

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Mortalidade intra-hospitalar no  
tromboembolismo pulmonar agudo:  
Comparação entre pacientes com diagnóstico  
objetivo e com suspeita não confirmada**

**Marcelo Basso Gazzana**

**PORTO ALEGRE  
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**Mortalidade intra-hospitalar no  
tromboembolismo pulmonar agudo:  
Comparação entre pacientes com diagnóstico  
objetivo e com suspeita não confirmada**

**Marcelo Basso Gazzana**

**Orientadores:**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli Maria Knorst**

**Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

**PORTO ALEGRE**

**2006**

#### CIP - Catalogação na Publicação

Gazzana, Marcelo Basso

Mortalidade intra-hospitalar no tromboembolismo pulmonar agudo: Comparação entre pacientes com diagnóstico objetivo e com suspeita não confirmada. / Marcelo Basso Gazzana. -- 2006.

91 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Coorientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Tromboembolismo pulmonar. 2. Prognóstico. 3. Hospitalização. 4. Investigação. 5. Doença pulmonar. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Menna Barreto, Sérgio Saldanha, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA**

*Aos pacientes,  
por nos ensinarem todos os dias a dimensão humana.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Sérgio Saldanha Menna Barreto por me guiar pelos caminhos da Pneumologia, da Circulação Pulmonar e do Tromboembolismo.

À professora Marli Maria Knorst pelo incentivo e pela dedicação, sem os quais não seria possível finalizar este trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo exemplo de ensino público, gratuito e de alta qualidade.

Ao professor José Moreira, coordenador deste Curso de Pós-graduação, pela enorme paciência e compreensão.

Aos colegas do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela amistosa convivência.

Aos colegas do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela experiência adquirida durante o estágio, que facilitou sobremaneira a familiarização com o tema.

Aos colegas no Serviço de Arquivo Médico (ASME) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio inestimável na separação das centenas de prontuários.

Aos acadêmicos de Medicina Tiago Trasel e Cláudia pelo auxílio da digitação do banco de dados.

À Vânia Naomi Hirakata, assessora do setor de estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas, por realizar a análise estatística.

Aos meus irmãos, Ângela, Paulo e Roberto, e os respectivos(as) companheiros(as), pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Arno e Delma, pelo amor, apoio e, sobretudo, exemplo de vida.

A Adriana, Júlia e Eduardo por serem o norte da minha vida.

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xiii</b>
<b>1. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>1</b>
1.1. Definição	1
1.2. Epidemiologia	2
1.3. Etiopatogenia	6
1.4. Fatores de risco para TEV	10
1.5. Fisiopatogenia	15
1.6. Quadro clínico	19
1.7. Diagnóstico	21
1.8. Tratamento	27
1.9. Prevenção	41
1.10. Prognóstico e mortalidade	44
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>50</b>
3.1. Objetivo geral	50
3.2. Objetivos específicos	50

<b>4. HIPÓTESES</b>	<b>51</b>
4.1. Hipótese conceitual	51
4.2. Hipótese operacional	51
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>52</b>
<b>6. ARTIGO</b>	<b>56</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>76</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>77</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

Angio-TC = angio-tomografia computadorizada

Cols = colaboradores

CPI = compressão pneumática intermitente

CTI = centro de terapia intensiva

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG = eletrocardiograma

ECG = eletrocardiograma

EUA = Estados Unidos da América

HBPM = heparina de baixo peso molecular

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HNF = heparina não fracionada

HPTC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

INR = *International Normalized Ratio*

MECG = meias elásticas de compressão graduada

PAD = pressão arterial diastólica

PAS = pressão arterial sistólica

*PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

TC = tomografia computadorizada

TEP = tromboembolismo pulmonar

TEV = tromboembolismo venoso

TP = tempo de protrombina

TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP = trombose venosa profunda

