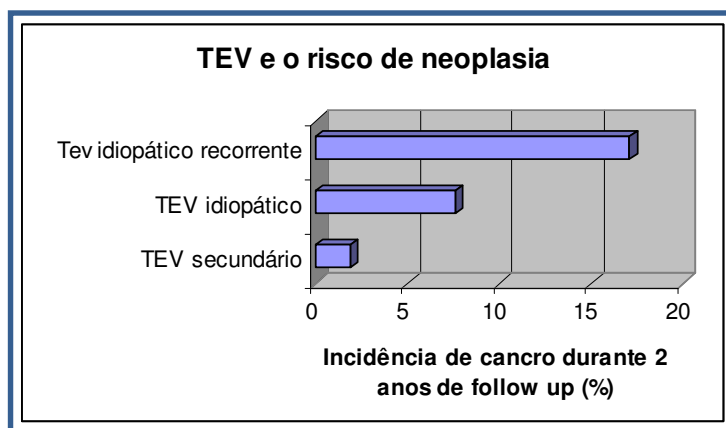
Ainda que não estejam totalmente esclarecidas as causas que estão na génese do desenvolvimento desta co-morbilidade em doentes com neoplasias pensa-se que o próprio tumor secrete substâncias procoagulantes ou, em alguns casos, cause compressão e obstrução do sistema venoso. <sup>13,38,39</sup> Importa relembrar também os efeitos

trombogénicos de muitos dos fármacos administrados no tratamento do cancro bem como o papel dos cateteres venosos centrais como importantes fontes de TVP.<sup>13, 38</sup>



**Figura 6.5** – Risco de TEV por tipo de neoplasia. Adaptado de: Kakkar, A. *et al* 2003

Por estas e provavelmente por muitas outras razões ainda desconhecidas, o TEP representa uma importante causa de mortalidade e mortalidade em doentes com neoplasias, estimando-se que, segundo Kakkar AK 2003, 1 em cada 7 doentes neoplásicos hospitalizados morrem devido a TEP. Destes, por sua vez, cerca de 60% tinham uma neoplasia localizada ou com uma metástase localizada e boas taxas de sobrevivência na ausência de embolia pulmonar fatal.<sup>37</sup>



**Figura 6.6**–TEV e o risco de neoplasia. Adaptado de: Kakkar, A. *et al* 2003

Segundo dados do Medicare Provider Analysis and Review Record," (cit. por Prandoni 2005) a taxa de TEP inicial ou recorrente em doentes neoplásicos é substancialmente mais elevada do que aquela em indivíduos não neoplásicos ocorrendo

numa proporção similar para todos as neoplasias dos diferentes órgãos ou sistemas. Por sua vez, um estudo por Blom JW *et al* 2005 concluiu que as neoplasias hematológicas são as que apresentam um maior risco tromboembólico seguido das neoplasias do pulmão e gastrintestinais.<sup>38</sup> Este mesmo estudo concluiu também que o risco de desenvolvimento desta complicação é maior nos primeiros meses após o diagnóstico e igualmente mais elevado nos indivíduos com metástases à distância comparativamente com aqueles sem metastização.<sup>36,38</sup>

Esta íntima relação entre estes dois distúrbios foi enfatizada por Prandoni P *et al* 2004, que analisou as altas taxas de desenvolvimento de neoplasias em doentes com TEP sendo este risco 4 a 5 vezes mais elevado em doentes com distúrbios trombóticos idiopáticos que naqueles em que existe uma causa secundária conhecida.<sup>40</sup>

Ainda que o maior risco de TEP se situe nos primeiros meses após o diagnóstico conforme supracitado, este risco persiste mesmo após decorridos 10 anos. Tais factos sugerem duas hipóteses justificativas: ou a doença maligna consegue induzir estados de hiprocoagulabilidade muitos anos após se ter estabelecido, ou o cancro e o TEP compartilham a mesma gama de factores de risco. Investigações recentes, centram-se no fornecimento de evidências genéticas directas entre a activação de oncogenes e os processos trombóticos (cit. por Prandoni P 2005).<sup>36</sup>

## 6.5 - Imobilização

A estase é uma importante causa de trombose venosa, estando o risco deste fenómeno aumentado em situações associadas a imobilização das extremidades, paralisia, imobilização no leito, viagens prolongadas entre outros.<sup>13</sup> A imobilização na posição sentada acarreta um risco mais pronunciado que em outras posições tendo este fenómeno sido demonstrado por vários autores ao longo do tempo e em vários estudos.<sup>13</sup> Contemporaneamente, e a título de exemplo, verificou-se uma incidência aumentada de trombose venosa em indivíduos que dispendem 12 horas ou mais por dia em frente a um computador.<sup>41</sup>

## 6.6 - Viagens Longas

A íntima relação entre as viagens de longa duração e o risco de TVP tem sido evidenciado ao longo do tempo e, quando a propósito de viagens de avião, foi mesmo denominado de síndrome da classe económica.<sup>13,36</sup> As complicações trombóticas relacionados com viagens de qualquer índole estão intimamente relacionadas com a sua duração, sendo prováveis em viagens de 6 a 9 horas e bastante evidentes em viagens de duração igual ou superior a 12 horas. Assim sendo, indivíduos que efectuem uma viagem de média/longa duração têm um risco 2 a 4 vezes maior de trombose venosa que os não viajantes, não existindo evidências que este risco é maior em passageiros de classe económica que nos de 1ª classe.<sup>41</sup>

A maioria dos viajantes que desenvolvem trombose venosa apresentam um ou mais factores de risco concomitantes, nomeadamente, idade avançada, obesidade, cirurgia recente, trombose venosa prévia ou insuficiência venosa.<sup>13, 36, 41</sup>

## 6.7 - Contraceptivos orais

Os primeiros contraceptivos orais (CO) entraram no mercado em 1959 e, decorridos 2 anos, reportou-se o primeiro caso de tromboembolismo pulmonar numa mulher que os utilizava para tratamento de uma endometriose, dando aso a que nas últimas décadas se desenvolvessem uma vasta gama de estudos controlados.<sup>13</sup> Os CO combinados monofásicos, os mais amplamente utilizados como anticoncepcionais, são compostos por uma dose constante de um estrogénio (normalmente o etinilestradiol) associado a uma progesterona. Estes fármacos têm sofrido algumas alterações ao longo do tempo, nomeadamente em relação à dose de estrogénios, que foi substancialmente reduzida desde as preparações iniciais até as actuais. Embora se tenha postulado que a redução da dose de estrogénios para 50 ou 30 microgramas era acompanhada de uma redução no risco de trombose venosa, não há evidências acerca de reduções adicionais. Estudos efectuados continuaram a ilustrar um risco 4 vezes maior em utilizadoras de CO que em não utilizadoras.<sup>13, 42</sup>

Importa salientar que, para utilizadoras de CO, o risco absoluto é substancialmente mais relevante que o risco relativo. Por norma, os CO são utilizados por mulheres jovens e com uma baixa proporção de factores de risco levando a que, e mesmo com um risco 4 vezes maior, a taxa de trombose venosa seja baixa em termos absolutos.<sup>13,42</sup> Estes factos são apoiados estatisticamente tendo em conta que o risco absoluto de trombose venosa em mulheres em idade reprodutiva na ausência de CO e esse mesmo risco em mulheres utilizadoras desses fármacos são de 1 por 10 000 por ano e 2 a 3 por 10 000 por ano, respectivamente segundo afirmou Vanderbrouck JP et al 2001.<sup>42</sup>

Parecem também existir pequenas variações no risco consoante o tipo de progesterona utilizada. Os CO contendo progesteronas de 2ª geração (levonogestrel) acarretam um risco absoluto de 12 por 10 000 mulheres sendo imediatamente reversível após a cessação do fármaco. Já as progesteronas de 3ª geração (desogestrel e gestodeno) o risco de desenvolvimento de fenómenos trombóticos é cerca de 2 vezes maior que com outras formulações.<sup>13</sup>

A génese do efeito pró-trombótico dos CO assenta fundamentalmente nos seus efeitos sobre a cascata de coagulação sendo mais proeminentes nas combinações que utilizam desogestrel ou gestodeno do que naquelas que contêm levonogestrel com consequentes repercussões pro-trombóticas mais marcantes. No entanto, quando administrados isoladamente, tanto o levonogestrel como o desogestrel não afectam significativamente os factores de coagulação<sup>13</sup>

Existem também determinados factores que condicionam diferentes susceptibilidades ao risco trombótico dos CO. Neste contexto destaca-se a idade mais avançada, obesidade e a concomitância com outros distúrbios da coagulação. Assim sendo, um IMC maior ou igual a 25Kg/m<sup>2</sup> ou maior ou 30 Kg/m<sup>2</sup>), paralelamente à utilização de CO atribui-lhes um risco 10 vezes maior que em mulheres com peso normal. Já relativamente aos distúrbios da coagulação, verificou-se que o factor V Leiden ou a antitrombina III (risco 15 a 30 vezes maior) e o aumento dos factores II, VIII, IX, X, e XI (2 a 3 vezes maior risco) são situações com importantes repercussões quando combinadas com CO.<sup>13</sup>

## 6.8 - Terapia Hormonal de substituição

Inúmeros autores, que tentaram estabelecer um grau de causalidade entre a terapia hormonal de substituição e os fenómenos trombóticos, concluíram que este tipo de terapia aumenta em cerca de 2 a 4 vezes o risco daqueles distúrbios. Uma vez iniciada a terapia hormonal de substituição, o seu período de risco mais elevado ocorre nos primeiros tempos após se ter iniciado o tratamento. Estas complicações são mais propensas de se desenvolver em mulheres mais velhas, obesas, com distúrbios concomitantes do Factor V Leiden, níveis elevados do factor IX ou outro distúrbio trombofilico assim como em mulheres com antecedentes de trombose venosa prévia (cit. por Grady D. et al 2000).<sup>13, 43</sup>

No que toca aos diferentes tipos de preparações disponíveis postulou-se que a administração por via transdérmica, em virtude da sua fuga à metabolização hepática, acarreta, embora alguns, menores riscos de trombose venosa.<sup>13</sup> Estes factos foram corroborados por um estudo efectuado por Scarbin P. 2003 (cit. por Grady D. et al 2000) cujas conclusões finais denunciavam um elevado risco trombótico com as preparações orais e a sua ausência com as preparações transdérmicas.<sup>43</sup>

Ainda que praticamente todos os estudos efectuados nesta área utilizem os estrogénios conjugados como referência, um estudo efectuado por Smith NL, et al 2004, comparou mulheres tratadas esse tipo de estrogénios ou com estrogénios esterificados com mulheres sem qualquer tipo de tratamento. Este autor verificou que as mulheres que utilizavam estrogénios esterificados não tiveram um risco aumentado de trombose venosa quando comparadas com as que não receberam tratamento, o mesmo não acontecendo com as que receberam estrogénios conjugados.<sup>44</sup>

## 6.9 - Gravidez e puerpério

A gravidez e o puerpério foram igualmente associados a um maior risco de desenvolvimento de TEP. Apesar do baixo risco absoluto associado a estes dois estados, a embolia pulmonar permanece como uma das causas admitidas para a mortalidade

materna após o parto, (1 por cada 1000 nascimentos e 1 embolia pulmonar fatal por cada 100 000 nascimentos).<sup>36</sup> Quando comparadas com mulheres não grávidas, as mulheres grávidas têm um risco pelo menos 10 vezes maior de desenvolver fenómenos trombóticos venosos (cit. por Grady D. *et al* 2000).<sup>43</sup>

Um estudo efectuado por McColl M.D. *et al* 1997 a 72 000 grávidas, contabilizou 62 eventos trombóticos venosos e uma incidência de TVP e TEP de 0,86 por cada 1000 gravidezes, sendo que, um terço ocorreram no pós-parto. Este mesmo autor afirma que, e há semelhança da terapia hormonal de substituição, outras comorbilidades trombofilicas afectam também o risco de trombose venosa durante a gravidez.<sup>44</sup>

| <b>TABELA 6.3 – FACTORES QUE PREDISPÕEM A TVP/TEP NA GRAVIDEZ</b> |  |
|---|--|
| Fonte: McColl, M <i>et al</i> 1997                                |  |
| <b>Moleculares</b>  | Aumento da concentração dos factores V, VI, VII, IX e X<br>Aumento da actividade plaquetária<br>Aumento da síntese de fibrinogénio |
| <b>Mecânico</b>   | Redução do retorno venoso  |
| <b>Hormonal</b>   | Modificação da complacência arterial   |
| <b>Outros</b>   | Cesareana<br>Obesidade<br>Repouso prolongado<br>Pré-eclâmpsia<br>Infecções   |

Um estudo efectuado por McColl M.D. *et al* 1997 a 72 000 grávidas, contabilizou 62 eventos trombóticos venosos e uma incidência de TVP e TEP de 0,86 por cada 1000 gravidezes, sendo que, um terço ocorreram no pós-parto Este mesmo autor afirma que, e há semelhança da terapia hormonal de substituição, outras comorbilidades trombofilicas afectam também o risco de trombose venosa durante a gravidez.<sup>44</sup>

## 6.10 Anticorpos antifosfolípidos

Indivíduos com anticorpos antifosfolípido (seja por lúpus eritematoso sistémico ou na ausência deste) têm risco aumentado de TVP e TEP.<sup>13</sup> Segundo de Groot PHG et al 2000 (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005) utilizando doentes com um primeiro episódio de TVP, o anticoagulante lúpico foi encontrado em 3,1% destes e em 0,9% dos doentes sem antecedentes trombóticos.<sup>13</sup>

## 6.11 - Deficiência dos inibidores naturais da coagulação

A deficiência de antitrombina III, proteína C e proteína S são distúrbios genéticos da coagulação que afectam menos de 1% da população.<sup>36,45</sup> Estes distúrbios estão intimamente relacionados com o desenvolvimento de fenómenos trombóticos pelo que, são encontrados mais frequentemente em indivíduos com TEP e TVP ainda que apenas representem uma pequena proporção desses doentes.<sup>13,45,46</sup>

As deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III heterozigotas aumentam em cerca de 10 vezes o risco de TVP e TEP, sendo o deficit de antitrombina II aquele que possui o maior risco. As deficiências homozigotas, ainda que substancialmente mais raras, manifestam-se como uma tendência trombótica extrema (púrpura fulminante) que se inicia imediatamente após o nascimento.<sup>13,47</sup> Importa referir que, os estudos existentes sobre a incidência de TEP e TVP na população com estes distúrbios são fundamentalmente baseados em famílias trombofílicas (famílias com um grande número de fenómenos trombóticos) com um fenótipo mais exuberante e uma idade de inicio mais precoce que os indivíduos com os mesmos defeitos que não provêm destas famílias, pelo que os resultados obtidos devem ser interpretados com bastante cautela (cit. por Rosendaal RF *et al* 2005)<sup>13</sup>

**TABELA 6.4 – DEFEITOS GENÉTICOS E A SUA RESPECTIVA PREVALÊNCIA NA POPULAÇÃO GERAL E COM TEV** Fonte: McColl, M *et al* 1997

| Defeito Genético              | População Geral (%) | População com TEV (%) |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Antitrombina III              | 0.3                 | 3                     |
| Proteína C                    | 0.3                 | 3                     |
| Proteína S                    | 0.3                 | 3                     |
| Factor V Leiden               | 5                   | 10-20                 |
| Protrombina 20210             | 2-3                 | 6-18                  |
| Hiperhomocisteinémia          | 5                   | 10-20                 |
| Anticorpos antifosfolipidicos | 2                   | 14                    |
| Factor VIII                   | 6-8                 | 10-15                 |
| Factor IX                     | 6-8                 | ?                     |
| Factor XI                     | 6-8                 | ?                     |

## 6.12 - Factor V Leiden

Em 1994 foi descoberto aquele que viria a ser o defeito genético protrombótico mais comum com uma prevalência na raça caucasiana de cerca de 5%: o factor V Leiden.<sup>13,45,46</sup> Ainda que o risco associado ao factor V Leiden seja menor do que o associado a outros anticoagulantes naturais a prevalência deste distúrbio na população assume bastante importância por ser comparativamente mais comum encontrando-se em mais de 50% dos doentes com trombofilia documentada.<sup>48</sup> Este distúrbio é encontrado em cerca de 20% dos doentes com trombose venosa sendo que o risco em heterozigóticos é 3 a 8 vezes maior e nos homozigóticos este valor eleva-se para 50 a 80 vezes.<sup>48</sup>

### **6.13- Mutação no gene da Protrombina 20210A**

À semelhança do factor V Leiden, a mutação no gene da protrombina é bastante comum. É encontrada exclusivamente em indivíduos de raça caucasiana numa prevalência estimada de 2 a 3%. A mutação ocorre numa região do gene da protrombina situada na posição 20210 cursando com aumento dos níveis de protrombina e consequente tendência trombótica. Este distúrbio está associado a 6% dos doentes que desenvolvem trombose venosa e, a sua presença, aumenta em cerca de 3 vezes o risco de trombose.<sup>13,49</sup>

### **6.14 – Desfibrinogenemia**

Embora a maioria dos doentes com desfibrinogenemia sejam clinicamente assintomáticos, alguns manifestam diátese hemorrágica, outros trombofilia e outros ainda os dois distúrbios.<sup>46</sup> Um estudo efectuado por Heijboer et al, 1990 (cit.por Kahn S. *et al* 2006) verificou que o risco de trombose é bastante mais elevado em famílias afectadas por desfibrinogenemia que em famílias não afectadas sugerindo a íntima relação entre estas duas entidades.<sup>46</sup> Estima-se que a prevalência de desfibrinogenemias congénitas com história de trombose venosa seja de 0,8%. A verdadeira prevalência de trombose entre os indivíduos com desfibrinogenemia ainda não foi completamente estabelecida mas postula-se que ronde os 10 a 20%.<sup>50</sup>

### **6.15 - Elevação dos níveis de factores procoagulantes**

Tendo em conta que a deficiência de factores anticoagulantes aumenta o risco trombótico, é fácil de entender que níveis elevados de factores procoagulantes resulte igualmente em maior risco trombótico. Assim sendo, níveis elevados de fibrinogénio, protrombina, factor VIII, factor IX bem como do inibidor da fibrinólise activado pela trombina estão associados a um 2 a 3 vezes maior risco de trombose venosa em relação à população normal. À excepção da protrombina e do factor VIII (nos quais parece haver uma agregação familiar) não é certo se os níveis elevados dos restantes factores

são genéticos ou adquiridos, parecendo tratar-se de uma combinação entre ambos.<sup>13,32,46,47</sup>

## 6.16 - Grupo sanguíneo

Desde os anos 60 que se tenta estabelecer uma associação entre os grupos sanguíneos ABO e o risco de trombose venosa. Em termos gerais, verificou-se um risco 2 a 4 vezes mais elevado em indivíduos do grupo não-O que em indivíduos com grupo sanguíneo O. Concomitantemente estes indivíduos têm também valores mais elevados do factor vonWillebrand e do factor VIII.<sup>46</sup> O estudo Leiden Thrombophilia Study (LETS) verificou um risco 2 vezes maior de trombose venosa para todos os grupos não-O à excepção do A2O1, A2O2, A2A2).<sup>32</sup> Indivíduos com genótipo não-O e factor V Leiden concomitante têm um risco 27 vezes mais elevado que indivíduos com o genótipo OO sem factor V Leiden associado.<sup>32,36,46,47</sup>

## 6.17 - Hiperhomocisteinémia

A hiperhomocisteinémia é frequentemente resultado de causas adquiridas (ingestão deficiente de folato, vitamina B6 ou B1) e apenas raramente resultado de erros no metabolismo por deficiências enzimáticas. Níveis elevados de homocisteína (cerca de 18  $\mu\text{mol/L}$ ) estão associados a um maior risco de trombose venosa. Níveis semelhantes são encontrados em cerca de 5 a 7% da população com consequente duplicação do risco de trombose venosa. A forma genética mais comum de hiperhomocisteinémia resulta da variante do gene metileno hidrofolato redutase (MTHFR), com consequente diminuição da actividade desta enzima necessária ao metabolismo da homocisteína e que, quando em estado homozigótico, aumenta em 16% o risco de trombose venosa.<sup>36,47,51,52</sup>

## 7 - Diagnóstico

### 7.1 - Diagnóstico clínico

#### 7.1.1 - O desafio diagnóstico

Aquando da descoberta da fisiopatologia e etiologia do TEP por Virchow, este autor referiu que, a propósito das manifestações clínicas desta doença, “em caso de existirem grandes trombos dentro dos ramos principais da artéria pulmonar ocorre bloqueio imediato com conseqüente asfixia instantânea”. No entanto, actualmente sabe-se que o diagnóstico clínico de TEP é bastante difícil, podendo esta patologia apresentar-se clinicamente de várias formas. Como tal, as manifestações clínicas de TEP oscilam dentro de um amplo espectro de sinais e sintomas cujos extremos vão desde formas assintomáticas até à morte súbita.

É fácil de entender esta doença como uma patologia com apresentações clínicas multifacetadas se se considerar que a natureza do quadro clínico depende do tamanho e do número de êmbolos, da velocidade de fragmentação e lise do coágulo e da função cardiovascular prévia.<sup>2,4,11,15,18,19,23,24,53,54</sup>

#### 7.1.2 – Escalas de avaliação clínica da probabilidade clínica de TEP

Uma escala de avaliação de probabilidades clínicas é um sistema de pontuação que calcula a probabilidade clínica do doente efectivamente ter a doença (neste caso TVP ou TEP) através da avaliação dos factores de risco, seja sob a forma de uma escala de probabilidades ou através da estratificação em categorias (alta, média ou baixa). Os doentes são então classificados como tendo alta, média ou baixa probabilidade, sendo que a sensibilidade e especificidade do sistema de pontuação utilizado reflecte o quão correctamente este sistema consegue prever a presença ou ausência de doença.<sup>55</sup>

Existem duas escalas disponíveis e amplamente utilizadas na prática clínica, nomeadamente, a escala de Wells e a escala de Geneve.

Segal J.B. *et al* 2007 efectuou uma meta-análise utilizando 15 estudos que avaliaram o grau de precisão da escala de Wells para a TVP. Os doentes cuja pontuação do teste os classificava como de alta probabilidade clínica tiveram uma prevalência de TVP ao longo dos estudos entre 17% - 85%.<sup>23</sup>

Por sua vez, naqueles doentes com probabilidade moderada, a prevalência oscilou entre os 0% e os 38% sendo que nos de baixa probabilidade este parâmetro assumiu valores entre os 0% e os 13%. Relativamente ao sistema de avaliação das probabilidades clínicas de TEP, este mesmo autor, nos 3 estudos utilizados na sua meta-análise, todos utilizando a escala de Wells, verificou que a prevalência deste distúrbio em doentes classificados como de alta probabilidade foi de 38% a 78%.<sup>23,56</sup>

| <b>TABELA 7.1 – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE PROBABILIDADE DE WELLS</b> |         |
|---|---------|
| British Thoracic Society, Standards of Care Committee, 1997       |         |
| <b>Variáveis</b>  |         |
| TVP ou TEP prévio   | +3      |
| Outros diagnósticos são menos prováveis que o TEP                 | +3      |
| Frequência cardíaca > 100bpm                                      | +1.5    |
| Imobilização ou cirurgia nas últimas 4 semanas                    | +1.5    |
| Episódio prévio de TEP ou TVP                                     | +1.5    |
| Hemoptise   | +1      |
| Cancro (actual ou nos últimos 6 meses)                            | +1      |
| <b>Probabilidade clínica</b>                                      |         |
| <b>Baixa</b>  | <2      |
| <b>Intermédia</b>   | 2.0 – 6 |
| <b>Alta</b>   | >6      |

Já em doentes com moderada probabilidade a prevalência de TEP foi de 16% a 28% e nos de baixa probabilidade este valor oscilou entre 1% e 3%. Dois outros estudos revistos pelo autor supracitado, que utilizaram a escala de Geneve para avaliação da probabilidade clínica, a prevalência de TEP para alta, média e baixa probabilidades foi

de 77 a 85%, 34 a 35% e 7% respectivamente. Um outro estudo que comparou as escalas de Wells e de Geneve obteve resultados similares em ambos os grupos nos quais foram aplicadas aleatoriamente uma ou outra escala.<sup>23,56,57,58</sup>

Segal J.B. et al, identificou 15 estudos que combinaram a escala de avaliação de probabilidades clínicas com a medição de D-dímeros, sendo que em 14 deles era utilizada a escala de Wells. Estes estudos foram efectuados visando reclassificar os doentes quanto à sua probabilidade de tromboembolismo venoso usando este resultado analítico depois de aplicado o sistema de avaliação de probabilidades. Os resultados propostos por estes estudos corroboraram as recentes evidências de que os D-dímeros negativos aliado a uma baixa probabilidade clínica têm uma incidência reduzida objectivamente documentada de tromboembolismo venoso ao fim de 3 meses (0.5%), comparativamente com D-dímeros negativos e moderada a elevada probabilidade cuja incidência de TVP foi de 3.5% e 21.4% respectivamente<sup>23,56,57</sup>

**TABELA 7.2 – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE PROBABILIDADE DE GENEVE**

*Fonte: Le Gal, G. et al 2006*

| <b>Variáveis</b>                |              |
|---------------------------------|--------------|
| TVP ou TEP prévio               | +2           |
| Frequência cardíaca > 100bpm    | +1           |
| Cirurgia recente                | +3           |
| Idade                           |              |
| 60–79                           | +1           |
| ≥80                             | +2           |
| PaCO <sub>2</sub>               |              |
| <4.8 kPa (36 mm Hg)             | +2           |
| 4.9–5.19 kPa (37–38.9 Hg)       | +1           |
| PaO <sub>2</sub>                |              |
| <6.5 kPa (48.7 mm Hg)           | +4           |
| 6.5–7.99 kPa (48.7–55.0 mm Hg)  | +3           |
| 8–9.49 kPa (60–71.2 mm Hg)      | +2           |
| 9.5–10.99 kPa (71.4–82.4 mm Hg) | +1           |
| Atelectasias                    | +1           |
| Elevação do hemidiafragma       | +1           |
| <b>Probabilidade clínica</b>    |              |
| <b>Baixa</b>                    | <b>0 - 4</b> |
| <b>Intermédia</b>               | <b>5 - 8</b> |
| <b>Alta</b>                     | <b>&gt;9</b> |

Face aos resultados supracitados, existem fortes evidências que apoiam o uso de escalas e avaliação de probabilidade clínica para estabelecer a probabilidade do doente efectivamente ter um tromboembolismo venoso antes de serem efectuados testes adicionais. Além disso, as evidências ilustram que o uso da medição dos D-dímeros aliado à avaliação da probabilidade clínica é dotado de elevado valor preditivo negativo, recomendando-se a sua utilização.<sup>23,56,57</sup>

### 7.1.3 – Sinais e sintomas

A possibilidade de TEP dever ser sempre considerada quando na presença de dispneia súbita ou dor torácica pleurítica não explicada. Os achados clínicos de TEP, quando analisados isoladamente, não ocorrem todos com igual frequência denotando uma especificidade bastante reduzida.<sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

**TABELA 7.3 - SINAIS E SINTOMAS DOS DOENTES COM TEP CONFIRMADO ANGIOGRÁFICAMENTE** Fonte: Worsley, F. *et al* 1995

| Sinais e sintomas               | UPET/USPET (%) | PIOPED (%) |
|---------------------------------|----------------|------------|
| Dispneia                        | 84             | 73         |
| Dor pleurítica                  | 74             | 66         |
| Tosse                           | 50             | 37         |
| Dor nos membros inferiores      | 39             | 26         |
| Hemoptise                       | 28             | 13         |
| Frequência respiratória >20 cpm | 85             | 70         |
| Fervores crepitantes            | 56             | 51         |
| Frequência cardíaca >100 bpm    | 58             | 30         |
| Hiperfonese de P2               | 57             | 23         |
| Ruído de atrito pleural         | 18             | 3          |

Entre os sintomas mais comuns destaca-se a dispneia (73%), a dor torácica pleurítica (66%), tosse (37%) e hemoptise (13%). Sintomas como palpitações ou dor anginosa podem ocorrer menos frequentemente. Já relativamente aos sinais mais frequentemente observados, de salientar taquipneia (70%), os fervores (51%), taquicardia, presença do 4º som cardíaco (24%), hiperfonese do componente pulmonar

de B2 (23%) e presença de temperatura superior a 37,5°C (14%), sendo que temperaturas acima de 39°C não costumam ser observadas.<sup>8,54,59</sup> Note-se que a ausência destes sinais e sintomas não exclui a probabilidade de TEP assim como a tríade clássica de TEP, hemoptise, dispneia e dor torácica, não é nem sensível nem específica. Estes sintomas ocorrem em apenas 20% dos doentes cujo diagnóstico de TEP é feito e em muitos dos doentes com estes sintomas é encontrada outra etiologia que não o TEP. De todos os doentes que vêm efectivamente a morrer de TEP maciço, apenas 60% tinham dispneia, 17% tinham dor torácica e 3% tinham hemoptise. No entanto, a presença de algum destes sinais e sintomas clássicos é indicação para uma avaliação diagnóstica completa. Ainda que pouco frequente, alguns doentes com TEP podem apresentar convulsões, síncope, dor abdominal, febre alta, tosse produtiva ou início de uma reactividade anormal das vias aéreas, início de apresentação de uma fibrilhação auricular ou um episódio de coagulação intravascular disseminada.<sup>8,54,59</sup>

#### **7.1.4 – Síndromes clínicas**

A imprecisão diagnóstica de TEP baseia-se fundamentalmente neste distúrbio se poder manifestar como três síndromes principais, nomeadamente, o enfarte ou hemorragia pulmonar, cor pulmonale agudo ou a dispneia aguda inexplicada todos com diferenças substanciais tanto na sua apresentação clínica, como nos achados físicos e laboratoriais. De destacar ainda, a morte súbita como possível manifestação inicial de TEP.<sup>11</sup>

##### **7-1.4.1 - Enfarte/Hemorragia Pulmonar**

O facto da obstrução embólica pulmonar cursar com enfarte pulmonar remonta ao tempo de Virchow definindo-o como a necrose do tecido pulmonar distal ao local da obstrução embólica. Este cientista foi igualmente o primeiro a postular que o TEP pode ocorrer sem que haja enfarte pulmonar consequente.<sup>11</sup>

Estudos efectuados no século XIX e XX documentaram que o enfarte pulmonar era uma complicação rara do TEP na ausência de congestão passiva dos pulmões. Já

Karsner and Ash em 1912 (cit. por Dalen EJ 2002) demonstraram que o tromboembolismo num pulmão saudável não causa um “verdadeiro” enfarte. Assim sendo, não ocorre a necrose das paredes alveolares a menos que a pressão venosa jugular esteja aumentada pela ligação da veia pulmonar ao lobo que foi embolizado. Estes autores concluíram ainda que o tromboembolismo que ocorre em pulmões saudáveis cursa com hemorragia intra-alveolar na ausência de necrose.

Hampton e Castleman em 1940, foram os pioneiros a descrever o enfarte pulmonar incompleto (hemorragia intra-alveolar sem necrose das paredes alveolares) quando correlacionou os achados nas radiografias de tórax de 400 doentes com os achados das suas respectivas autópsias. (cit. por Dalen EJ 2002) <sup>11</sup>Estes autores concluíram então que o enfarte pulmonar inicia-se como enfarte incompleto traduzido por hemorragia sem necrose, cuja evolução é ditada pela condição mórbida prévia: em doentes com pulmões saudáveis o enfarte permanece incompleto e entra em resolução, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, o enfarte evolui para necrose com conseqüente persistência dos achados radiográficos.

Um outro estudo (cit. por Dalen EJ 2002) dedicou-se à avaliação dos sinais e sintomas do enfarte pulmonar em doentes com TEP documentado angiograficamente. <sup>11</sup> Estes autores, que definiram o enfarte pulmonar como a presença de um infiltrado na radiografia do tórax, e a dor pleurítica como a área do pulmão com embolismo pulmonar angiograficamente comprovada, observou que 41 dos 124 doentes (33%) com TEP documentado cumpriram os requisitos de enfarte pulmonar. Cerca de 18 destes 41 doentes tinham doença cardíaca associada enquanto que a grande maioria dos doentes com enfarte pulmonar tinham um TEP submaciço com obstrução dos ramos distais de circulação pulmonar. <sup>11</sup>

A evolução radiográfica dos doentes com evidência clínica de enfarte pulmonar diferiu na presença ou ausência de doença cardíaca associada. Dos 14 doentes com doença cardíaca coexistente, o infiltrado pulmonar desapareceu dentro de 7 dias em apenas um doente e permaneceu por mais de 2 semanas em 9 desses doentes. Já na ausência de doença cardíaca associada, o infiltrado radiográfico desapareceu no espaço

de uma semana em 10 doentes e persistiu por mais de 2 semanas em apenas 3 doente, corroborando os achados de estudos anteriores.<sup>11</sup>

Os possíveis sintomas de dor torácica do tipo pleurítica, hemoptises e os infiltrados pulmonares ocorrem como consequência de hemorragia pulmonar. Em doentes sem doença cardíaca concomitante e com a pressão venosa pulmonar normal, a hemorragia entra em resolução, o infiltrado pulmonar desaparece e não ocorre enfarte pulmonar com necrose tecidual. Por sua vez, em doentes com doença cardíaca concomitante, sobretudo aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, a hemorragia pulmonar progride para necrose do tecido pulmonar persistindo os infiltrados radiográficos.<sup>11</sup>

No que toca à sintomatologia e achados físicos típicos do enfarte pulmonar, Steel et al 1906 (cit. por Dalen EJ 2002) descreveu-os detalhadamente mencionando as hemoptises, a dor torácica tipo pleurítica, ruído de atrito pleural e o derrame pleural pouco extenso como os principais achados.<sup>11</sup> Este mesmo autor, distinguiu estes achados do TEP maciço no qual os doentes acometidos por este último distúrbio manifestavam dispneia aguda inexplicada, acompanhada de stress intratorácico.<sup>11</sup>

#### **7.1.4.2 - Dispneia inexplicada aguda**

A síndrome do enfarte pulmonar é encontrada em aproximadamente 50 a 60% dos doentes com TEP documentado enquanto que o síndrome do cor pulmonale agudo está presente em apenas 10 a 15% dos doentes (cit. por Dalen EJ 2002).<sup>11</sup> O reconhecimento de um TEP na ausência do enfarte pulmonar ou de cor pulmonale agudo representa um desafio às capacidades de qualquer médico.

O termo “dispneia inexplicada aguda” é utilizado porque os doentes apresentam comumente dispneia aguda. Os achados encontrados em angiografias pulmonares demonstram que o TEP é insuficiente para causar cor pulmonale agudo mas suficiente para causar dispneia. Quando analisados os achados físicos de doentes com dispneia inexplicada aguda a taquipneia e a taquicardia destacam-se entre os mais frequentes

sendo igualmente frequentes os achados radiográficos e electrocardiográficos dentro da normalidade.<sup>60</sup>

A inespecificidade do quadro da dispneia inexplicada aguda no contexto de um TEP exige uma história clínica, exame objectivo e exames complementares detalhados, visando excluir a vasta gama de patologias que cursam com a dispneia. Situações como insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia ou síndromes de hiperventilação devem ser obrigatoriamente excluídos face a um quadro de dispneia aguda.<sup>11</sup>

Assim sendo, a inespecificidade do quadro clínico da dispneia aguda exige um alto grau de suspeita para que o diagnóstico seja equacionado e efectuadas as devidas intervenções terapêuticas<sup>60</sup>

#### **7.1.4. 3 – TEP maciço/ Cor pulmonale agudo**

A distinção entre TEP maciço e submaciço há muito que já havia sido feita por Virchow seguindo outros autores como Osler et al 1899, Stell et al 1908 e Mac Kenzie 1908. Estes últimos, ao descreverem o enfarte pulmonar iniciaram a descrição de um quadro clínico de dispneia intensa inexplicada acompanhada de stress intratorácico que viria posteriormente a ser TEP maciço. A tabela 7.4 relaciona os principais sinais e sintomas de TEP maciço e submaciço e a sua respectiva frequência.<sup>22</sup>

**TABELA 7.4 - SINAIS E SINTOMAS DE DOENTES COM TEP MACIÇO E SUBMACIÇO CONFIRMADO ANGIOGRÁFICAMENTE** Fonte: Stein,D *et al* 2007

| Sinais e sintomas      | TEP maciço | TEP submaciço |
|------------------------|------------|---------------|
| Dispneia               | 85         | 82            |
| Dor pleurítica         | 64         | 85            |
| Tosse                  | 53         | 52            |
| Hemoptise              | 23         | 40            |
| Taquipneia             | 95         | 87            |
| Taquicárdia >100       | 48         | 38            |
| Hiperfonese de P2      | 58         | 45            |
| Roncos pulmonares      | 57         | 60            |
| Sinais clínicos de TVP | 36         | 26            |

A embolia pulmonar maciça ocorre como consequência da obstrução de pelo menos 50% do leito vascular pulmonar. A apresentação clínica é dramática, acompanhada de cor pulmonale agudo, falência cardíaca, hipotensão e choque circulatório.<sup>22</sup> O cor pulmonale agudo pode manifestar-se de forma isolada ou associada ao choque cardiogénico. Quando isolado, podem-se observar sinais de hipertensão pulmonar e dilatação das cavidades cardíacas direitas, associadas ou não às manifestações clínicas de insuficiência cardíaca com congestão venosa<sup>19</sup>

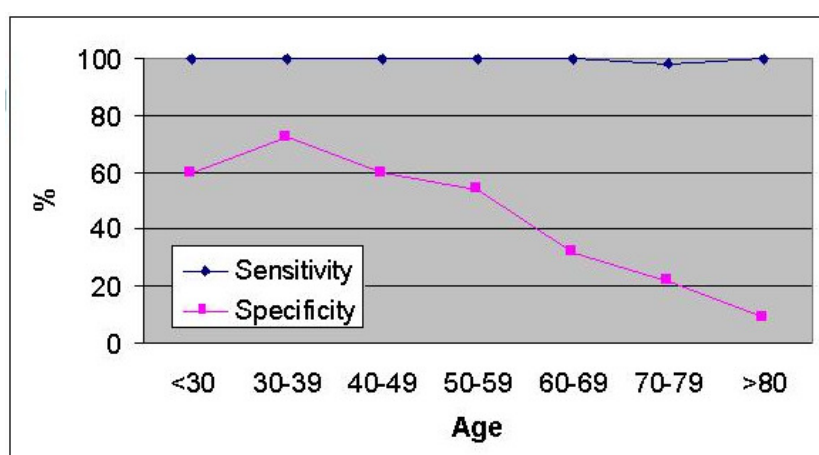
Por sua vez, a forma mais grave de cor pulmonale agudo está associada ao choque cardiogénico que ocorre como consequência da obstrução de 50 a 70% da circulação pulmonar, ou mesmo em níveis menores em doentes com doença cardiovascular prévia. Clinicamente, o doente com choque cardiogénico apresenta-se com taquicardia, hipotensão palidez, suores frios, engurgitamento jugular, presença de 3º som cardíaco, hiperfonese de P2, síncope ou mesmo morte súbita.<sup>19</sup>

## 7.2 - Exames Complementares de Diagnóstico

### 7.2.1 - D-Dímeros

Brown *et al* 2004 efectuaram duas meta-análises onde avaliavam a utilidade dos D-dímeros para excluir o diagnóstico de TEP. <sup>58,61,62</sup> Uma dessas revisões sistemáticas utilizou 11 estudos que utilizaram a técnica ELISA para medição dos D-dímeros séricos num total de 2126 doentes sendo que a outra revisão utilizava o teste de aglutinação em látex de 2ª geração (imunoturbidimetria) para medição dos D-dímeros num total de 1901 doentes. <sup>61,62</sup> Em ambos os estudos o limite sérico diagnóstico do nível de D-dímeros foi de 500 ng/mL. Após efectuada a revisão sistemática dos estudos seleccionados, os autores estabeleceram uma sensibilidade para o teste ELISA para avaliação diagnóstica do TEP de 95% (95% IC, 90 – 98%) e uma especificidade de 45% (95% IC, 38 – 52%). A imunoturbidimetria obteve resultados similares, com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 51%.