*UPET = Urokinase Pulmonary Embolism Trial*

*USPET = Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial*

VD = ventrículo direito

VE = ventrículo esquerdo

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da revisão bibliográfica

**Tabela 1** – Fatores de risco para tromboembolia venosa. 11

**Tabela 2** – Classificação do nível de risco para TEV e respectiva profilaxia. 43

### Tabelas do artigo

**Tabela 1** – Características demográficas e clínicas dos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo. 70

**Tabela 2** – Resultados dos testes diagnósticos nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo. 71

**Tabela 3** – Resultados da investigação nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo. 73

**Tabela 4** – Análise uni-variada entre variáveis demográficas e clínicas e mortalidade intra-hospitalar nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo. 74

**Tabela 5** – Análise multi-variada por regressão logística entre variáveis demográficas e clínicas e mortalidade intra-hospitalar nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo. 75

## RESUMO

**Fundamentação:** O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma doença freqüente no ambiente hospitalar e com significativa mortalidade. A investigação diagnóstica envolve uma série de etapas e o desfecho dos pacientes investigados para TEP, mas cuja investigação não confirmou nem excluiu TEP, não está bem documentado. **Objetivo:** Comparar a mortalidade intra-hospitalar nos casos com suspeita de TEP agudo entre aqueles com diagnóstico confirmado, diagnóstico excluído e investigação inconclusiva. **Métodos:** Estudo observacional, comparado, retrospectivo (coorte histórica), de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com suspeita de TEP internados no HCPA de 1996 a 2000 que realizaram testes diagnósticos para TEP (cintilografia pulmonar perfusional, angio-TC ou arteriografia pulmonar convencional) ou com CID-9 413/CID10 I26 (embolia pulmonar) na ficha de admissão ou na nota de alta/óbito. **Resultados:** Dos 741 pacientes selecionados, 687 constituíram a amostra final (54 excluídos). A média de idade foi  $61,53 \pm 16,75$  anos, sendo 292 homens (42,5%). Ocorreu início dos sintomas de TEP no domicílio em 330 casos (48%) e no hospital em 357 (52%). Em 120 pacientes (17,5%) TEP foi objetivamente confirmado, em 193 (28,1%) foi objetivamente excluído e em 374 (54,4%) a investigação foi não conclusiva. A mortalidade intra-hospitalar da amostra foi de 19,1% (n=134). Na análise univariada, sexo masculino, hipotensão, TEP nosocomial, neoplasia maligna, investigação não conclusiva, ausência de tratamento para TEP, investigação em 1996-1997 foram associados à maior mortalidade. Na análise multivariada, hipotensão (beta 2,49, IC95% 1,35-4,63), TEP objetivamente confirmado (beta 2,199, IC95% 1,15-4,21), investigação não conclusiva (beta 1,70, IC95% 1,00 – 2,87), neoplasia maligna (beta 2,868, IC95% 1,80-4,45), TEP nosocomial (beta 1,57, IC95% 1,02-2,41), ano de inclusão 1996-1997 (beta 1,71, IC95% 1,15-2,67) e infecção torácica ou abdominal (beta 1,71, IC95% 1,08-2,71) foram independentemente associados à maior mortalidade intra-hospitalar ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** Pacientes com TEP agudo objetivamente confirmado tiveram mortalidade intra-hospitalar significativamente maior que pacientes nos quais TEP foi excluído. A investigação não conclusiva para TEP foi

um fator independente para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita desta doença.

**Descritores:** Doença pulmonar, hospitalização, investigação, prognóstico, tromboembolismo pulmonar agudo.

## ABSTRACT

**Background:** Pulmonary thromboembolism (PE) is frequent in hospital setting and has significant mortality. Diagnostic approach of PE has many steps and follow-up of patients with non-confirmed PE is unknown. **Purpose:** To compare the in-hospital mortality in cases with suspected acute PE among those with confirmed diagnosis, excluding diagnosis and inconclusive diagnostic workup. **Methods:** Historical cohort including adult patients ( $\geq 18$  years) with clinically suspected PE that performed perfusion lung scan, CT-angiography, pulmonary arteriography or had PE ICD-9 413/ICD-10 I26 at admission or in discharge charts, from 1996 to 2000. We excluded patients with incomplete or lost medical records. Medical records were reviewed using a standardized form. Statistical analysis was done by chi-square-test, Student's t test and logistic regression, with statistical significance of 5% (bilateral). **Results:** Of 741 patients, 687 were included (54 were excluded). Mean age was  $61.53 \pm 16.75$  years, 292 patients were men (42.5%). Primary PE was identified in 330 cases (48%) and secondary PE in 357 (52%). In 120 patients (17.5%), PE was objectively confirmed, in 193 (28.1%) was objectively excluded, and in 374 cases (54.4%) the diagnostic approach was non-conclusive. In-hospital mortality was 19.1% (n=134). In univariate analysis, male gender, hypotension, secondary PE, cancer, non-conclusive approach, untreated PE, inclusion in 1996-1997 were associated to the highest mortality. In multivariate analysis, hypotension (beta 2.49, 95% confidence interval [CI] 1.35-4.63), PE objectively confirmed (beta 2.199, 95%CI 1.15-4.21), non-conclusive approach (beta 1.70, 95%CI 1.00-2.87), cancer (beta 2.87, 95%CI 1.80-4.45), secondary PE (beta 1.57, 95%CI 1.02-2.41), inclusion in 1996-1997 (beta 1.71, 95%CI 1.15-2.67) and thoracic or abdominal infection (beta 1.71, 95%CI 1.08-2.71) were associated with the highest in-hospital mortality ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Patients with acute PE objectively confirmed had significantly higher in-hospital mortality than patients in whom PE was excluded. Non-conclusive approach of PE was an independent factor for in-hospital mortality in patients with suspected disease.

**Keywords:** Lung disease, hospital admission, medical approach, prognosis, acute pulmonary thromboembolism.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo representa uma das entidades englobadas na definição de tromboembolismo venoso (TEV), juntamente com a trombose venosa profunda (TVP). Isto é justificado pelo achado de que a maior parcela dos TEPs são provenientes das TVPs do sistema venoso profundo dos membros inferiores, bem como a maioria dos pacientes com TVP apresentam alterações, mesmo que assintomáticas, nos vasos arteriais pulmonares (DALEN JE, 2002). Este conceito de TEV é crucial para o entendimento fisiopatogênico do TEP, bem como para a análise das etapas do diagnóstico.

O espectro da apresentação clínica do TEP estende-se de doença assintomática e incidental até morte súbita, associando-se a taxas de morbidade e mortalidade significativas. Esta doença representa uma das principais causas de morte hospitalar e é uma das complicações pulmonares agudas mais frequentes em pacientes hospitalizados (DALEN JE e cols, 1975; ALPERT JS e cols, 1994). Ainda, admite-se que cerca da metade dos óbitos associados ao TEP não ocorreriam pela doença de base, sendo então o TEP uma complicação prevenível (MORRELI MT e cols, 1968; KARWINSKI B e cols, 1989). Isto confere ao TEV, e ao TEP em particular, uma condição de importante problema de saúde.

### 1.1. Definição

O pulmão é um órgão que recebe todo o débito cardíaco. A circulação pulmonar, entre outras funções, serve como filtro da circulação em seu compartimento arteríolo-capilar. A circulação pulmonar acolhe qualquer massa anormal de matéria sólida, líquida ou gasosa veiculada pelo sangue, com dimensões suficientes para ser detida e causar oclusão vascular, sendo então caracterizada como êmbolo. A embolia pulmonar pode ser constituída por vários tipos de êmbolos, como trombos, êmbolos sépticos, gordurosos, gasosos (geralmente ar), tumorais, parasíticos, líquido amniótico e corpos estranhos. A forma mais comum de embolia pulmonar é a tromboembolia.