Os autores postularam que a medição dos D-dímeros efectuada pelo método de ELISA era dotada de maior especificidade em doentes sem outras doenças concomitantes comparativamente com os doentes padeciam de outras co-morbilidades, sendo a sensibilidade menor neste grupo. <sup>58,61,62</sup>



**Figura 7.1** –. Evolução da sensibilidade e especificidade dos D-dímeros para as diferentes idades dos doentes Fonte: Brown MD *et al* 2002

A especificidade do teste foi menor em doentes com idade mais avançada bem como em doentes cuja sintomatologia apresentava 3 dias de evolução. Face a estes resultados, os autores concluíram que tanto o teste ELISA como a imunoturbidimetria por látex são altamente sensíveis e como tal podem ser considerados de grande utilidade na exclusão do diagnóstico em doentes com baixa a moderada probabilidade de TEP. A diferença entre estes dois testes parece bastante pequena ainda que não tenha sido testada formalmente.<sup>62,63</sup>

**TABELA 7.5 – DIFERENTES TÉCNICAS UTILIZADAS PARA MEDIÇÃO DOS D-DÍMEROS E RESPECTIVAS SENSIBILIDADES E ESPECIFICIDADES**  
Adaptado de: Brown MD *et al* 2003

| Ensaio   | Sensibilidade   | Especificidade     | Características   |
|--|-----------------|--------------------|---|
| <b>ELISA em microplaca</b>                                     | Alta            | Baixa              | Padrão de ouro.<br>Longo tempo de ensaio  |
| <b>ELISA</b>   | Alta            | Baixa              | Sensibilidade semelhante ao ELISA em microplaca<br>Quantitativo                               |
| <b>Imunofiltração</b>  | Alta            | Baixa e intermédia | Rápida<br>Sensibilidade semelhante ao ELISA em microplaca<br>Qualitativo ou semi-quantitativo |
| <b>Aglutinação em látex de 1ª geração</b>                      | Intermédia      | Intermédia         | Rápida mas pouco sensível   |
| <b>Aglutinação com sangue total</b>                            | Geralmente alta | Intermédia         | Rápida<br>Qualitativa ou semi-quantitativa  |
| <b>Aglutinação em látex de 2ª geração (imunoturbidimetria)</b> | Alta            | Intermédia         | Quantitativa, Rápida<br>Sensibilidade semelhante ao ELISA em microplaca                       |

Também Stein PD *et al* 2004 publicaram uma meta-análise englobando 78 estudos sendo que todos se propunham a avaliar a utilidade da medição dos D-dímeros

no diagnóstico do tromboembolismo venoso, utilizando vários tipos de técnicas. <sup>64</sup> No diagnóstico de TVP, o teste ELISA e o teste rápido quantitativo ELISA foram os que obtiveram sensibilidade mais elevadas atingindo valores de 95% (95% IC, 91 – 99%) e 96% (95% IC, 90 – 100%) respectivamente. Já no que toca ao diagnóstico de TEP, e à semelhança do sucedido para a TVP, as sensibilidades mais elevadas foram as obtidas com o teste ELISA (sensibilidade de 96%) e com o teste quantitativo rápido ELISA (sensibilidade 97%). Face aos resultados supracitados, os autores concluíram que o valor preditivo do teste ELISA, sobretudo o teste rápido quantitativo, é suficientemente elevado para justificar que este teste seja utilizado isoladamente para excluir o diagnóstico de TVP e TEP. <sup>64</sup>

As evidências actuais defendem o uso da negatividade dos D-dímeros para excluir o TEP em doentes suspeitos, ainda que este teste seja influenciado por condições inerentes à população onde é aplicado e ao tipo de teste utilizado. <sup>23</sup>

### 7.2.2 - Electrocardiograma

Os achados electrocardiográficos são anormais na maioria dos doentes que sofrem um TEP. Um estudo em doentes com TEP comprovado na ausência de doença cardíaca ou pulmonar prévia, 70% tinham achados electrocardiográficos anormais. No entanto, estas anormalidades eram na maioria dos doentes inespecíficas. <sup>11</sup>



**Figura 7.2 –.** Electrocardiograma com o padrão S1Q3T3 visível.  
Fonte: Dalen, EJ 2002

A anormalidade mais específica encontrada nos ECGs desta categoria de doentes foi estabelecida por McGinn and White em 1935 (cit. por Dalen EJ 2002) quando estes investigadores examinaram cuidadosamente os ECGs de 7 doentes com TEP maciço, sendo que em 5 casos o ECG foi feito nas primeiras 24 horas. Em cada caso, verificou-se a existência de uma onda S proeminente na derivação I, bem como uma onda Q e uma onda T negativa na derivação III. Estes achados electrocardiográficos, que viriam a ser denominados de padrão S1Q3T3, foram atribuídos à ocorrência de cor pulmonale agudo secundário a um TEP maciço. O seguimento a longo prazo dos doentes com este padrão electrocardiográfico demonstrou um retorno à normalidade após a recuperação do quadro clínico.<sup>11</sup>

Posteriormente, Durant *et al* 1939 (cit. por Dalen EJ 2002) viriam a estabelecer um segundo achado específico dos doentes com TEP maciço. Este autor relatou um bloqueio de ramo direito em dois doentes cujo TEP era complicado por choque sendo que estes achados electrocardiográficos reverteram após decorridas 24 horas.<sup>11</sup>

Estudos subsequentes demonstraram que ambos os padrões electrocardiográficos supracitados são bastante específicos sendo que a sua incidência está intimamente relacionada com a incidência de TEP maciços existentes. Um outro estudo efectuado a um total de 47 doentes com TEP documentado angiograficamente documentou que, aquando a realização do ECG, 19% tinham achados sugestivos do padrão S1Q3T3 ou de bloqueio de ramo direito (cit. por Faghri HF *et al* 1997).<sup>39</sup>

Um estudo subsequente efectuado pela mesma entidade comparou os achados clínicos de 17 doentes com síncope como manifestação inicial secundária a um TEP maciço com 115 doentes com TEP na ausência de síncope. Os angiogramas efectuados demonstraram uma obstrução da circulação pulmonar superior a 50% em 15 dos 17 doentes cuja síncope constituiu a manifestação inicial. Por sua vez, o cor pulmonale agudo foi encontrado em 16 desses 17 doentes e 13 deles apresentavam choque. Relativamente aos achados electrocardiográficos, importa salientar que 10 desses doentes (60%) apresentavam o padrão S1Q3T3 no ECG ou um bloqueio de ramo direito sendo que, em apenas 12% dos doentes sem síncope manifesta se encontraram alterações no ECG. (cit. por Dalen EJ 2002)<sup>11</sup>

### 7.2.3 - Gases sanguíneos arteriais

O primeiro grande estudo que documentou a análise dos gases sanguíneos arteriais de uma grande amostra de doentes cujo TEP agudo haveria sido documentado por angiografia pulmonar selectiva, foi efectuado em 1971 a cargo Dexter Laboratory. A medição dos gases sanguíneos arteriais (enquanto respiravam ar ambiente) foi efectuada a 36 dos doentes supracitados.<sup>11</sup> Por sua vez, todos estes 36 doentes tinham níveis de PaO<sub>2</sub> menores que 80mmHg, 82% tinham níveis de PaCO<sub>2</sub> menores que 40mmHg e em 92% o pH era maior que 7,40. Segundo estes autores “uma PaO<sub>2</sub> normal ou uma cintigrafia pulmonar normal exclui efectivamente o diagnóstico de TEP.” Ainda que os resultados e conclusões destes autores pareçam promissores, estudos subsequentes não o vieram a corroborar. Assim sendo, ainda que uma cintigrafia pulmonar normal praticamente exclua o diagnóstico de TEP o mesmo não acontece com níveis normais de PaO<sub>2</sub><sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

As evidências mais consistentes de que uma PaO<sub>2</sub> normal não é um dado suficientemente preciso e fidedigno para que se possa automaticamente afirmar que estamos perante um TEP foram constatadas pelo estudo PIOPED. Dos 280 doentes com TEP diagnosticada, 25% destes sem doença cardiopulmonar concomitante tinham um nível de PaO<sub>2</sub> maior que 80mmHg e 15% dos que apresentavam uma co-morbilidade tinham um nível de PaO<sub>2</sub> maior que 80mmHg. Ao efectuar-se o calculo da diferença de pressão de oxigénio arterial-alveolar P(A-a) O<sub>2</sub> demonstrou-se que este parâmetro assumia valores normais entre 11% a 14% dos 280 doentes com TEP documentado.<sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

Tendo em conta os estudos supracitados e outros tantos existentes na literatura nacional e internacional um PaO<sub>2</sub> anormal é passível de ser mais frequentemente encontrada em doentes com TEP maciço sendo que a normalidade deste parâmetro ocorre maioritariamente em embolias pulmonares sub-maciças. Por sua vez, doentes cuja sintomatologia é sugestiva de enfarte pulmonar tem maior probabilidade de apresentar um TEP submaciço com conseqüente normalidade da PaO<sub>2</sub><sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

O estudo PIOPED mostrou uma correlação linear entre o P (A-a) O<sub>2</sub> e o grau de gravidade do TEP medido através da pressão da artéria pulmonar, bem como com o número de defeitos de perfusão encontrados.<sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

Estas conclusões são consistentes com as preconizadas pelo estudo do Dexter Laboratory (cit. por Dalen EJ 2002).<sup>11</sup> Neste último, dos 132 doentes com TEP comprovado angiograficamente, em 17 (13%) a apresentação inicial foi uma síncope secundária a um TEP maciço, 66% tinham hipotensão e 24% paragem cardíaca. Os angiogramas efectuados revelaram uma obstrução superior a 50% em 82% dos doentes envolvidos. Por sua vez, dos 17 doentes cuja apresentação inicial foi uma síncope, 14 (83%) a sua PaO<sub>2</sub> foi menor que 60 mmHg enquanto que nos restantes 115 doentes que não manifestaram síncope, apenas 31% tiveram uma PaO<sub>2</sub> menor que 60 mmHg. (cit. por Dalen EJ 2002)<sup>11</sup>

A título de conclusão, importa estabelecer qual o papel desempenhado pela análise dos gases sanguíneos arteriais nos doentes com suspeita de TEP. Uma PaO<sub>2</sub> não permite definitivamente excluir o TEP. No entanto, uma PaO<sub>2</sub> normal em doentes com hipotensão ou sinais de cor pulmonale agudo aliado a uma baixa PaO<sub>2</sub> torna bastante provável que os sinais e sintomas sejam devidos ao TEP. Por sua vez, em doentes sem cor pulmonale agudo ou enfarte pulmonar que se apresentam com dispneia súbita, a PaO<sub>2</sub> pode ser uma ajuda relevante na distinção entre TEP agudo ou um síndrome de hiperventilação. Além disso, em doentes com TEP agudo documentado, o nível da PaO<sub>2</sub> fornece uma informação importante que ajuda a estabelecer a gravidade hemodinâmica do quadro clínico.<sup>11,19,20,21,54,55,59</sup>

#### **7.2.4 - Telerradiografia do Torax**

Ainda que a maioria dos doentes que sofrem um TEP apresentem achados anormais na radiografia do torax, as anormalidades mais frequentes são igualmente bastante inespecíficas.<sup>11</sup> Não existem então achados patognomónicos de TEP ao exame radiológico de tórax, embora, segundo Manganelli et al 1995, 75% dos casos apresentem alguma alteração. Sinais como aumento da artéria pulmonar descendente, elevação diafragmática, atelectasias laminares, aumento ventricular direito e alterações de densidade

pulmonares são mais comuns em pacientes com embolia pulmonar do que em indivíduos normais.<sup>11,65</sup>



**Figura 7.3** –. Embolia pulmonar aguda sem infarto (sinal de Westmark). Radiografia simples do tórax em PA mostra hipertransparência nos campos pulmonares superior esquerdo e médio direito. Fonte: Manganelli D. *et al* 1995



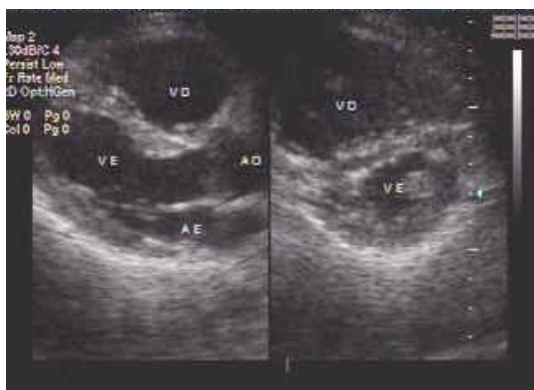
**Figura 7.4** –. Embolia pulmonar aguda com infarto. Radiografia simples do tórax em PA mostra o carácter multifocal da doença, que usualmente predomina nas bases. Aumento do calibre das artérias pulmonares centrais e do ramo interlobar da artéria pulmonar direita. Fonte: Manganelli D. *et al* 1995

O sinal de Westermark (oligoemia periférica) e o sinal de Hampton (densidade em forma de cunha com base voltada para a pleura) ocorrem em menos de 20% dos casos<sup>65</sup> A sensibilidade desses achados foi calculada no estudo PIOPED em 14 e 22%, respectivamente com especificidade também reduzida. Por esse motivo e pela variabilidade de prevalência em diferentes estudos, os achados radiológicos não são utilizados para confirmar ou excluir TEP. O seu maior valor recai no diagnóstico diferencial.<sup>11,20,21,27,60,66</sup>

### 7.2.5 – Ecocardiograma

O facto de constituir um exame de carácter não invasivo e amplamente disponível nos serviços de urgência torna frequente o uso de ecocardiogramas em doentes suspeitos de TEP. Este exame assume particular importância quando o médico se depara com a necessidade de diferenciar do TEP outras potenciais situações em que o TEP não pode ser descurado como um potencial diagnóstico. Entre elas destaca-se o infarto agudo do miocárdio, a endocardite infecciosa, a dissecação aórtica e o tamponamento pericárdico, situações de extrema gravidade em que um exame acessível

como o ecocardiograma pode fornecer o diagnóstico prontamente e permitir a instituição de terapêutica adequada.



**Figura 7.5** –. Ecocardiograma transtorácico em doente com TEP ilustrando a dilatação das cavidades cardíacas. Fonte: Manganelli D. *et al* 1995



**Figura 7.6** –. Ecocardiograma transtorácico em doente com TEP ilustrando trombo a atravessar a válvula tricúspide. Fonte: Manganelli D. *et al* 1995

O ecocardiograma pode sugerir ou reforçar a suspeita clínica de TEP se nele é encontrada disfunção ou sobrecarga ventricular direita (VD) na presença de sinais de aumento da pressão na artéria pulmonar. De entre os achados ecocardiográficos típicos de um TEP hemodinamicamente significativo destacam-se: VD hipocinético e dilatado, aumento da razão VD/VE devido ao abalamento do septo interventricular para dentro do VE, dilatação proximal das artérias pulmonares, aumento da velocidade de regurgitação do jacto da tricúspide e distúrbios da velocidade do fluxo sanguíneo emitido pelo VD. Aliado a estes achados, a veia cava inferior está geralmente dilatada e não colapsa com a inspiração.<sup>19</sup>

Um estudo efectuado por Nazeyrollas P. 1996 que utilizou 132 doentes com suspeita de TEP e ausência de doença cardiorespiratória prévia conhecida, uma combinação da razão do diâmetro ventricular esquerdo maior que 0.5 e um pico de velocidade do fluxo de regurgitação tricúspide maior que 2,5m.s-1 foi encontrado com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 81%. Este exame determinou neste estudo um diagnóstico alternativo em 55 doentes.<sup>63</sup>

Posteriormente, anormalidades da parede sistólica regional do VD, surgiram na comunidade científica como o sinal diagnóstico mais específico de TEP agudo. Contrariamente ao que sucede com outras causas de sobrecargas sistólicas do VD, e ainda que as razões para este fenómeno não estejam totalmente elucidadas, a hipocinésia não afecta o segmento apical da parede livre do VD quando causado por um TEP agudo. McConnel *et al* 1966 testou prospectivamente este sinal em 85 doentes e verificou uma sensibilidade de 74% e uma especificidade de 94% para o diagnóstico de TEP.<sup>63</sup>

Actualmente considera-se que a análise ecocardiográfica das dimensões do coração direito e da função ventricular direita não permite uma confirmação definitiva ou uma exclusão indubitável de doentes suspeitos. No entanto em doentes com TEP hemodinamicamente significativo torna-se bastante improvável que estes doentes apresentem achados ecocardiográficos normais. Assim sendo, foi descrita hipocinésia da parede livre do VD em 90% doentes cujos defeitos de perfusão na cintigrafia pulmonar excediam um terço do total da área composta por ambos os campos pulmonares. A diminuição do índice de colapsidade da veia cava inferior, definida como alteração inspiratória do seu diâmetro menor que 40% do seu valor expiratório máximo, foi documentada em 82% de doentes com TEP clinicamente significativa, sendo este o primeiro sinal ecocardiográfico passível de regredir com o tratamento adequado<sup>67</sup>

Existem também critérios ecocardiográficos que permitem distinguir um TEP agudo de um subagudo que têm sido propostos ao longo do tempo, nomeadamente: a espessura da parede livre do VD > 5mmHg, uma velocidade de regurgitação do fluxo sanguíneo tricúspide > 3,7m.s<sup>-1</sup>, um VD dilatado na ausência de anormalidades da motilidade do septo intraventricular ou um colapso expiratório da VCI. É necessário, no entanto, a execução de mais estudos clínicos nesta área para que estes critérios sejam validados na comunidade científica.<sup>68</sup>

Face aos factos até agora explicitados, os sinais de sobrecarga de pressão do VD apenas podem corroborar indirectamente o diagnóstico de TEP. No entanto, este diagnóstico pode ser estabelecido definitivamente com o auxílio da ecocardiografia

através da visualização directa de trombos na artéria proximal pelo uso de Ecocardiografia trans-esofágica (ETE).<sup>19</sup>

Uma comparação directa da capacidade diagnóstica do ETE e da TC foi efectuada por Pruszzyk P *et al* 1997. Sendo a TC dotada de elevada sensibilidade (97.5% vs 79%) a ETE foi pelo menos tão efectiva quanto a TC (100 vs 90%) tendo como potenciais vantagens a rapidez de execução e a não necessidade de radiação e/ou injeção de contraste. Por sua vez, a sensibilidade do ETE pode eventualmente ser considerada o exame de primeira linha para confirmação do TEP em doentes com choque ou reanimação cardiopulmonar.<sup>19</sup>

A ecocardiografia tem também capacidade de identificar doentes com suspeita de TEP com trombos alojados nas cavidades direitas geralmente em constante movimento entre as veias sistémicas e as artérias pulmonares requerendo tratamento imediato, seja ele trombolítico ou cirúrgico.<sup>68</sup>

Um estudo efectuada por Wolf MW *et al* 1994 sugeriu que doentes normotensos com diagnóstico de TEP confirmado, aliado a hipocinésia do VD tinham piores taxas de sobrevivência quando tratados isoladamente com heparina do que aqueles a quem era administrado tratamento trombolítico. Além disso, a mortalidade foi também significativamente mais elevada nos doentes com TEP diagnosticado e disfunção ventricular direita.<sup>19</sup>

A “*Task Force on Pulmonary Embolism European Society of Cardiology*” estabeleceu que doentes com TEP não maciço mas com hipocinésia ventricular direita manifesta no ecocardiograma sejam classificados com TEP submaciços permitindo assim uma correcta distinção daqueles com função ventricular normal e portanto, com melhor prognóstico. É mandatória a realização de estudos que permitam avaliar o papel desempenhado pelo ecocardiograma na avaliação de doentes com TEP que podem beneficiar de tratamento trombolítico em vez de com heparina, mesmo na ausência de hipotensão ou choque.<sup>19</sup>

## 7.2.6 - Ultrassonografia de Compressão (USC)

Conforme evidenciado em secções anteriores, o TEP e a TVP constituem duas manifestações distintas de uma mesma entidade, o tromboembolismo venoso. Como tal, é legítimo e racional a perquisa de TVP residual em doentes suspeitos de TEP já que a demonstração de coágulos em veias dos membros inferiores indicia a necessidade de tratamento anticoagulante evitando a execução desnecessária de exames mais invasivos.<sup>19, 69</sup>



**Figura 7.7** –. Eco-doppler ilustrando interrupção do fluxo na veia femoral direita Fonte: Manganelli D. *et al* 1995

A ultrassonografia da perna (US) tem sido bastante utilizada em doentes suspeitos de TEP não só como teste inicial nos doentes com TVP e como teste inicial para reduzir a necessidade de exames de imagem pulmonar como também após a utilização de um exame de imagem (sobretudo a cintigrafia) cujos resultados foram inconclusivos.<sup>19,69</sup>

Acredita-se que a identificação da TVP por esta modalidade diagnóstica dispense a posterior realização de testes adicionais ainda que se considere este exame pouco fidedigno na detecção de TVP proximal assintomática (sensibilidade de apenas 50% para TVP assintomática em doentes de alto risco). Estudos recentes observaram que os coágulos proximais apenas foram constatados em 23 a 52% de doentes com TEP confirmado. É portanto facilmente depreendível que este exame quando negativo não exclui a presença de TEP<sup>19,69</sup>

Embora US seja um teste relativamente inespecífico, é frequentemente empregue na avaliação de pacientes com suspeita de EP e com cintigrafia pulmonar ou angio - TC não-diagnósticos. Nestes casos, a USC pode definir a necessidade de anticoagulação e evitar teste invasivo (angiografia pulmonar). O estudo PIOPED demonstrou que, quando a cintigrafia pulmonar não é diagnóstica, 11% dos casos apresentam US positiva.<sup>20,21</sup> Em pacientes com suspeita clínica reduzida e cintigrafia pulmonar não diagnóstica, valor preditivo negativo da USC normal chega a 95%. Porém, a estratégia de exames não-invasivos (incluindo USC, mas excluindo a ATC de múltiplos cortes) ainda permanece não conclusiva em 30% dos casos.<sup>19</sup>

**TABELA 7.6 – VANTAGENS E DESVANTAGENS DA US DE COMPRESSÃO**  
Fonte: Ginsberg, SJ, 1996

| <b>Vantagens</b>  | <b>Limitações</b>  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não-invasivo</li> <li>- Seguro</li> <li>- Disponível</li> <li>- Barato</li> <li>- Portátil</li> <li>- Poucas contra-indicações</li> <li>- Sem radiação</li> <li>- Diagnóstica TVP proximal sintomática</li> <li>- TVP da extremidade superior</li> <li>- Pode diagnosticar outras patologias</li> <li>- Inúmeros estudos clínicos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependente do operador</li> <li>- Menos preciso na avaliação de TVP crónicas</li> <li>- Menos útil em TVP pélvicas, e em TVP proximais assintomáticas</li> <li>- Obesidade/edema severos</li> </ul> |

Estas representam situações de possível desenvolvimento de EP, e estratégias definidas devem ser estabelecidas em cada situação.

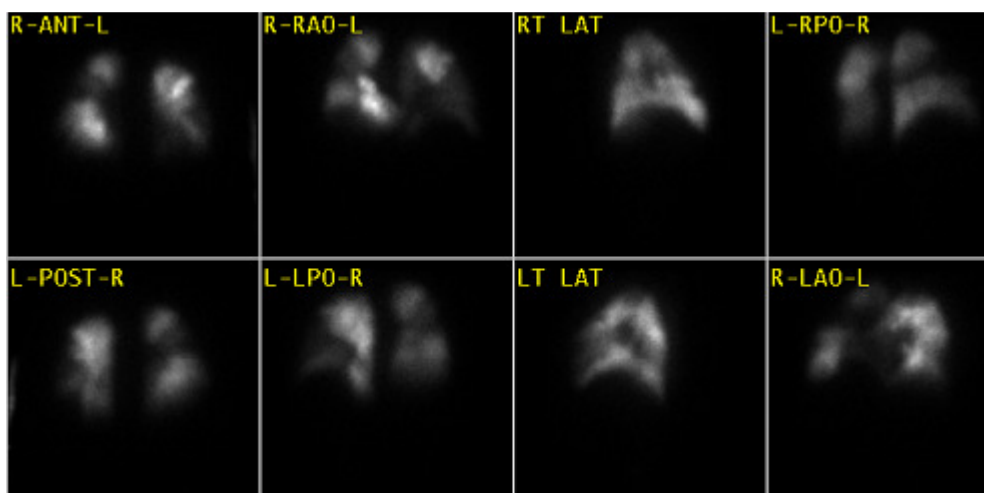
A USC seriada pode ser empregue para evitar a realização da angiografia pulmonar quando a estratégia diagnóstica não invasiva não é definitiva. Nesse caso, a taxa de positividade é de 2%. Os doentes que apresentam USC seriada negativa apresentam baixo risco de TEV subsequente, similar aos pacientes submetidos à AP (abaixo de 1%).<sup>70</sup>

| <b>TABELA 7.7 - CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE TVP UTILIZANDO A US DE COMPRESSÃO</b><br>Fonte: Kearon C, 2003 |   |
|--|---|
| <b>Critérios Diagnósticos Primários</b>  | <b>Critérios Diagnósticos Secundária</b>  |
| - Veia não compressível  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombo ecogénico no lúmen da veia</li> <li>- Distensão venosa</li> <li>- Ausência completa de sinal com eco-Doppler no lúmen venoso</li> <li>- Perda da plasticidade do fluxo ou de resposta à manobra - de Valsava</li> </ul> |

### 7.2.7 - Cintigrafia Pulmonar (CP)

A execução de uma cintigrafia de ventilação perfusão deve ser considerada no diagnóstico de doentes com suspeita de TEP assumindo-se como um exame de extrema relevância. As razões para aceitação universal do valor diagnóstico desta técnica para o TEP assentam fundamentalmente no facto de constituir um exame não invasivo, bastante bem estudado em ensaios clínicos mostrando-se fácil de executar e com poucas reacções alérgicas descritas. A cintigrafia de ventilação-perfusão foi desde sempre considerada um exame essencial no diagnóstico de TEP ainda que apenas seja diagnóstica numa minoria de casos.<sup>19</sup>

A maioria das doenças que afectam o fluxo sanguíneo pulmonar estende-se também à ventilação, diminuindo substancialmente a especificidade deste exame complementar. No entanto, muitas vezes o TEP ocorre concomitante a outros distúrbios pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crónica ou pneumonia) dificultando bastante a avaliação diagnóstica.<sup>2</sup>



**Figura 7.8** – Cintigrafia de V/Q ilustrando múltiplos defeitos de perfusão Fonte: American Thoracic Society;1999

No estudo PIOPED, os investigadores depositaram os seus esforços na determinação da sensibilidade e especificidade desta técnica. Este autores atribuíram particular importância à necessidade da combinação da suspeita clínica com os resultados da cintigrafia concluindo que o TEP está muitas vezes presente em exames cintigráficos não diagnósticos quando aliado a uma elevada suspeita clínica. Neste estudo, uma cintigrafia V/Q de elevada probabilidade está associada a TEP posteriormente confirmado em 96% dos casos sendo que uma baixa probabilidade apenas se associa a 40% de TEP diagnosticados. Por sua vez, quando um exame V/Q de elevada probabilidade está associado a baixa ou incerta probabilidade clínica de TEP, a hipótese dos doentes estarem efectivamente a desenvolver um TEP é de 56 e 88% respectivamente.<sup>2,19,20,21</sup>

A presença de doenças cardiorespiratórias concomitantes aumenta substancialmente a probabilidade de se obter uma cintigrafia V/Q não diagnóstica. Segundo o estudo PIOPED doentes com radiografias do torác normal tinham exames cintigráficos de probabilidade intermédia em apenas 13% dos casos sendo que exames com probabilidade normal/quase normal ocorreu em 35 a 45% dos casos. Além disso, cintigrafias de probabilidade intermédia foram encontradas em 33% dos doentes sem doenças cardiorespiratórias concomitantes e em 43% naqueles em situação oposta.<sup>2,19,20,21</sup>

**TABELA 7.8 - CORRESPONDÊNCIA ENTRE A PROBABILIDADE PRÉ-TESTE E A PROBABILIDADE CINTIGRÁFICA**

Fonte: American Thoracic Society;1999

| Probab. Pré-teste | Probabilidade cintigráfica | 80 – 100% | 20 – 79% | 0 – 19% | Total      |
|-------------------|----------------------------|-----------|----------|---------|------------|
|                   | Alta                       | 96%       | 88%      | 56%     | <b>87%</b> |
|                   | Intermédia                 | 66%       | 28%      | 16%     | <b>30%</b> |
|                   | Baixa                      | 40%       | 16%      | 4%      | <b>14%</b> |
|                   | Norma<br>1                 | 0%        | 6%       | 2%      | <b>4%</b>  |

O estudo PISAPED utilizou uma classificação diagnóstica para a cintigrafia de perfusão pulmonar que tentou eliminar o número de exames indeterminados com classificações anteriores. Utilizando esta classificação, um dos principais investigadores do estudo foi posteriormente capaz de identificar correctamente 91% dos doentes com TEP comprovado e em 80% daqueles cuja angiografia era negativa. Os resultados cintigráficos podem então ser englobados numa das três seguintes categorias: <sup>8</sup>

**Cintigrafia V/Q normal** – não são visualizados defeitos de perfusão. Nestas circunstâncias, pelo menos 2% dos doentes com TEP têm este padrão cintigráfico o que significa que aproximadamente 1 em cada 25 doentes que são enviados para casa após um V/Q normal têm efectivamente um TEP. No entanto, a análise risco/benefício evidencia que, e à excepção de uma elevada probabilidade clínica na ausência de outro diagnóstico alternativo, uma cintigrafia V/Q normal pode levar a que por vezes, o diagnóstico de TEP seja considerado negativo. <sup>8</sup>

**Cintigrafia V/Q de elevada probabilidade** – um exame classificado como sendo desta categoria pode apresentar algum dos seguintes achados:

- dois ou mais defeitos de perfusão segmentares ou mais extensos acompanhados de Rx e ventilação normais;

- dois ou mais defeitos de perfusão segmentares ou mais extensos acompanhados de alterações no Rx e na ventilação substancialmente menores que os defeitos de perfusão;
- dois ou mais defeitos de perfusão subsegmentar e um defeito de perfusão segmentar com Rx e ventilação normais; quatro ou mais defeitos de perfusão subsegmentar com Rx e ventilação normais.

Quarenta e um por cento dos doentes com TEP apresenta este padrão cintigráfico, sendo que, por sua vez, 87% dos doentes com este padrão apresentam efectivamente TEP. Na maioria das situações, uma cintigrafia de V/Q de elevada probabilidade pode ser considerada positiva para TEP. <sup>8</sup>

**Cintigrafia V/Q não diagnóstica** – estes exames podem incluir um dos seguintes aspectos:

- pequenos defeitos de perfusão apesar do seu número, achados ventilatórios e radiográficos, defeitos de perfusão substancialmente mais pequenos comparativamente com as anormalidades radiográficas na mesma área, defeitos na ventilação/perfusão que ocupam menos de 75% de uma zona pulmonar ou menos de 50% de um pulmão com um Rx toráx normal ou quase normal;
- um defeito de perfusão isolado com um Rx normal apesar alterações da ventilação;
- ausência de defeitos de perfusão não segmentares.

Sessenta e seis por cento dos doentes com TEP têm este padrão cintigráfico, sendo que 14% dos doentes com este padrão têm TEP. Um exame classificado nesta categoria tem indicação para efectuar um outro exame diagnóstico que forneça o diagnóstico definitivo, sendo a angiografia pulmonar convencional ou por TC uma boa opção. <sup>8</sup>

Conforme supracitado, os resultados obtidos nas cintigrafias de V/Q devem ser integrados na avaliação da suspeita clínica. Assim sendo, se os resultados cintigráficos contradizem o grau de suspeita clínica são necessários testes adicionais que permitam firmar o diagnóstico definitivo. A variabilidade inter e intra observador nesta

modalidade de exames é de aproximadamente 10 a 20% e independente do tipo de classificação utilizada.<sup>19</sup>

Alguns estudos dedicaram-se a comparar a cintigrafia de V/Q com a angiografia pulmonar. No total de 350 doentes com pelo menos um defeito de perfusão e ventilação focalmente normal, o valor preditivo positivo foi de 88% (IC 95%: 84 – 91%) constituindo evidências suficientes que a positividade deste exame implica a administração de tratamento anticoagulante. Na maioria dos doentes parece adequado considerar a execução de angiografia pulmonar se a suspeita clínica é baixa e o risco de hemorragia é bastante elevado. Por sua vez, num total de 1529 doentes cuja cintigrafia era classificada em alta ou normal probabilidades e que efectuaram posteriormente angiografia pulmonar, o TEP foi documentado em 385 doentes. Assim sendo, nesta categoria de doentes, anormalidades encontradas em cintigrafias de V/Q, exigem a administração de tratamento imediato.<sup>19</sup>

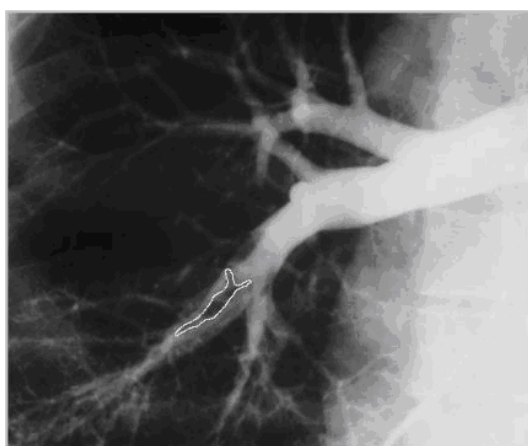
Em termos sucintos, permanece universalmente aceite que uma cintigrafia normal exclui o diagnóstico, sendo que quando esta é de alta probabilidade confirma o diagnóstico apesar de os investigadores do estudo PIOPED terem postulado a existência de alguns falsos positivos nesta categoria de doentes. Aqueles exames cujo resultado é indeterminado é bastante comum em doentes com patologias cardiorespiratórias concomitantes (nomeadamente DPOC) ou em doentes idosos sendo também estas as categorias de doentes com maior variabilidade inter-observador.<sup>27</sup>

### **7.2.8 - Angiografia Pulmonar Convencional (CPC)**

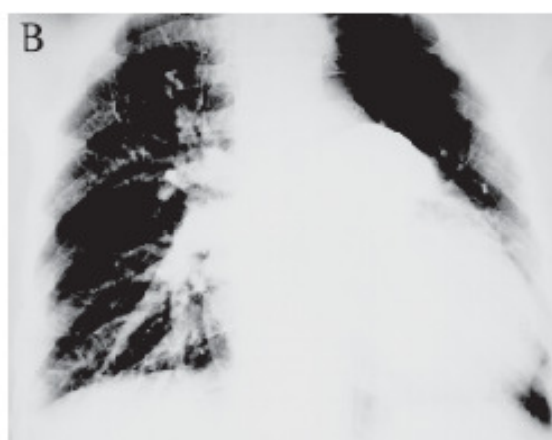
A angiografia pulmonar foi considerada durante muitos anos o padrão de ouro para o diagnóstico de TEP. Ainda que não tenha sido testada comparativamente com outra modalidade diagnóstica, o seu valor diagnóstico foi validado pelo estudo PIOPED no qual o seguimento por um ano de alguns doentes revelou uma evolução clínica consistente com os achados angiográficos.<sup>71</sup> Beek et al (cit. por Muntasir, A. *et al* 2006) na sua revisão bibliográfica, analisou um total de 1050 doentes com suspeita de

TEP e com achados normais na angiografia pulmonar aos quais não foi administrado tratamento. <sup>71</sup>

Decorridos 3 meses, os episódios tromboembólicos verificaram-se em apenas 18 doentes (1.7%). As complicações relacionadas com a execução desta técnica incluem a morte (0.2-0.5%), compromisso cardiovascular severo com necessidade de intubação (0.4%), insuficiência renal com necessidade de diálise (0.3%) hematomas extensos com necessidade de transfusão sanguínea (0.2%) e elevação dos níveis de creatinina sem necessidade de diálise (0.9%). <sup>71</sup>



**Figura 7.9** – Angiografia pulmonar ilustrando um deficit de preenchimento do contraste compatível com TEP Fonte: Muntasir , A *et al* 2006



**Figura 7.10** – Angiografia pulmonar ilustrando um deficit de preenchimento do contraste compatível com TEP Fonte: Muntasir , A *et al* 2006

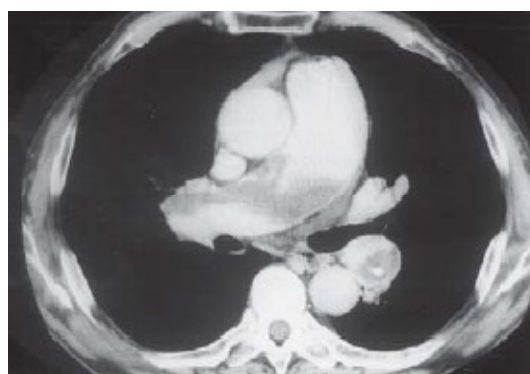
O estabelecimento da concordância na interpretação de angiografias entre diferentes observadores com base em angiografias pulmonares foi estabelecida pelo estudo PIOPED sendo de 92% para a presença de TEP e 82% para a sua ausência, tendo sido considerada não diagnóstica em apenas 3% dos casos. Por sua vez, 98% das TEP tinham localização lobar, 90% eram segmentares e apenas 66% eram subsegmentares. Com a implementação da Angiografia pulmonar por TC na comunidade científica, o uso da angiografia pulmonar convencional tornou-se substancialmente mais limitado. No entanto, esta modalidade diagnóstica permanece indicada em casos de elevada suspeita clínica na presença de cintigrafias V/Q não-diagnósticas, sendo o diagnóstico difícil de estabelecer por técnicas menos invasivas. <sup>71</sup>

### 7.2.3 - Angiografia Pulmonar por Tomografia Computorizada (APTC)

À semelhança do que acontece com a cintigrafia V/Q não existem estudos suficientemente fiáveis que permitam estabelecer o veredicto final da utilidade diagnóstica da APTC ainda que na literatura nacional e internacional muitos investigadores se tenham debruçado sobre esta temática. A APTC substituiu virtualmente a cintigrafia V/Q em muitas entidades hospitalares. Esta técnica é bastante mais rápida de executar e fácil de interpretar, mesmo na presença de doenças cardiovasculares ou de anormalidades no Rx, sendo a severidade do quadro clinicamente correlacionável com a imagem obtida.<sup>71</sup>



**Figura 7.11** – Embolia pulmonar aguda com enfarte. Tomografia computadorizada do tórax, com janela para parênquima, mostrando o aspecto da consolidação, sem broncograma aéreo, em posição subpleural. Fonte: Muntasir , A *et al* 2006



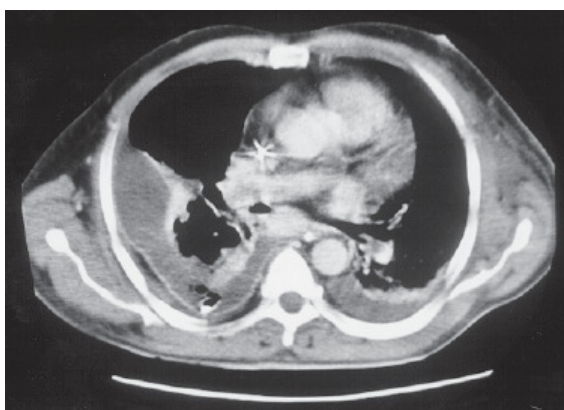
**Figura 7.12** – Tomografia computadorizada helicoidal mostra êmbolos com calcificações, que determinam falha de enchimento na artéria pulmonar . Fonte: Muntasir , A *et al* 2006

Além disso, a venografia por TC das veias ilíacas e veia cava inferior pode ser efectuada em simultâneo com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100%.(cit. 112) O Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II trial comparou a o uso de arteriografia por TC utilizada isoladamente ou em combinação com a venografia por TC para detectar o TEP. A sensibilidade da APTC utilizada isoladamente foi de 83% enquanto que quando combinada com a venografia esta assumiu valores de 90% sugerindo que a combinação destas duas estratégias pode facilitar o diagnóstico<sup>19</sup> As principais desvantagens desta associação consistem no

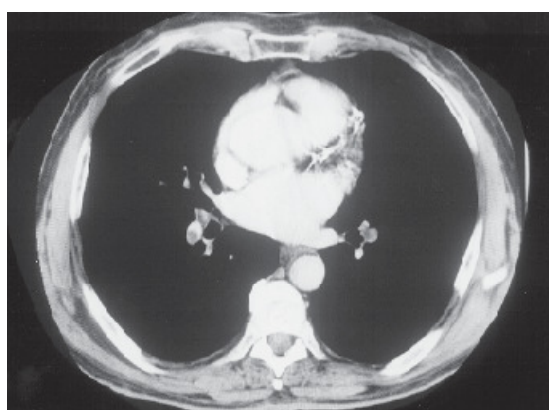
aumento da dose de radiação administrada, sobretudo nas gónadas, mais tempo para execução do exame e pouca disponibilidade desta modalidade combinada nas entidades hospitalares.<sup>27</sup>

Nos últimos tempos inúmeros investigadores dedicaram-se ao estudo da utilidade diagnóstica do APTC para diagnosticar o TEP. A avaliação sistemática do uso de TC no diagnóstico de TEP revelou sensibilidades entre 66 e 93% e especificidades entre 89 e 98% ainda que com substancial heterogeneidade nas metodologias utilizados entre os estudos.. Stein *et al* 2004(cit. por Quasseem A. *et al* 2007) na sua revisão sistemática, estabeleceu para esta técnica uma sensibilidade entre os 45 e os 100% e uma especificidade que oscilava entre os 78 e os 100%.<sup>24</sup>

A principal desvantagem do APTC comparativamente com a angiografia pulmonar convencional assenta no facto de ser substancialmente mais difícil de visualizar coágulos subsegmentares. Mesmo na angiografia pulmonar os êmbolos subsegmentares não são facilmente encontrados. No estudo PIOPED, dois angiografistas concordaram em 81% dos casos relativamente à presença ou ausência de TEP e apenas em 66% para coágulo subsegmentar . Um outro trabalho mostra que três angiografistas concordaram em todos os casos de TEP acometendo as artérias pulmonares principais, lobares e segmentares, mas que houve concordância em apenas 13% para EP subsegmentar.<sup>72, 20,21,24, 27</sup>



**Figura 7.13** –.Embolia pulmonar aguda com derrame pleural. Tomografia computadorizada helicoidal. Corte obtido na região subcarinal, mostrando derrame pleural bilateral e êmbolo no ramo interlobar da artéria pulmonar esquerda. Fonte: Muntasir , A *et al* 2006



**Figura 7.14** – Tomografia computadorizada helicoidal. A imagem obtida na base pulmonar mostra falha de enchimento nas artérias dos lobos inferiores e artéria do segmento superior do lobo inferior direito. Fonte: Muntasir , A *et al* 2006

Levanta-se então uma importante controvérsia relativamente à importância clínica dos trombos subsegmentares. No estudo PIOPED houve concordância de 66% entre os observadores para o diagnóstico de EP subsegmentar. Como tal, muitas dessas embolias não foram diagnosticadas e, portanto, não foram tratadas. No entanto, em todo o grupo desse estudo apenas 0,6% dos doentes apresentou sintomatologia de EP após um ano de acompanhamento. Em outros estudos, 691 pacientes apresentaram estudo negativo para EP com angiografia pulmonar sendo que apenas 1% apresentou sintomas de embolia no acompanhamento por 6 a 12 meses <sup>24</sup>

Mais recentemente investigadores postularam que a maioria dos doentes com coágulos subsegmentares têm também coágulos proximais os quais por sua vez podem ser identificados confiavelmente em 94-96% dos doentes. Já os recentes aparelhos de TC de alta tecnologia permitem uma melhor identificação dos trombos periféricos. <sup>27</sup>

Estudos recentes têm obtido resultados promissores aquando da não administração de tratamento anticoagulante a doentes com APTC negativas ainda que se considere prudente a realização de testes adicionais a doentes cuja suspeita clínica é bastante elevada.<sup>15</sup> Estas evidências são corroboradas pelo British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group quando se associa a APTC com outra modalidade diagnóstica. Segundo estes mesmos autores, quando a APTC é utilizada isoladamente, a taxa de TEP após 3 meses é de 1,1% num total de 854 doentes envolvidos nos estudos utilizados.<sup>27</sup> Esta mesma fonte, verificou que a recorrência do TEP foi de 0.9% para os doentes cuja angiografia convencional foi normal e 0.5% para os doentes com achados normais na cintigrafia. Estes valores parecem potencialmente passíveis de diminuir com a utilização de aparelhos de TC de última geração. Em doentes do foro oncológico com um elevado risco de TEP, uma APTC negativa é suficiente para afastar a diagnóstico. <sup>73</sup>

Um outro estudo no qual os doentes efectuaram não só APTC mas também uma US à perna, aqueles cujos testes foram negativos e com uma probabilidade clínica baixa/intermédia não foram anticoagulados sendo que após 3 meses apenas 1 dos 507 (0.2%) doentes envolvidos teve um TEP. Por sua vez, os doentes cujos testes foram

negativos mas que eram dotados de elevada probabilidade clínica foram alvo de testes imagiológicos subsequentes sendo o TEP apenas identificado em 5% dos casos.<sup>27</sup>

Comparando a APTC com a cintigrafia de V/Q a primeira é relativamente mais fácil de executar, raramente necessita de exames de imagens subsequente, pode fornecer o diagnóstico exacto logo assim que o TEP tenha sido excluído, está actualmente disponível na maioria dos hospitais sendo substancialmente mais fácil de efectuar numa situação de urgência. Um estudo efectuado por David R. Anderson, MD 2007 propôs-se a determinar se a APTC é realmente eficaz no diagnóstico e uma potencial alternativa imagiológica. Este autor conclui que a APTC não era inferior à cintigrafia no diagnóstico de TEP sendo que substancialmente mais doentes foram diagnosticados com esta técnica.<sup>72</sup>

Embora a maioria dos médicos de especialidades clínicas e radiológicas reconheçam que APTC deva ser a técnica imagiológica de eleição para a abordagem inicial de doentes suspeitos de TEP, a disponibilidade de recursos existente torna este paradigma inviável. A necessidade de requisição de APTC pode ser atenuada pela execução de medições de D-dímeros ou cintigrafias V/Q aliada à avaliação da probabilidade clínica. Um estudo britânico efectuado a 779 doentes com suspeita PE (confirmada num quarto destes), onde a cintigrafia foi realizada naqueles com RX normal e sem doença respiratória crónica concomitante, obteve resultados normais em 231 desses, a APTC foi desnecessária em 30% e apenas 13% necessitaram de investigações adicionais.<sup>72</sup>

**TABELA 7.9 - VANTAGENS E LIMITAÇÕES DA ANGI-TC NO DIAGNÓSTICO DO TEP** Fonte: Anderson, R 2007

| <b>Vantagens</b>  | <b>Limitações</b>   |
|---|---|
| Especificidade<br>Disponibilidade<br>Segurança<br>Relativamente rápido de executar<br>Diagnostica outras entidades<br>Reconstruções rectorpectivas<br>Tecnologia avançada | Caro<br>Não portátil<br>Necessita de contraste<br>Pior visualização em algumas situações<br>Contraíndicado em caso de insuficiência renal ou alergia ao contraste<br>Poucos estudos disponíveis |

Têm igualmente sido desenvolvidos vários estudos relativos à aplicação de estudos de imagem a doentes com doenças cardiorespiratórias. Esta categoria de doentes é particularmente problemática porque é muitas vezes classificada de baixa probabilidade, os D-dímeros estão frequentemente positivos e as cintigrafias VQ não são diagnósticas. Sendo os trombos subsegmentares isolados potencialmente perigosos nestes doentes, a angiografia convencional é defendida em detrimento da APTC. (cit. 104) No entanto, estudos em doentes com elevada incidência de sintomas cardiorespiratórios mostraram que dos 81 doentes não anticoagulados após uma APTC negativa apenas dois tiveram um episódio de TEP não fatal nos 3 meses subsequentes.

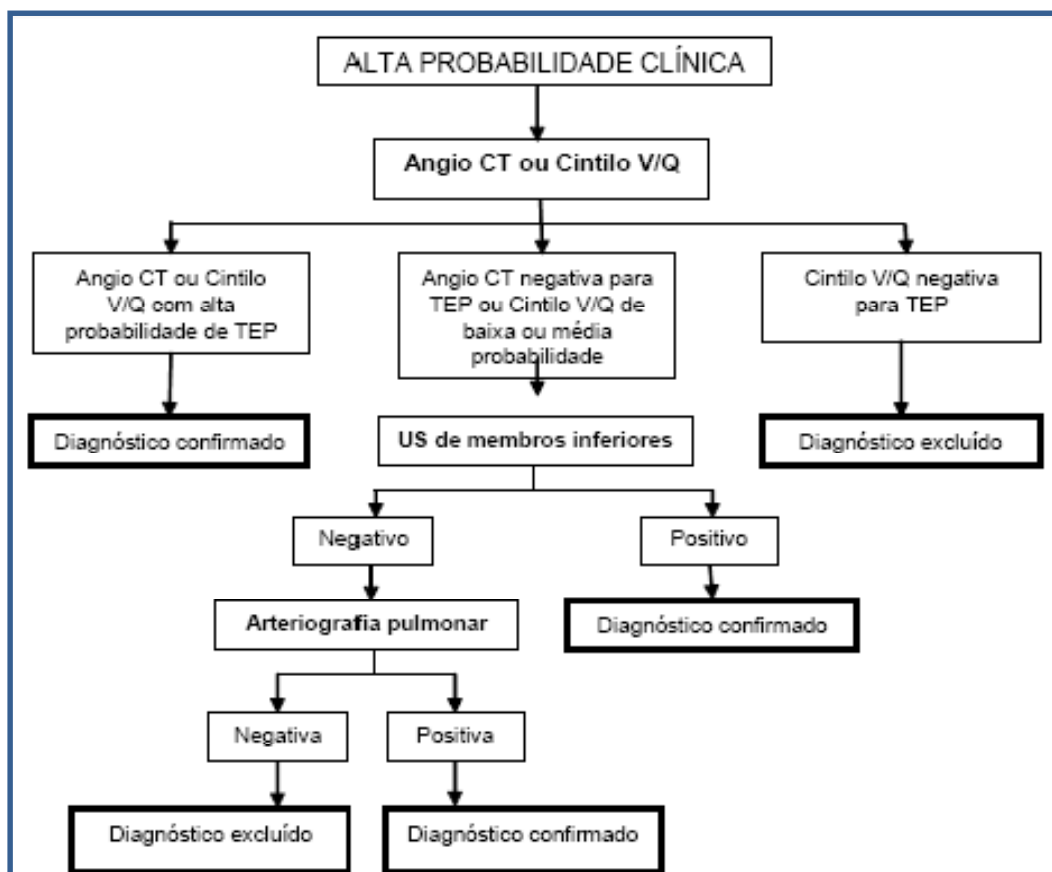
27

### 7.3 - Estratégias Diagnósticas

Existem vários algoritmos diagnósticos para o TEP propostos e validados na literatura médica. O objetivo destes algoritmos é inserir na estratégia diagnóstica os recursos disponíveis, utilizar os exames complementares da forma mais eficaz e eficiente possível, evitar testes invasivos e agilizar com segurança o diagnóstico de TEP. Nesse contexto, não importa apenas a seleção do exame a utilizar mas também a sua posição dentro da estratégia.<sup>74</sup>

Várias estratégias já foram sugeridas por inúmeros investigadores. No entanto, a sua implementação clínica pode ser problemática, dependendo da cultura médica local, da disponibilidade de recursos diagnósticos, do tipo de doente, da prevalência de TEP na população, da probabilidade de iniciar ou não a terapia anticoagulante, entre outros. Apesar de extensa literatura e dos consensos que se tentam estabelecer ao longo do tempo, ainda há controvérsias em relação às técnicas diagnósticas para TEP. Assim sendo, recomenda-se que as estratégias empregues sejam cuidadosamente avaliadas e se possível, validadas nos locais e populações específicas nas quais serão aplicadas. Seguidamente, propõe-se um algoritmo aceite na comunidade científica para abordagem diagnóstica do doente suspeito de TEP proposto por Fedullo PF et al 2003<sup>74</sup>

Doentes com doença pulmonar prévia ou doentes em que se pretende descartar outros distúrbios, devem realizar preferencialmente a angio-TC, já que nestes casos a cintigrafia V/Q pode não auxiliar consideravelmente no diagnóstico. Doentes com TEP podem permanecer com alterações perfusionais mesmo após decorridos três meses de tratamento. Como tal, na suspeita de recidiva de TEP, a arteriografia é o exame de escolha pois consegue diferenciar as alterações crónicas de um novo episódio tromboembólico. Em doentes com insuficiência renal, a angio-TC deve ser evitada e a investigação diagnóstica deve ser feita com cintilografia V/Q e ultrasonografia de membros inferiores. Se esses exames não forem suficientes para firmar o diagnóstico de TEP, dever-se-á realizar a arteriografia pulmonar, o mesmo sucedendo em doentes instáveis, em que é preferível o uso de métodos que tragam resultados rápidos e definitivos, como a arteriografia pulmonar. Já, em doentes sob ventilação mecânica, a ultrasonografia de membros inferiores deve idealmente ser o primeiro exame realizado.<sup>74</sup>



**Figura 7.15** – Algoritmo diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica para TEP, utilizando, inicialmente, Angio CT ou Cintilo V/Q. Fedullo PF *et al.*, 2003

A abordagem clínica ou análise de testes pode ser modificada, em geral, pelas seguintes circunstâncias:

- Doentes hospitalizados - especialmente após cirurgia podem apresentar dímeros D elevados, reduzindo seu valor diagnóstico
- Tratamento empírico do TEP – os dímeros D reduzem seu valor inicial em cerca de 25% depois de 24 horas de heparinização.
- Probabilidade pré-teste alta - nesses casos, os dímeros D apresentam pouca utilidade, pois a especificidade é menor nesse grupo e a prevalência de testes negativos será baixa
- TEV anterior - sequelas das TEP anteriores podem persistir e simular recorrências.
- Idade - A especificidade dos dímeros D e da CP reduzem-se com a idade
- Doença cardiopulmonar - Especialmente a DPOC está associada com CP não diagnóstica
- Neoplasias – Diminui a especificidade de D-dímeros, CP ou APTC
- ☒Catéter venoso central - deve ser considerado como fonte emboligênica e como local para testes diagnósticos em doentes com suspeita de EP;
- Gestação - Quando comparado com não gestantes, a prevalência de EP em gestantes investigadas é baixa e a prevalência de CP normal é alta.<sup>74</sup>

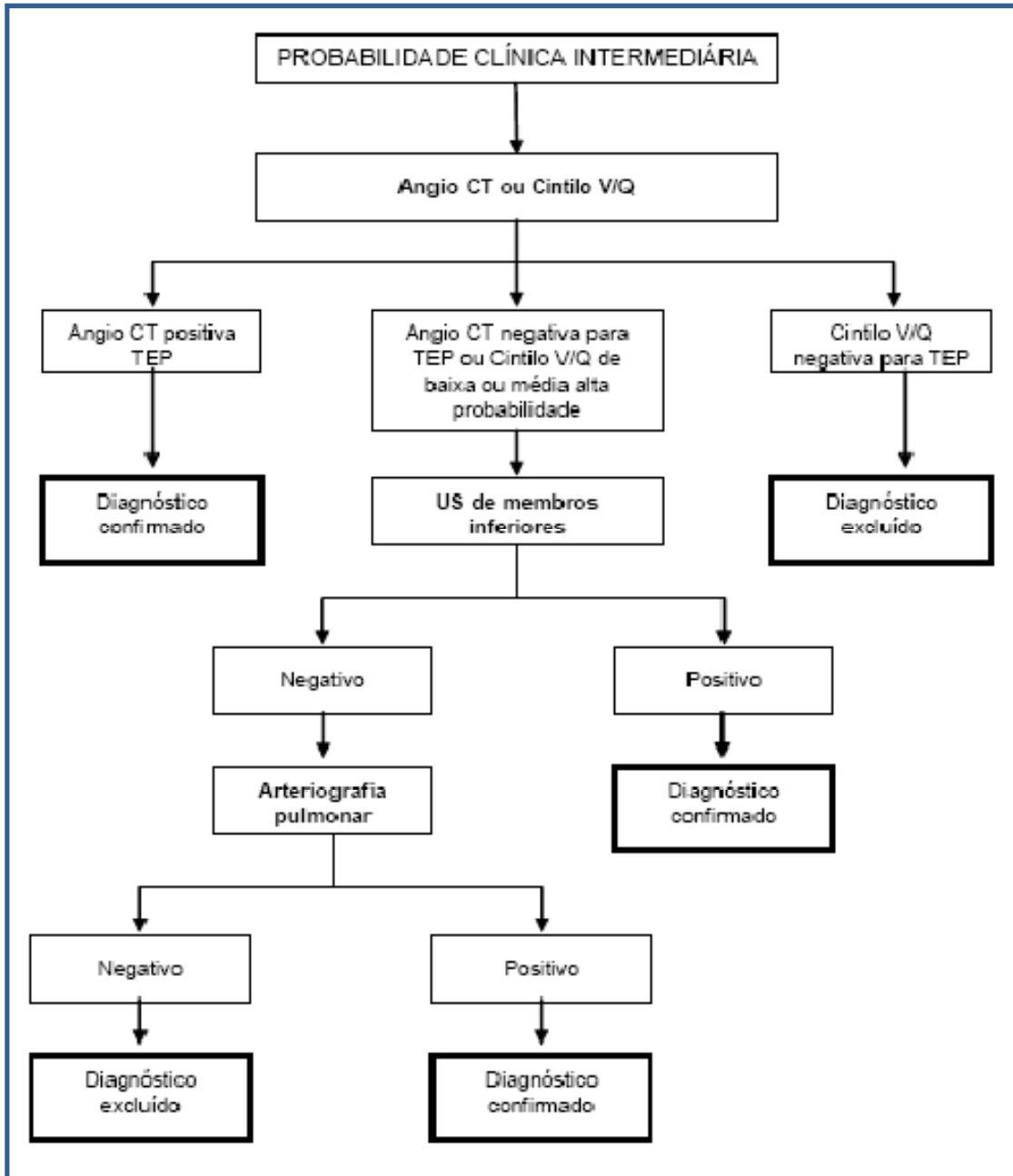
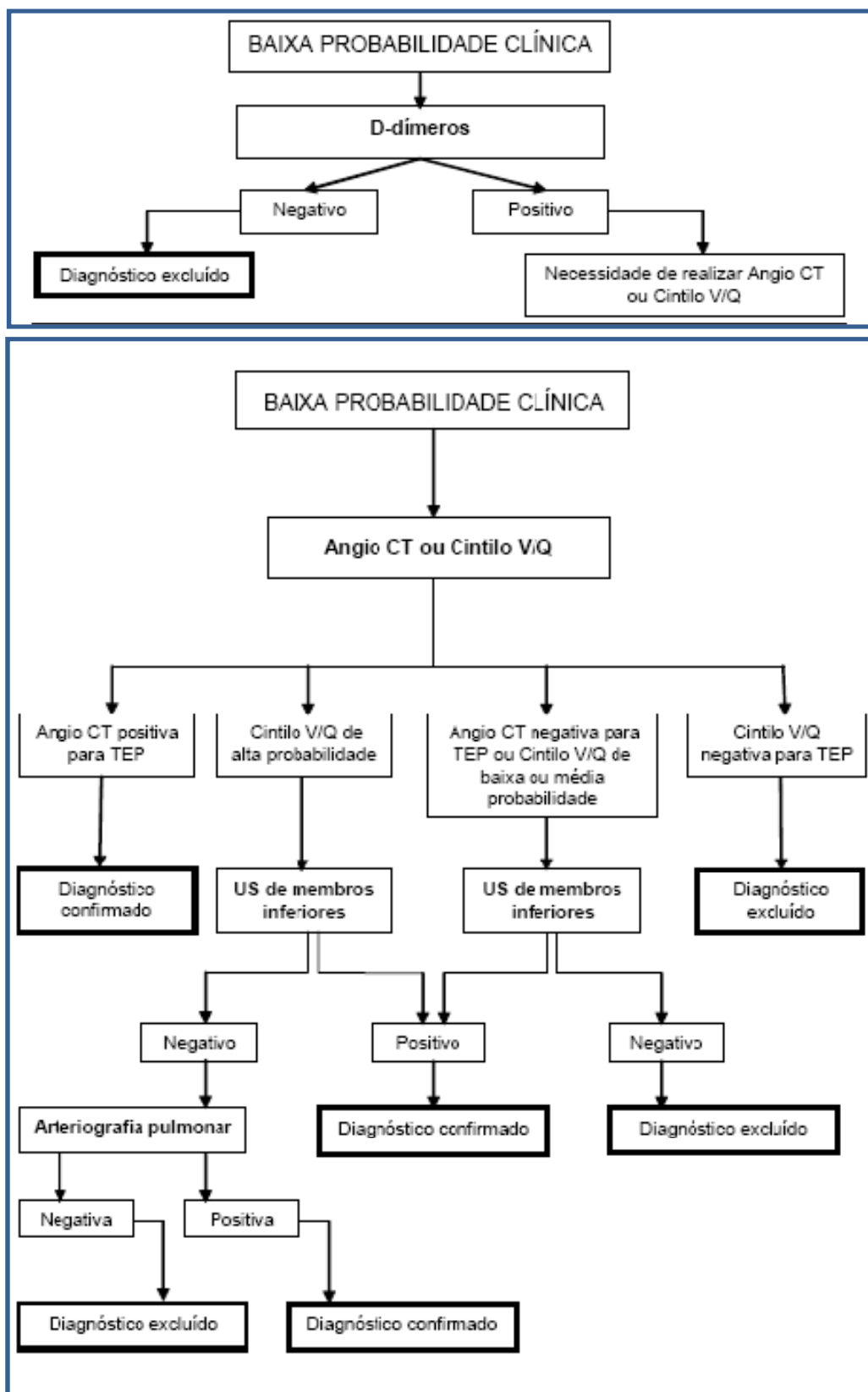


Figura 7.16 – Algoritmo diagnóstico em doentes com probabilidade clínica intermédia Fedullo PF et al., 2003



**Figura 7.17** – Algoritmo diagnóstico em doentes com baixa probabilidade clínica  
Fedullo PF *et al.*, 2003

## 8 - Diagnóstico Diferencial

Conforme citado em secções anteriores, a inespecificidade do quadro clínico de TEP torna mandatário que sejam consideradas uma panóplia de outras situações que podem simular ou ser simuladas pelo TEP. <sup>23,69</sup>

| <b>TABELA 8.1 – SINTOMAS CLÁSSICOS DE TEP E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> Fonte: Segal, BJ. <i>et al</i> 2004 |  |                                |  |                                      |   |
|--|--|--------------------------------|--|--------------------------------------|---|
|  | <b>Parede torácica</b>                                       | <b>Pleura</b>                  | <b>Parênquima</b>  | <b>Vias aéreas</b>                   | <b>Coração</b>                                |
| <b>Dispneia</b>  | Se saturação O <sub>2</sub> > 98% considerar hiperventilação | Derrame pleural ou pneumotorax | Se sintomas febris e alterações no Rx considerar pneumonia | Consiiderar DPOC ou asma             | Considerar insuficiência ventricular esquerda |
| <b>Hemoptises</b>  | Não aplicável  | Não aplicável                  | Devido a hemorragia no TEP; Rx toráx geralmente anormal    | Considerar bronquite aguda ou cancro | Não aplicável                                 |
| <b>Dor torácica</b>  | Se dor à palpação, considerar causa musculoesquelética       | Considerar pleurite viral      | Apenas se a doença aguda acometer a pleura parietal        | Não aplicável                        | Considerer isquémia miocárdica ou pericardite |

Os achados clássicos de TEP, dispneia, hemoptise e dor torácica, podem mimetizar outros distúrbios. É então necessária uma história clínica detalhada, bem como o recurso a exames complementares de diagnóstico, visando diferenciar devidamente as várias situações. <sup>23,69</sup>

**TABELA 8.2 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TEP** Fonte: Segal, BJ.*et al* 2004

| <b>TEP moderado</b>  | <b>TEP grave</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pneumonia</li><li>• DPOC</li><li>• Atelectasias</li><li>• Derrame pleural</li><li>• Bronquiectasia</li><li>• Hiperventilação</li><li>• Bronquite aguda</li><li>• Dor muscular</li><li>• Pleurite aguda</li><li>• Pericardite</li><li>• Asma aguda</li><li>• Neoplasia pulmonar</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfarte Agudo do Miocárdio</li><li>• Pneumotórax</li><li>• Arritmias cardíacas</li><li>• Edema agudo de pulmão</li><li>• Choque séptico</li><li>• Tamponamento cardíaco</li><li>• Dissecção da aorta</li><li>• Exacerbação da DPOC</li></ul> |

## 9 - Tratamento

### 9.1 - Suporte hemodinâmico e respiratório

A insuficiência circulatória aguda é uma importante causa de morte em doentes com TEP pulmonar maciço agudo e ocorre no TEP como resultado da redução da secção transversal da área do leito vascular pulmonar e de doenças cardíacas ou pulmonares pré existentes). A isquémia ventricular direita (VD), e a disfunção diastólica ventricular esquerda que em última instância culmina na insuficiência desta cavidade, situam-se entre as principais causas de insuficiência respiratória em doentes com TEP maciço. Tratando-se de um ciclo vicioso em que função diastólica diminuída contribui mais ainda para a diminuição do índice cardíaco e para a hipotensão sistémica, com conseqüente agravamento da isquémia VD.<sup>19,75</sup>

Tendo em conta a sequência de fenómenos supracitados, é necessário apenas um curto intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o perigo de morte eminente. Como tal, é mandatório fornecerem-se medidas de suporte hemodinâmico visando corrigir e prevenir a insuficiência circulatória ainda que permaneçam inúmeros pontos de controversia na comunidade científica actual. Um primeiro ponto de controversia importante assenta na administração de fluidos. Muitos estudos experimentais feitos em animais com TEP e hipotensão concomitante concluíram que a fluidoterapia deteoraram substancialmente o seu estado hemodinâmico<sup>19,75</sup>

Ozier Y. *et al* 1984 reportou um aumento do índice cardíaco de 1.7 para 2.01 mn-1 m-2 depois de 600 ml de fluidos administrados em 13 doentes com TEP, sendo que metade deles estavam ventilados mecânicamente. Posteriormente em 1999, Mercat *et al* também observou um aumento do índice cardíaco de 1.6 para 2.01 mn-1 m-2 depois de administrados 500 ml de dextrano em 13 doentes com tensões normais, TEP agudo e baixo índice cardíaco. Este autor postulou uma relação inversa entre o aumento do índice cardíaco e o índice do volume diastólico final do ventrículo direito. Assim sendo, segundo as evidências supracitadas, a administração de 500 ml de fluidos pode resultar num significativo, embora modesto, aumento do índice cardíaco em doentes

com TEP, baixo índice cardíaco e tensão arterial normal. No entanto, e apesar dos dados obtidos em humanos serem ainda escassos, estudos experimentais em animais sugerem que este tratamento é potencialmente perigoso na presença de hipotensão sistémica.<sup>19</sup>

O **isoproterenol**, um fármaco com propriedades inotrópicas indutor de vasodilatação, foi utilizado em estudos experimentais com cães com choque e hipotensão concomitantes causados por TEP na tentativa de demonstrar a sua eficácia na reversão do quadro clínico. O estudo efectuado concluiu que o isoproterenol não revertia a hipotensão sistémica tendo sido também sugerido na literatura internacional um estudo de caso onde se demonstrava as propriedades deletérias deste fármaco em doentes com TEP e choque.<sup>19,75</sup>

A **norepinefrina** também viu a sua eficácia comprovada ao reverter a hipotensão e o choque aumentando o débito cardíaco em animais com TEP, o mesmo não se verificando em animais com TEP, pressão arterial normal e débito cardíaco diminuído.<sup>19,75</sup> Como tal, e dada a inexistência de dados científicos confiáveis da utilização deste fármaco em doentes, reserva-se o seu uso unicamente para aqueles cujo quadro clínico se caracteriza por hipotensão sistémica.<sup>19</sup>

A **dobutamina** e a **dopamina** aumentam o débito cardíaco e diminuem a resistência vascular pulmonar quando administradas em estudos experimentais a cães com TEP.<sup>19</sup> Um estudo efectuado por Jardin F et al 1985 efectuado a 10 doentes com TEP, baixo índice cardíaco e pressão arterial normal, observou um aumento de 35% do índice cardíaco sem alterações significativas na frequência cardíaca, pressão arterial sistémica e pressão da artéria pulmonar. Estes mesmos autores observaram também um aumento no débito cardíaco de 57%, 12% na frequência cardíaca e um aumento de 53% na pressão da artéria pulmonar noutros 13 doentes.<sup>76</sup>

Segundo estas evidências, considera-se que tanto a dobutamina como a dopamina podem ser potencialmente úteis em doentes com TEP, índice cardíaco baixo e pressões arteriais normais.

Já relativamente à **epinefrina** não existem evidências demonstradas em estudos experimentais que comprovem a sua eficácia e segurança da sua administração em indivíduos com TEP.<sup>76</sup>

Ainda que os vasodilatadores diminuam a pressão da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar em estudos experimentais em animais e em menor grau em doentes com TEP, estes fármacos são igualmente causadores de diminuição da pressão arterial sistémica, o que pode, efectivamente, limitar a sua utilização. Estudos utilizando o **óxido nítrico** inalado como vasodilatador mostraram uma diminuição selectiva da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar quando administrado em animais com hipertensão pulmonar induzida. Já em estudos no qual foi administrado inalatóriamente a doentes com TEP, este fármaco demonstrou uma melhoria no estado hemodinâmico e das trocas gasosas em doentes com este distúrbio.<sup>19</sup>

Anomalias nas trocas gasosas traduzidas por hipocapnia e hipoxémia são frequentemente encontradas em doentes com TEP. Um estudo denominado Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET), 1973, o oxigénio foi administrada a apenas 30 dos 160 doentes do estudo sendo que a PaO<sub>2</sub> manteve-se em níveis inferiores a 80 mmHg em 89% dos 130 doentes que não receberam oxigenoterapia. Neste mesmo estudo, da totalidade de doentes que não receberam oxigénio apenas 16% tiveram PaO<sub>2</sub> acima dos 50 mmHg.<sup>19</sup>

A hipoxémia é geralmente revertida com oxigénio administrado por sonda nasal e a ventilação mecânica raramente é necessária. No entanto, quando necessária, deve ser alvo de particular cautela visando limitar os seus efeitos adversos. Estes últimos assentam fundamentalmente nas pressões positivas intratorácicas criadas pela ventilação mecânica que reduzem o retorno venoso e conseqüentemente agravem a insuficiência cardíaca em doentes com TEP maciço sendo que alguns autores preconizam mesmo o uso de volumes correntes baixos (7 ml. Kg<sup>-1</sup>)<sup>19</sup>

## 9.2 – Tratamento Trombolítico

### 9.2.1 – Fármacos Trombolíticos

#### 9.2.1.1 - Reteplase (r-PA)

O Reteplase é um inibidor de segunda geração do activador recombinante do plasminogénio activado que contrariamente ao alteplase não se liga tão rigidamente à fibrina, permitindo que este se difunda por todo o coágulo. Este fármaco não compete com o sítios de ligação do plasminogénio à fibrina permitindo que o plasminogénio se transforme em plasmina que por sua vez dissolve os coágulos.<sup>8</sup>

É administrado em 2 bólus de 10 U – IV em intervalos de 30 minutos sendo que, na iminência de paragem cardíaca, a administração de uma dose única IV de 20 U tem tido sucesso num pequeno número de doentes. Este fármaco está contraindicado em caso de hemorragia interna activa, história de AVC, cirurgia ou traumatismo intracraniano ou espinhal recente, neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou aneurisma, diátese hemorrágica conhecida ou hipertensão arterial não controlada. A acção deste fármaco é influenciada pela administração concomitante de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes que podem aumentar o risco de sangramento.<sup>8</sup>

Não foi estabelecida a segurança deste fármaco para a sua administração durante a gravidez.<sup>8</sup>

#### 9.2.1.2 - Alteplase (rt – PA)

É um fármaco bastante utilizado no serviço de urgência para tratar a embolia pulmonar tendo sido aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para esta indicação sendo que, muitas vezes, os profissionais da urgência estão familiarizados com o fármaco por também ser utilizado no enfarte agudo do miocárdio. É administrado 100 mg IV em infusão durante duas horas. Alguns autores recomendam um regime acelerado em 90 minutos trazendo mais vantagens que o esquema em 2h.

Neste caso a dose total recomendada baseada no peso do doente não deve ultrapassar os 100 mg. Assim sendo, note-se:<sup>8</sup>

<67Kg – o fármaco é administrado num bólus de 15 mg IV, seguido de 0.75 mg/Kg infundido nos 30 minutos seguintes (não excedendo os 50 mg) e depois 0.50 mg/Kg nos 60 minutos seguintes não excedendo os 35 mg;

>67Kg – 100 mg dados num bólus de 15 mg IV seguido de 50 mg infundidos durante os 30 minutos seguintes e depois 35 mg ao longo dos próximos 60 minutos.<sup>8</sup>

A terapia com heparina deve ser infundida ou reinfundida perto do fim ou imediatamente a seguir à infusão de alteplase, quando o aPTT ou o tempo de trombina fica igual ou abaixo do dobro do valor normal. Deve-se efectuar também um estudo da coagulação 4 horas após início da fibrinólise.<sup>8</sup>

As suas contra-indicações, precauções e interações são as mesmas que para o reteplase e também não foi estabelecida a sua segurança para administração durante a gravidez.<sup>8</sup>

### 9.2.1.3 - Uroquinase (UK)

A UK é um activador directo do plasminogénio produzido pelas células dos rins fetais cujo crescimento se processa em cultura. Tem relativamente baixa antigenicidade estando em estudo a gravidade das infecções virais que facilmente podem colonizar as células humanas em cultura. Quando usado para provocar fibrinólise local, administrado por cateter local em infusão contínua na área do trombo não é necessário uma dose inicial. Por sua vez, quando administrado para tratamento da embolia pulmonar é necessário uma dose inicial:<sup>8</sup>

- Dose inicial – 2000 U/Ib em infusão IV durante 10 minutos

-Dose de manutenção – 2000 U/Ib IV durante 24 horas.

As contra-indicações, precauções e interações bem como as evidências da sua administração durante a gravidez são as mesmas que as aplicadas para o reteplase e alteplase.<sup>8</sup>

### 9.2.2 – Evidências da eficácia e segurança dos diferentes fármacos trombolíticos

Existem vários estudos na literatura mundial que se debruçaram na análise comparativa da eficácia e segurança dos diferentes tipos de fármacos trombolíticos. Um dos primeiros e mais importantes (USET) utilizou 167 doentes com TEP comprovada angiograficamente que foram distribuídos aleatoriamente para receber 12 horas de uroquinase (UK) por 24 horas ou 24 horas de estreptoquinase (SK). Decorridas 24 horas, ocorreram melhorias semelhantes com os dois fármacos ainda que em doentes com embolia maciça se tenham verificado resoluções mais pronunciadas com a UK que com SK, sem diferenças significativas na mortalidade, recorrência do TEP e complicações hemorrágicas.<sup>77</sup>

Goldhaber *et al* 1988, efectuou um estudo com 45 doentes os quais foram aleatoriamente escolhidos para receber uma infusão durante 24 horas de UK ou infusão de 2 horas de rt-PA. Duas horas após o início do tratamento verificou-se que a melhoria hemodinâmica e angiográfica era significativamente maior nos doentes tratados com rt-PA, não se verificando alterações significativas entre os grupos depois de decorridas as 24 horas. Neste estudo não houve diferenças substanciais na mortalidade verificando-se complicações hemorrágicas mais frequentes nos doentes a quem foi administrado rt-PA (11 vs 4 doentes).<sup>77</sup>

Meyer *et al* 1992, comparou a eficácia do tratamento com UK (24h) e com rt-PA (2h), tendo o tratamento com este último proporcionado após 2 horas uma melhoria na pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e índice cardíaco. O mesmo não se verificou posteriormente após decorridas 12 e 18 horas após o início do tratamento, não se verificando também alterações significativas na mortalidade, recorrência e complicações hemorrágicas.<sup>77</sup>

Meneveau *et al* 1994 utilizou 50 doentes com embolia pulmonar maciça, aos quais administrou aleatoriamente rt-PA em perfusão por 2h e SK em regime de 12h. O tratamento com rt-PA foi acompanhado por uma melhoria mais rápida da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular periférica. No entanto, decorridas 12 horas

não se encontraram diferenças significativas na melhoria hemodinâmica e angiográfica nos exames subsequentes <sup>77</sup>

### 9.2.3 – Evidências das vantagens do tratamento trombolítico

Vários estudos se afirmaram na comunidade científica visando deslindar as controvérsias existentes em torno do tratamento do TEP e delinear o tratamento mais seguro e eficaz. Nove estudos que comparam as vantagens do tratamento trombolítico, englobando um total 461 doentes, foram incluídos numa meta-análise efectuada por Thabut *et al* em 2002. <sup>78</sup>

Este autor conclui que o uso de trombolíticos para tratar o TEP não está associado a reduções na mortalidade (risco relativo (RR) 0,63, 95% Intervalo de confiança (IC) 0,32 para 1,23) ou recorrência da doença (RR=1,76; 95% IC 1,04 para 2,98) conferindo um risco mais elevado de hemorragia que a heparina (RR=1,76; 95% IC 1,04 para 2,98). <sup>78</sup>

Uma outra meta-análise efectuada por Agnelli G *et al* 2002 envolvendo os mesmos estudos postulou também que a terapêutica trombolítica não tinha vantagens sobre a mortalidade comparativamente com a heparina (RR= 0,59; 95% IC 0,27 para 1,25) sem alterações na recorrência da doença (RR= 0,60; 95% IC 0,29 para 1,15) ou no risco de hemorragia (RR=1,49; 95% IC 0,85 para 2,81). Este autor também analisou as taxas de recorrência e/ou morte, sendo que esta ocorreu em 10,4% dos doentes com tratamento trombolítico e em 17,35 dos doentes tratados com heparina. <sup>79</sup>

**TABELA 9.1 - CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS AO USO DE TROMBOLITICOS** Fonte: Ginsberg, SJ 1996

- AVC, tumor ou cirurgia intracraniana ou intra-espinal (nos últimos dois meses)
- Doença intracraniana activa (aneurisma, malformação vascular, neoplasia)
- Sangramento interno significativo nos últimos seis meses
- Hipertensão arterial sistêmica descontrolada (PAS <sup>3</sup> 200 ou PAD <sup>3</sup> 110 mmHg)
- Diátese hemorrágica, incluindo as associadas com insuficiência renal ou hepática
- Cirurgia, biópsia de órgão, parto ou punção não compressível recentes (menos de 10 dias)
- Trauma recente (incluindo ressuscitação cardiopulmonar)
- Endocardite infecciosa
- Gravidez
- Retinopatia hemorrágica
- Pericardite
- Aneurisma
- Hipersensibilidade documentada
- Idade avançada (>75 anos)
- Grande probabilidade de formação de trombos cardíacos
- Tromboflebite séptica
- Doentes a tomar anticoagulantes orais
- Sangramento activo

As meta-análises supracitadas incluíram relativamente poucos doentes, a presença de choque constituiu um critério de exclusão, e apenas um estudo englobou doentes com disfunção ventricular o que pode subvalorizar as potenciais vantagens deste tratamento sobre a mortalidade. No entanto, postula-se que se a trombólise é de facto

efectiva, é essencial que seja utilizada em doentes onde os seus benefícios superem os riscos.<sup>79</sup>

### **9.2.3.1 - Tratamento Trombolítico em Doentes com Embolia Pulmonar e Hipotensão sistémica**

O uso de trombolíticos neste grupo de doentes têm sido apoiado ao longo do tempo a propósitos de alguns estudos caso. No entanto, existem poucos estudos randomizados nesta área. Em, 1995, Jerges- Sanches *et al* comparou o tratamento com estreptoquinase com a heparina intravenosa em 8 doentes, tendo o estudo terminado rapidamente já que, 4 dos doentes sujeitos a trombólise sobreviveram tendo os restantes 4 tratados com heparina morrido. Segundo este autor, doentes com embolia pulmonar e choque devem efectuar terapêutica trombolítica salvo na presença de alguma contraindicação.<sup>77,79</sup>

### **9.2.3.2 - Doentes com Embolia Pulmonar hemodinamicamente estáveis e com disfunção do ventrículo direito**

A função ventricular direita é um factor de considerável importância utilizado para prever a mortalidade e recorrência da doença. Também neste contexto se têm efectuado ao longo do tempo vários estudos visando estabelecer a melhor terapêutica quando a embolia pulmonar é acompanhada de disfunção ventricular.<sup>77,79</sup>

Durante anos se considerou não existirem evidências claras de que a trombólise em doentes hemodinamicamente estáveis proporcionava qualquer benefício na mortalidade e no risco de embolia pulmonar recorrente acreditando-se que o uso desta terapia acarretava um grande risco hemorrágico. Goldhaber *et al* 1993 verificou uma melhoria em 24 horas da função ventricular em 16 dos 18 doentes a quem foi efectuada trombólise e em 8 dos 18 tratados com heparina.<sup>79</sup>

Um outro estudo efectuado por Konstantinidis S. *et al* 1997 a doentes com evidências de disfunção ventricular ou hipertensão pulmonar com pressão arterial sistólica >90mmHg encontrou uma mortalidade aos 30 dias de 4,7% nos 169 doentes

que receberam trombólise, e 11,15 dos 550 a quem lhes foi administrada heparina. Por sua vez, Hamel *et al* 2001 comparou 64 doentes com disfunção ventricular esquerda tratados com heparina e outros 64 nas mesmas circunstâncias mas tratados com trombolíticos verificando que não ocorreram quaisquer mortes ou complicações hemorrágicas nos tratados com heparina ao passo que estas complicações ocorreram em 15,6% dos tratados com trombolíticos com uma mortalidade de 6,3%.<sup>79</sup>

Mais recentemente, Konstantinidis S. *et al*, 2002 num estudo randomizado efectuado a 256 doentes com embolia pulmonar e evidências de disfunção ventricular direita, verificou uma mortalidade aos 30 dias de 3,4% nos tratados com reteplase e heparina comparativamente com 2,2% para os tratados com apenas heparina (p=0,71). Estas taxas de mortalidade foram surpreendentemente baixas e não houve diferenças estatisticamente relevantes nas complicações hemorrágicas. Este estudo conclui então que, o tratamento com a alteplase, administrado conjuntamente a heparina, pode melhorar o curso dos doentes com embolia pulmonar submaciça e eventualmente prevenir a deterioração clínica e hemodinâmica.<sup>80</sup>

Este autor conclui ainda que as indicações do tratamento trombolítico que se estendem unicamente à embolia pulmonar maciça, podem estender-se à embolia pulmonar submaciça manifestada por disfunção ventricular direita em doentes hemodinamicamente estáveis. Ainda assim, parecem necessários mais estudos nesta área para que se postulem considerações definitivas.<sup>80</sup>

## 9.3 – Tratamento Anticoagulante

### 9.3.1 – Fármacos Anticoagulantes

#### 9.3.1.1 – Enoxaparina (HBPM)

A enoxaparina foi a primeira HBPM comercializada estando aprovada para tratamento e profilaxia da TVP e do TEP. À excepção dos casos de overdose comprovada, os controles periódicos do aPTT ou PT não têm utilidade e o aPTT não se correlaciona com o efeito anticoagulante das HBPM. Relativamente às dosagens, estas diferem consoante a sua indicação:

- Tratamento da TVP e do TEP: 1 mg SC q 12h ou 1.5 mg/Kg SC qd
- Profilaxia da TVP: 30 mg SC q12 h
- Profilaxia da TVP em cirurgias abdominais. 40 mg SC qd, sendo a primeira dose administrada 2 horas antes da cirurgia.<sup>8</sup>

Este fármaco é contraindicado em caso de hipersensibilidade documentada, grande sangramento ou trombocitopenia sendo geralmente seguro na gravidez mas sendo necessária uma ponderação dos riscos e benefícios. Os inibidores plaquetários ou anticoagulantes orais como a aspirina, antiinflamatórios não esteróides (AINE), dipiridamol, salicilatos, sulfpirazona e a ticlopidina podem potenciar o risco de sangramento.<sup>8</sup>

### 9.3.1.2 – Dalteparina (HBPM)

A dalteparina trata-se de uma HBPM com muitas semelhanças com a enoxaparina mas com dosagens diferentes, estando aprovada para a profilaxia da TVP em doentes submetidos a cirurgia abdominal em doses de 2500U SCqd. Também há semelhança da enoxaparina, os controlos periódicos do aPTT ou PT não têm utilidade. Relativamente às contra-indicações, interações e evidências da sua administração na gravidez estas são as mesmas que para a enoxaparina.<sup>8</sup>

Todas as HBPM estão associadas a eventual elevação reversível das transaminases hepáticas, a trombocitopenia associada à heparina ou a complicações hemorrágicas. Em caso de ocorrência desta últimas, 1 mg de sulfato de protamina reverte o efeito de aproximadamente 1 mg de enoxaparina ou de 100 U de dalteparina<sup>8</sup>

### 9.3.1.3 - Heparina não fraccionada (HFN)

Quando utilizado este fármaco, o aPTT deve ser utilizado para monitorizar 6 horas depois da infusão inicial, já que um valor muito elevado ou muito baixo neste período não provoca nenhuma acção. Relativamente à sua dosagem, note-se:

Bólus inicial – 120-140 U/Kg IV ou aproximadamente 10 000 U/70 Kg.