O TEP agudo consiste na obstrução súbita da circulação arterial pulmonar por coágulos oriundos da circulação venosa sistêmica - geralmente do sistema venoso profundo dos membros inferiores - com redução ou cessação do fluxo sanguíneo pulmonar para as áreas afetadas. Deste modo, o TEP não é condição primária da circulação pulmonar, mas uma complicação de trombose venosa, mais freqüentemente de uma TVP dentro de uma condição geral que se pode chamar de TEV ou doença tromboembólica venosa.

O infarto pulmonar ou necrose isquêmica do parênquima pulmonar secundário ao TEP é uma conseqüência aguda pouco freqüente, estando presente em menos de 15% dos casos, geralmente em pacientes com pneumopatia ou cardiopatia preexistentes ao evento embólico (JATENE FB e cols, 2003).

## **1.2. Epidemiologia**

As taxas reais de incidência das trombozes venosas são conhecidas apenas aproximadamente, devido a inúmeras dificuldades, tais como o sub-diagnóstico, a falta de confiabilidade dos registros de casos, a irregularidade dos serviços de necropsia e de verificação de óbitos, e a inexatidão de atestados de óbitos. A incidência do TEV é distribuída de forma variada, de acordo com a faixa etária, situações fisiológicas (gravidez e puerpério, por exemplo), cenários clínicos e fatores conhecidos de risco (cirurgia, câncer, trauma, grandes doenças clínicas, doenças paralisantes e repouso prolongado, uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal, distúrbios trombofílicos hereditários ou adquiridos).

Dalen e Alpert (1975), a partir de dados que consideravam o TEP como causa única ou principal de morte em 15% dos pacientes adultos que morriam em hospitais gerais, construíram uma elaborada estimativa, em que a incidência anual do TEP nos EUA seria de cerca de 630.000 casos, correspondendo à metade da incidência do infarto agudo do miocárdio e três vezes a do acidente vascular cerebral. Os óbitos foram calculados em cerca 200.000 ao ano (32%), sendo 100.000 como única causa e 100.000 como principal causa contributória. Como tal, o TEP seria a terceira causa de óbitos naquele país. Onze por cento dos pacientes



morriam na primeira hora, 8% morriam a despeito do diagnóstico e tratamento e 30% morriam sem diagnóstico e sem tratamento. Estes dados passaram a ser freqüentemente referidos na literatura.

Estudos populacionais e séries hospitalares mais recentes, sobre a incidência e mortalidade do TEP agudo, têm revelado números um pouco menores que os estimados por Dalen e Alpert (1975). Giliem (1986), baseado em uma estimativa de 120.000 altas hospitalares com diagnóstico de TEP e 187.000 diagnósticos de TVP em 1985, nos EUA, estimou a prevalência de TEP em 51 casos por 100.000 habitantes e de TVP em 79 casos por 100.000.

Anderson e colaboradores (1991), em estudo realizado em 16 hospitais que atendiam casos agudos, incluindo seis hospitais de ensino, abrangendo uma população de cerca de 380.000 pessoas, em Worcester, Massachusetts (EUA), analisaram prontuários médicos de todos os pacientes com o diagnóstico de TVP e TEP que tiveram alta durante 18 meses - julho de 1985 a dezembro de 1986. A incidência anual de primeiro episódio de TEV foi de 71 casos por 100.000 (IC 95%, 65–78). Para episódio inicial de TVP isolada, a incidência foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 43–54). Para episódio inicial de TEP (com ou sem evidência de TVP), a incidência foi de 23 por 100.000 (IC 95%, 19–27). A extrapolação dos locais de realização do estudo para os EUA (1986) como um todo, resultou em uma estimativa de cerca de 170.000 pacientes com TEV inicial por ano em hospitais gerais e 260.000 no total de casos, incluindo recorrências. Dos casos novos, foram estimados 55.000 diagnósticos iniciais únicos de TEP e 116.000 casos apenas de TVP. Os autores consideraram que registros de hospitais de curta permanência corresponderiam a uma fração de casos de TEV. Pacientes institucionalizados em casas geriátricas, internados em hospitais de pacientes crônicos e de reabilitação, acometidos por acidentes e casos de mortes em casa poderiam aumentar a incidência de TEV e se aproximar da cifra estimada de 600.00 casos anuais.