Depois deste bólus inicial verificar aPTT e reajustar:

- se aPTT baixo (<1.5 vezes o valor normal) administrar um segundo bolus de 500 U e aumentar a rapidez de infusão em 10%
- se aPTT está alto (>2.5 vezes o valor normal) diminuir a velocidade de infusão em 10%
- se aPTT está muito alto (>100seg) parar a infusão de heparina durante uma hora e diminuir a velocidade de infusão em 10%<sup>8</sup>

Este fármaco é igualmente contraindicado em caso de hipersensibilidade documentada, sangramento activo não compressível ou história de trombocitopenia induzida pela heparina sendo geralmente considerado seguro na gravidez ainda que seja necessária a ponderação dos riscos e benefícios.<sup>8</sup>

Fármacos como a digoxina, nicotina, tetraciclina e antihistaminicos podem diminuir os efeitos. Os AINEs, aspirina, dextrano, dipiridamol e hidroxicloroquina podem aumentar a toxicidade e o risco de sangramento.<sup>8</sup>

#### **9.3.1.4 - Varfarina (cumarínico)**

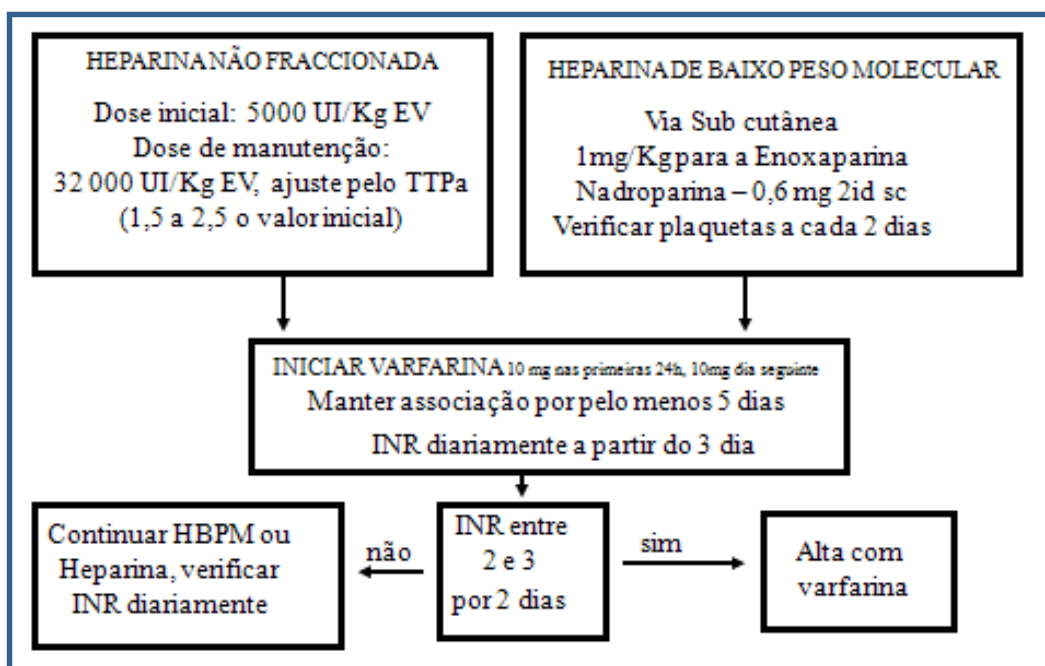
Este fármaco interfere na síntese hepática de factores da coagulação dependentes da vitamina K e nunca deve ser administrado em doentes com trombose antes que este seja previamente anticoagulado com heparina, já que nos dias iniciais da sua administração a varfarina produz um estado hipercoagulante paradoxal. Além disso, a falta de anticoagulação com heparina antes de iniciada a varfarina causa extensão do coágulo e tromboembolismo em cerca de 40% dos doentes, comparativamente com os 8% daqueles que recebem heparina antes de iniciar a varfarina. A heparina deve ser continuada nos primeiros 5 a 7 dias de terapia com varfarina, com vigilância do TP, para permitir a depleção das proteínas procoagulantes dependentes de vitamina K. Este fármaco deve ser administrado em doses iniciais de 5 – 15 mg/d PO qd sendo a dose ajustada consoante o INR.<sup>8</sup>

O efeito anticoagulante da varfarina deve ser posteriormente ajustado, variando a dose, de modo a manter o INR dentro dos limites pretendidos. As proteínas

procoagulantes dependentes da vitamina K são responsáveis pelo estado de hipercoaguabilidade quando a varfarina é iniciada e posteriormente quando esta é cessada. Este fenómeno ocasionalmente causa necrose induzida pela varfarina em vastas áreas da pele. Assim sendo, a heparina é sempre utilizada para proteger contra esta hipercoaguabilidade quando a varfarina é iniciada, mas, quando esta é interrompida, o problema ressurgue causando um aumento abrupto na taxa de tromboembolismo venoso recorrente.<sup>8</sup>

São conhecidos pelo menos 186 tipos diferentes de alimentos e fármacos que interagem com a varfarina por conterem na sua composição vitamina K pelo que a sua ingestão deve ser cautelosa. Existem alguns fármacos que diminuem a actividade da varfarina nomeadamente: griseofulvina, nafcilina, fenitoína, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, glutetimina, estrógenos, colestiramina, colestipol, espironolactona, contraceptivos orais, vitamina K e sucralfato. Por sua vez, existem outros fármacos que aumentam o efeito anticoagulante quando associados à varfarina: antibióticos orais, ácido atacrinico, miconazole, ácido nadrixico, clofibrato, diazoxide, sulfonilureas, alopurinol, cloranfenicol, fenilbutazona, salicilatos, sulfanamidas, hidrato cloral, diazóxido, fenitoína, propoxifeno, cimetidina, dissulfiram, metronidazol, gemfibrozil, acetomifeno, esteróides anabólicos, catoconazol e sulindac.<sup>8</sup>

Importa salientar que, a varfarina é teratogénica estando contraindicada na gravidez, bem como em caso de hipersensibilidade documentada, doença hepática e renal grave ou úlcera gastrointestinal.<sup>8</sup>



**Figura 9.1** – Tratamento anticoagulante do TEP. Adaptado de: Dalen, EJ 2002

### 9.3.2 – Evidências do tratamento com HBPM vs HNF

Vários estudos se têm debruçado sobre a segurança e eficácia da HBPM e da heparina não fraccionada (HNF) no tratamento do TEP. Segal B J. *et al* 2007 fez uma revisão da literatura publicada sobre esta temática entre 1994 e 2003. Dos estudos utilizados 5 incluíam apenas doentes com TVP isolada, 1 utilizou doentes com embolismo pulmonar com ou sem TVP isolada, e um avaliava a adequação da dose de HNF. Dos 11 estudos cujos dados foram agrupados nenhum mostrou que a heparina não fraccionada era superior à HBPM para prevenir a TVP recorrente. Além disso, doentes tratados com HBPM tiveram menos episódios de sangramentos graves do que aqueles tratados com HNF. Todos excepto um dos 10 estudos supracitados mostraram uma redução significativa da mortalidade no tratamento com HBPM por 3 a 6 meses comparativamente com a heparina não fraccionada.<sup>3</sup>

Os estudos que contemplaram doentes com TEP, concluíram que a HBPM é tão efectiva quanto a heparina não fraccionada nesta população. Torna-se pertinente a realização de mais estudos de modo a avaliar a eficácia da HBPM no tratamento TEP,

embora a literatura actual a considere pelo menos tão efectiva quanto a HNF nestes doentes.<sup>3</sup>

### 9.3.3 – Evidências do tratamento com HBPM vs Antagonistas da vitamina K

Ao longo do tempo vários estudos foram desenvolvidos, comparando a eficácia de segurança da HBPM comparativamente com os antagonistas da vitamina K. Um estudo denominado “Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators.” 2003 administrou dalteparina ou varfarina para tratamento do TEP a 336 doentes com cancro e níveis de creatinina normais. As taxas de recorrência, apesar de elevadas, foram significativamente mais baixa nos doentes tratados com HBPM do que os tratados com varfarina (4% vs 11% para TVP e 4% vs 5% para TEP).<sup>81</sup>

Veiga F *et al* 2000 efectuou um estudo utilizando 100 doentes com mais de 75 anos que receberam aleatoriamente enoxaparina ou acenocoumarol por 3 meses ou por 6 meses em doentes com história de TVP. Dos doentes tratados com enoxaparina 7 desenvolveram trombozes venosas recorrentes, acontecendo em apenas 5 dos tratados com acenocoumarol onde ocorreram também 2 episódios de sangramento.<sup>82</sup>

Um outro estudo cohorte efectuado por Monreal M 1998 utilizou 410 doentes tratados com dalteparina e 244 a quem foi administrada varfarina após o tratamento inicial com dalteparina durante 3 meses depois de um episódio de TVP e durante 6 meses após um TEP. Estes autores verificaram a recorrência de TEP em 9 dos doentes tratados com dalteparina (2,2%) e em 5 dos doentes tratados com varfarina (2,0%), as complicações hemorrágicas surgiram em 3 dos doentes tratados com dalteparina e em 2 do grupo da varfarina. Estes autores concluíram então que a terapêutica com HBPM é eficaz e segura.<sup>3</sup>

Mais recentemente Daskalopoulos ME *et al* 2005 utilizou no seu estudo os custos inerentes à custo de administração das diferentes terapêuticas, demonstrando que

quando comparado o custo-efectividade dos esquema terapêuticos de 6 meses utilizando varfarina ou dalteparina este último esquema é relativamente mais dispendioso.<sup>83</sup>

Segal B J. *et al* 2007 no seu estudo de revisão efectuado conclui não existirem diferenças significativas nas taxas de recorrência de TVP e TEP entre os grupos tratados com HBPM ou antagonistas da vitamina K bem como nas complicações hemorrágicas. As evidências actuais apoiam o uso de HBPM em vez de antagonistas na vitamina K orais para tratamento TEP em doentes seleccionados nomeadamente quando é difícil manter um controlo adequado do INR.<sup>3</sup>

### 9.3.4 – Evidências do tratamento ambulatorial vs tratamento hospitalar

Segal B J. *et al* 2007 utilizou 13 estudos que comparavam a evolução de doentes com TEP tratados em meio ambulatorial com HBPM e doentes tratados com HNF em meio hospitalar. Este autor afirmou que a percentagem de doentes com TVP recorrente oscilava entre 0 e 9%, com diferenças mínimas entre ambos os grupos. Também nas taxas de complicações hemorrágicas e de mortalidade sofreram apenas pequenas variações quando comparados os dois grupos, estimando-se valores oscilantes entre 0 e 4% e entre 0 e 18% respectivamente.<sup>3</sup>

Importa salientar que os estudos utilizados pelo autor apresentavam algumas limitações que este acredita enviezarem as reais diferenças entre os grupo. Ainda assim, considera-se que o uso de HBPM administrada no ambulatório é pelo menos tão segura e eficaz como quando administrada em meio hospital no tratamento da TVP em doentes apropriadamente seleccionados.<sup>3</sup>

Quanto ao TEP, existem poucas evidências acerca da segurança e eficácia do tratamento ambulatorial. Este mesmo autor analisou também estudos que se dedicaram-se a avaliar o custo dos tratamento da TVP e do TEP em meio hospitalar e em meio ambulatorial. Nove dos 10 estudos contemplados pelo autor sugeriram que o os custos com tratamento eram menos elevados em doentes tratados em meio ambulatorial que os tratados em meio hospitalar ainda que tenham sido utilizadas tabelas de preços diferentes.<sup>3</sup>

### 9.3.5.– Evidências de diferentes durações de anticoagulação

A duração da anticoagulação deve ser individualizada, caso a caso, levando-se sempre em consideração os riscos e benefícios de tal tratamento. Note-se as seguintes recomendações abaixo indicadas: <sup>84</sup>

- Primeiro episódio de tromboembolismo num doente com factor de risco temporário ou reversível (ex: cirurgia, trauma, imobilização, uso de esteróides): anticoagulação por três a seis meses, optando-se geralmente, pela anticoagulação por seis meses.

- Primeiro episódio de tromboembolismo num doente sem factor de risco evidente (tromboembolismo idiopático): anticoagulação por, no mínimo, seis meses.

- Primeiro episódio de tromboembolismo num doente com factor de risco permanente (ex: neoplasia em actividade, síndrome do anticorpo antifosfolípídeo, deficiência de antitrombina): anticoagulação por, pelo menos, 12 meses, devendo ser considerada a possibilidade de anticoagulação permanente. <sup>84</sup>

Actualmente, há recomendação para anticoagulação permanente apenas nas situações que seguem:

- Dois ou mais episódios de trombose idiopática.
- Um episódio de trombose idiopática em indivíduos com deficiência de antitrombina ou com síndrome do anticorpo antifosfolípídeo.
- Doentes com episódio quase fatal de TEP.
- Doentes com trombose em veias mesentéricas, cerebrais ou porta.
- Um episódio de trombose em paciente com mais de um defeito genético, que predispõe a fenómenos tromboembólicos. <sup>84</sup>

Ainda não há um consenso sobre a duração da anticoagulação nas seguintes situações, pois um período maior de anticoagulação diminui a recorrência de fenómenos

tromboembólicos, mas, também, aumenta o número de complicações, principalmente relacionadas a sangramentos:<sup>84</sup>

- um primeiro episódio de tromboembolismo em pacientes homozigotos para deficiência do fator V de Leiden
- doentes com homocisteinemia ou com deficiência de proteína C ou S
- tromboembolia recorrente, porém associada a factores de risco transitórios.

Todas as recomendações estão sujeitas a modificações baseadas nas características individuais de cada doente, como idade e comorbidades.<sup>84</sup>

#### **9.3.5.1- Tratamento por 4 a 6 semanas vs convencional (3 a 6 meses)**

Três grandes estudos avaliaram a segurança de encurtar a duração da terapêutica com anticoagulantes orais, de 3 a 6 meses para 4 a 6 semanas em grupos heterogêneos de doentes sobretudos nos com primeiros episódios de TEV. Os três estudos verificaram uma quase duplicação da frequência das recorrentes TEV com a abreviação da anticoagulação sendo as complicações hemorrágicas relativamente incomuns durante o período prolongado de anticoagulação. Os estudos supracitados concluíram então que a terapêutica anticoagulante não deve ser encurtada para 4 a 6 semanas em doentes com TEP sendo que, um desses (Schulman S et al 1995) postulou que a trombose venosa das veias gemelares provocada por factores de risco transitórios pode ser eficaz e seguramente tratada com 6 semanas de terapia.<sup>84</sup>

Um outro estudo efectuado, comparou o tratamento durante 6 semanas vs 12 semanas em doentes com TVP isolada e não encontrou evidências de que o encurtamento da terapia aumentava a recorrência dos episódios (RR= 0,6; 95%IC, 0,01 para 3,4) sendo a frequência das recorrências relativamente baixa.. Assim sendo, segundo os estudos efectuados sobre esta temática o encurtamento da terapêutica com anticoagulantes orais de 3 a 6 meses para 4 a 6 semanas está associado a um aumento substancial do número de recorrências sem uma redução clinicamente significativa das complicações hemorrágicas.<sup>84</sup>

### 9.3.5.2 - Tratamento por 6 a 12 meses vs tratamento por 3 meses

Pinede L 2001 comparou os resultados obtidos no tratamento de doentes com um primeiro episódio de TVP ou TEP durante 3 e 6 meses, concluindo que a taxa de recorrência não diferencia substancialmente entre os grupos (RR= 0,9 a favor do tratamento por 3 meses; 95% IC. 0,5 para 0,6).<sup>84</sup>

Já Agnelli *et al* 2001 comparou os efeitos do tratamento anticoagulante por 3 meses vs 12 meses em doentes com um primeiro episódio de TVP sem um factor de risco transitório conhecido. Este autor conclui que o TEP recorrente foi menos frequente nos doentes submetidos à terapia mais prolongada ainda que este benefício se tenha perdido depois de decorridos 2 anos após a finalização do tratamento.<sup>83</sup>

Este mesmo autor, comparou também a extensão do tratamento anticoagulante em doentes com um primeiro episódio de TEP com um factor de risco transitório conhecido de 3 para 6 meses e em doentes sem nenhum factor de risco conhecido de 3 para 12 meses. Terminado o estudo, conclui que, e apesar da recorrência de TEP ter sido incomum com o prolongamento do tratamento, 3 anos após o seu término não se verificaram diferenças significativas na taxa de recorrência de TEP. Assim sendo, a redução na taxa de recorrência obtida após o prolongamento da terapêutica de 3 para 9 meses, é posteriormente perdida se esta for cessada.<sup>83</sup>

### 9.3.5.3 - Tratamento a longo prazo vs tratamento com duração convencional

Alguns estudos compararam o tratamento anticoagulante a longo prazo com a sua cessação em doentes com TEP e alto risco de recorrência. Estes autores verificaram então, que a recorrência do TEP foi marcadamente reduzida pela anticoagulação a longo prazo (0.65% vs 5.2% por doente/ano) tendo-se no entanto constatado uma maior taxa de complicações hemorrágicas nestes doentes (2.2% vs 0.45% por ano).<sup>84</sup>

Quando comparado o prolongamento do tratamento anticoagulante por 2 anos com o prolongamento por esse mesmo período com um placebo após 3 meses de varfarina foi necessário a interrupção do estudo após decorridos 10 meses devido à alta

taxa de recorrência no grupo do doentes que descontinuou a terapêutica (27% por doente/ano)<sup>84</sup>

Ridker et al num estudo intitulado “Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism” comparou o tratamento anticoagulante a longo prazo (INR 1.5 a 2.0) com o tratamento com placebo após pelo menos 3 meses de anticoagulação (INR 2.0 a 3.0) em doentes com TEP sem factores de risco conhecidos. Este estudo contabilizou uma percentagem de redução do risco de recorrência de TEP de aproximadamente 64% com a anticoagulação a longo prazo e um INR entre 1.5 e 2.0. com apenas um pequeno aumento do risco de sangramento. Utilizando um INR alvo de 1.5 a 2.0 entre os que fizeram um tratamento continuado, a redução do risco de recorrência atingiu os 80%.<sup>84</sup>

À luz dos conhecimentos actuais, os benefícios do anticoagulação prolongada parecem exceder os riscos quando efectuada em doentes com um primeiro episódio de TVP ou TEP sem factores desencadeantes conhecidos.<sup>84</sup>

### 9.3.6 – Evidências sobre a intensidade de anticoagulação ideal

Hull *et al* 1982 estabeleceu no seu estudo que o tratamento do TEP com um INR alvo entre 2.0 e 3.0 era tão efectivo quanto o tratamento com a meta de INR entre 3.0 e 4.0, embora com menor probabilidade de sangramento. Dois outros estudos efectuados por Kearon C. 1999 e Schulman 1997 utilizando doentes medicados com anticoagulantes orais a longo prazo (INR entre 2.0 a 3.0) sugeriram que uma redução do INR para 1.5 e 2.0 depois de decorridos 3 meses reduzia a incidência de complicações hemorrágicas sem perda de eficácia.<sup>84</sup> Esta hipótese foi testada posteriormente em 2003 por Kearon *et al* 2003 e, contrariamente às expectativas, a anticoagulação de menor intensidade (INR entre 1.5 e 1.9) foi menos eficaz na prevenção da recorrência de TEP (1.9% vs 0.7% por doente/ano) com taxas similares de complicações hemorrágicas. Segundo os estudos supracitados, um INR entre 2.0 e 3.0 parece o ideal para o tratamento do TEP a curto e a longo prazo.<sup>70</sup>

## 9.4 – Novas perspectivas farmacológicas

Têm vindo sendo desenvolvidos novos anticoagulantes visando colmatar algumas das limitações existentes dos anticoagulantes actuais. Além dos seguidamente citados, um grande número de outros inibidores directos da trombina e inibidores indirectos do factor Xa encontram-se em vários estágios de desenvolvimento e investigação.

### 9.4.1 - Fondaparinux

O **Fondaparinux** é um pentassacarídeo sintético administrado uma vez ao dia numa injeção sicutânea actuando através da inibição selectiva do factor Xa pela sua ligação à antitrombina. Além disso, como o fondaparinux carece de cadeias sacarídeas que se juntam à trombina, este agente não tem capacidade de neutralizar a trombina e é inteiramente selectivo para o factor Xa.<sup>85,86</sup>

Este fármaco não causa trombocitopenia induzida pela heparina e não se alia às plaquetas ou ao factor IV das plaquetas. Além disso, possui um efeito anticoagulante previsível devido a sua biodisponibilidade, meia vida de 17 a 20 horas e pouca variabilidade interpessoal, pelo que a monitorização laboratorial não é necessária na maioria dos doentes. No entanto e devido ao facto do fondaparinux ser excretado por via renal, é necessário um reajuste da dose administrada e/ou uma monitorização laboratorial nesta categoria de doentes.<sup>85,86</sup>

A dose de fondaparinux é dependente do peso: 5.0 mg uma vez ao dia >50Kg, 7.5 para 50 a 100Kg ou 10.0 para > 100Kg. O fondaparinux é pelo menos tão eficaz quanto a enoxaparina 1mg/Kg administrada duas vezes ao dia para o tratamento da TVP aguda e do TEP não-maciço sem aumento do risco de complicações hemorrágicas.<sup>85,86</sup>

### 9.4.2 - Ximegalatran

O **Ximegalatran** constitui um inibidor directo da trombina administrado por via oral. Este fármaco após ingerido é metabolizado no seu metabolito activo, o megalatran, o qual por sua vez 80% é excretado de forma inalterada pelo rim. Ao contrário da varfarina, este fármaco tem um baixo potencial de interacção com outros fármacos e não necessita de monitorização laboratorial excepto em caso de diminuição da função renal.<sup>85,86</sup>

Estudos randomizados em doentes com tromboembolismo venoso demonstraram uma incidência semelhante de trombose recorrente e de sangramento em doentes tratados com ximegalatran comparativamente com enoxaparina durante 5 dias, seguido de varfarina, e uma redução significativa da trombose recorrente em doentes tratados com 18 meses de ximegalatran (depois de 6 meses iniciais de varfarina) comparativamente com o placebo. No entanto, US Food and Drug Administration recentemente diminuiu a sua aprovação para este fármaco devido à incidência de efeitos adversos hepáticos com eventuais consequências letais (entre 6 a 12%).<sup>85,86</sup>

## 9.5 – Tratamento cirúrgico

### 9.5.1 - Embolectomia pulmonar

Embora não abundem os estudos randomizados que demonstrem o aumento da sobrevida imposto pelo uso de trombolíticos no tratamento do TEP, postula-se que esta terapêutica é uma estratégia dotada de eficácia e segurança levando a que a cirurgia seja actualmente raramente realizada. No entanto, continua a persistir um papel limitado para o tratamento cirúrgico do TEP. As principais indicações cirúrgicas assentam em três categorias fundamentais: doentes com TEP maciço agudo, doentes com contraindicação para tratamento trombolítico e doentes que não responderam ao tratamento médico intensivo e tratamento trombolítico. O candidato cirúrgico ideal é aquele doente com obstrução subtotal do ramo principal da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos principais, na ausência de hipertensão pulmonar permanente.<sup>19</sup>

A técnica cirúrgica consiste na realização de uma esternotomia mediana, com rápida canulação da aorta ascendente e da aurícula direita, instituição imediata de um bypass normotérmico cardiopulmonar e posterior remoção do êmbolo através de uma incisão longitudinal na artéria pulmonar principal<sup>19</sup>

Ainda que seja um potencial alvo de controversa, alguns cientistas postularam a associação da embolectomia pulmonar com o filtro da veia cava. Esta modalidade, na ausência de TVP no momento da cirurgia e de contra-indicações à anticoagulação a sua inserção não demonstra evidências concretas de eficácia superior.<sup>87</sup>

A principal vertente benéfica deste procedimento cirúrgico assenta fundamentalmente na prevenção da morte em doentes com obstrução maciça da artéria pulmonar.<sup>88</sup> No entanto, as repercussões imediatas deste procedimento estão longe de serem promissoras já que a mortalidade operatória oscila entre os 20 e os 50%. Este indicador é intimamente influenciado pela existência de reanimação prévia ao procedimento, pela idade, duração dos sintomas e número de episódios de TEP. Já relativamente à sobrevivência a longo prazo dos doentes sujeitos a esta cirurgia, esta assume taxas consideravelmente mais aceitáveis, com uma sobrevivência de 71% após decorridos 8 anos.<sup>19</sup>

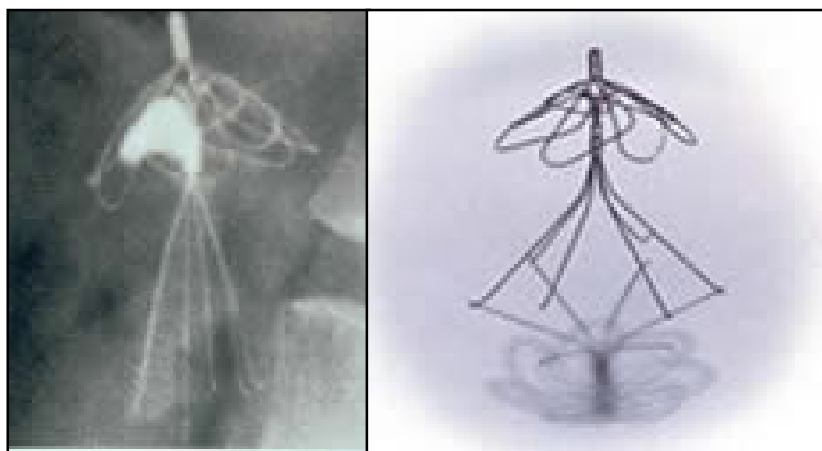
## 9.6 – Filtros Venosos

### 9.6.1 – Filtro da Veia Cava Inferior

A interrupção da veia cava inferior (VCI) para prevenir o TEP por via percutânea foi rotineiramente implementada na prática clínica nos anos 80. A abordagem percutânea desta técnica facilitou consideravelmente o procedimento com consequente aumento substancial da sua utilização ao longo dos anos. Recentemente surgiu um novo conceito de filtros temporários concebidos para prevenir o TEP em doentes de alto risco durante curtos períodos de tempo.<sup>19</sup>

Inúmeros tipos de filtros foram concebidos nos últimos 15 anos, visando interromper a progressão dos trombos e manter a permeabilidade da VCI, dos quais se destacam como sendo os mais utilizados os seguintes: Titanium Greenfield, LGM/Venatech, Simon Nitinol e Bird's nest filters. Ainda que não exista nenhum grande que compare qual dos filtros é mais efectivo na prevenção do TEP postulam-se algumas indicações específicas para alguns deles. Assim sendo, dado o facto do filtro de Greenfield ter provado ser seguro na posição supra-renal com baixa taxa de oclusão, este tipo de filtro pode ser utilizado na profilaxia do TEP em doentes jovens.<sup>89</sup>

Por sua vez, se a VCI tem um diâmetro superior a 30mm, considera-se o Bird's nest filter como o mais indicado. Não obstante, todos os filtros são alvo de potenciais complicações sendo que foram documentados casos de penetração da veia cava e migração caudal com filtros de Greenfield e filtro LGM/Venatech. As complicações no local da inserção, como a TVP e os hematomas podem ser substancialmente reduzidos com a inserção de acessos venosos de pequeno diâmetro.<sup>89</sup>



**Figura 9.2** – Filtros da veia cava inferior alojando trombos Fonte: Ballew KA 1995

O TEP recorrente e a morte são fenómenos incomuns após a interrupção da VCI ainda que a especificidade dos filtros seja de difícil avaliação devido à inexistência de estudos completos e sistematizados. A análise de alguns estudos que utilizaram filtros Greenfield, o TEP foi documentada em 24% (26/1094 doentes) e em 2,9% (42/1428) dos doentes (citado em 340 e 341).<sup>89</sup>

O estudo PREPIC utilizou 400 doentes com TVP (com ou sem TEP) a quem foi administrada terapêutica anticoagulante isolada (heparina não fraccionada vs HBP juntamente com anticoagulantes orais) ou tratamento anticoagulante associado a um filtro na VCI. Decorridos os primeiros 12 dias, a taxa de TEP era de 1,1% nos doentes a quem tinha sido colocada o filtro comparativamente com os 4,8 dos doentes com tratamento anticoagulante isolado ( $P=0,03$ ), não se tendo verificado diferenças significativas mesmo depois de decorridos 2 anos de follow-up (3,4% a 6,3%). Ainda que não se tenham verificado diferenças significativas quando analisada a mortalidade após 12 dias (2,5% em cada grupo), 4 das 5 mortes verificadas no grupo sem filtro foram devidas a TEP, não se verificando nenhuma morte nos indivíduos a quem foi colocado o filtro.<sup>89</sup>

A oclusão dos filtros pode ser devido ao seu potencial trombogénico ou á sua eficácia contra a migração de coágulos. Um outro estudo documentou a obstrução em 5 de 81 (6,2%) dos indivíduos portadores de filtros de Greenfield, sendo esta percentagem de aproximadamente 30% quando analisadas as obstruções dos filtros LGM/Venatech. Um outro estudo, denominado PREPC (verificou que a TVP recorrente foi significativamente mais frequente com a aplicação de filtros (21%) comparativamente com os doentes submetidos a tratamento convencional sem aplicação de filtro.<sup>19</sup>

Quando não contra-indicado o tratamento anticoagulante adjuvante após a inserção de um filtro assume particular importância na prevenção da recorrência da TVP, oclusão da veia cava e TVP no local da inserção. Ainda que existam poucos estudos randomizados nesta área, num conjunto de doentes a quem foi aplicado um filtro de Greenfield e que concomitantemente apresentavam contra-indicações para a anticoagulação, a taxa de oclusão foi de 15% ao passo que num outro conjunto de doentes a quem foi administrado tratamento anti-coagulante a taxa de oclusão foi de apenas 8%. Face a estas evidências, quando não contra-indicado, o tratamento anticoagulante a longo prazo deve ser administrado aos doentes a quem foi inserido um filtro venoso, com INR entre 2.0 e 3.0.<sup>19</sup>

O filtro venoso na VCI tem 3 indicações fundamentais, nomeadamente:

- prevenção do TEP em doentes com TVP ou TEP com contra-indicação para a anti-coagulação,
- doentes com TEP apesar do tratamento anticoagulante
- depois de uma embolectomia pulmonar cirúrgica.

Paralelamente às importantes indicações supracitadas, os filtros da VCI podem ainda ser inseridos mediante outras indicações profiláticas:

- em situações de alto risco antes de uma cirurgia ortopédica em doentes idosos com história de TEP
  - no caso de reserva cardiorespiratória mínima e/ou hipertensão pulmonar
  - antes de efectuada trombólise de um TVP proximal ou TEP maciço
  - em caso de doentes com traumatismo craneano e/ou espinhal
- No entanto, os benefícios evidentes destas indicações profiláticas comparativamente com a HBPM permaneceram ainda por estabelecer.<sup>90</sup>

## 9.7 – Algoritmo terapêutico

Atendendo às evidências expostas nesta secção, propõe-se seguidamente um algoritmo terapêutico a aplicar a doentes com TEP diagnosticado <sup>15</sup>

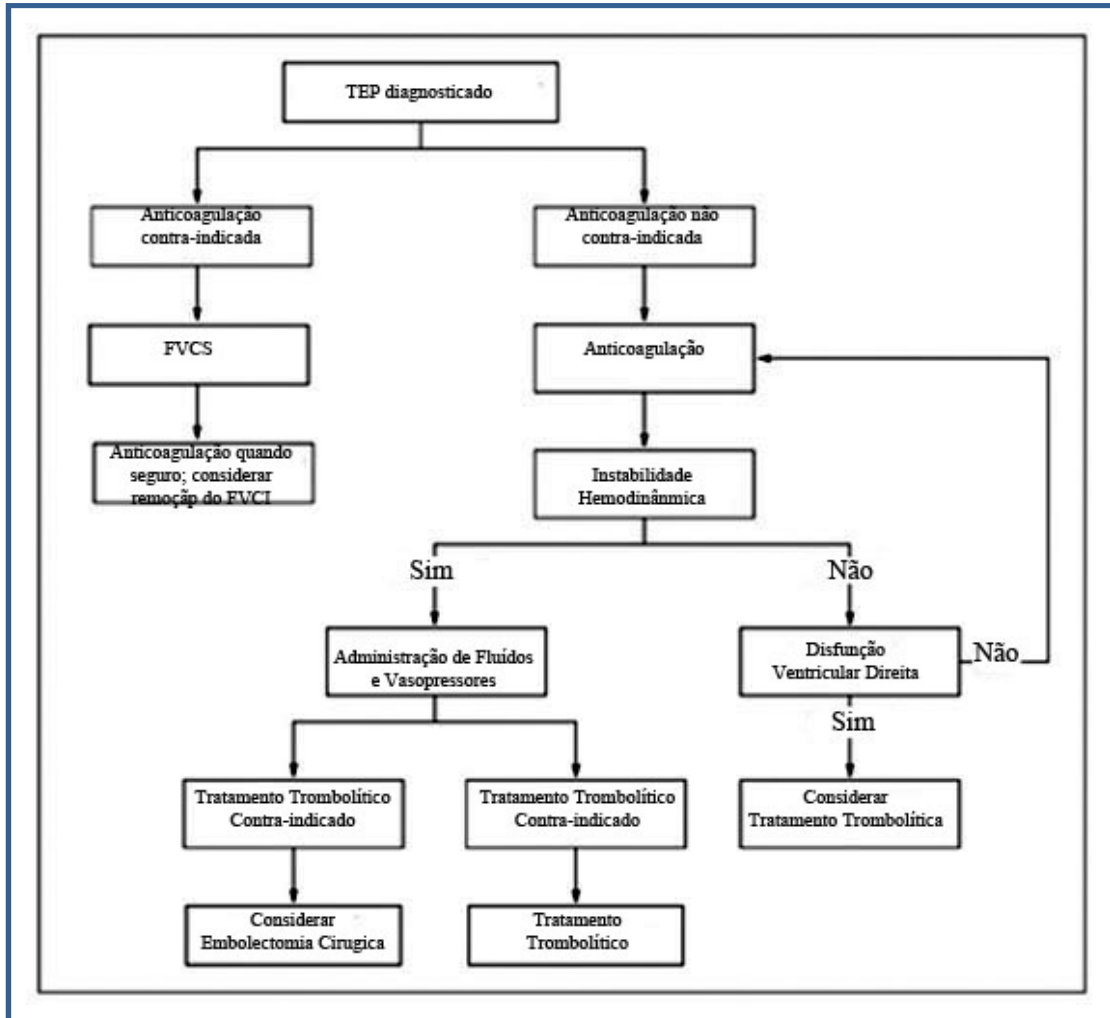


Figura 9.3 – Algoritmo terapêutico para o TEP Fonte: Dalen, EJ 2002

## 10 - Situações clínicas especiais

### 10.1 – TEP em mulheres grávidas

O TEP, apesar de constituir um distúrbio relativamente incomum em mulheres grávidas assume particular importância por representar uma relevante causa de morte materna.<sup>19</sup> Uma outra problemática não menos importante assenta na exposição inapropriada do feto a radiações ionizantes e ao uso indevido de tratamento teratogénicos. Ainda que os sinais e sintomas do TEP não difiram substancialmente dos da mulher não-grávida, algumas alterações fisiológicas da gravidez podem causar sintomas que mimetizem o TEP levando a que as escalas de avaliação da probabilidade clínica não sejam confiáveis.<sup>91</sup>

O Rx tórax deve ser sempre requisitado visando a exclusão de outras causas que expliquem a sintomatologia. Este exame de fácil acessibilidade representa, em termos de radiação absorvida pelo feto, menos de 0.01 mGy, valor extremamente baixo comparativamente com os 50 mGy que se considera o limite superior para provocar lesão fetal.<sup>91</sup>

A ultrassonografia de compressão do membro inferior é utilizada para excluir TVP e não acarreta risco para a mãe e para o feto permitindo o tratamento imediato em caso da sua positividade. Quando a US é negativa, o Rx normal e a mulher não tem antecedentes de doença pulmonar, é mandatória a realização de uma cintigrafia ventilação/perfusão com metade da dose, ou em caso de doença pulmonar e Rx com alterações, uma angio-TC.<sup>91</sup>

A exposição à radiação com cintigrafias de ventilação/perfusão é mais elevada do que aquela a que são expostas as mulheres sujeitas a angio-TC (0.11 – 0.22mGy vs 0.01 – 0.06mGy) ficando no entanto em níveis bastante inferiores aos considerados indutores de malignidade. Sharp C et al 1998 postulou que a incidência de malignidade em crianças após a exposição a radiações in-utero era de 1 em 16 000 por mGy. Para minimizar a exposição fetal à radiação estabeleceu-se como medida padronizada

durante a gravidez a administração de metade da dose de radionuclídeos sem que haja perda da capacidade diagnóstica.<sup>91</sup>

Apesar da angiografia pulmonar por tomografia computadorizada constituir o padrão de ouro para o diagnóstico de TEP em mulheres não grávidas, a sua utilização rotineira em mulheres grávidas ainda não foi validada. Este exame expõe as mulheres a altas doses de radiação sendo que a exposição estimada do tecido mamário materno é de 35 mGy por mama.<sup>91</sup>

Ainda que não esteja estabelecido o efeito carcinogénio latente desta exposição, acredita-se que a capacidade proliferativa e radiosensível do tecido mamário esteja sob risco aumentado. Comparativamente com a angio-TC, a cintigrafia pulmonar com metade da dose de radionuclídeos acarreta níveis bastante mais baixos de exposição a radiação (0.25 mGy). Além disso, e sendo a grávida e o feto expostos a contraste iodado intravenoso, o hipotiroidismo neonatal deve ser sempre excluído quando o feto é submetido a este exame in-útero.<sup>91</sup>

**TABELA 10.1 – ESTIMATIVA DA RADIAÇÃO ABSORVIDA PELO FETO NOS DIFERENTES PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS** Fonte: Scarsbrook, F. *et al* 2007

| Procedimentos                          | Radiação (Gy) |
|--|---------------|
| Venografia unilateral sem protecção    | 0.314         |
| Arteriografia pulmonar (veia femoral)  | 0.405         |
| Arteriografia pulmonar (veia braquial) | <0.05         |
| Cintigrafia de perfusão (Tc-99m)       | 0.006 – 0.012 |
| Cintigrafia de ventilação (Tc-99m)     | 0.007 – 0.035 |
| Cintigrafia de ventilação (Xe-133)     | 0.004 – 0.019 |
| Radiografia do toráx                   | >0.001        |

À semelhança da mulher não grávida, a medição dos D-dímeros deve igualmente ser contemplada na abordagem inicial da mulher grávida com suspeita de TEP ainda que, a própria gravidez, desencadeie uma elevação fisiológica deste componente. No entanto, em doentes com os d-dímeros elevados recomenda-se a realização de uma US

de compressão dos membros inferiores com posterior cintigrafia pulmonar em caso da US ser negativa ou inconclusiva.<sup>19</sup>

O tratamento de mulheres grávidas com TEP assenta fundamentalmente no uso de heparinas já que estas não atravessam a placenta e não são encontradas no leite materno, sendo portanto segura a sua administração nesta categoria de doentes. Ainda que se considere a HBPM um fármaco potencialmente vantajoso, as evidências actuais relativamente à sua utilização em grávidas são limitadas pelo que o tratamento com HNF permanece de eleição. Administra-se um tratamento intravenoso inicial por 5 a 10 dias de modo a prolongar o aPTT para 1.5 – 2.5 vezes o normal seguido da sua administração subcutânea mantendo o mesmo aPTT alvo até ao final da gravidez. Após o parto, a heparina pode ser substituída pela varfarina devendo o tratamento anticoagulante ser administrado até 6 semanas após o parto ou até 3 meses depois do episódio inicial de TEP se for excedido o período de 6 semanas.<sup>19</sup>

Os antagonistas da vitamina K, que atravessam a placenta, estão associados a embrionariopatias durante o 1º trimestre, bem como a hemorragia fetal/neonatal ou descolamento da placenta quando administrado no 3º trimestre. Apesar da varfarina estar associada a anomalias fetais no sistema nervoso central quando administrada em qualquer trimestre de gravidez, alguns investigadores recomendam a sua utilização no 2º trimestre a mulheres que tiveram um TEP no 1º trimestre, mediante uma cautelosa ponderação do risco/benefício e o consentimento informado da doente.<sup>19</sup>

Relativamente ao parto, existem algumas controvérsias quanto ao esquema ideal a administrar, existindo investigadores que defendem que o parto deva ser planeado e, como tal a heparina deva ser descontinuada 24 horas antes. Já Togliá M.R., *et al*, 1996 considera que as injeções de heparina subcutânea devem ser cessadas assim que se iniciem as contracções uterinas regulares.<sup>19</sup>

O tratamento trombolítico na mulher grávida também tem sido alvo de debate científico. Um estudo efectuado por Turrentine MA *et al* 1995 a 36 mulheres grávidas tratadas com agentes trombolíticos, e sendo a estreptoquinase que não atravessa a placenta o mais utilizado, as complicações hemorrágicas (sobretudo as de origem

genital) foram o efeito adverso mais comum (8%). Na altura do parto, o tratamento trombolítico está contra-indicado excepto se a doente apresentar risco de vida e a embolectomia cirúrgica não estiver imediatamente disponível. Quanto às indicações dos filtros da veia cava estas são as mesmas que para as mulheres não grávidas.<sup>19</sup>

## 10.2 – TEP em doentes com comprometimento da função renal

Em doentes com comprometimento da clearance da creatinina, a realização de estudos de imagem por TC com recurso a meios de contraste exige uma cuidadosa avaliação da sua situação clínica e uma correcta avaliação dos riscos e benefícios. Os materiais de contraste não-iónicos parecem ser menos nefrotóxicos que os materiais de contraste iónicos<sup>86</sup>

Segundo Merten GJ et al 2004 a hidratação profilática com bicarbonato de sódio antes da exposição ao material de contraste reduz os riscos de disfunção renal em doentes com insuficiência renal. Este mesmo autor recomenda a administração de uma solução isotónica de bicarbonato de sódio 3 ml/Kg/h durante 1 horas antes da infusão de material de contraste e 3 ml/Kg/h nas 6 horas seguintes<sup>86</sup> As alternativas diagnósticas à angiografia por TC nestes doentes consistem fundamentalmente na medição dos d-dímeros, ultrassonografia venosa dos membros inferiores e cintigrafias de ventilação/perfusão<sup>92</sup>

Relativamente ao tratamento destes doentes, nunca é demais lembrar que tanto as HBPM como o fondaparinux são eliminados por via renal e que as meias vidas destes fármacos estão aumentadas nos doentes com diminuição da função renal. Como tal, uma clearance de creatinina diminuída pode levar à acumulação destes fármacos com conseqüente aumento do risco de complicações hemorrágicas ou de outros efeitos adversos. O fondaparinux está contraindicado em doentes com uma clearance da creatinina menor que 30 ml/min. Nos doentes com insuficiência renal severa está recomendada uma dose de enoxaparina reduzida para 1mg/Kg administrada cada 24 horas<sup>86,92</sup>

### 10.3 – TEP em crianças

Embora ocorra muito menos frequentemente que em adultos, a TVP e o TEP são também uma realidade pediátrica, com incidências de 0.07 por 10 000 crianças. Este risco é mais elevado em crianças com idade inferior a 1 ano e em adolescentes. Cerca de 90% dos TVP/TEP ocorrem secundariamente a prematuridade, cancro, traumatismos/cirurgias ou doenças cardíacas congénitas sendo que as doenças congénitas pré-trombóticas assumem a responsabilidade dos restantes 10%. Cerca de 40% das TVP em crianças e 80% em recém-nascidos ocorrem no membro superior como consequência de linhas venosas centrais que podendo posteriormente ser complicar-se por TEP, síndrome da veia cava inferior ou síndrome pós-trombótico.<sup>60,93,94</sup>

Crianças com TVP/TEP e com idade superior a 2 meses devem ser tratadas com heparina intravenosa (bólus de 75U/Kg com uma dose de manutenção de 20U/hora) de modo a que se consiga prolongar o aPTT a um nível que corresponda a valores de anti-factor Xa entre 0.3 a 0.7U/ml. Este tratamento deve ser mantido por 5 a 10 dias sendo a anticoagulação introduzida aliada à heparina por 4 a 5 dias e esta última descontinuada ao 6º dia em caso de atingido INR terapêutico.<sup>60,93,94</sup>

A heparina deve ser mantida por longos períodos em caso de TEP maciço ou trombose ílio-femoral. A terapia a longo prazo com anticoagulantes orais deve ser continuada por pelo menos 3 meses (dose inicial de 0.2mg/Kg por dia) mantendo o INR entre 2.0 e 3.0. A terapêutica por tempo indefinido com varfarina deve ser considerada em crianças com um segundo episódio de trombose venosa ou persistência dos factores de risco desencadeantes (linha venosa central, trombofilias entre outros).<sup>60,93,94</sup>

Não existem evidências do melhor regime de anticoagulação oral para recém-nascidos com TVP, TEP ou trombose arterial. No entanto, se a anticoagulação estiver indicada, deve ser utilizada heparina intravenosa (bólus de 75U/Kg e 28U/Kg por hora de manutenção) de modo a prolongar o aPTT para níveis de anti-factor Xa de 0.3U/ml. O papel dos agentes trombolíticos no tratamento do tromboembolismo venoso não está

bem definido. Em caso de se utilizar terapêutica trombolítica a uroquinase ou o alteplase são preferíveis à estreptoquinase, sendo a suplementação com plasminogénio potencialmente útil.<sup>60,93,94</sup>

## 11 - Profilaxia

Sendo o TEP, segundo Morrell MT *et al* 1968 a principal causa de morte prevenível nos hospitais, reduções na mortalidade por esta patologia podem ser conseguidas através da aplicação de profilaxia sistemática eficaz em doentes de risco. Pretende-se então contrariar a atitude passiva que Gallus A.S., *et al* 1998 denominou de “esperar e depois tratar”. A prevenção primária é mais eficaz e menos dispendiosa que a prevenção secundária ou terciária, sendo a profilaxia de escolha na maioria das circunstâncias clínicas. A prevenção secundária não deverá nunca substituir a prevenção primária sendo apenas reservada para aqueles doentes em que a profilaxia primária está contra-indicada ou não é exequível. Paralelamente, segundo Osler G. *et al* 1987 a profilaxia deste distúrbio proporciona uma dupla acção benéfica: é uma intervenção que diminui a mortalidade e a morbidade dos doentes diminuindo simultaneamente as despesas do sistema de saúde.<sup>17</sup>

No entanto, as estratégias preventivas existentes não são muitas vezes cumpridas porque os médicos não entendem o TEV como um problema, praticam uma profilaxia ineficaz, estão preocupados com o risco hemorrágico, têm dificuldade em estratificar o risco ou mesmo porque desconhecem as guidelines. As próprias guidelines também constituem um obstáculo à sua própria aplicação devido à sua experimentabilidade oferecendo muitas vezes dificuldades na sua utilização, incómodo e confusão. Além disso, limitações de tempo, falta de recursos humanos e logísticos, a preocupação com os custos e com a responsabilização constituem também potenciais entraves à aplicação de guidelines preventivas.<sup>17</sup>

As estratégias existentes para profilaxia do tromboembolismo venoso diferem consoante a categoria de doentes aos quais serão aplicadas. Como tal, serão seguidamente abordadas as recomendações profiláticas actuais para as diferentes categorias de doentes.

## 11.1 – Profilaxia em doentes médicos

### 11.1.1 – Factores de Risco e estratificação do risco

O TEV é uma importante causa de morbilidade e mortalidade em doentes médicos.

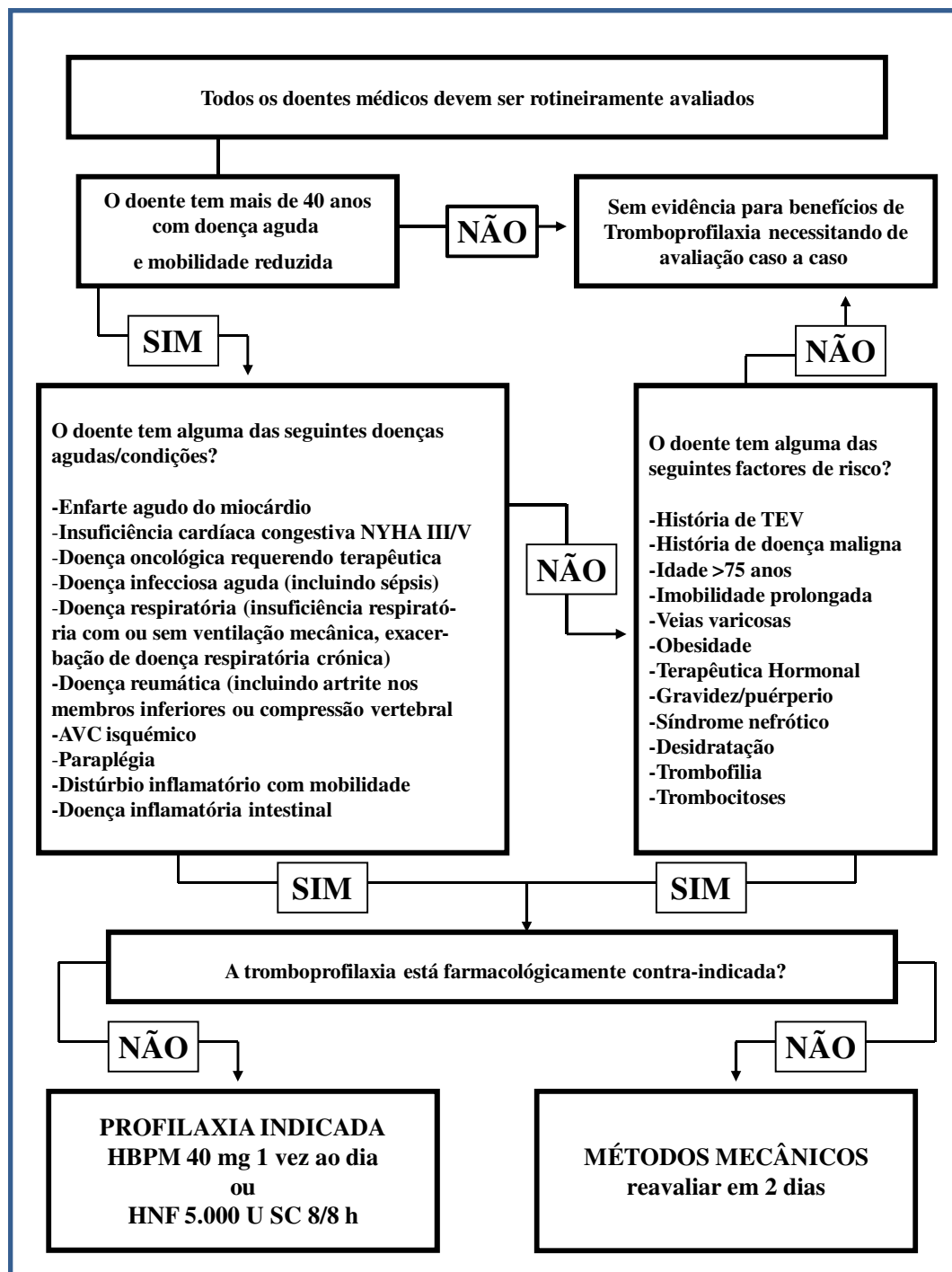


Figura 11.1 – Modelo de estratificação do risco para doentes médicos. Adaptado de: Leizorovicz, A. 2004

Este risco aumentado, deve-se à presença de um ou mais dos factores de risco explicitados em secções anteriores. É necessário uma avaliação sistemática do risco de cada doente hospitalizado por uma doença médica aguda.<sup>95</sup>

Quantificar o risco dos doentes permite seleccionar em quais deles o benefício de administrar agentes profiláticos excede os riscos. Esta estratificação do risco deve ser baseada nos factores de risco predisponentes, nas condições inerentes ou adquiridas bem como nos factores de risco transitórios associados à hospitalização (ver capítulo dos factores de risco).<sup>95</sup>

O modelo de estratificação apresentado é aplicável a doentes com mais de 40 anos de idade com uma doença aguda permitindo aumentar substancialmente a administração de profilaxia nesta categoria de doentes diminuindo simultaneamente o risco de TEV.<sup>95</sup>

### **11.1.2 – Evidências da administração de profilaxia**

Três grandes estudos debruçaram-se sobre a incidência e profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes médicos, nomeadamente, “The incidence of VTE in Medical Patients with Enoxaparin (MEDENOX), “Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Imobilised Patients (PREVENT), BIBL e “The Tromboembolism prevention in Medical Indication Study” (ARTEMIS) BIBL: cuja incidência do TEV na ausência de profilaxia foi de 14.9%, 4.96% e 10.5% respectivamente.<sup>96,97,98</sup>

No estudo MEDENOX, 866 doentes com patologia do foro médico, foram sujeitos a enoxaparina (20 ou 40 mg) ou um placebo, com posterior execução de venografias sequenciais. A dose mais baixa não mostrou diferenças significativas comparativamente com o placebo sendo que a dose mais elevada levou a uma redução do risco relativo de 63% para o TEV ( $p < 0.001$ ) e de 65% para a TVP proximal ( $p < 0.04$ ). Esta redução mostrou ser segura já que não foi acompanhada de um aumento significativo do número de complicações hemorrágicas.<sup>96,99</sup>

O estudo ARTEMIS comparou os resultados da administração de fondaparinux comparativamente com um placebo em 849 doentes agudamente doentes, tendo sido demonstrada uma incidência de TEV de 10.5 nos indivíduos não tratados. Verificou-se neste estudo uma redução de 49.5% nos doentes a quem foi administrado tratamento ( $p= 0.029$ ).<sup>96,97,98,99</sup>

O estudo PREVENT comparou a administração de Dalteparina subcutânea com um placebo em 3706 doentes com doenças médicas agudas. Neste estudo, a incidência de TVP proximal no grupo placebo foi de 5% sendo que no grupo a quem foi administrado tratamento a incidência para o TEV total obteve reduções similares para TVP sintomática ou assintomática.<sup>96,97,98,99</sup>

A segurança da HBPM em doentes médicos tornou-se evidente aquando da administração de enoxaparina subcutânea 40 mg e de HNF 5000U para prevenção em doentes com insuficiência cardíaca ou doença respiratória severa. Este estudo demonstrou não existirem diferenças na eficácia entre os dois grupos, ainda que as complicações hemorrágicas tenham sido menos evidentes em doentes que receberam enoxaparina (1.5%) que com HNF (3.6%).<sup>100</sup>

Os três estudos supracitados demonstraram resultados semelhantes, sendo a redução do tromboembolismo venoso de aproximadamente 50%. e o total do risco relativo estimado para a TVP proximal ou para o tromboembolismo venoso sintomático de 0.50 (95% CI 0.38 to 0.66).<sup>95</sup> Os três estudos supracitados confirmaram a eficácia da HBPM e do fondaparinux na redução do risco de TVP ou de TEP em doentes médicos com mínimo risco de complicações hemorrágicas.<sup>95</sup>

### 11.1.3 – Recomendações Profiláticas

As combinações dos resultados fornecidos por inúmeros estudos clínicos, permite estabelecer que estes doentes possuem um elevado risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, podendo ser substancialmente reduzidos com a administração de profilaxia eficaz. A magnitude de redução do risco com HBPM é

similar aquela observada para doentes ortopédicos de altos risco, sendo que baixas doses do fármaco não parecem ser mais eficazes que a administração de um placebo. Foram então desenvolvidas inúmeras guidelines pelo American College of Chest Physicians (ACCP), Scottish and Intercollegiate Guideline Network (SIGN) e pelo Thromboembolic Risk Factors (THRIF), todos estes recomendando a profilaxia farmacológica em doentes médicos desde que não existam contra-indicações.<sup>31,101,102</sup>

**TABELA 11.1 - RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS PARA DOENTES MÉDICOS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, patologia respiratória aguda, estase e com um ou mais factores de risco, incluindo neoplasia activa, TEV anterior, Sepsis, doença neurológica aguda ou doença inflamatória do intestino recomenda-se doses baixas de HNF ou HBPM

Em doentes com contra-indicação para anticoagulação profilática recomenda-se o uso de Meias compressão graduadas ou de Aparelhos de compressão pneumática intermitente

## 11.2 – Profilaxia em doentes cirúrgicos

### 11.2.1 – Considerações gerais da profilaxia em doentes cirúrgicos

O risco de TEV associado a cirurgias varia consoante o procedimento efectuado, oscilando entre o risco inexistente ou baixo risco até ao risco muito elevado. A profilaxia do TEV é efectiva mas é muitas vezes dispendiosa e com alguns inconvenientes e efeitos adversos. É necessário então, um meticoloso balanço entre o risco do doente, o risco do procedimento e o método profilático utilizado.<sup>31</sup>

**TABELA 11.2 – PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS E O SEU RESPECTIVO RISCO DE TVP E TEP** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

| Procedimento                 | Venografia<br>TVP (%) | TVP sintomática<br>(%) | TEP fatal (%) |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| Substituição da anca         | 60                    | 4                      | 0.4           |
| Substituição do joelho       | 65                    | 4-10                   | 0.2           |
| Factura da anca              | 60                    | 4                      | ?             |
| Politraumatismo              | 55                    | ?                      | ?             |
| Cirurgia ao cancro           | 30                    | ?                      | ?             |
| Cirurgia espinha             | 35                    | ?                      | ?             |
| Grande cirurgia ginecológica | 20                    | -                      | -             |

Seguidamente impera a necessidade de contrabalançar a eficácia dos diferentes métodos profiláticos com a sua segurança, custo e conveniência.

## 11.2.2 – Métodos de prevenção

### 11.2.2.1 – Métodos Mecânicos

#### 11.2.2.1.1 - Meias de compressão graduadas (MCG)

As meias de compressão graduadas exercem o seu efeito através de uma pressão gradual da perna seguindo uma trajectória distal para proximal. O efeito final traduz-se por um aumento da velocidade sanguínea com conseqüente promoção do retorno venoso.<sup>31</sup> Em termos práticos, uma compressão graduada de 18 mmHg na zona do tornozelo, 14 mmHg a meio da perna, 8 mmHg na zona poplítea, 10 mmHg na zona inferior da coxa e 8 mmHg na zona superior da coxa, aumentam a velocidade do fluxo sanguíneo em aproximadamente 75%.<sup>31</sup> Dois estudos de revisão efectuados por Amaragiri *et al*, 2000 e Roderick *et al*, 2005 compararam 9 estudos clínicos randomizados perfazendo um total de 1344 doentes. Estes autores concluíram que as MCG em comparação com a não realização de profilaxia reduz incidência de TVP em

53%. Já Wells et al 1994 reportou uma redução no risco de TVP em 68% com esta modalidade profilática.<sup>31, 103, 104</sup>



**Figura 11.2** – Meias de compressão graduadas  
Fonte: Kalodiki, D.A *et al* 1996

A meta-análise de Kalodiki et al 1996 utilizando nove estudos clínicos randomizados que associaram as MCG à profilaxia farmacológica, demonstrou uma redução do risco de TVP proximal de 55%. Quando o uso de MCG é combinado com aparelhos de compressão pneumática intermitente (ACPI) na prevenção do tromboembolismo venoso pós-operatório, esta associação de métodos é mais eficaz que o ACPI isolado (1% vs 9% respectivamente). Aliado à HBPM, o uso de MCG até à coxa proporciona uma redução do risco de TVP e TEP de 63%, comparativamente com as que atingem apenas o joelho. Contudo, se as MCG até à coxa forem inadequadas ou inexequíveis, devem ser substituídas por MCG até ao joelho.<sup>105</sup>

#### **17.2.2.1.2 - Aparelhos de compressão pneumática intermitente (ACPI)**

Os aparelhos de compressão pneumática intermitente utilizam botas à volta das pernas que são insufladas por uma bomba pneumática produzindo ciclos intermitentes de ar comprimido. Ocorre então insuflação e desinsuflação alternada das botas com consequente promoção do retorno venoso<sup>106</sup> O combate à estase e a estimulação da actividade fibrinolítica são os principais mecanismos de acção desta modalidade profilática, contribuindo para a prevenção do TEP.<sup>106</sup>

A meta-análise efectuada por Roderick et al 2005 postulou que o uso de ACPI reduzia o risco de TVP em 56% sem que contudo ocorram diferenças significativas nos diferentes grupos para o TEP. Quando aliado a um adjuvante <sup>104</sup>



**Figura 11.3** – Aparelhos de compressão pneumática intermitente Fonte: Roderick P. et al 2005

farmacológico, os ACPIs reduzem o risco de TEP em 57%. O National Institute for Health and Clinical Excellence estabeleceu não se verificarem diferenças significativas na eficácia dos ACPIs quando comparados com as MCGs utilizadas isoladamente na prevenção do tromboembolismo venoso. <sup>106</sup>

#### 11.2.2.1.3 - Aparelhos de impulsos nos pés (AIP)

Estes aparelhos, à semelhança dos anteriores, também promovem o retorno venoso e previnem a estase. Actuam por um sistema de bombeamento através de impulsos nas solas dos pés activados pelo peso dos membros impulsionando a bomba venosa artificialmente através da compressão do plexo venoso. Estes aparelhos são simuladores e estimuladores da deambulação normal em doentes imobilizados. <sup>6</sup>

Uma revisão sistemática efectuada por Roderick *et al* 2005 conclui que o uso de AIPs reduz o risco de TVP em 65%. Warwick *et al* 2002 concluiu que os AIPs são tão efectivos quanto as HBPM na prevenção do TEP em doentes cirúrgicos mas sem risco de complicações hemorrágicas. Quando os AIPs são utilizados em associação com as

HBPM reduzem significativamente o risco de TVP. A associação AIP e MCG também promove uma redução do risco de TVP, da ordem dos 74%, comparativamente com a utilização de MCGs isoladamente. <sup>104,106</sup>

#### 11.2.2.1.4 - Aparelhos de estimulação eléctrica (AEE)

Aparelhos de estimulação eléctrica são utilizados para activar a bomba venosa muscular esquelética, prevenir a estase e promover o retorno venoso. Estes aparelhos demonstraram uma redução de 59% do risco de TVP sem que, segundo Lindstrom et al., 1982, contribua efectivamente para a redução do TEP. Os AEE parecem menos efectivos na redução da TVP comparativamente com as MCG ou os ACPI. <sup>39,106</sup>



**Figura 11.4** – Aparelhos de impulsos nos pés. Fonte: Roderick P. et al 2005



**Figura 11.5** – Aparelhos de estimulação eléctrica. Fonte: Roderick P. et al 2005

#### 11.2.2.2 – Métodos farmacológicos

##### 17.2.2.2.1 - Heparina

Uma revisão sistemática efectuada por Collins et al 1988 conclui que a HNF reduzia o risco de TVP em 56% e o de TEP em 30%, aumentando em 46% o risco de complicações hemorrágicas. Ainda que as HNF sejam agentes profiláticos eficazes, têm sido largamente ultrapassadas pelas HBPM devido à sua facilidade de administração e à

não requisição de monitorização. O National Institute for Health and Clinical Excellence numa revisão sistemática, engobando um total de 8935 doentes, visando comparar a eficácia da HBPM com a não utilização de profilaxia, conclui que a HBPM reduzia o risco de TVP em 51% e o de TEP em 64%. No entanto, o risco de complicações hemorrágicas foi 46% mais elevado comparativamente com aqueles a quem não foi administrada profilaxia.<sup>106</sup>

#### 11.2.2.2.2 - Pentassacarídeos

Estudos randomizados que se dedicaram à avaliação da eficácia do fondaparinux comparativamente com a HBPM na prevenção da TVP, concluíram que o inibidor do factor Xa reduzia o risco em aproximadamente 48%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para o TEP ou para as complicações hemorrágicas.<sup>106</sup>

#### 11.2.2.2.3 - Anticoagulantes orais

Dois estudos efectuados por Mismetti *et al.*, 2004 e por Roderick *et al* 2005 concluíram que os anticoagulantes orais reduzem o risco de TVP em 51% e o de TEP em 82%, sendo a taxa de complicações hemorrágicas inflacionada em 58%.<sup>106</sup>

**TABELA 11.3 – DIFERENTES CATEGORIAS DE FÁRMACOS E SUA RESPECTIVA REDUÇÃO NO RISCO RELATIVO DE TVP E TEP** Fonte: Autar, R. *et al* 2007

| Profilaxia Farmacológica | TVP (RRR %) | TEP (RRR %) | Risco hemorrágico % |
|--------------------------|-------------|-------------|---------------------|
| HNF                      | 56          | 30          | 46                  |
| HBPM                     | 51          | 64          | 77                  |
| Varfarina                | 51          | 82          | 58                  |
| Aspirina                 | 31          | –           | 30                  |
| Aspirina + HNF           | 17          | –           | 47                  |
| Fondaparinux             | 48          | –           | –                   |

#### 11.2.2.2.4 - Aspirina

Graor *et al.*, 1992 considerou que a aspirina é menos efectiva que a HBPM na profilaxia do tromboembolismo venoso, sendo que a redução do risco relativa da HBPM sobre a aspirina foi de 63%. Num outro estudo em que em doentes randomizados receberam aleatoriamente aspirina ou uma HBPM o tromboembolismo venoso foi detectado em 44 e 27% respectivamente. Devido à sua eficácia inferior como tromboprolifático, o uso de aspirina isolado não está recomendado.<sup>106</sup>

#### 11.2.2.3 – Outros métodos

##### 11.2.2.3.1 - Mobilização precoce e exercícios com as pernas, elevação da perna e hidratação

Está cientificamente aceite que a mobilização precoce e os exercícios dos membros inferiores previnem a estase venosa com conseqüente redução do risco de formação de trombos. Ainda que não existam estudos clínicos randomizados que atestem o valor da mobilização e dos exercícios na redução do risco de eventos tromboembólicos, o National Institute for Health and Clinical Excellence 2007 recomenda a mobilização precoce depois de cirurgias e os exercícios dos membros inferiores em doentes imobilizados.<sup>106</sup>

Apesar da elevação da perna promover o retorno venoso através do efeito gravitacional exercido, não parecem existir, segundo Rosengarten *et al* 2001 diferenças significativas na prevenção do tromboembolismo venoso comparativamente à não elevação. É actualmente aceite que a desidratação predispõe à ocorrência de eventos tromboembólicos pelo que se recomenda que os doentes que efectuaram uma cirurgia não sejam deixados desidratados.<sup>106</sup>

### 11.2.3- Recomendações profiláticas gerais

Todos os doentes cirúrgicos devem ser avaliados quanto ao risco potencial de desenvolverem fenómenos tromboembólicos.<sup>106</sup>

| <b>TABELA 11.4 – RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS GERAIS PARA DOENTES CIRÚRGICOS</b> Fonte: Autar, R. <i>et al</i> 2007 |  |  |
|---|--|--|
| <b>Tipo de cirurgia</b>   | <b>Sem factores de risco relacionados</b>  | <b>Um ou mais factores de risco relacionados</b> |
| <b>Ortopédica electiva</b>  | Mecânica + HBPM/Fondaparinux               | Mecânica + HBPM/ Fondaparinux por 4 semanas      |
| <b>Fractura da anca</b>   | Mecânica + HBPM/Fondaparinux por 4 semanas | Mecânica + HBPM/ Fondaparinux por 4 semanas      |
| <b>Cirurgia geral</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM / Fondaparinux                   |
| <b>Ginecológica</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |
| <b>Cardíaca</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |
| <b>Torácica</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |
| <b>Urológica</b>  | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |
| <b>Neurocirúrgica</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |
| <b>Vascular</b>   | Mecânica                                   | Mecânica + HBPM                                  |

#### 11.2.3.1 – Profilaxia para cirurgias ortopédicas

Tendo em conta que as complicações hemorrágicas são eventos que preocupam substancialmente cirurgiões e anestesistas, os métodos mecânicos assumem particular importância no manuseamento de doentes sujeitos a cirurgias ortopédicas. No entanto, a falta de adesão e os seus elevados custos inerentes, fazem com este método seja pouco adequado, não existindo evidências a favor do uso para prolongamento da profilaxia. A tabela.11.5.

**TABELA 11.5 - RECOMENDAÇÕES DO AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP) PARA CIRURGIAS ORTOPÉDICAS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

| Procedimento             | HBPM                        | AIP | ACPI                        | Varfarina | Aspirina | Pentassacarídeos |
|--------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----------|----------|------------------|
| Substituição da anca     | 1A                          | NR  | NR                          | 1A        | NR       | 1A               |
| Substituição do joelho   | 1A                          | NR  | 1B                          | 1A        | NR       | 1A               |
| Artroscopia              | 2B se com factores de risco | NR  | NR                          | NR        | NR       | NR               |
| Factura da anca          | 1C+                         | 1C+ | 1C+                         | 2B        | NR       | 1A               |
| Cirurgia da coluna       | 1B se com factores de risco | NR  | 1B se com factores de risco | NR        | NR       | NR               |
| Trauma isolado do membro | NR                          | NR  | NR                          | NR        | NR       | NR               |
| Grande traumatismo       | 1A                          | NR  | 1B                          | NR        | NR       | NR               |

**Graus de evidência da ACCP**

1 – Razão risco – benefício estabelecida

2 – Razão risco – benefício incerta

A – Estudos controlados randomizados (ECR) sem importantes limitações e com resultados consistentes

B – ECRs com limitações importantes

C+ - Não existem estudos randomizados mas resultados noutros estudos permitem que possam ser extrapolados de outros estudos observacionais

C – Estudos observacionais ou extrapolados de outros estudos

A maior proximidade da cirurgia com que são administrados os fármacos profiláticos tem efeitos tromboprolifáticos mais marcantes com, no entanto, maior risco trombótico. Na Europa a HBPM é administrada antes da cirurgia (enoxaparina 40mg 1 vez ao dia iniciada 12 horas no pré-operatório). Esta metodologia, embora dotada proporcionando um importante efeito anticoagulante durante a cirurgia, tem como

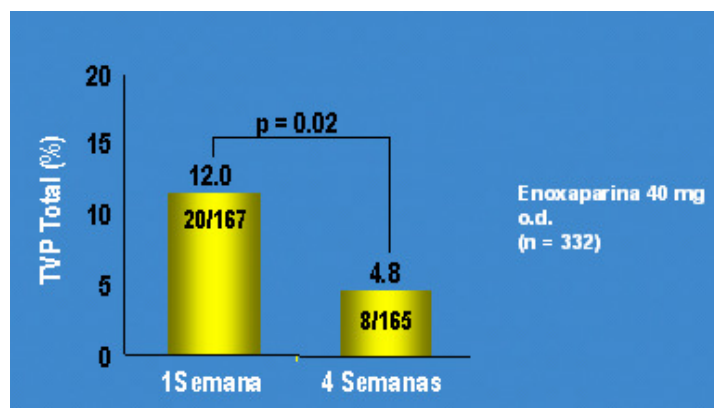
principal desvantagem o facto de aumentar simultaneamente o risco de sangramento intra-operatóriamente.<sup>31</sup>

Estudos recentes estabeleceram que a profilaxia por 7 a 10 dias reduzia a taxa de TVP detectas na venografia em 60% dos doentes, estando portanto indicada o uso de fármacos anticoagulantes durante este período. No entanto, evidências consistentes demonstraram que metade das trombozes sintomáticas depois de uma cirurgia de substituição do joelho e dois terços depois de uma substituição total da anca. Outros estudos demonstraram que o risco de trombose depois da alta hospitalar a um doente submetido a uma cirurgia da anca poderia ser substancialmente reduzido com a extensa da profilaxia por pelo menos 4 semanas. As vantagens de estender a profilaxia depois de uma cirurgia de substituição do joelho ainda não foram totalmente estabelecidas.<sup>31</sup>

#### **11.2.3.2 - Profilaxia para doentes com neoplasias submetidos a cirurgias**

A percepção do risco de trombose em doentes com neoplasia sujeitos a cirurgias há muito que foi reconhecido pelos cirurgiões. Um estudo denominado “ The ENOXAparin in câncer (ENOXACAN) examinou doentes sujeitos a cirurgias para tratamento de doenças malignas investigando a eficácia da enoxaparina 40mg uma vez ao dia no pré-operatório comparativamente com a HNF. Dos 631 doentes avaliados, 104 (16.4%) desenvolveram complicações tromboembólicas, numa frequência e 18.2% para o grupo da HNF e de 14.7% para a enoxaparina sem diferenças significativas na mortalidade aos 30 dias e aos 3 meses.<sup>31</sup>

As guidelines propostas pelo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sugerem que tanto a HBPM como a HNF são tromboprolifáticos eficazes para cirurgias a neoplasias. Os benefícios obtidos com as medidas farmacológicas podem ser aumentados com a utilização de meias de compressão graduadas.



**Figura 11.6** – Prolongamento da profilaxia em doentes com neoplasias sujeitos a cirurgias. Adaptado de: Geerts, H *et al* 2004

As guidelines propostas pelo ACCP também defendem o uso de baixas doses HNF três vezes ao dia ou HBPM em doses superiores a 3400IU uma vez ao dia. Doentes submetidos a grandes cirurgias ginecológicas ou procedimentos urológicos são identificados como sendo de alto risco e requerem baixas doses de HNF duas ou três vezes ao dia. Importa salientar que, segundo as guidelines actuais, a profilaxia deve ser prolongada por pelo menos 28 dias em doentes com neoplasias que efectuam uma cirurgia abdominal.<sup>31</sup>

### 11.2.6 – Profilaxia para outros tipos de cirurgias

Ainda que as evidências actuais da profilaxia em doentes cirúrgicos se centre fundamentalmente em cirurgias ortopédicas electivas e subseqüentemente em doentes com neoplasias, existem evidências igualmente consistentes para outros tipos de cirurgia.<sup>31</sup>

#### TABELA 11.6 – RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS DO ACCP PARA NEUROCIRURGIAS Fonte: Geerts, H *et al* 2004

ACPI devem ser utilizados com ou sem MCG em doentes que efectuam uma cirurgia intracraniana (**Grau 1A**).

Alternativas aceitáveis ás opções supracitadas consiste no uso de baixas doses de HNF(Grau 2B) ou HBPM pós-operatório(**Grau 2A**).

A Combinação de meios mecânicos com meios farmacológicos deve ser utilizada em doentes neurocirúrgicos de alto risco (**Grau 2B**).

**TABELA 11.7 – RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS DO ACCP PARA LESÃO AGUDA DA MEDULA ESPINHAL** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

A profilaxia deve ser administrada a todos os doentes com lesões agudas da medula espinhal

O uso de baixas doses de HNF, MCG ou ACPI como modalidade isolada não estão recomendados

Em doentes com lesões agudas da medula espinhal, a profilaxia com HBPM deve ser iniciada uma vez que a hemostase primária se torna evidente (**Grau 1B**). A combinação de ACPI e baixas doses de HNF (**Grau 2B**) ou HBPM (**Grau 2C**) deve ser utilizado como alternativa à HBPM.

ACPI e/ou MCG devem ser utilizados quando a profilaxia farmacológica está contraindicada (**Grau 1C+**)

Os FVCI não devem ser utilizados como profilaxia primária

Durante a fase de reabilitação, a profilaxia com HBPM deve ser continuada ou o doente deve iniciar antagonistas da vitamina K (INR 2.5; 2.0 – 3.0) (**Grau 1C**)

**TABELA 11.8 – RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS DO ACCP PARA CIRURGIAS UROLÓGICAS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

A profilaxia específica à excepção da mobilização activa e precoce não deve ser utilizada em doentes submetidos a procedimentos transuretrais ou de baixo risco.

A profilaxia de rotina com baixas doses de HNF duas ou três vezes ao dia está recomendada para doentes submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos. (**Grau 1A**). ACPI ou MCG (**Grau 1B**) ou HBPM (**Grau 1C+**) constituem alternativas aceitáveis

A profilaxia mecânica com MCG ou ACPI deve ser utilizada em doentes submetidos a cirurgias urológicas que estão com um sangramento activo ou estão sob alto risco de complicações hemorrágicas até que o risco decresça.

Para doentes com múltiplos factores de risco, está recomendada a combinação de MCG e/ou ACPI com baixas doses de HNF ou HBPM.(**Grau 1C+**)

Grandes procedimentos cirúrgicos ou procedimentos abertos  
- está recomendada a administração de baixas doses de HNF (5000 IU, 8 a 12 horas) ou HBPM (**Grau A**)  
- se os métodos farmacológicos estão contra-indicados recomenda-se a administração de métodos mecânicos (MCG e/ou ACPI) (**Grau B**)

Ressecção transuretral da próstata:  
- Nesta categoria de doentes está recomendada a administração de profilaxia antitrombótica com HNF, HBPM ou MCG e/ou ACPI

**TABELA 11.9 – RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS DO ACCP PARA CIRURGIAS GINECOLÓGICAS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

Doentes que efectuaram uma cirurgia ginecológica para uma doença benigna com uma duração inferior a 30 minutos, é apenas recomendada a mobilização activa e precoce

Doentes submetidos a pequenas cirurgias ginecológicas sem factores de risco adicionais está indicada a administração de HNF, HBPM ACPI ou MCG. (**Grau 1C**)

Em doentes submetidos a grandes cirurgias ginecológicas sem factores de risco adicionais recomenda-se o uso de baixas doses de HNF (5000 U) (**Grau 1C**) HBPM (<3400 U/dia) (**Grau 1C+**) ou ACPI iniciados imediatamente antes da cirurgia e continuados até que doente retorne à mobilização

### 11.3 – Profilaxia para doentes com neoplasias

A profilaxia apropriada em doentes hospitalizados com cancro com factores de risco adicionais para tromboembolismo venoso é uma importante oportunidade de diminuir a morbidade e mortalidade desta categoria de doentes.<sup>31</sup>

### 11.10 - RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS PARA DOENTES COM NEOPLASIAS Fonte: Geerts, H *et al* 2004

Recomenda-se a profilaxia de doentes com cancro sujeitos a procedimentos cirúrgicos consoante o seu risco corrente apropriado

Recomenda-se que doentes hospitalizados com cancro e agudamente doentes recebam profilaxia de acordo com o seu risco actual.

Para doentes com alto risco de desenvolver doença tromboembólica no pós-alta hospitalar, prolongar a tromboprofilaxia com HBPM acima de 4 semanas após a cirurgia

A prevenção do tromboembolismo venoso nestes doentes é fundamental, não só porque os doentes com neoplasias têm risco elevado de tromboembolismo venoso, mas também porque este distúrbio é bastante mais difícil de diagnosticar em doentes oncológicos, o tratamento pode ser menos eficaz e associado a maior risco de complicações hemorrágicas. Doentes com neoplasias sujeitos a cirurgias devem receber tromboprofilaxia agressiva mediante o tipo de cirurgia efectuada (ver prevenção em doentes cirúrgicos) devendo ser prolongada para além da alta hospitalar.<sup>31</sup>

Doentes com neoplasias que estão imobilizados ou internados devido a doenças médicas agudas devem receber profilaxia mediante as guidelines estabelecidas para os doentes médicos (ver recomendações para doentes médicos).<sup>31</sup>

## 11.4 – Profilaxia para mulheres grávidas

**TABELA 11.11 – PROFILAXIA EM MULHERES GRÁVIDAS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

| Grupo de Risco  | Recomendações   |
|---|---|
| Mulheres com um único episódio de TEV associado a factores de risco transitórios que não estão presentes indefinidamente                      | Vigilância clínica<br>Se o evento anterior está relacionado com a gravidez, os estrogénios ou factores de risco adicionais, está recomendada a profilaxia pré-natal   |
| Mulheres com um único episódio de TEV ou um TEV idiopático  | Está recomendada a profilaxia pré-natal com HBPM, mini doses de HNF (5000U sc q 12h), doses moderadas de HNF (nível alvo de anti-Xa de 0.1 – 0.3U/ml) ou vigilância clínica com anticoagulação após o parto     |
| Mulheres com episódios isolados de TEV e uma trombofilia hereditária ou uma forte história familiar de TEV                                    | Profilaxia pré-natal com HBPM, baixas doses de HBPM (enoxaparina 40mg) ou mini-doses de HNF (5000U sc q 12h) ou doses moderadas de HNF (nível alvo de anti-Xa de 0.1 – 0.3U/ml) com anticoagulação após o parto |
| Mulheres com deficiência de antitrombina ou estado heterozigótico ou homozigótico para G20210A e mutação no factor V Leiden e história de TEV | Baixas doses de HBPM (enoxaparina 40mg) ou mini-doses de HNF (5000U sc q 12h) ou doses moderadas de HNF (nível alvo de anti-Xa de 0.1 – 0.3U/ml)  |

## 11.5 – Profilaxia para doentes traumatizados

O uso rotineiro de profilaxia em doentes com trauma foi implementado nos cuidados assistenciais destes doentes. Todas as unidades de acolhimento de doentes doentes traumatizados devem desenvolver guidelines para a prevenção do tromboembolismo venoso sujeitas a reavaliações frequentes. Todos os doentes que sofram traumatismos devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolver complicações

trombóticas aquando da admissão hospitalar bem como quanto à método profilático ideal a administrar já a TVP e o TEP muitas vezes ocorrem com profilaxia subóptima.<sup>31</sup>

**TABELA 11.12 - RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS PARA DOENTES TRAUMATIZADOS** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

|  |
|--|
| Recomenda-se a profilaxia a doentes com trauma com pelo menos um factor de risco   |
| Na ausência de contraindicações, recomenda-se o uso de HBPM iniciada assim que se considere seguro   |
| Recomenda-se o uso de ACPI ou MCG isolados se a HBPM está contra-indicada  |
| Recomenda-se a realização de uma US em doentes que receberam profilaxia subóptima ou não a receberam.  |
| Não se recomenda o uso de filtros de VCI como profilaxia inicial nestes doentes  |
| A profilaxia dev ser continuada até depois da alta hospitalar incluindo o período de reabilitação utilizando HBPM ou varfarina (INR 2.0 – 3.0) em doentes com maior perda da mobilidade. |

### 11.5 – Profilaxia para doentes que efectuem viagens longas

Ainda que existam estudos consistentes do uso de profilaxia em viajantes, não parecem existir evidências suficientes que suportem o uso rotineiro de medidas profiláticas activas em qualquer doente que efectue uma viagem longa. Até que estejam disponíveis mais estudos, a decisão de administrar profilaxia nesta categoria de doentes deve ser baseado no risco individual de cada doente.<sup>31</sup>

**TABELA 11.13 - RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS PARA DOENTES QUE EFECTUAM VIAGENS DE LONGA DISTÂNCIA** Fonte: Geerts, H *et al* 2004

Recomendam-se as seguintes medidas para doentes que efectuam viagens de longa duração (>6 horas): evitar roupas muito justas nos membros inferiores, evitar a desidratação e a compressões dos músculos da perna

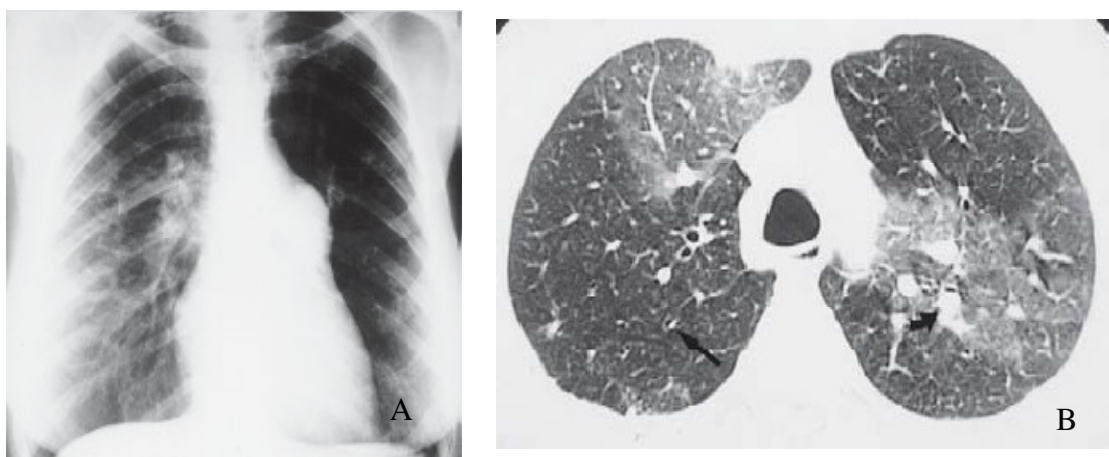
Para viagens de longa distância em doentes com factores de risco para tromboembolismo venoso, recomenda-se: MCG abaixo do joelho (15 a 30 mmHg), HBPM dose única injectada antes da partida.