Silverstein e colaboradores (1998) realizaram um estudo retrospectivo de prontuários médicos em uma coorte populacional de 2.218 pacientes residentes em Olmsted (106.470 habitantes em 1990), Minnesota (EUA), com diagnóstico de TVP

ou TEP entre janeiro de 1966 e dezembro de 1990. A média de idade de aparecimento de caso inicial de TEV foi de  $61,7 \pm 20,4$  anos. A incidência anual, durante os 25 anos do estudo (ajustada por sexo e idade para a população branca dos EUA em 1980), foi de 117 por 100.000 habitantes (IC 95%, 112 - 122). A incidência de TVP foi de 48 por 100.000 (IC 95%, 45-51) e TEP com ou sem TVP foi de 69 por 100.000 habitantes (IC 95%, 65-73). As taxas de incidência foram um pouco maiores em mulheres em idade fértil e em homens acima de 45 anos de idade. A incidência anual global ajustada para a idade em homens foi de 130 por 100.000 (IC 95%, 121-138) e em mulheres foi de 110 por 100.000 (IC 95%, 104-116), com uma relação homem:mulher de 1,21:1. Considerando a população com idade igual ou maior do que 15 anos, a incidência global anual de TEV foi de 149 por 100.000 (IC 95% , 143-155). A taxa ajustada por idade para homens foi de 165 por 100.000 (IC 95%, 154-175) e para mulheres foi de 140 por 100.000 habitantes (IC 95%, 132-148). A incidência anual de TVP foi de 61 por 100.000 (IC 95%, 57-65) e de TEP foi de 88 por 100.000 habitantes (IC 95%, 83-92). Aceitando apenas diagnósticos de TEV em nível de certeza (excluindo-se diagnósticos prováveis e possíveis), a incidência anual de TVP foi de 28 por 100.000 (IC 95%, 26-31) e de TEP de 42 por 100.000 habitantes (IC 95%, 39-46). As taxas cumulativas de recorrência de TEV foram as seguintes: 1,6% em 7 dias, 5,2% em 30 dias, 8,5% em 90 dias, 10,1 % em 6 meses, 12,9% em 1 ano, 16,6 % em 2 anos, 22,8% em 5 anos, 30,4% em 10 anos. O risco de recorrência aumentou 17% em cada década de aumento em idade, e 24% por 10 Kg/m<sup>2</sup> de aumento no índice de massa corporal (HEIT JA e cols , 2001).

Não obstante os esforços para uma definição epidemiológica mais exata, vários autores têm sumarizado a incidência anual nos EUA em cerca de 5 milhões de casos de TVP, dos quais 500.000 (10%) tem TEP e 50.000 (10%) destes vão à óbito (MOSER KM, 1990). A incidência de TEV é de 1-2 por 1.000 habitantes, correspondendo cerca de 200.000 novos casos nos EUA em cada ano. A prevalência de TEV aguda, em pacientes hospitalizados, tem sido estimada em 1%. Admite-se que o TEV seja responsável por cerca de 250.00 hospitalizações por ano nos EUA (ANDERSON JA e cols, 1991).

Em relação à epidemiologia hospitalar do TEP, os estudos são mais escassos. Stein e Henry (1995) estudaram a prevalência de TEP agudo entre 51.645 pacientes hospitalizados durante 21 meses, em um dos hospitais que participou do estudo colaborativo prospectivo multicêntrico para o diagnóstico de embolia pulmonar (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis / PIOPED*). A prevalência estimada de TEP agudo foi de 526 casos, correspondendo a 1% (IC 95%, 0,9%–1,1%).

Em outro estudo, Stein e colaboradores (1999), com objetivo de determinar a incidência de acordo com a idade, sexo e raça, estudaram retrospectivamente todos os casos com código de diagnóstico de TEP (primário ou secundário), em um hospital geral terciário de Detroit, Michigan (EUA), de janeiro de 1993 a setembro de 1997. A prevalência de TEP agudo foi de 400 casos em 177.730 pacientes admitidos, correspondendo a 0,23% (IC 95%, 0,21%-0,25%). A correlação foi linear com a idade ( $r=0,94$ ). Entre pacientes com idade igual ou superior a 50 anos a incidência de TEP agudo foi maior em mulheres (0,40 % *versus* 0,29% -  $p<0,01$ ), com taxas comparáveis abaixo de 50 anos de idade. Americanos de ascendência africana mostraram taxa de 0,26%, enquanto em indivíduos brancos a taxa foi de 0,21%.

Os dados epidemiológicos relacionados ao TEV não são totalmente confiáveis. Às vezes apresentam resultados aparentemente conflitantes, mas permitem algumas constatações claras: (1) TEV é uma doença comum; (2) TEV é potencialmente recorrente; (3) TEV é potencialmente fatal; (4) os óbitos por TEP ocorrem precocemente; (5) TEP pode levar à morte súbita; (6) todas as faixas etárias são susceptíveis a eventos tromboembólicos, que aumentam exponencialmente com a idade; (7) a incidência de TEV tem se mantido relativamente estável nos últimos 20 anos; (8) o TEV é uma condição prevalente em pacientes hospitalizados; (9) passado o evento agudo, a mortalidade associada ao TEP depende mais da evolução da doença de base; (10) a morte por TEP é incomum se for instituído tratamento para impedir recorrência imediata; (11) o tratamento anticoagulante na vigência de evento inicial de TEV acarreta risco

mínimo; (12) após a suspensão da anticoagulação há risco de recorrência (DALEN JE, 2002).

### **1.3. Etiopatogenia**

O estado atual do conhecimento, fruto de observações em humanos e experimentações em animais, permite algumas importantes definições, sem que todos os aspectos da história natural do tromboembolismo venoso estejam esclarecidos.

Há definida associação entre trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar. Êmbolos pulmonares têm sido detectados por cintilografia perfusional em cerca de 50% dos pacientes com TVP documentada (DALEN JE, 2002). Adicionalmente, TVP aguda pode ser encontrada em cerca de 70% dos pacientes com suspeita clínica e confirmação de TEP.

A história do TEP começa com o desenvolvimento de um processo localizado de trombose no sistema venoso. Trombose é um processo patológico, no qual um agregado de plaquetas e/ou um coágulo de fibrina desenvolve-se sem propósitos hemostáticos, ocluindo total ou parcialmente um vaso. O trombo forma-se em área de fluxo lento ou turbulento, em uma cúspide valvular ou em um grande seio venoso, usualmente em uma veia profunda da extremidade inferior ou em um segmento venoso que tenha sido exposto a trauma direto ou inflamação.

A formação, o crescimento e a dissolução dos trombos venosos traduzem um balanço entre os efeitos dos estímulos pró-coagulação e os mecanismos de anticoagulação intravascular (trombogênese *versus* fibrinólise). O crescimento do trombo se faz pelo acréscimo de fibrina e plaquetas. Este processo pode ser interrompido pelo deslocamento e migração do trombo como um êmbolo, pela total oclusão do segmento venoso afetado, ou ainda pela interferência do tratamento.