Não se recomenda a utilização de aspirina para prevenção do tromboembolismo venoso.

## 12 - Complicações crônicas

### 12.1 - Hipertensão Arterial Pulmonar Tromboembólica Crônica (HAPTC)

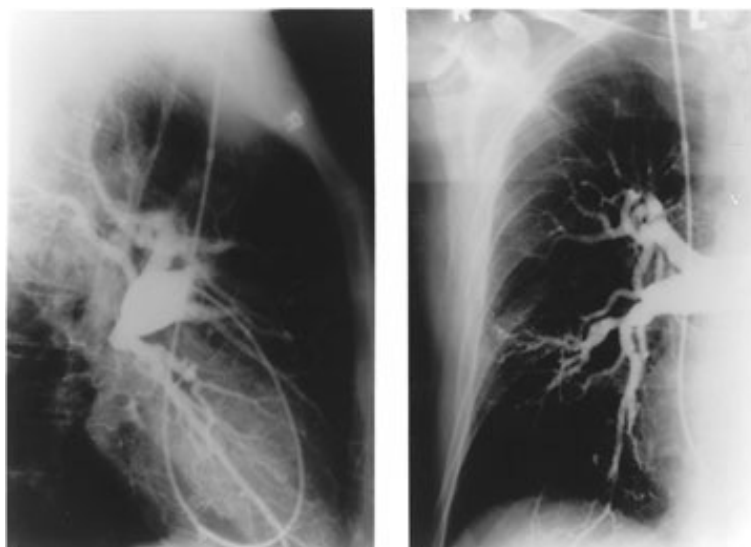
Por norma, os dados na literatura sobre seguimento de doentes com um episódio agudo de TEP, restringem-se a valores gasimétricos e de tolerância ao exercício. Há pouca caracterização da evolução anatómica e hemodinâmica de tais doentes. Assim, doentes com TEP podem apresentar um amplo espectro de evoluções: resolução anatómica e hemodinâmica completas (minoridade dos casos), resolução parcial associada a um perfil clínico normal (maioria dos casos), e progressão para hipertensão pulmonar (em alguns doentes). Porém, a real incidência da hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica não é conhecida embora se estime que seja de aproximadamente 0,1% dos doentes que sobrevivem a um episódio de TEP.<sup>107</sup>



**Figura 12.1** – Hipertensão pulmonar A) Radiografia simples do tórax em PA mostrando significativa proeminência do tronco da artéria pulmonar e das artérias pulmonares principais. Existe desproporção entre esses ramos e as artérias medulares e corticais. B) Tomografia computadorizada de alta resolução ao nível da crossa da veia ázigo mostra áreas hipoatenuantes em que as artérias apresentam calibre menor do que o brônquio (seta) e áreas de atenuação em vidro fosco, hiperperfundidas, com distribuição em retalho, onde a artéria apresenta calibre muito maior do que o brônquio (seta curva)  
Fonte: Fedullo FP 2003

Já foi demonstrado que, após um episódio agudo de TEP, a pressão da artéria pulmonar leva, aproximadamente, 38 dias para se estabilizar. Em doentes, nos quais a pressão sistólica do diagnóstico, é superior a 50 mmHg, há um risco até três vezes maior

de evolução para HAPTEC. O quadro clínico é caracterizado por um período inicial (meses a anos) assintomático, evoluindo para dispnéia progressiva, hipóxia e disfunção de ventrículo direito. A velocidade da evolução irá depender de um ou mais dos seguintes factores: recorrência do TEP, trombose *in situ*, alterações na microvasculatura pulmonar e esgotamento dos mecanismos adaptativos do ventrículo direito. Como o défice perfusional vai estar sempre presente, a cintigrafia de perfusão tem elevada sensibilidade no diagnóstico desses casos.<sup>107</sup>



**Figura 12.2** – Angiografia anteroposterior direita e esquerda e angiografia lateral pulmonar num doente com doença tromboembólica crónica. A artéria interlobular está marcadamente irregular. A vista lateral mostra um total ausência de fluxo para o lobo inferior direito. A artéria do lobo médio direito está dilatada e tortuosa. Fonte: Fedullo FP 2003

A prevenção da HAPTEC pode ser feita com o uso de trombolíticos na fase aguda do TEP, em doentes seleccionados. Após o seu desenvolvimento, a tromboendarterectomia é a única opção terapêutica potencialmente eficaz.<sup>107</sup>

## Resultados

### História clínica

#### 1 - Identificação

**Nome:** L.P.S.

**Idade:** 20 anos

**Sexo:** Feminino

**Raça:** Caucasiana

**Estado Civil:** Solteira

**Profissão:** Estudante

**Habilitações literárias:** 12º ano

**Naturalidade:** Belmonte

**Nacionalidade:** Portuguesa

**Residência:** Belmonte.

**Data de vinda ao Serviço de Urgência (SU):** 21/03/2008

**Data de internamento:** 22/03/2008 - Enfermaria Garcia de Oliveira (Medicina II) do Centro Hospitalar Cova da Beira

**Data de colheita da história:** 10/04/2008

#### 2 – Motivo de Internamento

Toracalgia

Dispneia

#### 3 – História da doença actual

Doente sexo feminino, 20 anos de idade, recorre ao SU do Centro Hospitalar Cova da Beira no dia 21 de Março de 2008 por quadro de toracalgia direita de início

súbito às 23.30 horas do dia anterior, em repouso, sem qualquer relação com a execução de esforços físicos.

Era bem localizada na face antero-lateral do hemitoráx direito, irradiando para o braço homolateral e região submandibular; contínua, e de grande intensidade, agravando-se com os movimentos inspiratórios, sobretudo com a inspiração profunda, inibindo-a de realizar esta manobra.

Refere alívio com a dorsiflexão do tronco não se agravando à palpação. Nega ter tomado qualquer tipo de fármacos para alívio da dor.

O quadro clínico agravou-se progressivamente ao longo do tempo, fazendo com que a doente recorresse ao SU visto ter-se associado dificuldade respiratória.

A dispneia iniciou-se em repouso, sem qualquer relação com esforços físicos ou manobras posturais, nomeadamente com o decúbito dorsal, inter-relacionando-se de uma forma constante com a dor pleurítica.

Trata-se de uma doente com um emagrecimento acentuado de aproximadamente 16Kg nos últimos 6 meses que atribui à sua depressão e ansiedade diagnosticadas desde 2004, visto que em períodos de maior ansiedade sofre de acentuada perda de apetite com conseqüente perda de peso.

De salientar os hábitos tabágicos de 40 unidades maços/ano e o uso de contraceptivos orais.

Nega febre, tosse, expectoração, hemoptises, suores nocturnos, rouquidão, pieira ou início de reactividade anormal das vias respiratórias.

Nega traumatismo da zona torácica direita ou realização de esforços ou exercício físico nos últimos dias.

Nega astenia ou adinamia.

Nega azia, pirose ou dor abdominal.

Nega ortopneia, dispneia paroxística nocturna, dor retroesternal, palpitações, cansaço para pequenos esforços ou diminuição da tolerância ao esforço, edemas maleolares e claudicação intermitente.

Nega sinais inflamatórios dos membros inferiores, nomeadamente dor ou edema unilateral do membro inferior.

Nega lipotímia e síncope.

Nega ainda outras queixas álgicas para além da dor pleurítica, nomeadamente artralguas ou mialgias, bem como outros sintomas acompanhantes à excepção da dispneia.

Nega a existência destes sintomas em outros membros da família, bem como a existência de sintomas semelhantes no passado quer na doente quer em seus familiares, ou sintomas semelhantes que tenham cursado com a morte de um familiar. Nega contacto com indivíduos com doenças infecciosas conhecidas nos últimos tempos.

Nega diabetes mellitus, hipertensão, dislipidémias ou obesidade.

No SU efectuou diversos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente exames laboratoriais, exames radiológicos e electrocardiograma, ficando internada na Enfermaria Garcia de Oliveira do CHCB para subsequente avaliação diagnóstica e terapêutica.

## **4 – Antecedentes Pessoais**

### **4.1 – Saúde e força geral**

A doente sente-se actualmente bem fisicamente, com um bom estado geral tendo no entanto uma enorme ansiedade.

### **4.2 – Doenças da infância**

A doente refere ter tido em criança amigdalites de repetição e varicela.

Nega antecedentes pessoais em criança de sarampo, papeira, tosse convulsa, rubéola, escarlatina, febre reumática aguda, difteria ou poliomielite.

### **4.3– Doenças de adulto**

Em 2002, devido a acne intenso na face, recorre a uma consulta de Medicina Geral e Familiar sendo então medicada com contraceptivos orais (associação de Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os* ) medicação que efectuou por um período de 4 anos.

Posteriormente, em 2006, numa ecografia de rotina foi-lhe diagnosticado ovários poliquísticos o que fez com que o contraceptivo que se encontrava a tomar fosse alterado para associação de acetato de Cloromadinona 2mg e 0.03mg de Etinilestradiol

*per os*. Desde à 5 meses atrás retomou a associação de Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os*.

A doente refere desde 2004 quadro perda de prazer ou interesse pelas actividades quotidianas, falta de reactividade a estímulos habitualmente agradáveis, acentuada agitação motora, anorexia e perda de peso significativa. A doente na altura queixava-se de despertar muito cedo pela manhã, sendo que nesta altura do dia os seus sintomas se encontravam substancialmente mais graves. Refere também uma baixa auto-estima, dificuldade acentuada em permanecer concentrada, ausência de motivação, baixa tolerância à frustração e tendência ao choro (labilidade emocional) provavelmente relacionados com a existência de um ambiente familiar problemático e com dificuldade de relacionamento interpessoal com os seus pais.

Nega na altura ideias suicidas, alucinações e delírios, preocupações somáticas, desorientação, pensamento abstracto ou pobreza do conteúdo do pensamento. Nega também a presença de delírios de culpa, pobreza ou perseguição merecida bem como a existência de episódios compatíveis com fases maníacas ou hipomaníacas.

Foi-lhe então diagnosticado em 2004 uma depressão major e um transtorno da ansiedade, sendo medicada com Fluoxetina 20mg *per os* e Loflazepato de etilo 2mg *per os*, tratamento este que nunca chegou a efectuar correctamente e na totalidade, tendo já abandonado a sua execução por pelo menos 5 vezes.

Em Setembro de 2006 a doente recorre ao SU do Centro Hospitalar Cova da Beira por um quadro de cefaleias arrastadas, acompanhadas de mialgias e poliartralgias generalizadas sem sinais inflamatórios visíveis que cederam com a administração de um antiinflamatório não esteroide. A doente referia na altura a existência de febre e tosse sem expectoração. Negava dispneia ou toracalgia.

Foi-lhe diagnosticada uma pneumonia adquirida na comunidade (PAC), provavelmente atípica, que motivou o internamento na entidade hospitalar supracitada. com boa evolução após instituição de antibioterapia empírica com levofloxacina.

Em Agosto de 2007 a doente recorre ao SU do Hospital Sousa Martins na Guarda por um quadro de ardor miccional, urgência miccional, disúria, polaquiúria e prurido. Nega na altura alterações na coloração ou quantidade da urina, poliúria, oligoanúria, hematúria macroscópica, pneumatúria, enurese nocturna, perda de força do jacto, calculose renal, edemas generalizados, dor lombar ou no flanco e suprapúbica. Nega também na altura ausência de corrimento vaginal e/ou lesões genitais visíveis.

Foi observada por um ginecologista do SU a que recorreu tendo-lhe sido diagnosticado um herpes genital tendo sido medicada com aciclovir, em ambulatório, com boa evolução segundo referiu a doente.

Refere também antecedentes pessoais de gastrite que atribui à sua elevada ansiedade e ao quadro depressivo.

A doente nega a existência de um período de imobilização por mais de três dias recente. Nega a realização de uma grande cirurgia ou traumatismo prévio nas últimas 4 semanas, uma grande viagem de carro ou de avião nas últimas 4 semanas, insuficiência venosa dos membros inferiores, gravidez ou pós-parto, uso de terapia hormonal de substituição ou a presença de um cancro diagnosticado activo.

Nega qualquer doença médica aguda recentemente diagnosticada ou outras doenças médicas crónicas como patologia cardíaca, autoimune, nefropatias, gastrointestinal, traumatismos múltiplos ou lesão recente do SNC ou medula espinhal.

Nega antecedentes de patologia reumática, tuberculose, diabetes, doença cardíaca, doença renal, hipertensão, hepatite, doenças tropicais ou parasitárias ou outras infecções.

#### **4.4 – Imunizações**

A doente refere que as suas vacinas se encontram actualizadas, não tendo sido visualizado o boletim de vacinas porque esta não o trazia consigo. Nega quaisquer reacções adversas aquando da administração de imunizações.

#### **4.5 – Cirurgias**

Nega a realização de qualquer intervenção cirúrgica

#### **4.6 – Acidentes e lesões graves**

Nega a ocorrência de qualquer acidente ou lesão grave anterior.

#### **4.7 – Terapêutica actual**

Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os*

Fluoxetina 20mg *per os*

Loflazepato de etilo 2mg *per os*

#### 4.8 – Terapêuticas já realizadas

Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os*

Cloromadinona 2mg e 0.03mg de Etinilestradiol *per os*

Fluoxetina 20mg *per os*

Loflazepato de etilo 2mg *per os*

Aciclovir *per os*

Levofloxacina *per os*

#### 4.9 – Alergias

A doente refere ser alérgica à penicilina.

Nega outro tipo de alergias.

#### 4.10 – Transfusões

Nega a execução de qualquer transfusão.

#### 4.11 – Estado emocional

A doente refere continuar com uma ansiedade acentuada com melhoria ligeira dos sintomas depressivos desde que, há dois meses atrás, decidiu cumprir correctamente o tratamento antidepressivo prescrito por um médico especialista em psiquiatria do Hospital Sousa Martins na Guarda, atribuindo a sua acentuada ansiedade ao ambiente familiar que vive em sua casa, com fracas relações interpessoais entre estas e os pais, com quem co-habita, como referido no ponto 4.3.

### 5 – Antecedentes familiares

**Mãe** – 56 anos de idade; febre tifóide; história de 2 abortos à aproximadamente 20 anos atrás após diversas tentativas infrutíferas de gravidez; insuficiência venosa dos membros inferiores; hipercolesterolemia; , carcinoma nasofaríngeo com realização de radioterapia

**Pai** – 59 anos de idade; gastrite, úlcera péptica, epilepsia não medicada, diminuição da acuidade auditiva e visual e enxaquecas.

**Irmãos – 0**

**Avô materna** – sofre de bronquite crónica

**Avô materno** – faleceu de neoplasia no estômago aproximadamente aos 70 anos de idade.

**Avó paterna** - faleceu de patologia pulmonar que a doente não soube especificar aproximadamente aos 80 anos de idade

**Avô paterno** – faleceu de causa que a doente não soube especificar aproximadamente aos 70 anos de idade.

Nega antecedentes familiares de diabetes, tuberculose, outros tumores, AVC, hipertensão, obesidade, trombofilias diagnosticadas, doença renal, surdez, glaucoma, gota, doença da tiróide, asma ou outras doenças alérgicas, formas de artrite, doenças do sangue, doenças sexualmente transmitidas ou qualquer outra doença de carácter familiar.

Nega antecedentes familiares de doença ou morte na família com a mesma sintomatologia.

## **6 – Revisão dos sistemas**

### **6.1 – Geral**

A doente apresentava-se no SU queixosa com aparente mal estar geral. Refere uma perda de peso de aproximadamente 16Kg nos últimos 6 meses. Actualmente bem disposta e com aparente bom estado geral. Nega actualmente astenia, fadiga, alterações do sono, febre, arrepios ou suores nocturnos.

## 6.2 – Nutrição

A doente refere perda de apetite nos últimos 6 meses, tentando manter no entanto uma alimentação variada e sem restrições. Nega o consumo de suplementos vitamínicos, chá ou bebidas alcoólicas referindo apenas o consumo esporádico de café.

## 6.3 – Pele

A doente nega alterações na coloração da pele, prurido, urticária, nevus, infecções, tumores, dermatoses, lesões ou erupções cutâneas, petéquias, equimoses, exantemas, alterações na pigmentação ou textura, sudação excessiva, alterações do sistema piloso ou alterações nas unhas.

## 6.4 – Olhos

A doente refere ter astigmatismo necessitando do uso de óculos para algumas actividades cujas dioptrias não soube especificar. Nega fotofobia, diplopia, amaurose, visão turva, prurido ocular, secreções mucosas ou mucopurulentas, dor, inflamação, epífora, edema palpebral, escotomas, glaucoma, história de trauma ou doença ocular familiar.

## 6.5 – Ouvidos

A doente nega hipoacusia, surdez, otalgias, otorreia, otorragias, zumbidos, vertigem ou mastoidite.

## 6.6 – Nariz

Nega hipósmia, epistáxis, prurido nasal, sinusite, obstrução nasal, rinorreia, coriza, epistaxis ou dor.

## 6.7 – Boca

A doente diz possuir a dentição completa e que nenhum dente se encontra cariado. Nega a existência de aftas, disfagia, gengivorragias, secura da boca e da língua, odontalgias, estomatites, glossites, abscessos, extracções recentes dos dentes, halitose ou alterações gustativas.

### **6.8 – Garganta**

Refere amigdalites de repetição na infância. Nega actualmente sintomas de amigdalite, faringite, laringite, disfagia, disfonia, rouquidão ou outras alterações na voz.

### **6.9 - Pescoço**

Nega dor, rigidez, massas, adenopatias, bócio, lesões supurativas, edema e limitação dos movimentos.

### **6.10 – Mamas**

Refere efectuar com alguma frequência o auto-exame mamário.

Nega dor, alterações na simetria, pele, mamilos, corrimento, galactorreia e massas nas mamas.

### **6.11 – Aparelho Cardiovascular**

A doente refere palpitações ocasionais que associa a períodos de maior ansiedade.

Nega dor retroesternal, dor anginosa, dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna, cianose, edemas maleolares, palpitações, varizes, tromboflebitas, claudicação intermitente ou outros sinais/sintomas de insuficiência arterial, lipotímia, hipertensão ou diminuição da tolerância ao esforço. A doente nega também febre reumática, valvulopatias conhecidas e próteses valvulares.

Nega dislipidémias, obesidade e hipertensão arterial

### **6.12 – Aparelho respiratório**

Tem antecedentes pessoais de uma pneumonia direita adquirida na comunidade, há 2 anos atrás, levando ao internamento da doente com boa evolução.

A doente apresentava no momento da vinda ao SU, toracalgia direita agravada com os movimentos inspiratórios e dispneia em repouso.

Nega actualmente febre, dispneia, toracalgia, tosse, alterações da tosse, quantidade ou características da expectoração, hemoptises, infecções respiratórias de repetição, cianose, rouquidão ou suores nocturnos.

Nega reactividade anormal das vias aéreas superiores ou pieira.

### 6.13 – Aparelho Digestivo

A doente refere ter uma gastrite associada à sua ansiedade.

Nega disfagia, náuseas, vômitos, regurgitação dispepsia, hematemeses, melenas, hematoquésias, hérnias, icterícia e hemorróidas. Nega também intolerância às gorduras ou a outros alimentos, azia, enfartamento, pirose, dores abdominais e cólicas, alterações na frequência das dejectões, na sua consistência, aspecto ou conteúdo.

Nega meteorismo, flatulência, tenesmo, diarreia, obstipação, história de úlcera, cálculos biliares, rectorragias, uso de anti-ácidos ou laxantes bem como a presença de pólipos e tumores.

### 6.14 – Aparelho urinário

A doente relata um episódio de ardor miccional, urgência miccional, disúria, polaquiúria e prurido genital tendo-lhe sido diagnosticado um herpes genital com boa evolução após tratamento com aciclovir.

Nega alterações da cor da urina, poliúria, nictúria, oligúria, hematúria, piúria, retenção urinária, incontinência, e cálculos urinários. Nega também alterações na quantidade, cheio e reacção da urina, alterações da força do jacto, edemas generalizados, dor no flanco ou dor supra-púbica.

### 6.15 – Aparelho genital feminino

Em 2006, numa ecografia de rotina foi-lhe diagnosticado ovários poliquísticos tendo sido medicada com a associação de acetato de Cloromadinona 2mg e 0.03mg de Etinilestradiol *per os*.

Em 2007 foi-lhe diagnosticado um herpes genital tendo sido medicada com aciclovir com boa evolução.

Menarca aos 11 anos, ciclos irregulares, menorragias com duração de aproximadamente 4 dias, acompanhada de dismenorreia aliviada com o uso de contraceptivos orais. Data da última menstruação 28/03/2008.

Nega actualmente metrorragias, amenorreia, hemorragia pós-coito, leucorreia, tumores diagnosticados ou intervenções cirúrgicas precedentes.

Nega diminuição da libido, dispareunia, lesões genitais ou doenças sexualmente transmissíveis; à excepção do herpes supracitado.

História Obstétrica: G0P0

Métodos de contracepção: Entre 2002 e 2004 estava medicada com contraceptivos orais (associação de Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os*) sendo que entre 2004 e 2007 o contraceptivo oral foi alterado para associação acetato de Cloromadinona 2mg e 0.03mg de Etinilestradiol *per os*. Desde há 5 meses atrás retomou a associação de Ciproterona 2mg com Etinilestradiol 0.035mg *per os* como referido anteriormente no ponto 4.3, 4.7 e 4.8.

### 6.16 – Glândulas endócrinas

A doente refere nunca lhe ter sido diagnosticado nenhuma disfunção tiroideia. Refere um padrão de crescimento e conformação corporal regular e proporcional. Nega alterações das dimensões da cabeça, mãos e pés, alterações da distribuição pilosa, nomeadamente hirsutismo ou rarefação pilosa, e da pigmentação cutânea. Nega também bócio, exoftalmia, secura da pele e do cabelo, astenia/hiperactividade, polifagia/anorexia, tremor e intolerância ao calor ou ao frio. Nega também polifagia, polidipsia, poliúria e alterações na pilosidade e nos caracteres sexuais secundários, estrias na pele e terapêutica hormonal de substituição.

### 6.17 – Ossos e articulações

Nega dores articulares, desvios na coluna como cifose, escoliose, cifo escoliose e lordose, restrição dos movimentos articulares, rigidez das articulações, fracturas, os sinais inflamatórios em alguma articulação.

### 6.18 – Sistema nervoso e muscular

A doente refere cefaleias frequentes na região occipital que ela própria correlaciona com estados de ansiedade mais intensos e para as quais não efectua qualquer medicação.

Nega lipotímia, síncope, convulsões, vertigens, tonturas, perturbações motoras como paralisias, parésias e tremores. Nega também atrofias musculares, perturbações na sensibilidade, perturbação na coordenação ou do equilíbrio, nevralgias, mialgias ou alterações das funções superiores como memória, concentração e linguagem.

### 6.19 – Sangue e sistema imunológico

A doente pertence ao grupo sanguíneo A Rh+.

Nega anemia diagnosticada e realização de transfusões sanguíneas. A doente nega também palidez, astenia, tromboses, tromboflebites, anomalias conhecidas das células sanguíneas, tendência para hemorragias, equimoses e esplenomegália.

Nega antecedentes familiares conhecidos de trombofilias. Nega aumento do volume, dor, supuração e fístulas dos gânglios linfáticos.

## 6.20 – Psiquiátrico

Foi-lhe diagnosticado em 2004 uma depressão major e um transtorno da ansiedade tendo sido medicada com fluoxetina 20mg *per os*, e Loflazepato de etilo 2mg *per os* cujo tratamento nunca completou correctamente e na totalidade. Até há data actual a doente já havia efectuado 5 tentativas seguimento correcto do tratamento antidepressivo prescrito, sendo que actualmente segue o tratamento correctamente há 2 meses.

A doente refere continuar com uma ansiedade acentuada com melhoria ligeira dos sintomas depressivos desde que decidiu cumprir correctamente o tratamento antidepressivo prescrito por um médico especialista em psiquiatria do Hospital Sousa Martins na Guarda. A doente atribui a sua acentuada ansiedade ao ambiente familiar que vive em sua casa, com fracas relações interpessoais entre a doente e os seus pais com quem co-habita, como já foi referido anteriormente.

Nega ideação suicida passada ou actual.

## 7 – História social e comportamental

### 7.1 – História pessoal

Nasceu na Covilhã e desde sempre viveu em Belmonte onde completou o 12º ano de escolaridade. Em 2006 ingressou no curso de enfermagem na Escola Superior de Enfermagem da Guarda onde passou a residir. Em 2008 tornou a viver na Guarda tendo desistido na licenciatura que frequentava, pretendendo agora efectuar novamente as provas de acesso ao ensino superior na tentativa de ingressar no curso de medicina.

A doente é proveniente de uma família de médio estrato sócio-económico com uma educação bastante rígida e conservadora, dada a idade avançada dos seus pais.

Actualmente a doente refere sentir-se bem consigo própria sendo o seu principal passatempo e fonte de lazer a amizade e apoio dos amigos.

As relações com os seus pais com quem co-habita parecem consistir na sua principal fonte de stress referindo que em sua casa não existe um bom ambiente familiar.

## 7.2 – Ocupação

A doente completou o 12º ano e ingressou numa licenciatura em enfermagem, licenciatura esta que viria posteriormente a desistir.

Refere que desde muito jovem sempre trabalhou nas férias e inclusivamente em períodos de aulas enquanto frequentava a universidade. De entre as principais ocupações da doente destacam-se: barmade em bares nocturnos, empregada de balcão em pastelarias e restaurantes, auxiliar em centros de estética, cabeleireiros e piscinas.

## 7.3 – Hábitos e costumes

Alimentação: refere efectuar uma alimentação variada, sem abusos ou restrições.

Alcoólicos: hábitos alcoólicos moderados (0.5 gr/dia)

Tabágicos: até há data de entrada no SU a doente era fumadora de 40 U.M.A. Desde a entrada no SU refere que reduziu o número de cigarros para 5 a 10 por dia.

Café/chá: consumo moderado

Exercício físico: refere a execução de exercício físico regular

Consumo de drogas: a doente nega o consumo de qualquer substância ilícita.

## 7.4 – História sexual

A actividade sexual da doente iniciou-se há 2 anos atrás.

Nega preocupações com os sentimentos e com o desempenho sexual ou com a capacidade em atingir o orgasmo. Refere ter tido 3 parceiros sexuais até há data e uso de preservativo de forma irregular.

## 7.5 – Condições da habitação

Habita numa vivenda com 5 assoalhadas, com água canalizada, luz eléctrica e saneamento básico.

## 7.6 – Ambiente

Nega quaisquer viagens ou exposição a doenças contagiosas bem como a residência em países tropicais ou outras formas de infecção. Nega que a água e o leite que consome possam ser uma possível fonte de infecção.

## 7.7 – Preferências religiosas

Segundo a doente a sua religião não a impede de efectuar qualquer tipo de actos médicos.

## 8 – Exame Objectivo

(efectuado no dia da colheita da história)

### 8.1 – Estado Geral

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, aparentemente com bom estado de nutrição. Consciente, vigil, colaborante, orientada auto e alopsiquicamente no espaço e no tempo. Apresenta boa memória de fixação e evocação.

Idade aparente coincidente à idade real. Não apresenta posição preferencial durante a realização do exame, deambulando sem dificuldade. Fácies incharacterístico e mímica conservada. Pele e mucosas coradas e hidratadas. Distribuição pilosa de acordo com o sexo, raça e idade; elasticidade cutânea mantida.

Ausência de lesões cutâneas generalizadas, nomeadamente aranhas vasculares, lesões de coceira ou tumefacções. Ausência de alterações da coloração da pele tais como palidez, cianose ou icterícia. Sem edemas ou adenopatias generalizadas.

Altura: 158cm

Peso: 48Kg – emagrecimento de 25% do peso inicial em aproximadamente 6 meses

Índice de Massa Corporal: 19,227

Não foram efectuadas medições das pregas cutâneas nem dos perímetros musculares por falta dos meios técnicos necessários.

Temperatura auricular: 37,2°C; (à entrada no SU)

Frequência Cardíaca: 120 bpm; (à entrada no SU)

Pulso radial rítmico, regular, amplo e simétrico; (à entrada no SU)

TA: 105/63 mmHg medida no braço direito (à entrada no SU)

Saturação periférica de Oxigénio: não avaliada por falta dos meios técnicos necessários no local da colheita da história (SaO<sub>2</sub>=90% à entrada no S.U.)

Frequência Respiratória: 24 cpm (à entrada no SU)

## 8.2 – Cabeça e pescoço

Dimensões e conformação normal. Fácies expressiva e incharacterística; mímica facial conservada e concordante com o discurso verbal. Implantação pilosa de acordo com o sexo, raça e idade.

Seios perinasais não dolorosos.

Glândulas parótida e submaxilar não palpáveis.

Face sem tumefacções, cicatrizes ou telangiectasias

### 8.2.1 - Olhos

Cílios e supracílios sem alterações; pálpebras simétricas, sem alterações da motilidade, coloração ou vascularização.

Escleróticas anictéricas; conjuntivas coradas e hidratadas; sem lacrimejo; córnea sem opacidades.

Pupilas isocóricas e reactivas à luz - *vide* exame neurológico. Não se realizou fundoscopia por indisponibilidade dos meios técnicos necessários à sua realização.

### 8.2.2 Ouvidos

Pavilhões auriculares sem alterações na implantação. Orifício do canal auditivo externo sem alterações da configuração. Sem otorreia, otorragia e otalgia. Região mastoideia indolor à palpação. Não foi realizada otoscopia por indisponibilidade dos meios técnicos necessários à sua realização.

### 8.2.3 Nariz

Pirâmide nasal com implantação mediana no maciço facial, sem alterações e aparentemente sem desvio do septo. Fossas nasais permeáveis, sem rinorreia anterior ou posterior; sem epistáxis.

### 8.2.4 Boca

Lábios sem alterações da forma, assimetrias, coloração, nem lesões, nomeadamente herpéticas, queilose ou queilite, estomatite angular, cicatrizes ou fissuras. Sem alterações nas comissuras labiais.

Mucosa oral corada e hidratada, sem aspecto inflamado, com algumas petéquias na mucosa bucal junto à linha de separação muco-cutânea dos lábios; sem placas de leucoplasia, nódulos, aftas.

Dentição aparentemente em bom estado, sem cáries visíveis. Orofaringe: sem assimetrias, sinais inflamatórios (eritema, edema, exsudado mucopurulento), hemorragias, massas ou úlceras. Sem aumento das amígdalas.

### 8.2.5 Cadeias Ganglionares

Sem adenomegalias occipitais, retroauriculares, préauriculares, submaxilares e submentonianas.

## 8.3 – Pescoço

Simétrico. Sem alterações da forma, dimensões, mobilidade e tónus muscular. Coloração da pele sem alterações. Mobilidade conservada.

Não se observa engurgitamento jugular a 45°.

Sem pontos dolorosos à palpação. Sem massas nem tumefacções palpáveis. Tiróide não palpável. Traqueia centrada e móvel.

Pulsos carotídeos simétricos; sem sopros. Não se palpam frémitos carotídeos nem massas anormais.

Cadeias ganglionares cervicais superficiais e profundas e supraclaviculares sem adenomegalias.

## 8.4 – Toráx

### 8.4.1 Inspeção

Tórax de conformação normal; simétrico. Pele sem alterações da cor, sinais inflamatórios, icterícia e cianose. Não se observam cicatrizes, tumefacções nem trajectos fistulosos. A rede venosa superficial não é visível. Não se observam aranhas vasculares.

Movimentos toraco-abdominais síncronos e simétricos. Respiração taquipneica, com uma frequência de 22 ciclos/min., sem tiragem. Não se ouvem ruídos anormais durante a respiração.

Movimentos das margens costais simétricos e com direcção adequada com a respiração profunda.

Choque da ponta não visível. Não se observam quaisquer movimentos do precórdio síncronos com o batimento cardíaco.

### 8.4.2 Palpação

As partes moles da parede torácica, cartilagens costais, costelas e esterno não são dolorosos à palpação. Não se palpam massas nem crepitações nestas estruturas.

Movimentos do tórax simétricos, inspeccionados pelo método do afastamento dos polegares a partir da linha mediana, em inspiração profunda. As vibrações vocais estão mantidas e simétricas até ao nível do 9º espaço intercostal, na parede anterior do tórax. Não se palpam atritos pleurais.

No precórdio, o choque de ponta é palpável no 5º espaço intercostal esquerdo, cerca de 1 cm à esquerda da linha medioclavicular, com área aumentada, ritmo aparentemente regular e impulso forte. Não se palpam pulsações acessórias, frémitos nem atritos pericárdicos.

### 8.4.3 Percussão

Percussão tórácica emite um som claro pulmonar, simétrico, que termina ao nível do 9º espaço intercostal, na parede posterior do tórax.

A tentativa de delimitar a área cardíaca revelou-se infrutífera.

#### 8.4.4 Auscultação

##### Auscultação pulmonar:

À entrada no SU a doente apresentava uma ligeira diminuição do murmúrio vesicular na base direita sendo que nos restantes campos pulmonares o murmúrio vesicular estava mantido bilateralmente sem ruídos adventícios. Actualmente, no presente exame objectivo apresenta murmúrio vesicular mantido e simétrico bilateralmente sem ruídos adventícios.

##### Auscultação cardíaca:

Foco Mitral: S1 e S2 audíveis, rítmicos. S1 ausculta-se com maior intensidade que S2. Não se auscultam desdobramentos, extra-sons ou atritos.

Foco Tricúspide: S1 e S2 audíveis, rítmicos. S1 ausculta-se com maior intensidade que S2. Não se auscultam desdobramentos, extra-sons ou atritos.

Foco Aórtica: S1 e S2 audíveis, rítmicos. S2 ausculta-se com maior intensidade que S1. Não se auscultam desdobramentos, extra-sons ou atritos.

Foco Pulmonar: S1 e S2 audíveis, rítmicos. S2 ausculta-se com maior intensidade que S1. Não se auscultam desdobramentos, extra-sons ou atritos.

#### 8.5 – Abdómen

##### 8.5.1 Inspeção

Abdómen com configuração plana, simétrico, pele de cor normal, sem sinais inflamatórios. Móvel com movimentos respiratórios e sem peristaltismo intestinal visível. Sem massas visíveis. Ausência de irregularidades nos contornos. Não se observam trajectos fistulosos.

Cicatriz umbilical centrada; sem sinais inflamatórios nem herniação umbilical. Ausência de outras cicatrizes resultantes de intervenções cirúrgicas.

Não se observa circulação colateral. Ausência de aranhas vasculares e caput medusae. Distribuição pilosa normal. Ausência de estrias cutâneas.

##### 8.5.2 Auscultação

Ruídos hidroaéreos mantidos em todos os quadrantes abdominais. Sem sopros vasculares na área aórtica, renal, ilíaca e femural.

### 8.5.3 Percussão

Abdómen timpanizado, com área hepática ao nível da linha médio-clavicular, no rebordo costal direito, sem outras áreas de macicez acessórias. Ausência de sinal de onda líquida. A percussão da região renal não provoca dor.

Através do método indirecto e realizando uma percussão delimitadora, a zona de macicez hepática inicia-se na linha medioclavicular direita, ao nível do 5º espaço intercostal direito. Não se identifica área de macicez esplénica. Observa-se área de timpanismo gástrica no 6º espaço intercostal esquerdo, na linha médio-clavicular. A restante porção do tórax emite um som claro pulmonar, simétrico, que termina ao nível do 9º espaço intercostal, na parede posterior do tórax.

Murphy renal bilateral negativo.

### 8.5.4 Palpação

Não há contracção involuntária dos músculos da parede abdominal anterior, nem defesa. À palpação superficial, não há dor à compressão nem à descompressão. Ausência de crepitação subcutânea e de transmissão de pulsações aórticas. Não se palpam massas.

Palpação profunda não revelou áreas dolorosas ou massas.

A palpação bimanual do hipocôndrio direito durante a inspiração profunda, não despertou dor, nem permitiu detectar o bordo inferior do fígado. Não há refluxo hepatojugular. Murphy vesicular negativo.

A palpação, durante a inspiração profunda de ambas as fossas ilíacas, não revelou massas, nem provocou dor. Blumberg negativo.

A palpação bimanual do hipocôndrio esquerdo não despertou dor nem se palpou uma massa com chanfradura sugerindo baço.

A palpação dos flancos pelo método bimanual não despertou dor, nem se palpam massas.

Não se palpam frémitos em todo o abdómen.

## 8.6 – Aparelho genito-urinário e ano-rectal

Não foi efectuado o toque rectal nem o exame ginecológico por falta de condições de privacidade e de meios técnicos disponíveis.

## **8.7 – Membros**

### **8.7.1 – Membros superiores**

Sem atrofia muscular. Sem alteração da coloração da pele. Não se observam tumefacções, úlceras, rede venosa superficial nem pulsações anormais. Não se detectam edemas, cianose, sinais inflamatórios nem diferença de temperatura entre os membros. Articulações com mobilidade mantida e sem deformações visíveis. Sem hipocratismo digital nem alterações das unhas. Mobilidade e tónus muscular mantidos e simétricos. Não se palpa pontos dolorosos, massas anormais ou adenomegalias.

Pulsos radiais palpáveis nos pontos de eleição, rítmicos, amplos, regulares e simétricos.

### **8.7.2 – Membros inferiores**

Membros inferiores sem atrofia muscular, alterações da pigmentação, sinais de insuficiência venosa ou edema dos membros inferiores. Não se observam úlceras, tumefacções, cianose e sinais inflamatórios. Articulações com mobilidade activa e passiva conservada, sem deformações visíveis. Mobilidade e tónus muscular mantidos e simétricos. Não se palpa pontos dolorosos, massas anormais nem adenomegalias.

Sinal de Homans negativo.

Laséque e Braggard negativos.

Pulsos femurais, popliteus e pediosos palpáveis nos pontos de eleição, rítmicos, amplos, regulares e simétricos.

## **8.8 – Coluna vertebral**

Coluna vertebral centrada, sem sinais de lordose ou cifose, sem limitações da mobilidade, indolor. Ombros e cristas ilíacas nivelados.

Sinal de Shobber negativo

## **8.9 – Exame neurológico sumário**

### **8.9.1 – Estado Mental**

Doente vigil, colaborante, lúcida, orientada no espaço, tempo, alô e auto-psiquiatricamente, sem alterações da linguagem ou discurso. Sem alterações do estado de consciência.

Os níveis de atenção, concentração e inteligência enquadram-se nos parâmetros normais. As emoções eram expressas de modo adequado.

Atitude geral, expressão facial e comportamento motor espontâneo inalterados. Não tem alterações da postura, da coordenação e da marcha. Sem tremores ou movimentos involuntários.

### **8.9.2 – Pares craneanos**

#### Olfactivo:

Não existe anósmia uni ou bilateralmente

#### Óptico:

Acuidade visual diminuída

Os campos visuais do doente correspondem aos do examinador

Reflexo directo e consensual mantidos bem como o reflexo da acomodação.

Não foi efectuada a fundoscopia por falta de meios técnicos disponíveis.

#### Motor ocular comum; Patético; Motor ocular externo:

Não existe ptose ou estrabismo

A fenda palpebral é normal

Pupilas de diâmetro e formas normais

Reflexo fotomotor directo e consensual mantidos

Movimentos oculares preservados em todos os planos

Ausência de nistagmos.

#### Trigémio:

Motor: sem desvio do maxilar. Movimentos laterais da mandíbula mantidos assim como a abertura da mandíbula contra resistência. Reflexo da glabella e masseterino normais.

Sensitivo: sensibilidade facial à dor, temperatura e tacto mantida nos 3 andares. Palpação do masséter e temporal sem alterações.

Facial:

Mímica facial mantida e simétrica nos dois andares.

Sensibilidade do ângulo da mandíbula e dos 2/3 anteriores da língua normais.

Auditivo e Vestibular:

Acuidade auditiva sem alterações

Romberg negativo, sem sinais involuntários ou alterações da marcha em linha recta.

Glossofaríngeo

Sem alteração na deglutição

Não foi pesquisado o reflexo do vômito

Pneumogástrico:

Doente sem disartria, alterações na fonação ou do palato mole.

Espinal:

Sem limitação da rotação lateral

Força do esternocleidomastoideu e do trapézio normais.

Grande Hipoglosso:

Sem desvio da ponta da língua, atrofia, fasciculações ou tremores.

Força da língua contra a bochecha normais.

### **8.9.3 - Cerebelo**

Movimentos alternados rápidos dedo-nariz, calcanhar-joelho e postura normais.

O doente não apresenta nistagmo.

### **.8.9.4 – Motor**

Massas musculares simétricas e sem alterações.

Consistência simétrica, força muscular grau 5/5, sem hemiparésias ou plegias.

Tónus muscular mantido, sem sinais meníngeos.

Sinal de Laségue e sinal de Laségue invertido negativo.

### **8.9.5 – Reflexos**

#### Tendinosos

Reflexos osteo-tendinosos radial, bicipital, tricipital, rotuliano e aquiliano mantidos e simétricos.

#### Cutâneos

Reflexo cutâneo-plantar com resposta em flexão.

#### Sensibilidade

Sensibilidades tátil, térmica, dolorosa, estereognósica e postural mantidas.

### **8.9.6 – Funções associativas**

A doente não apresenta quaisquer alterações ao nível do discurso, da escrita ou da leitura.

Sem apraxias ou agnosias.

### **8.9.7 – Marcha**

Sem alterações da marcha mesmo quando em calcanhares, em bicos de pés ou em marcha comandada.

Sinal de Romberg negativo.

Sem movimentos involuntários.

## **9 – Resumo**

L.P.S., sexo feminino, 20 anos de idade, recorre ao SU no dia 21/03/08 por quadro com 1 dia de evolução de dor torácica e dispneia. A dor torácica era bem localizada na face antero-lateral do hemitoráx direito, irradiando para o braço homolateral e região submandibular; contínua, tipo pleurítica e de grande intensidade,

agravando-se com os movimentos inspiratórios, sobretudo com a inspiração profunda, inibindo-a de realizar esta manobra. A dor aliviava com a dorsiflexão do tronco e não se agrava à palpação.

Ao exame objectivo de entrada encontrava-se taquicárdica, taquipneica e com diminuição do murmúrio vesicular na base pulmonar direita.

Dos antecedentes pessoais é de salientar os hábitos tabágicos de 40 unidades maços/ano, o uso de contraceptivos orais desde há 6 anos atrás e um emagrecimento de 25% do peso corporal em aproximadamente 6 meses. É também relevante a existência prévia nos últimos 2 anos de uma PAC direita com necessidade de internamento hospitalar, herpes genital com necessidade de terapêutica antiretroviral e uma depressão major.

Dos antecedentes familiares directos destacam-se, carcinoma nasofaríngeo e história de 2 abortos à aproximadamente 20 anos atrás após diversas tentativas infrutíferas de gravidez ambos na sua mãe.

## **10 – Hipóteses de Diagnóstico**

### **Síndrome Depressivo/Transtorno da ansiedade**

Trata-se de uma doente jovem do sexo feminino com antecedentes pessoais de uma depressão diagnosticada que recorre ao SU por dor torácica e dispneia. Ora, estes dois sintomas, são bastante frequentes e típicos em doentes com este tipo de patologia e uma causa frequente de recorrência ao SU tornando esta hipótese bem fundamentada

### **Infecção Respiratória Aguda / Traqueobronquite Aguda**

A infecção respiratória aguda é uma das hipóteses ser considerada. A doente apresentou um quadro de início súbito de dor torácica na face anterior do hemitoráx direito, bem localizada e de carácter pleurítico, acompanhada de dispneia de início gradual. Ao exame objectivo, e apoiando o diagnóstico de infecção respiratória, apresentava taquipneia com uma frequência respiratória de 24 cpm. À auscultação

cardíaca apresentava diminuição do murmúrio vesicular na base do pulmão direito, o que pode significar a existência de um derrame pleural que é uma complicação frequente de doentes com, por exemplo, pneumonia.

Relativamente ao factores de risco para este tipo de patologia, de destacar o tabagismo e o facto do quadro surgir na Primavera, altura propícia a infecção por microorganismos atípicos, e ainda os antecedentes pneumonia adquirida na comunidade há 2 anos atrás com necessidade de internamento. Os restantes factores de risco para infecção respiratória. (asma, asplenia, imunossupressão e infecção por HIV conhecida, idade >70 anos, história de viagens, familiares próximos com a mesma sintomatologia ou contacto com indivíduos doentes exposição a animais de estimação, profissões de risco, dentes cariados, localização geográfica epidemiologicamente relevante) foram negados pela doente.

Contrapondo também o diagnóstico de infecção respiratória, a doente estava apirética, não apresentava tosse, expectoração, arrepios ou calafrios, cefaleia, náuseas, vómitos, fadiga e confusão. Ao exame objectivo, não se verificou a existência de fevres à auscultação, macicez à percussão, frémito táctil e vocal aumentados, egofonia ou pectoriloquia ciciante.

### **Pneumotoráx**

O pneumotoráx deve igualmente ser considerado. A dor torácica de início súbito apoia este diagnóstico, já que esta constitui o sintoma mais frequente deste distúrbio. A dor que caracteriza o pneumotoráx é inicialmente intensa e de características pleuríticas tornando-se gradualmente persistente, o que é compatível com o quadro clínico da doente.

Além disso, a dispneia que acompanhou a dor torácica também é um sintoma muito frequente em doentes com pneumotoráx, constituindo portanto, outro ponto a favor deste diagnóstico.

Os hábitos tabágicos da doente e a inexistência de patologia pulmonar crónica prévia, por um lado apoia a hipótese de pneumotorax espontâneo primário, que acomete sobretudo indivíduos saudáveis e fumadores, e por outro lado refuta a hipótese de pneumotorax espontâneo secundário, que acomete preferencialmente indivíduos com doença pulmonar prévia. A doente negou a existência de traumatismo prévio bem como procedimentos médicos invasivos recentes que pudessem desencadear o pneumotorax.

Sintomas menos frequentes deste distúrbio como, ortopneia, tosse seca ou hemoptise também não estavam presentes na doente.

Relativamente ao exame físico, a diminuição do murmúrio vesicular na base direita apoia este diagnóstico. Já a ausência de cianose, hipomotilidade do hemitorax com a respiração, a ausência de timpanismo à percussão, frémito e de ruídos adventícios sugestivos de patologia pulmonar prévia também refutam o diagnóstico de pneumotorax. O pneumotorax hipertensivo, quadro clínico severo e exuberante, parece muito pouco provável face ao quadro clínico da doente, hemodinamicamente estável, sem dispneia grave, sinais de choque, ingurgitamento das jugulares, desvio da traqueia ou abolição completa do murmúrio vesicular.

### **Patologia Osteo-muscular**

Este tipo de patologia é uma causa frequente de dor torácica, sobretudo em idades jovens como é o caso da doente. O quadro de início súbito de dor torácica na face anterior do hemitorax direito, bem localizada, contínua e de carácter pleurítico, sintomatologia esta que apoia o diagnóstico. Além disso, a dor irradiava para o braço direito o que também é passível de acontecer em doentes com afecção osteo-muscular.

A dor foi acompanhada de dispneia de início gradual que pode ser em parte explicado pelo carácter pleurítico da dor, já que o seu agravamento com a inspiração e a consequente inibição em realizar esta manobra pode levar à dispneia. Além disso, em caso de comprometimento estrutural da caixa torácica (nomeadamente em caso de fractura das costelas), pode haver limitação da expansibilidade da caixa torácica e ventilação ineficaz com consequente dispneia.

Por outro lado, a dor torácica foi de início súbito e sem factores desencadeantes, não existindo história de traumatismo na zona torácica direita ou realização de esforços ou exercício físico nos últimos dias. Além disso, a dor não era agravada com o movimento dos braços, tórax ou ombros assim como à compressão do local

Ainda contrapondo esta hipótese e tendo em conta o exame objectivo, não existiam sinais de traumatismo visíveis na parede torácica ou sinais de inflamação (nomeadamente tumefacção) das articulações costoverbrais. O tórax era simétrico, bem como os movimentos respiratórios. Os movimentos das margens costais eram igualmente simétricos e com direcção adequada com a respiração profunda. As partes moles e parede torácica, cartilagens costais, costelas e esterno não eram dolorosos à palpação não se palpando massas ou crepitações nessas estruturas. A diminuição do murmúrio vesicular na base direita também se opõe a este diagnóstico, já que, em caso de patologia osteo-muscular exclusiva não é comum detectarem-se alterações na auscultação pulmonar.

### **Tromboembolismo Pulmonar**

A dispneia e a dor torácica do tipo pleurítico de instalação súbita na face anterior do hemitorax direito são sem dúvida os dois sintomas mais frequentes e mais característicos de TEP.

Além disso, a doente tem história pessoal de tabagismo (40 UMA), de terapia com anticoncepcionais orais com elevadas doses de estrogénios e, ainda que não necessariamente seja sinónimo de trombofilia, tem antecedentes familiares de dois abortos espontâneos na sua mãe.

Ao exame objectivo, e apoiando este diagnóstico, destaca-se a taquicardia e a taquipneia que também ocorrem em caso de TEP.

Por sua vez, a inexistência de tosse, dor nos membros inferiores, hemoptise, ferveores crepitantes, hiperfonese de P2 e ruído de atrito pleural e febre contrapõe este diagnóstico.

Além disso a doente também não apresenta muitos dos factores de implicados no desenvolvimento desta doença, nomeadamente, um período de imobilização por mais de três dias antes da apresentação dos sintomas, realização de uma grande cirurgia ou traumatismo prévio nas últimas 4 semanas, uma grande viagem de carro ou de avião nas últimas 4 semanas, insuficiência venosa dos membros inferiores, gravidez ou pós-parto, uso de terapia hormonal de substituição ou a presença de um cancro diagnosticado activo. Nega também qualquer doença médica aguda recentemente diagnosticada ou outras doenças médicas crónicas como patologia cardíaca, autoimune, nefropatias, gastrointestinal, traumatismos múltiplos ou lesão recente do SNC ou medula espinhal.

Importa salientar que a estabilidade hemodinâmica da doente, o bom estado geral, a ausência de choque estabelecido ou iminente tornam a hipótese de TEP maciço pouco provável.

### **Tuberculose Pulmonar**

A tuberculose pulmonar é um distúrbio que deve obrigatoriamente ser excluído em todos os doentes com dispneia.

Assim sendo, a dispneia, o emagrecimento de aproximadamente 25% do peso corporal, a anorexia, a dor torácica de características pleuríticas (aparece por vezes na presença de lesões parenquimatosas subpleurais ou como resultado do esforço muscular pela tosse) são dados que apoiam o diagnóstico de tuberculose.

Em contrapartida, a doente não tinha história de sudorese nocturna, febre, tosse, expectoração, hemoptises, e o quadro sintomatológico foi de início súbito e não insidioso. Aparentemente, e à excepção do herpes genital, também não apresentava factores de risco epidemiologicamente relevantes para o desenvolvimento da doença (tuberculose pregressa, história de HIV conhecida diagnosticado, imigração, sem-abrigo, contacto com indivíduos com tuberculose, grandes aglomerações, entre outros).

Ao exame objectivo, os achados na auscultação pulmonar da doente podem eventualmente ser explicados pela existência de um derrame pleural secundário à

tuberculose ou, e ainda que seja pouco frequente a sua localização basal, por cavitações nas bases.

Não parecem existir na história clínica achados sugestivos de tuberculose extrapulmonar.

### **Pericardite Aguda**

A pericardite é uma hipótese a considerar devido à presença de dor torácica aguda e contínua. O carácter pleurítico da dor bem como o seu alívio com a dorsiflexão do tronco também constituem dois pontos favoráveis a este diagnóstico. Esta hipótese é ainda apoiada pela duração da dor, que tipicamente na pericardite dura dias a horas, pelo aparecimento de dispneia concomitante e pela frequência cardíaca superior a 120 bpm.

Em contrapartida é importante salientar que a dor torácica na face anterior do hemitorax direito não é comum em caso de pericardite. O doente típico apresenta uma dor que se inicia geralmente na região esternal ou em direcção ao apex podendo irradiar para o ombro e braço esquerdo, agravando-se com o decúbito dorsal.

A doente não apresentava história pessoal ou sinais e sintomas dos principais factores de risco para pericardite aguda, nomeadamente, infecções activas, doença auto-imune, doenças metabólicas ou neoplasias diagnosticadas, história de enfarte do miocárdio, pericardiotomia ou traumatismo, exposição a radioterapia e tratamento com medicamentos potencialmente desencadeantes.

A doente estava apirética, o que comumente não acontece nos doentes com pericardite. Afastando ainda mais a hipótese deste diagnóstico, destaca-se também ao exame objectivo a ausência de atrito pericárdico ou frémits, S1 e S2 audíveis sem hipofonese dos sons à auscultação cardíaca e a presença de choque da ponta vigoroso palpável no 5º espaço intercostal esquerdo, cerca de 1 cm à esquerda da linha medioclavicular, com área aumentada, ritmo aparentemente regular e impulso forte. Este achados afastam também a hipótese de pericardite com derrame pericárdico ou complicada por tamponamento cardíaco, sendo que neste último, seria de esperar a

existência de queda da tensão arterial, presença de pulso paradoxal, o que não se verificou no exame objectivo.

### **Síndrome Coronário Agudo**

Num doente com dor torácica é essencial descartar-se o síndrome coronário agudo do qual fazem parte a angina instável e o enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

A favor deste diagnóstico, há a salientar o facto do quadro clínico se caracterizar por dor torácica anterior de início súbito e com irradiação homolateral acompanhada de dispneia de início gradual, numa doente com antecedentes pessoais de tabagismo (2 UMA) e antecedentes familiares de tabagismo.

No entanto, este diagnóstico torna-se menos provável ao ter-se em conta a idade jovem da doente, e a localização atípica e pouco frequente da dor torácica que, caracteristicamente no síndrome coronário agudo, é retroesternal, descrita como “um aperto”, com irradiação para o braço esquerdo ou região submandibular.

Além disso, a dor da doente surgiu em repouso, sem factores desencadeantes, nomeadamente emocionais, aliviava com a dorsiflexão do tórax, não cedeu ou aliviou com o repouso e a dispneia tinha características pleuríticas o que também não é típico de síndrome coronário agudo.

A doente negou ortopneia, dispneia paroxística nocturna, dor retroesternal, palpitações, dor anginosa, cansaço para pequenos esforços ou diminuição da tolerância ao esforço, edemas maleolares, lipotímia ou síncope, todos eles característicos deste distúrbio.

À excepção do tabagismo já não existia factores de risco adicionais para doença coronária aguda, nomeadamente, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, obesidade, antecedentes pessoais de qualquer patologia cardíaca diagnosticada,

sintomas semelhantes com evolução arrastada ou antecedentes familiares de cardiopatia antes dos 55 anos.

Ainda que o exame objectivo neste tipo de patologia possa ser completamente normal, ou apenas manifestar-se como taquicardia e taquipneia como é caso da doente, não foi detectado à auscultação cardíaca S3 ou S4 fortes, diaforeses, sopro transitório de regurgitação mitral e fervores na auscultação mitral.

A diminuição do murmúrio vesicular detectado na base do pulmão direito, poderia ser explicado, e ainda que pouco provável, por um derrame pleural secundário a insuficiência ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio.

### **Endocardite**

Face a um doente com dor torácica, dispneia e emagrecimento recente é legítimo suspeitar-se também de uma endocardite infecciosa.

No entanto, apenas esses três sintomas de endocardite eram contemplados no caso clínico já que a doente não apresentava fadiga, fraqueza, febre, calafrios, suores nocturnos, dores musculares, sopro cardíaco, edema nos pés e pernas, sudorese excessiva, lesões de Janeway, anormalidades nas unhas bem como nódulos de Osler.

Além disso também não apresenta antecedentes de doença cardíaca congénita, uso de drogas intravenosas ou abscessos ou infecções crónicas localizadas factores que aumentam o índice de suspeita de endocardite.

### **Dissecção aórtica**

Este diagnóstico é apoiado unicamente pela dor torácica de início súbito e em repouso que caracteriza o quadro clínico da doente.

No entanto, a idade jovem da doente, o facto da dor não atingir rapidamente a sua intensidade máxima, a ausência de sensação dilacerante, a não irradiação para a

zona interescapular, a ausência de antecedentes de hipertensão arterial e de doença do tecido conjuntivo diagnosticada faz deste diagnóstico uma hipótese pouco provável. Esta hipótese é igualmente desapojada pela ausência de sopro de insuficiência aórtica a pela presença de pulsos periféricos palpáveis e simétricos.

### **Refluxo gastro-esofágico**

Em caso de dor torácica anterior é sempre importante excluirmos causas gastrointestinais, nomeadamente, o refluxo gastro-esofágico. No entanto, esta hipótese parece pouco provável já que a dor torácica não tinha a típica localização retroesternal e não era descrita como queimão, típico de refluxo gastro-esofágico. Além disso, esta doença não se acompanha de dispneia e não serão de esperar alterações na auscultação pulmonar, conforme se observa nesta história clínica.

A doente negou azia, pirose, dor abdominal, toma de anti-ácidos ou história de úlcera o que também contrapõe este diagnóstico.

### **Neoplasia Pulmonar**

Num doente com toracalgia, dispneia e hábitos tabágicos é sempre importante considerar-se a hipótese de uma neoplasia pulmonar. A presença de emagrecimento de aproximadamente 25% do peso corporal nos últimos 6 meses e anorexia é igualmente um aspecto favorável ao diagnóstico.

No entanto, a idade jovem da doente tornam improvável este diagnóstico bem como o carácter episódico da dor e da dispneia também não são característicos de doença neoplásica pulmonar, ainda que muitas vezes este tipo de patologia seja assintomática até fases tardias de evolução ou apenas seja detectado em exames de rotina.

Verificou-se também a ausência de cansaço, fadiga, astenia arrastadas, tosse persistente e hemoptises. E ausência de sibilos e estridor auscultação pulmonar.

Também não foram detectados sinais e sintomas sistémicos resultantes de propagação metastática ou de síndromes paraneoplásicos associados.

A doente não apresentava antecedentes familiares de patologia neoplásica pulmonar.

## 11 – Exames Complementares de Diagnóstico

### 11.1 – Exames analíticos

| Análise                             | Resultado                |                                       |                                       |                                       | Valores de Referência |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>EXAMES LABORATORIAIS SÉRICOS</b> |                          |                                       |                                       |                                       |                       |
|                                     | <b>21/03/08<br/>S.U.</b> | <b>24/03/08<br/>Dia 1<br/>Intern.</b> | <b>25/03/08<br/>Dia 2<br/>Intern.</b> | <b>28/03/08<br/>Dia 3<br/>Intern.</b> |                       |
| Leucócitos $10^3$ u/L               | 9.00                     | 7.10                                  | 9.10                                  | -                                     | 4.50 – 11.0           |
| Neutrófilos %                       | 60.9                     | 52.8                                  | 62.3                                  | -                                     | 28.0 – 66.0           |
| Linfócitos %                        | 29.2                     | 30.5                                  | 26.2                                  | -                                     | 25.0 – 50.0           |
| Monócitos %                         | 7.5                      | 12.6                                  | 7.8                                   | -                                     | 1.0 – 6.0             |
| Eosinófilos %                       | 1.6                      | 3.6                                   | 3.3                                   | -                                     | 1.0 – 5.0             |
| Basófilos %                         | 0.8                      | 0.5                                   | 0.4                                   | -                                     | 0.0 – 1.0             |
| Neutrófilos $10^3$ u/L              | 5.5                      | 3.8                                   | 5.7                                   | -                                     | 1.8 – 7.7             |
| Linfócitos $10^3$ u/L               | 2.6                      | 2.2                                   | 2.4                                   | -                                     | 1.0 – 4.8             |
| Monócitos $10^3$ u/L                | 0.7                      | 0.9                                   | 0.7                                   | -                                     | 0.0 – 0.8             |
| Eosinófilos $10^3$ u/L              | 0.1                      | 0.3                                   | 0.3                                   | -                                     | 0.0 – 0.5             |
| Basófilos $10^3$ u/L                | 0.1                      | 0.0                                   | 0.0                                   | -                                     | 0.0 – 0.2             |
| Eritrócitos $10^6$ u/L              | 5.13                     | 4.22                                  | 4.17                                  | -                                     | 3.80 – 5.10           |
| Hemoglobina g/dl                    | 14.9                     | 12.13                                 | 12.1                                  | -                                     | 11.7 – 15.5           |
| Hematócrito%                        | 42.5                     | 34.9                                  | 34.5                                  | -                                     | 35.0 – 45.0           |
| VCM fL                              | 82.8                     | 82.7                                  | 82.9                                  | -                                     | 81.0 –<br>100.0       |
| HCM pg                              | 29.2                     | 29.2                                  | 29.1                                  | -                                     | 27.0 – 34.0           |
| CHCM g/dL                           | 35.2                     | 35.4                                  | 35.2                                  | -                                     | 32.0 – 36.0           |
| RDW%                                | 13.4                     | 13.3                                  | 13.6                                  | -                                     | 11.6 – 14.8           |
| Plaquetas $10^3$ u/L                | 278                      | 361                                   | 308                                   | -                                     | 150 – 400             |
| VPM fL                              | 8.0                      | 8.4                                   | 8.8                                   | -                                     |                       |
| Plaquetócrito%                      | 0.221                    | 0.22                                  | 0.272                                 | -                                     |                       |
| PDW%                                | 16.1                     | 16                                    | 14.80                                 | -                                     |                       |
| TP-%                                | 89.06                    | -                                     | 80.16                                 | -                                     | 70.00 –<br>100        |
| TP-INR                              | 1.08                     | -                                     | 1.17                                  | -                                     |                       |
| APTT-seg                            | 25.40 seg                | -                                     | 48.60                                 | -                                     | 25.10 –<br>34.7       |
| APTT-razão                          | 0.89<br>razão            | -                                     | 1.72                                  | -                                     |                       |
| <b>D-dímeros ng/ml</b>              | <b>876.5</b>             | <b>605.8</b>                          | <b>495</b>                            | <b>-</b>                              | <b>0.0 – 255.0</b>    |
| VS                                  | -                        | -                                     | 24                                    | -                                     | 0 - 20                |
| PCR mg/dl                           | 2.70                     | -                                     | 1.45                                  | -                                     | 0.00 – 0.75           |
| Glicose                             | -                        | -                                     | 73.6                                  | -                                     | 74.0 –<br>106.0       |

|                                |          |          |             |            |                   |
|--------------------------------|----------|----------|-------------|------------|-------------------|
| Ureia                          | -        | -        | 20.6        | -          | 13.0 – 43.0       |
| Creatinina                     | -        | -        | 0.6         | -          | 0.5 – 1.0         |
| Ácido úrico                    | -        | -        | 2.5         | -          | 0.0 – 5.7         |
| Sódio                          | -        | -        | 144.0       | -          | 135 – 145         |
| Potássio                       | -        | -        | 4.1         | -          | 3.5 – 5.1         |
| Magnésio                       | -        | -        | 2.28        | -          | 1.70 – 2.55       |
| Cálcio U/L                     | -        | -        | 9.15        | -          | 8.80 –<br>10.20   |
| CK U/L                         | -        | -        | 50.2        | -          | 26.0 –<br>192.0   |
| <b>AST U/L</b>                 | <b>-</b> | <b>-</b> | <b>37.6</b> | <b>-</b>   | <b>0.0 – 32.0</b> |
| <b>ALT U/L</b>                 | <b>-</b> | <b>-</b> | <b>51.8</b> | <b>-</b>   | <b>0.0 – 31.0</b> |
| LDH U/L                        | -        | -        | 350.0       | -          | 240 – 480         |
| Bilirrubina total U/L          | -        | -        | 30.7        | -          | 7.0 – 39.0        |
| Mioglobina mg/dl               |          |          | 0.3         | -          | 0.0 – 1.1         |
| <b>INFECCIOLOGIA</b>           |          |          |             |            |                   |
| HbsAg                          | -        | -        | Negativo    | -          |                   |
| HbsAc                          | -        | -        | Negativo    | -          |                   |
| Anti-HCV                       | -        | -        | Negativo    | -          |                   |
| HIV I/II                       | -        | -        | Negativo    | -          |                   |
| <b>AUTOIMUNIDADE</b>           |          |          |             |            |                   |
| C4                             |          |          |             | 31.7       | 10.0 – 40.0       |
| C3                             |          |          |             | 156.7      | 90 – 180          |
| Ac. Anti-nucleares (IFI)       |          |          |             | Negativo   |                   |
| Ac. Anti-nucleares<br>ELISA    |          |          |             | Negativo   |                   |
| Ac. Anti-DNA FI                |          |          |             | Negativo   |                   |
| Ac. Anti-DNA ELISA             |          |          |             | 6.4        | 0 – 20.0          |
| Ac. Anti-mitochondrias         |          |          |             | Negativo   |                   |
| Ac. Anti-musculo liso          |          |          |             | Negativo   |                   |
| Ac. Anti LKM                   |          |          |             | Negativo   |                   |
| <b>ESTUDO DAS TROMBOFILIAS</b> |          |          |             |            |                   |
| Antitrombina III               |          |          |             | 96%        | 85 – 120          |
| Proteína C                     |          |          |             | 75.6%      | 71.8 –<br>146.2   |
| Proteína S livre               |          |          |             | 57.2%      | 53.2 –<br>109.1   |
| Factor VIII                    |          |          |             | 57.0%      | 50 - 150          |
| Anticoagulante lúpico          |          |          |             | 1.22 razão |                   |
| Sílica clotting time           |          |          |             | 1.02 razão |                   |

| Factor V Leiden    |      |  |      | ARG/ARG<br>Genótipo normal            |                 |
|--------------------|------|--|------|---------------------------------------|-----------------|
| Protrombina G20210 |      |  |      | G/G<br>Genótipo normal                |                 |
| <b>MTHFR</b>       |      |  |      | <b>GLU/GLU<br/>Homozigó-<br/>tico</b> |                 |
| Homocisteína       |      |  |      | 9.84                                  | 5.90 –<br>16.00 |
| GASES SANGUÍNEOS   |      |  |      |                                       |                 |
| pH u.pH            | 7.48 |  | 7.47 |                                       | 7.35 – 7.45     |
| pCO2 mmHg          | 35   |  | 34   |                                       | 35 – 45         |
| pO2 mmHg           | 86   |  | 168  |                                       | 80 – 100        |
| HCO3 mmol/L        | 26.1 |  | 24.7 |                                       | 22 – 28         |
| TCO2 mmol/L        | 27.2 |  | 25.7 |                                       | 23 – 29         |
| BEb mmol/L         | 2.8  |  | 1.1  |                                       | -2 – 3          |
| BEcf mmol/L        | 2.6  |  | 1    |                                       | -1 – 1          |
| SBC mmol/L         | 27.1 |  | 25.9 |                                       | 17 – 20         |
| sO2c %             | 97   |  | 100  |                                       | 95 – 98         |
| Ca ionizado mg/dL  | 4.25 |  | 4.57 |                                       | 4.52 – 5.28     |
| Lactato mg/dL      | 6.0  |  | 5.0  |                                       | 5.0 – 20.0      |

## 11.2 - Teleradiografia do toráx incidência pósterio-anterior

**Dia 21/03/08**

### **Descrição:**

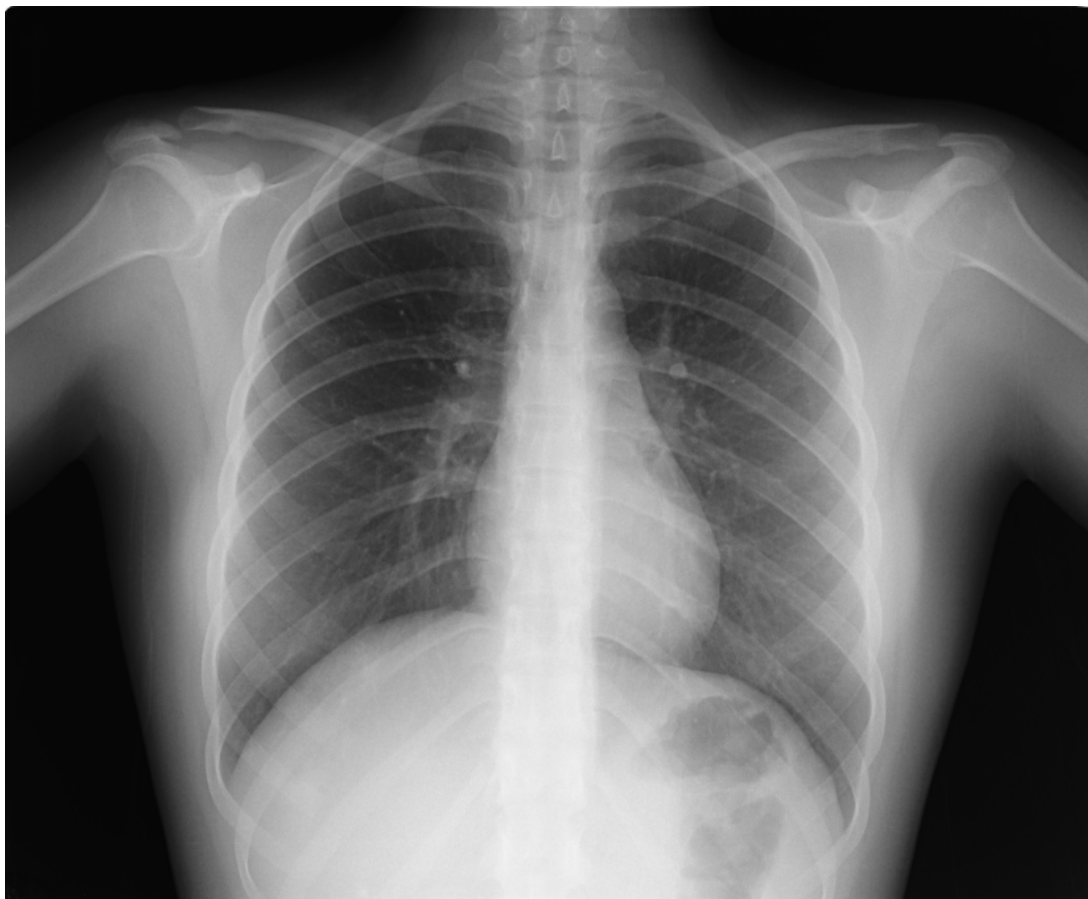
Telerradiografia do toráx centrada, tecnicamente bem efectuada, com boa penetração e boa excursão inspiratória, sem desnivelamento das hemicúpulas diafragmáticas.

Ingurgitamento hilar bilateral ligeiro.

Não se observam alterações da permeabilidade sugestivas de lesões pleuropulmonares activas.

Imagem cardiomediastínica de morfologia e dimensões habituais para a idade e o tipo constitucional torácico.

Estruturas ósseas sem sinais de fractura visíveis.



### 11.3 – Electrocardiograma

Dia 21/03/08

**Descrição:**

- Rítmico, sinusal, FC 72bpm.
- Sem sinais de isquémia aguda.
- Sem alterações da repolarização ventricular.
- Sem outras alterações a referir.



#### 11.4 – Ecocardiograma

Dia 28/03/08

**Relatório fornecido pelo Serviço de Cardiologia do CHCB:**

“Raiz da aorta de dimensões normais.

Válvula aórtica tricúspide e de boa abertura sistólica. Aurícula esquerda não dilatada e cavidades direitas não dilatadas.

VE não dilatado, com paredes de espessura normais. Boa função sistólica global e segmentar.

Válvula mitral e restantes válvulas de morfologia e cinéticas normais

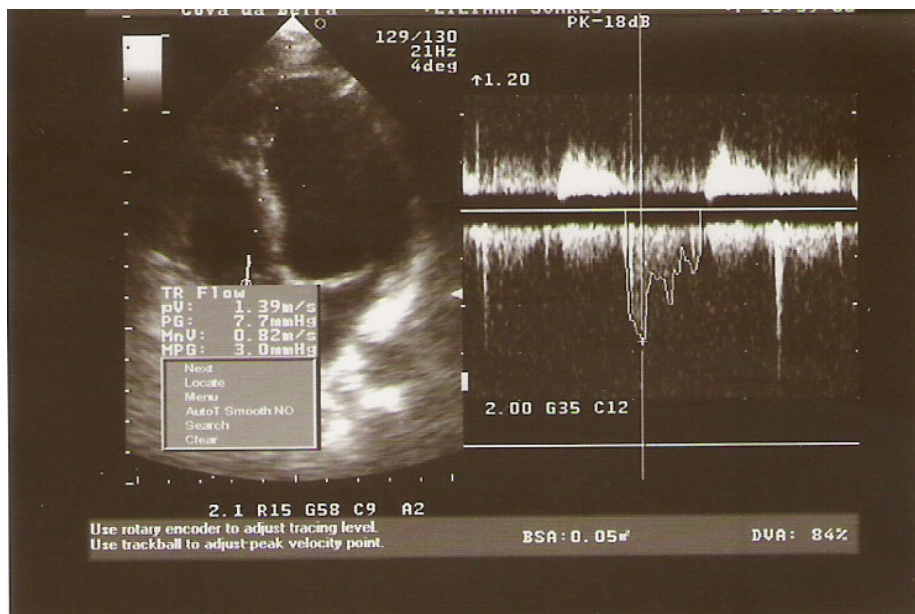
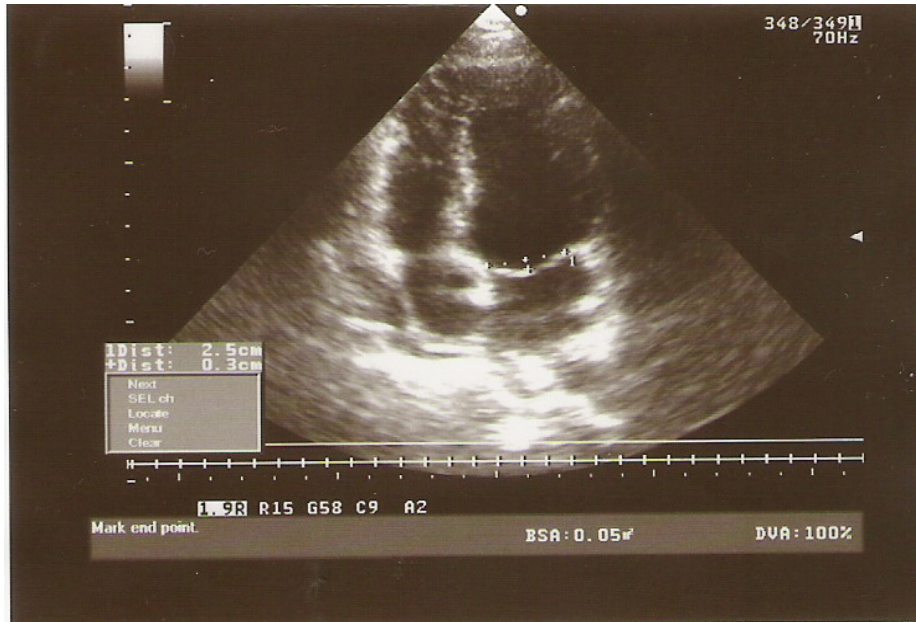
Não se visualizaram soluções de continuidade a nível dos septos interauricular e interventricular.

Pericárdio de espessura normal. Visualiza-se discreto derrame junto à aurícula direita sem significado hemodinâmico.

Fluxo sistólico aórtico laminar.

Fluxo diastólico transmitral com relação E/A normal, não traduzindo disfunção diastólica do VE.

Regurgitação tricúspide ligeira, permitindo calcular a pressão sistólica da artéria pulmonar de 22 mmHg.”



## 11.5 – Angiografia por Tomografia Computorizada

**Dia 21/03/08**

**Relatório fornecido pelo Serviço de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra:**

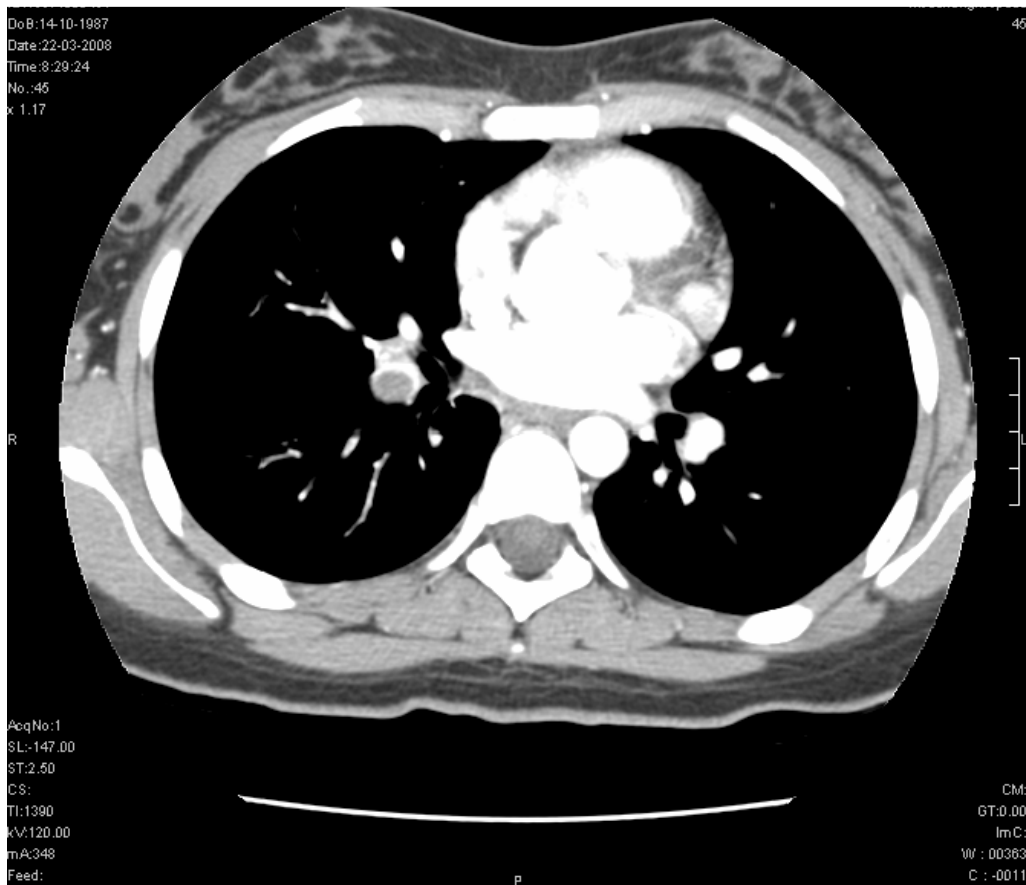
“Observa-se trombo na divisão do ramo direito da artéria pulmonar

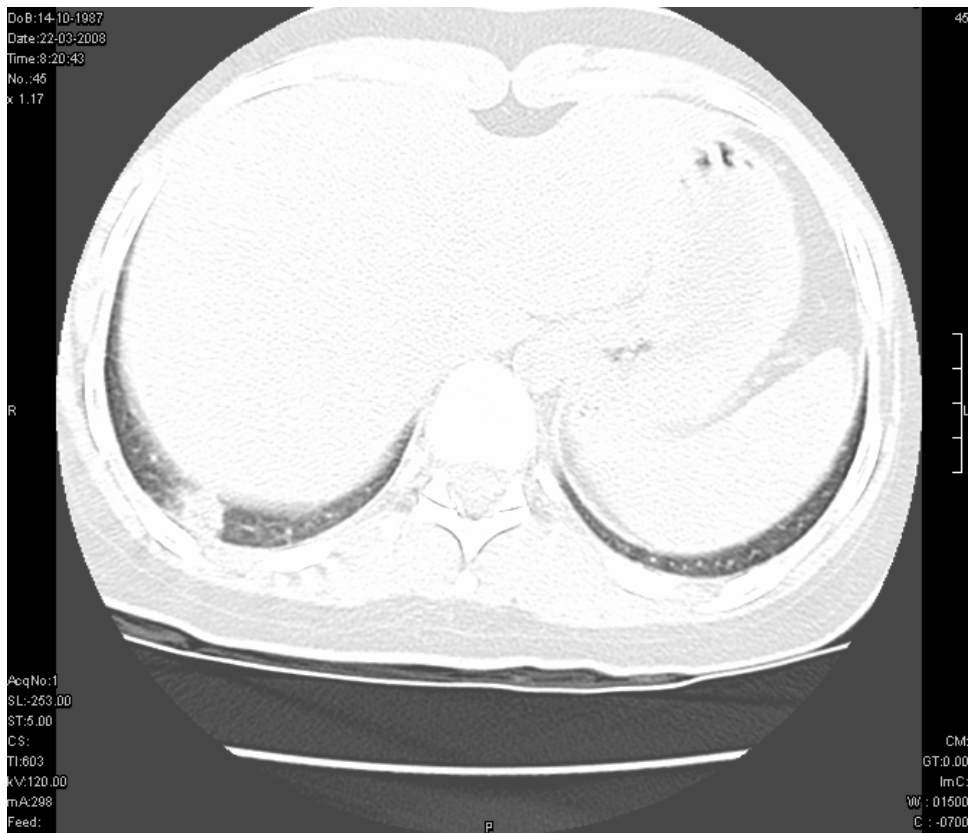
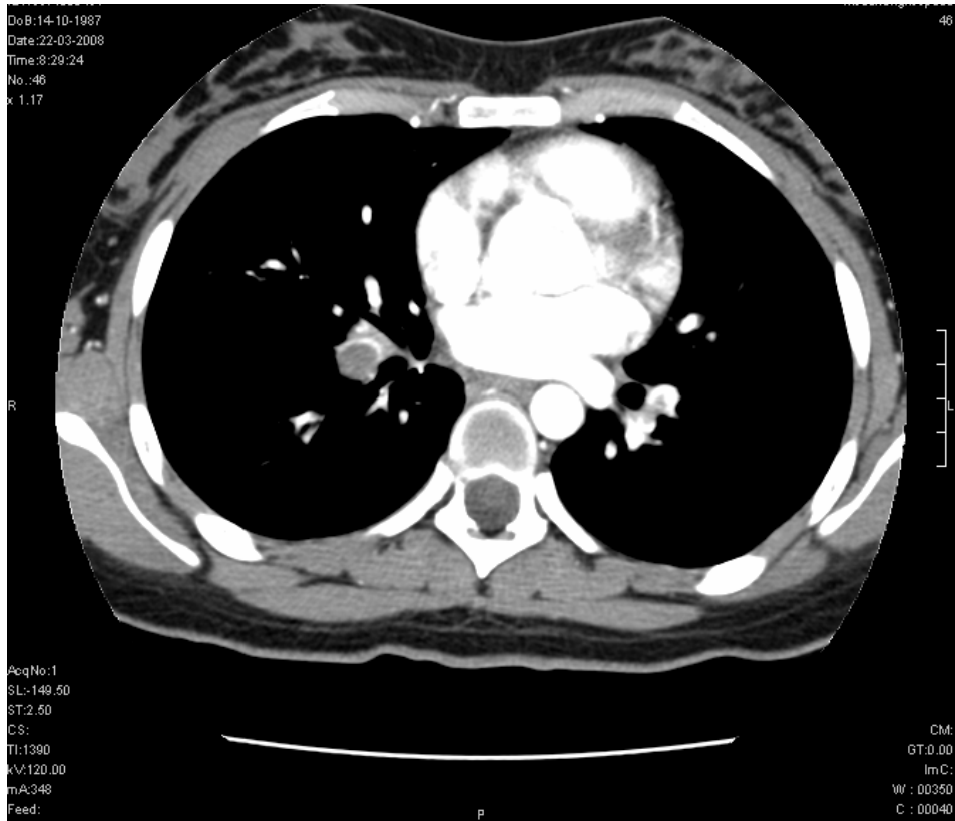
Observa-se trombo nos ramos segmentares do lobo inferior direito.