Os mecanismos de proteção natural contra trombose são: a inativação dos fatores de coagulação ativados por inibidores circulatórios; a diluição e a depuração de fatores ativados da coagulação pelo fluxo sanguíneo; a inibição da atividade

coagulante da trombina pela trombomodulina, através da ativação da proteína C; e a dissolução da fibrina pelo sistema fibrinolítico.

Mais de 85%-90% dos eventos tromboembólicos são constituídos por trombos originados no sistema venoso profundo da extremidade inferior (GARCIA D e cols, 2005). As tromboes venosas localizadas acima do joelho (veias poplíteas, femorais e ilíacas) oferecem maior risco de embolização, por serem constituídas de trombos maiores e, possivelmente, mais facilmente destacáveis, resultando em TEP mais extenso e mais fácil de diagnosticar.

Os casos de TVP em veias da panturrilha representariam menor risco embólico, por serem os trombos menores e mais aderidos aos locais de formação; se produzissem êmbolos pulmonares, estes seriam pequenos e sem repercussão clínica. Há evidência, entretanto, que cerca de 20% das tromboes venosas da panturrilha estendem-se acima do joelho, atingindo as veias da coxa, as quais embolizam para o pulmão em aproximadamente 50% dos casos (HO WK e cols, 2005).

Êmbolos também podem ser produzidos a partir de trombos originados em outras localizações, como em veias pélvicas tributárias das veias ilíacas internas (uterinas, prostáticas), veias renais, veias superficiais dos membros inferiores, veias dos membros superiores, veias centrais e câmaras cardíacas direitas.

Pacientes com trombose venosa em veias superficiais dos membros inferiores só estariam em risco de embolia pulmonar se o trombo original se estender ao sistema venoso profundo, o que pode ocorrer em condições de insuficiência venosa (veias varicosas).

Uma crescente incidência de trombose venosa em veias dos membros superiores, incluindo veia subclávia e veia cava superior, tem sido notada nos últimos anos. Isto está associado à freqüente instrumentação desta área venosa por cateteres para procedimentos de diagnóstico e principalmente de tratamento, como quimioterapia, antibioticoterapia de longa duração, transfusão de sangue e hemoderivados e alimentação parenteral.

Trombose mural intra-cavitária origina-se em câmaras cardíacas direitas, principalmente em casos de infarto ventricular e dilatação atrial ou ventricular, incluindo *cor pulmonale*.

Os fatores considerados responsáveis pelo desenvolvimento da trombogênese – identificados há mais de um século pelo patologista alemão Rudolf Virchow (1871-1902) – são a estase venosa, a lesão da parede vascular e a hipercoagulabilidade sanguínea (DALEN JE, 2002).

A estase venosa agiria por concentrar fatores de pró-coagulação, atrasando sua diluição pelo fluxo sanguíneo e deste modo favorecendo o desencadeamento do processo trombogênico. Todas as condições que favorecem a estase venosa devem ser consideradas como fatores básicos de risco para trombose venosa, como repouso prolongado no leito, imobilizações traumato-ortopédicas dos membros inferiores principalmente em posições forçadas, hipertensão venosa local e insuficiência cardíaca.

A lesão vascular, principalmente da camada endotelial (íntima) é um importante fator de risco, proporcionando o desenvolvimento de trombose venosa à partir do local da lesão. Quando o sangue entra em contato com uma superfície não-endotelial, com carga superficial negativa, ativa-se o sistema de coagulação. A lesão direta da íntima vascular, com exposição do colágeno sub-endotelial, é uma das condições usuais para o desenvolvimento de um trombo. Sabe-se hoje, que a estimulação por citocinas prescinde de desnudamento endotelial para desencadear trombose. As citocinas estimulam células endoteliais a sintetizarem fator tissular e inibidor do ativador do plasminogênio, e conduzem à redução da formação da trombomodulina, alterando significativamente as propriedades protetoras do endotélio normal. A coagulação pode também ser ativada por estímulos intravasculares liberados à distância, originados em tecidos necrosados, inflamados e neoplásicos.