Observa-se trombo nos ramos segmentares inferiores esquerdos.

Observa-se uma área densa do segmento basal posterior direito de morfologia triangular co (foco inflamatório?Enfarte).

Sem outras alterações a referir.”



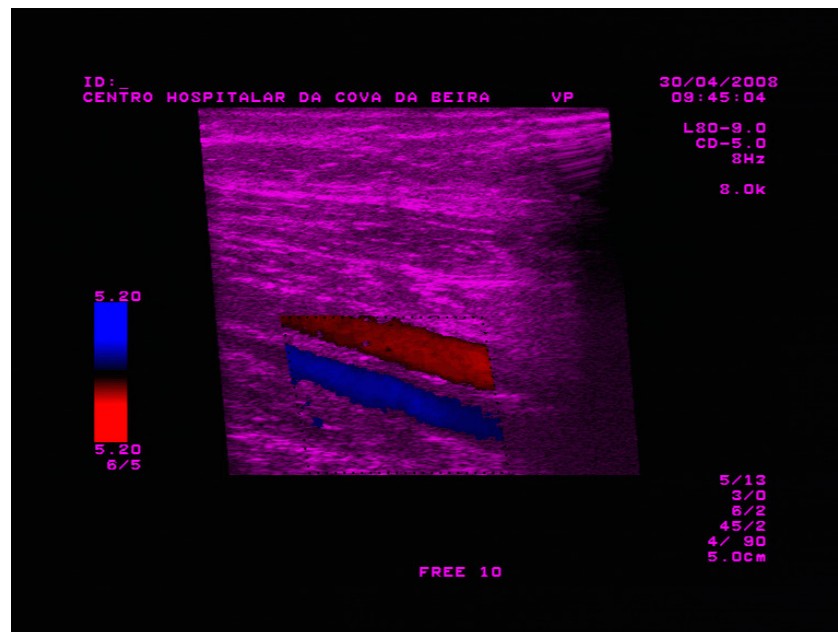
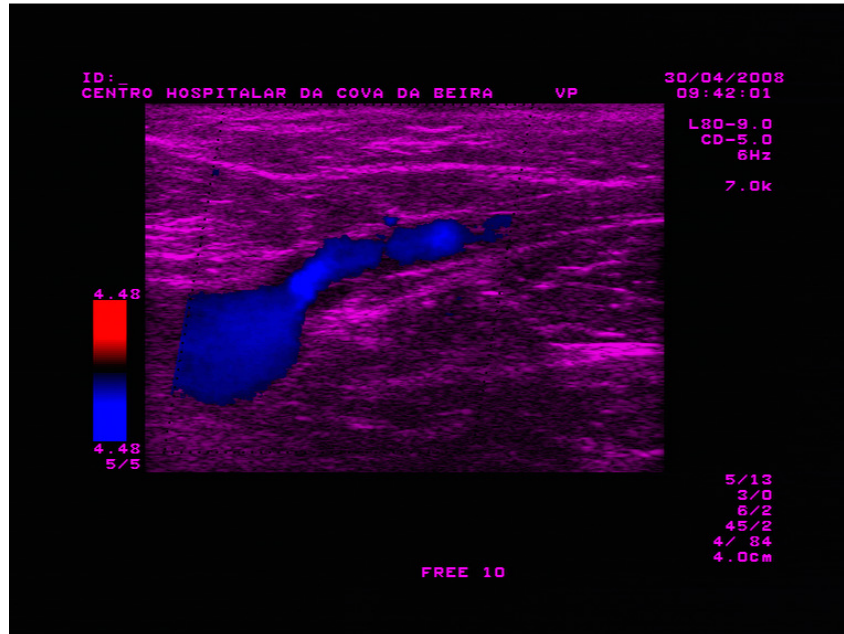


## 11.6 – Eco-doppler dos membros inferiores

Dia 29/03/08

Relatório fornecido pelo Serviço de Radiologia do CHCB:

“Não se observa trombose venosa, nomeadamente até à poplítea inclusive.”



## 12 – Diagnóstico Definitivo

- **Tromboembolismo Pulmonar Agudo Submaciço e Segmentar**
- **Mutação Homozigótica MTHFR**

## 13 – Tratamento efectuado

### S. Urgência

Repouso absoluto no leito

Oxigenoterapia (O<sub>2</sub>, 2L/min) por óculos nasais

Enoxaparina 60mg 12/12h SC

Diazepam 5mg *per os* 12/12 horas

Paracetamol 1 grama *per os* em S.O.S

### 1º dia de internamento

Associação de Varfarina 5mg ao esquema terapêutico anterior, 1xdia via oral, com controlos diários de INR que devem manter-se entre 2,5 e 3,5, aliada à heparina de baixo peso molecular durante 5 dias.

### 6º dia de internamento

Após atingida a meta de anticoagulação estabelecida, interrompe HBPM e mantém Varfarina 5mg 1xdia via oral, com controlos de INR que deve manter-se dentro do limite 2,5 e 3,5.

## 14 – Evolução

A doente teve uma boa evolução clínica, com remissão da dor torácica e da dispneia e com INR dentro dos valores estabelecidos. A doente teve alta ao 10º dia de

internamento. Foi medicada para o domicílio com Varfarina (ajustada consoante os valores de INR) tendo sido marcada consulta de Hematologia – Anticoagulação no CHCB, para correcto controlo do INR durante pelo menos um ano e consulta de Psicologia.

## Discussão

As variadas formas de apresentação do tromboembolismo pulmonar e a inespecificidade dos seus sinais e sintomas fazem deste distúrbio um desafio diagnóstico para qualquer médico. No entanto, a possibilidade de TEP deve ser sempre considerada na presença de um doente com dispneia súbita e dor torácica pleurítica, independentemente da idade.

A literatura existente sobre o tema considera a dispneia e a dor torácica pleurítica, ambos sintomas da doente, os achados clínicos mais frequentes. Em contrapartida, a sua ausência não exclui a probabilidade de TEP assim como a tríade clássica de hemoptise, dispneia e dor torácica, não é nem sensível nem específica. Estes sintomas ocorrem em apenas uma pequena percentagem dos doentes cujo diagnóstico de TEP é feito e em muitos dos doentes com estes sintomas é encontrada outra etiologia que não o TEP.

Paralelamente, foram explorados meticulosamente todos os factores de risco para a doença sendo que a história da doente apenas contemplava o tabagismo e o uso de contraceptivos orais, ambos incrementadores do risco de TEP.

Ao exame objectivo, a taquipneia e a taquicardia observados na doente, constituem dois dos possíveis sinais de apresentação de TEP, ainda que inespecíficos, corroborando essa suspeita clínica.

Assim sendo, a dor torácica do tipo pleurítico acompanhada de dispneia, a taquipneia e a taquicardia são sinais e sintomas bastante frequentes de TEP que tornam a suspeita clínica desta patologia no caso clínico desta doente bem fundamentada.

Quando aplicada a escala de Wells a doente obtem uma pontuação de 1,5 pontos o que a classifica como sendo de baixa probabilidade clínica. O mesmo sucede quando aplicada a escala de Geneve, na qual a pontuação final foi de 3 pontos.

A gasimetria efectuada não demonstrou alterações significativas que indiciassem o diagnóstico de TEP. Face a uma gasimetria é pertinente enfatizar se a sua positividade permite ou não excluir o TEP. A determinação da PaO<sub>2</sub> não discrimina doentes com diagnóstico de TEP daqueles sem esse diagnóstico.

A avaliação da PaO<sub>2</sub> normal não permite definitivamente excluir o TEP. No entanto, uma PaO<sub>2</sub> baixa em doentes com hipotensão ou sinais de cor pulmonale agudo torna bastante provável que os sinais e sintomas sejam devidos ao TEP. Por sua vez, em doentes sem cor pulmonale agudo ou enfarte pulmonar que se apresentam com dispneia súbita, a PaO<sub>2</sub> pode ser uma ajuda relevante na distinção entre TEP agudo ou uma síndrome de hiperventilação. Além disso, em doentes com TEP agudo documentado, o nível da PaO<sub>2</sub> fornece uma informação importante que ajuda a estabelecer a gravidade hemodinâmica do quadro clínico pelo que considero pertinente a sua realização face ao quadro clínico da doente.

O electrocardiograma também foi solicitado não apresentando alterações sugestivas de TEP à excepção de uma taquicardia inexplicada. A sua requisição é importante na medida em que, achados electrocardiográficos, compatíveis com o padrão S1Q3T3 e/ou bloqueio de ramo direito, foram atribuídos à ocorrência de cor pulmonale agudo secundário a um TEP maciço. No entanto, face a um TEP, o electrocardiograma não necessita de ter as alterações supracitadas podendo apenas manifestar-se como uma taquicardia inexplicada como sucedeu no caso específico desta doente. Além disso, a requisição deste exame permitiu excluir outras causas importantes de toracalgia nomeadamente síndrome coronário agudo e pericardite..

A requisição de uma telerradiografia do torax antero-posterior também tem utilidade em caso de suspeita de TEP, não só porque podem ser visíveis alguma alterações típicas de TEP (sinal de Westermark e de Hampton), mas porque permite também excluir outras causas equacionadas no diagnóstico diferencial, como infecções respiratórias, o derrame pleural, o pneumotorax e mesmo a dissecação aórtica.

Ainda que a maioria dos doentes que sofrem um TEP apresentem achados anormais na radiografia do torax, as anormalidades mais frequentes são igualmente bastante inespecíficas.

Não existem então achados patognomónicos de TEP ao exame radiológico de tórax, pelo que, os achados radiológicos não são utilizados para confirmar ou excluir TEP. O seu maior valor recai no diagnóstico diferencial devendo, dúvida, figurar entre os exames requisitados na abordagem desta doente.

Com base na aplicação das escalas de avaliação da probabilidade clínica supracitadas, considero que foi efectuada a conduta diagnóstica adequada para um doente estratificado na categoria de baixa probabilidade, sendo correcta a requisição dos D-dímeros. Existem evidências consistentes na literatura de que a solicitação de D-dímeros é útil principalmente para excluir casos de TEP em doentes com probabilidades pré-teste baixa ou intermediária. No caso desta doente, os D-dímeros são positivos. (876.5ng/ml) pelo que o TEP não pode ser excluído, o que não aconteceria em caso da sua negatividade. De salientar a utilização da técnica utilizada para medição dos D-dímeros, ELISA por imunoturbidimetria, tem uma elevada sensibilidade.

Doentes com probabilidade pré-teste baixa, aliada a elevação dos D-dímeros necessitam de efectuar uma modalidade diagnóstica adicional, nomeadamente, uma angiografia por tomografia computadorizada ou uma cintigrafia de ventilação-perfusão.

As variadas formas de apresentação do tromboembolismo pulmonar e a inespecificidade dos seus sinais e sintomas fazem deste distúrbio um desafio diagnóstico para qualquer médico. No entanto, a possibilidade de TEP dever ser sempre considerada na presença de um doente com dispneia súbita e dor torácica pleurítica.

A angiografia por TC é sem dúvida o padrão de ouro para diagnóstico de TEP, não só pela sua elevada sensibilidade para detecção de trombos segmentares ou subsegmentares mas acima de tudo por excluir definitivamente o diagnóstico de TEP permitindo também visualizar o parênquima pulmonar. Assim sendo, como a probabilidade clínica de efectivamente ter um TEP é baixa, e este permite

definitivamente excluir o diagnóstico, considero adequada a sua realização neste caso clínico.

Obtido o diagnóstico a doente foi internada, já que, há luz dos conhecimentos actuais, existem poucas evidências acerca da segurança e eficácia do tratamento ambulatorial.

Relativamente ao suporte hemodinâmico e respiratório desta doente na urgência apenas foi necessária a administração de oxigénio por sonda nasal. A sua administração justifica-se pela dispneia apresentada da doente ainda que a gasimetria efectuada não apresente hipoxémia significativa. A estabilidade hemodinâmica da doente não justificou o uso de fármacos como a dopamina, norepinefrina, epinefrina, isoproterenol ou óxido nítrico, conduta que considero adequada.

Não foi efectuada trombolise já que esse tratamento é de facto efectivo mas é essencial que seja utilizado em doentes onde os seus benefícios superem os riscos. Assim sendo, dada a estabilidade hemodinâmica da doente considero adequado que não lhe tenha sido administrado tratamento trombolítico.

Assim, na ausência de contra-indicações, está indicado o início de anticoagulação plena, que pode ser realizada com heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada..

Logo que se obteve o diagnóstico definitivo de TEP, pela associação dos dados clínicos com os exames complementares de diagnóstico foi imediatamente administrada 60mg de enoxaparina subcutânea mantendo-se a sua administração de 12 em 12 horas. A escolha da HBPM assentou fundamentalmente na sua maior biodisponibilidade, nas características de respostas mais previsíveis, nos iguais ou menores riscos de hemorragias e trombocitopenia acima de tudo no facto de ser tão efectiva quanto a HNF.

Pelas vantagens práticas e por uma razão de custo-efetividade incremental favorável, pois a simplificação do tratamento permite um menor tempo de internamento

hospitalar, deu-se preferência ao uso de uma heparina de baixo peso molecular enoxaparina 60mg de 12 em 12 horas.

As evidências actuais preconizam como dose terapêutica ideal 1mg/Kg de peso 12/12 horas pelo que, no caso específico da doente, a dose foi excessiva e deveria ter sido reajustada.

No primeiro dia de internamento também é iniciada varfarina na dose de 5 mg/dia, sendo as doses subsequentes ajustadas de acordo com o INR (objetivo entre 2,5 e 3,5).

No entanto, uma dose de 10 mg/ dia parece mais consistente com os estudos clínicos efectuados, que demonstraram que o início da anticoagulação oral com essa dosagem permite que o doente atinga o INR alvo mais rapidamente sem que se aumente o risco de complicações hemorrágicas.

A intensidade de anticoagulação estabelecida para esta doente (INR entre 2,5 e 3.5) não parece totalmente adequada, já que, à luz dos conhecimentos actuais, um INR entre 2.0 e 3.0 parece o ideal para o tratamento do TEP a curto e a longo prazo.

A heparina foi mantida por pelo menos 5 dias aliada à varfarina e interrompida quando o INR se encontrava dentro do limite estabelecido inicialmente. Considero adequado a adopção deste procedimento já que, a heparina funciona como uma ponte até que se estabeleça o efeito anticoagulante devendo portanto manter-se esta associação até se obter o efeito desejado. A heparina evita a depleção de proteínas pró-coagulantes dependentes da vitamina K e assim evita a extensão do coágulo.

A doente não foi considerada candidata nem para embolectomia nem para colocação de filtro na veia cava inferior, conduta que considero ter sido bastante adequada. A doente não apresenta nenhuma indicação para nenhum dos dois procedimentos pelo que a sua eventual realização seria totalmente desadequada. Visto que a doente não se apresentava hemodinamicamente instável na urgência, para que fosse aí efectuado, foi posteriormente realizado no internamento um

ecocardiograma transtorácico. Não considero que este exame devesse, neste caso específico, ter sido solicitado na urgência para efectuar o diagnóstico já que o ecocardiograma pode sugerir ou reforçar a suspeita clínica de TEP se nele é encontrada disfunção ou sobrecarga ventricular direita (VD) na presença de sinais de aumento da pressão na artéria pulmonar. Actualmente considera-se que a análise ecocardiográfica das dimensões do coração direito e da função ventricular direita não permite uma confirmação definitiva ou uma exclusão indubitável de doentes suspeitos. No entanto em doentes com TEP hemodinamicamente significativo torna-se bastante improvável que estes doentes apresentem achados ecocardiográficos normais.

Dada a estabilidade hemodinâmica da doente considero que a solicitação do ecocardiograma apenas durante o internamento e não imediatamente em contexto de urgência não tenha constituído uma lacuna importante no percurso diagnóstico da doente, o mesmo não acontecendo se houvesse instabilidade hemodinâmica significativa.

No entanto, nunca é demais reforçar que, a ecocardiografia tem também capacidade de identificar doentes com suspeita de TEP com trombos alojados nas cavidades direitas geralmente em constante movimento entre as veias sistémicas e as artérias pulmonares emergindo o tratamento imediato

A ultrassonografia da perna (US) tem sido bastante utilizada em doentes suspeitos de TEP não só como teste inicial nos doentes com TVP mas também como teste inicial para reduzir a necessidade de exames de imagem pulmonar, ou após a utilização de um exame de imagem cujos resultados foram inconclusivos.

Este exame foi efectuada já no internamento, fundamentado no facto da TVP e do TEP constituírem duas manifestações distintas de uma mesma entidade. Como tal, é legítimo e racional a perquisa de TVP residual em doentes suspeitos de TEP já que a demonstração de coágulos em veias dos membros inferiores ainda que grande parte deles já não seja visível por ter já migrado para os pulmões ou por estar já dissolvido, tem implicações terapêuticas.

O estudo das trombofilias é um componente essencial do estudo desta doente por estas representarem factores de risco de extrema importância, de etiopatogenia vital e permanente, que têm obrigatoriamente que ser despistados em qualquer doente que sofre um TEP. Além disso, a doente tem antecedentes familiares (mãe) de abortos de repetição, que ainda que não seja sinónimo de, é bastante sugestivo de uma trombofilia.

O posterior encaminhamento para consultas de hematologia, conforme efectuado nesta doente, também é de extrema importância, não só para controlo do INR e reajuste da dose de antagonistas da vitamina K, mas também porque permite um correcto aconselhamento, vigilância e seguimento de doentes anticoagulados.

O tratamento deverá manter-se por pelo menos um ano, conforme evidenciado aquando a exposição da história clínica, conduta que considero adequada. Esta duração do tratamento justifica-se por este ter sido o seu primeiro episódio de tromboembolismo venoso e por a doente apresentar um factor de risco permanente (mutação homozigótica MTHFR). O prolongamento do tratamento para além do período supracitado ainda é controverso.

De salientar que esta doente deverá sistematicamente e eficazmente efectuar profilaxia sempre que estiver sujeita a factores de risco transitórios, como hospitalizações, cirurgias, gravidez entre outros.

Considero conveniente o aconselhamento da doente relativamente aos cuidados que deve ter um doente anticoagulado, nomeadamente, no que toca à necessidade de um correcto cumprimento do tratamento bem como as precauções necessárias com a alimentação e com a associação de fármacos.

Considero essencial a fomentação do abandono do tabagismo pela doente por constituir um factor de risco modificável e de possível intervenção. Ainda que não tenha sido a conduta adoptada nesta doente, considero que esta deverá ser encaminhada para uma consulta de cessação tabágica

Um outro procedimento que considero bastante importante, e que não foi contemplado na conduta deste caso clínico, consiste no encaminhamento da doente para consultas de planeamento familiar. Em parceria com o obstetra, é importante estabelecer-se o esquema contraceptivo ideal para esta mulher jovem, com as menores implicações trombóticas.

## Conclusão

Muitos doentes com TEP permanecem por diagnosticar, não só pela panóplia de apresentações clínicas possíveis deste distúrbio mas também por muitos médicos não o reconhecerem como um importante problema de saúde pública que constitui. Não se trata mais de uma doença com que apenas se deparam internistas, cardiologistas ou médicos no serviço de urgência. É antes uma doença que surge como condição primária ou como complicação em qualquer área da medicina, pelo que, qualquer médico de uma qualquer especialidade deverá saber reconhecê-la de imediato.

É neste contexto que surge a abordagem deste caso clínico, ilustrando a diversidade de possíveis sinais e sintomas de TEP, de possíveis factores de risco envolvidos, com consequente ilustração da adequada conduta diagnóstica e terapêutica.

Ao longo das últimas décadas têm sido desenvolvidos notórios avanços no diagnóstico e tratamento de doentes que sofrem um tromboembolismo pulmonar. Partiu-se de uma era caracterizada pela inexistência de qualquer documentação objectiva para uma outra com uma plétora de exames de imagem em constante evolução. A interacção e optimização das modalidades diagnósticas e terapêuticas, tem contribuído gradualmente para diminuições na mortalidade e morbidade de doentes com TEP. Hospitalizações mais reduzidas aliadas a terapia ambulatorial são cada vez mais uma realidade em crescente expansão.

É mandatório optimizar e sistematizar os meios de diagnóstico disponíveis tendo por base uma suspeita clínica fundamentada numa história clínica meticulosa. A suspeita clínica, é, assim sendo, o pilar da conduta diagnóstica destes doentes.

Além dos meios de imagem em constante evolução e sob optimizações tecnológicas eminentes, o ideal será mesmo o desenvolvimento de um marcador biológico de tromboembolismo venoso semelhante à creatinina quinase-MB ou à troponina I utilizados para diagnosticar o enfarte agudo do miocárdio ou os recentes

marcadores biológicos para detecção precoce de insuficiência renal, (cistatina C, NGAL, KIM-1 e interleucina 18). Importa reforçar que, os avanços tecnológicos consomem fundos ao sistema de saúde e é necessário efectuarem-se estudos dos custos/benefícios das novas modalidades quer diagnosticas, quer terapêuticas.

Apesar do uso de profilaxia primária estar em nítida expansão, é necessário o encorajamento da sua prática por constituir a forma de prevenção disponível mais eficaz e menos dispendiosa. A profilaxia deste distúrbio proporciona uma dupla acção benéfica: é uma intervenção que diminui a mortalidade e a morbilidade dos doentes diminuindo simultaneamente as despesas do sistema de saúde. Assim sendo, todos os doentes, independentemente da categoria a que pertençam, devem ser rotineiramente avaliados quanto ao risco de desenvolverem um tromboembolismo venoso e, se indicado, deve proceder-se à administração de profilaxia sistemática e eficaz.

Um bom conhecimento da doença, dos factores de risco e do tratamento irá resultar numa melhor prevenção e tratamento da doença, no futuro próximo. Evoluiu-se então de uma atitude predominantemente terapêutica e cirúrgica para outra prioritariamente médica e preventiva, na qual a definição dos riscos individual e de grupo assume particular importância. Consensos e guidelines para a prevenção, diagnóstico, tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso, sujeitos a actualizações regulares, devem servir de referência a estratégias de actuação, a promover em cada unidade hospitalar.

## Referências Bibliográficas

- 1 - Qaseem, A.; Snow, V.; Barry, P.; Hornbake, R., E.; Rodnick, E., J.; Tobolic, T.; MD; Ireland, B.; Segal, B., J.; Bass, B., E.; Weiss, B., K.; Green, L.; Owens, K., D.; Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care - A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians; Ann Intern Med. 2007;146:454-458
- 2 - American Thoracic Society; The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism, Clinical Practice Guideline; Am. J. Respir. Crit. Care Med.,1999; Volume 160, Number 3, 1043-1066
- 3 - Segal, B., J.; Streiff, B., M.; Hofmann, V., L.; Thornton, L.; Bass, B., E.; Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline; Annals of Internal Medicine; 2007; Volume 146 Issue 3 | Pages 211-222
- 4 - McFadden, M., P.; Ochsner, L., J.; A History of the Diagnosis and Treatment of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism; The Ochsner Journal; 2006: pp. 9-13
- 5 - Weg, G., J.; Venous Thromboembolism: Past, Present and Future; Semin Respir Crit Care Med 2000; 21: 561-574
- 6 - Heit, A., J.; Venous Thromboembolism: Mechanisms, Treatment and Public Awareness - The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28:370
- 7 - Ennis, s., R.; Deep Venous Thrombosis Prophylaxis in Orthopedic Surgery; emedicine; 2005
- 8 - Feied, F., C.; Pulmonary Embolism; emedicine; 2006
- 9 - Stein P.D.; Henry J.W.; Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978-81.

10 - Davidson, R., B.; Controversies in Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis; American Family physician; 1999

11 - Dalen, E., J.; Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow?; Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis; Chest 2002.;122:1440-1456

12 - Aujesky,D.; Obrosky S., D.; Stone,A., R.; Auble,E., T.; Perrier, A.; Cornuz,j.; Roy,P.; Fine, J., M.; A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients With Pulmonary Embolism; Arch Intern Med. 2006;166:169-175

13 - Rosendaal, R., F.; Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior; Hematology 2005

14 - Piazza, G.; Goldhaber, Z., S.; Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis; Circulation. 2006;114:e28-e32

15 - Tapson, F., V.; Acute Pulmonary Embolism; NEJM; 2008; vol. 379 no. 14

16 - Cohen A.; Quinlan D.; PEP trial. Pulmonary embolism prevention; Lancet 2000; 356:247

17 - Anderson, A., F.; Audet, A.; Best Practices Preventin Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Practical Guide to Evaluationand Improvement, UMass Medical School Center Outcomes Research; 2002

18 - Goldhaber, Z., S.; Pulmonary Embolism; NEJM; 1998; Volume 339:93-104:2

19 - Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology2; Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism European Heart Journal; 2000; 1301–1336

20 - Alexander,G.; Jack, J.; Dirk, H., S.; Coleman, E., R.; Thrall, J.; McKusick, A., K.; Froelich, w., J.; Alavi, A.; Ventilation-Perfusion Scintigraphy in the PIOPED Study. Part I. Data Collection and Tabulation; The Journal of Nuclear Medicine; 1993; Vol. 34 No. 7 1109-1118 ; 1993

21 - Worsley, F., D.; Alavi, A.; Comprehensive Analysis of the Results of the PIOPED Study; The Journal of Nuclear Medicine; 1995; Vol. 36 No. 12 2380-2387

22 - Stein,D., P.; Beemath, A.; Matta, F.; Goodman, R., L.; Weg, G., J; Hales,A., C.; Hull,D., L.; Leeper, V., K.; Sostman, T.; M.D., Tapson, F., V.; Wakefield, W., T.; Weg, G., J.; Woodard, W., K., P.; Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II; Elsevier, 2007

23 - Segal, B., J.; Eng, J.; Tamariz, J., L.; Bass, B., L.; Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism ; Annals of Family Medicine; 2007

24 - Qaseem, A.; Snow, V.; Barry, P.; Hornbake, R., E.; Rodnick, E., J.; Tobolic, T.; MD; Ireland, B.; Segal, B., J.; Bass, B., E.; Weiss, B., K.; Green, L.; Owens, K., D.; Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians; Annals of Family Medicine; 2007; 5:57-62

25 - Breddin H.; Thrombosis and Virchow's Triad: What is established? Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1989; 15:237-239.

26 - Mackman,F.; Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis; Arterioscler Thromb Vasc Biol.; 1993; 1687-1693

27 - British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group; British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism ; Thorax 2003;58:470-483

28 - Viterbo, F., J.; Tavares, J.; Profilaxia e Tratamento da Tromboembolia Pulmonar Per-operatória; Acta Med Port 2005; 18: 209-220

29 - Bannink, L.; Doggen, C., J., M.; Nelissen, R., G., H., H.; Rosendaal, F., R.; Increased risk of venous thrombosis after orthopedic and general surgery: results of the MEGA study; J Thromb Haemost. 2005;3 (Suppl1):P1653.

30 - Eikelboom, J.,W.; Quinlan, D.,J., Douketis, J., D.; Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2001;358:9–15.

31 - Geerts, H., W.; Pineo, F., G.; Heit, A., J.; Bergqvist, D.; Lassen, R., M.; MD; Colwell, W., C.; Ray, G., M.; Prevention of Venous Thromboembolism - The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy; Chest. 2004;126:338S-400S

32 - Samama, M.; Cohen, A.,T.; Darmon J., Y.;A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793–800

33 - Leizorovicz, A.; Cohen, A., T.; Turpie, A., G.; Olsson, C., G.; Vaitkus, P., T.; Goldhaber, S., Z.; Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation. 2004;110:874–879

34 - Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR, et al. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. J Thromb Haemost. 2003;1(Suppl. 1):P2046

35 - Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. Am J Cardiol. 2004;93:259–262.[

36 - Prandoni, P.; Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients ; Hematology 2005

- 37 - Kakkar, A., K.; Levine, M.; , Pinedo, H., M.; Wolff, R.; Wong, J.; Venous thrombosis in cancer patients: insights from a frontline survey. *The Oncologist*. 2003;8:381–388
- 38 - Blom, W., J.; Doggen, M., J., C.; Osanto, S.; Rosendaal, R., F.; Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis; *JAMA*. 2005;293:715-722.
- 39 - Faghri, H.F. Van Meerdevort, R.M. Glaser and S.F. Figoni, Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty, *IEEE Transactions of Rehabilitation Engineering* 5 (1) (1997), pp. 62–69.
- 40 - Prandoni, P.; Falanga, A.; Piccioli, A.; Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*; 2004
- 41 - Beasley, R.; Raymond, N.; Hill, S.; Nowitz M.; Hughes, R.; Thrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J*. 2003;21:374–376.
- 42 - Vandenbroucke J., P.; Rosing J.; Bloemenkamp K., W.; Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1527–1535
- 43 - Grady D., Wenger N., K.; Herrington D.; Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*. 2000;132:689–696.
- 44 - McColl, M., D.; Ramsay, J., E.; Tait, R., C.; Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.*; 1997;78:1183–1188
- 45 - Hambleton, J.; Thrombophilia: How To Test? How To Manage?; *Pulmonary and Critical care Update*, 2002
- 46 - Khan, S.; Dickerman D., J.; Hereditary thrombophilia; *Thrombosis Journal* 2006, 4:15

47 - Van Boven H.,H., Vandenbroucke J.,P.; Briet E.; Rosendaal F.R.; Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood*. 1999;94:2590–2594.

49 - Poort S.,R.; Rosendaal F., R.; Reitsma P.,H.; Bertina R., M.; A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698–3703

50 - Haverkate, F.; Samama, M.;Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen.; *Thromb Haemost*; 1995; 73(1):151-61.

51 - Thomas, D., P.; Roberts, R.,H.; Hypercoagulability in Venous and Arterial Thrombosis; *Annals of Internal Medicine*; 1997 Volume 126 Issue 8 Pages 638-644

52 - Heijboer,H.; Brandjes,D., P.; Buller,H., R.; Sturk,A.; Cate, J.,W.; Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis; *NEJM*; 1990; Volume 323:1512-1516

53 - British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group\* *Thorax* 2003;58:470–484

54 - Corrêa, D.,T.; Cavalcanti, b., A.; Baruzzi, A., A.; Pulmonary embolism: epidemiology and diagnosis; *Avanços Médicos*; 2007; 288 – 293

55 - Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. British Thoracic Society, Standards of Care Committee *Thorax* 1997;52;1-24

56 - Wicki,J.; Perneger, V., T.; Junod, F., A.; Bounameaux, H.; Perrier, A.; Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism in the Emergency Ward A Simple Score; *Arch Intern Med*. 2001;161:92-97.

- 57 - Le Gal,G.; Righini, M., Roy P.; , Sanchez,O.; ;Aujesky,D.; Perrier,D.; Bounameaux,H.; Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score; *Ann Intern Med.*; 2006;144:165-171.
- 58 - Le Gal,G.; Righini, M., Roy P.; , Sanchez,O.; ;Aujesky,D.; Perrier,D.; Bounameaux,H.; Value of D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism in Patients With Previous Venous Thromboembolism; *Arch Intern Med.*; 2006;166:176-180
- 59 - Kearon, C.; Natural History of Venous Thromboembolism; *Circulation.* 2003;107:I-22.
- 60 - Hirsh, J.; Hoak, J.; Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism; *Circulation.* 1996;93:2212-2245
- 61 - Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2002;40(2):133–144
- 62 - Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2003;49(11):1846–1853
- 63 - Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, Pieters FA, Wellens HJ; Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br. Heart J* 1994; 72: 52–7.
- 64 - Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589–602
- 65 - Manganelli, D.; Palla, A.; Donnataria, V.; Giuntini, C.; Clinical Features of Pulmonary Embolism Doubts and Certainties; *Chest* 1995; 107:25S-32S)

66 – Alper, E.; Anderson, F.; Becker, R.; Brettler, D.; Erban, S.; Froehlich, J.; Gandhi, P.; Maas, B.; Pechet, L.; Rohrer; Michael J; Spencer; F.; Tran, M.; Guidelines For Antithrombotic Therapy; UMass Memorial; 2003

67 - Stein,D., P.; Beemath, A.; Matta, F.; Goodman, R., L.; Weg, G., J; Hales,A., C.; Hull,D., L.; Leeper, V., K.; Sostman, T.; M.D., Tapson, F., V.; Wakefield, W., T.; Weg, G., J.; Woodard, W., K., P.; Enlarged Right Ventricle Without Shock in Acute Pulmonary Embolism: Prognosis, Elsevier The American Journal of Medicine; 2008, 121, 34-42

68 - Kasper W, Geibel A, Tiede N et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. Br Heart J 1993; 70:352–6.

69 - Ginsberg, S., J.; Management of Venous Thromboembolism; NEJM; 1996; Volume 335:1816-1829

70 - Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. CMAJ 2003; 168(2).

71 - Muntasir , A.; Siraj, W.; Hamad, M., M., A.; Ayman, K.; Yaseen, S.; Pulmonary embolism: A diagnostic approach; Annals of Thoracic Medicine, 2006, Volume 1, Issue : 1, Page : 31-40

72 - Anderson, R., D.; Kahn, R., S.; Rodger, A., M.; Kovacs, J., M.; Morris, M., T.; Hirsch, A.; Lang, E.; Stiell, I.; Kovacs, G.; Dreyer, J.; Dennie, C.; Cartier, Y.; Barnes, D.; Burton, E.; Pleasance, S.; Skedgel, C.; O'Rourke, K; Wells, S., P.; Computed Tomographic Pulmonary Angiography vs Ventilation-Perfusion Lung Scanning in Patients With Suspected Pulmonary Embolism A Randomized Controlled Trial; JAMA. 2007;298(23):2743-2753

73 - Quiroz, R.; Kucher, N.; Zou, H., K.; Kipfmüller, F.; Costello, P.; Goldhaber, Z., S.; Schoepf, J., U.; Clinical Validity of a Negative Computed Tomography Scan in

Patients With Suspected Pulmonary Embolism A Systematic Review; JAMA. 2005;293:2012-2017

74 - Fedullo PF.; Tapson VF.; Evaluation of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349: 1247-1256

75 - Layish, T., D.; Tapson, F., V.; Pharmacologic Hemodynamic Support in Massive Pulmonary Embolism; Chest 1997;111;218-224

76 - Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A.; Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock.; Crit Care Med. 1985 Dec;13(12):1009-12.

77 - Arcasoy, M., S.; Kreit, W., J.; Thrombolytic Therapy of Pulmonary Embolism\* A Comprehensive Review of Current Evidence ; Chest. 1999;115:1695-1707.

78 - Thabut, G.; Thabut, D.; Myers, P., R.; Bernard-Chabert, B.; Marrash-Chahla, R.; Mal, H., Fournier, M.; Thrombolytic therapy of pulmonary embolism; J Am Coll Cardiol; 2002; 40:1660-1667

79 - Harris, T.; Meek, S.; When should we thrombolyse patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature; Emergency Medicine Journal 2005;22:766-771

80- Konstantinides, S.; Geibe, A.; Heusel, G.; Heinrich, F.; Kasper, W.; Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism; NEJM; 2002; Volume 347:1143-1150

81 - Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. . Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349:146-53.

82 - Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000;84:559-64

83 - Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:638-50.

84 - Kearon, C.; Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism; *Circulation*; 2004;110:I-10 – I-18

85 - Dinwoodey DL, Ansell JE: Heparins, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides. *Clin Geriatr Med* 2006

86 - Cairns, B., C.; Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis: Evaluation and Treatment in the Emergency Department; Emergency medicine cardiac research and education group; Emcreg international; 2007 volume 3

87 - Mohan CR, Hoballah JJ, Sharp WJ, Kresowik TF, Lu CT, Corson JD. Comparative efficacy and complications of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1995; 21: 235–46.

88 - Meyer G, Diehl JL, Philippe B, Reynaud P, Sors H. Pulmonary embolectomy in pulmonary embolism: surgery and endoluminal techniques. *Arch Mal Couer Vaiss* 1995; 88: 1777–80.~

89 - Ballew KA, Philbrick JT, Becker DM. Vena cava filter devices. *Clin Chest Med* 1995; 16: 295–305.

90 - Golveke PJ, Garrett WV, Thompson JE et al. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery* 1988; 103: 111–7.

91 - Scarsbrook, F., A.; Gleeson, V., F.; Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy; BMJ; 2007;334:418-419

92 - Monreal, M., Falgá, C.; Valle, R.; Barba, R.; Bosco, J.; Beato, I., J.; Maestre, A.; Venous Thromboembolism in Patients with Renal Insufficiency: Findings from the RIETE Registry; Elsevier The American Journal of Medicine; 2006, 119, 1073-1079

93 - David, M.; Andrew, M.; Venous thromboembolic complications in children. J Pediatr. 1993;123:337-346

94 - Andrew, M.; David, M.; Adams, M.; Ali K.; Anderson R.; Barnard D.; Bernstein M.; Brisson L.; Cairney B.; DeSai D.; Grant R.; Israels S.; Jardine L.; Luke B.; Massicotte P.; Silva M.; Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83:1251-1257.

95 - Leizorovicz, A.; Mismetti, P.; Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients; Circulation. 2004;110:IV-13 – IV-19

96 - Saman, M. M., Cohen, A. T., Darmon, J. Y. et al, 'A Comparison of Enoxeparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. Prophylaxis in Medical Patients whit Enoxeparin Study Group', N. Engl. J. Med. 1999, vol. 341, pp. 793-800.

97 - Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G. et all, 'Randomized, Placebo-Controlled Trial of Deltaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients', Circulation,2004, vol. 110, pp.874-879.

98 - Cohen, A. T., Davidson, B. L., Gallus, A. S. et all, 'Efficacy and Safety of Fundaparinux for the Prevention of Venous Thromboembolism in Older Acute Medical Patients: Randomised Placebo Controlled Trial', BMJ, 2000, vol. 332, pp. 325-329.

99 - Alikhan, R., Cohen, A. T., Combe, S. et all, 'Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Patients with Enoxeparin: a Subgroup Analysis of the MEDENOX Study', Blood Coagul Fibrinolysis,2003, vol. 14, pp. 341-346.

100 - Mismetti, P., Laporte-Simitsidis, S., Tardi, B. et al., 'Prevention of Venous Thromboembolism in Internal Medicine with Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparins: a Meta-Analysis of Randomised Trials', *Thromb Haemost*, 2000, vol. 83, pp. 14-19.

101 - Scottish and Collegiate Guideline Network (SCGN). *Prophylaxis of Venous Thromboembolism*. London, SCGN publication, 2002, no. 62.

102 - *Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group Guidelines*

103 - Amaragiri, S.V., Lees, T.A., Elastic compression stockings for the prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000 Issue 1: CD001484.

104 - P. Roderick, G. Ferris and K. Wilson et al., Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis, *Health Technology Assessment*; 2005; 9 (49).

105 - Kalodiki, D.A. Hoppensteadt and A.N. Nicolaides et al., Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomized controlled trial, *International Angiology* 15 (2); 1996; pp. 162–168

106 - Autar BA; NICE guidelines on reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients undergoing surgery 2007 Elsevier

107 - Fedullo, F., P.; *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; Pulmonary and Critical care Update*; 2003

## Anexos

---