A hipercoagulação é entendida como uma condição na qual há uma quebra do balanço normal entre pró-coagulação e anticoagulação, por anormalidades

congenitas (primárias) ou adquiridas, criando um estado de hipercoagulabilidade, manifestado clinicamente pelo aumento do risco de ocorrência de tromboembolia.

A hipercoagulabilidade primária também denominada de “trombofilia”, implica a presença de defeitos específicos em proteínas do sistema hemostático, a saber: deficiência de antitrombina (anteriormente chamada de anti-trombina III), deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada (mutação genética do fator V, chamada de fator V Leiden, preferentemente em caucasianos), mutação genética da protrombina (G → A<sup>20210</sup>) aumentando sua concentração plasmática, hipoplasminogenemia, displasminogenemia, liberação anormal do inibidor do ativador de plasminogênio, aumento do inibidor do ativador de plasminogênio e desfibrinogenemia.

A hipercoagulabilidade secundária seria decorrente de alterações indiretas do mecanismo hemostático, a saber: presença de anticoagulante lúpico e anticorpos antifosfolípidios, síndromes mieloproliferativas, neoplasias, hiperhomocisteinemia, hemoglobinúria noturna paroxística, gravidez, estados de hipercoagulabilidade relacionados à terapia (anticoncepcionais orais, substituição hormonal estrogênica), doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, doença de Behçet, entre outros.

A mais freqüente anormalidade trombofílica até agora identificada é a resistência à proteína C ativada (em 95% dos casos relacionada ao fator V Leiden), mas, como as deficiências de proteína C e proteína S, confere menor fator de risco para trombose do que a deficiência de antitrombina ou a presença de anticoagulante lúpico (BTS, 2003). Entretanto, Fator V Leiden aumenta o risco de embolia pulmonar recorrente após a descontinuação de anticoagulação e durante a gravidez. A triagem para a deficiência em familiares de um caso índice é discutível.

A estase isolada ou os estados trombofílicos em si não resultam obrigatoriamente em trombose. É a soma de fatores que tem o poder de desequilibrar as forças pró e anticoagulação. A estase sangüínea, prejudicando a depuração dos fatores de coagulação localmente acumulados por lesão endotelial

ou pela ação de citocinas sobre o endotélio, e impedindo a chegada e renovação de fatores de anticoagulação, favorece a instalação de trombose.

Dois processos atuam para a resolução do trombo venoso: a fibrinólise e a organização do trombo. O sistema fibrinolítico começa a atuar desde o início do processo trombótico. Se a fibrinólise não for suficiente para a resolução do trombo, segue o processo de organização e incorporação do trombo à parede venosa, com recomposição da cobertura endotelial. Usualmente entre sete e dez dias dissolve-se e/ou organiza-se o trombo e restaura-se o fluxo venoso, freqüentemente com incompetência valvular venosa e às vezes com síndromes pós-trombóticas (“pernas pós-flebíticas”). Anormalidades residuais podem ser focos de trombose recorrentes.

#### **1.4. Fatores de risco para TEV**

Os principais fatores reconhecidos de risco para trombose venosa estão sumarizados na Tabela 1. A presença de dois ou mais fatores simultâneos de risco em um mesmo paciente confere risco cumulativo.

**Fatores gerais de risco.** História de episódio/s prévio/s de TEV é o maior fator de risco para a ocorrência de TVP. Antecedentes específicos revelam a provável existência de fatores predisponentes individuais, como estado de hipercoagulabilidade e/ou permanência de anormalidades vasculares em locais de instalação de TVP anterior.



**Tabela 1 – Fatores de risco para tromboembolia venosa**

---

História prévia de TEV
Idade > 40 anos
Imobilidade prolongada no leito ( > cinco dias )
Varizes em membros inferiores
Obesidade
Estados primários de hipercoagulabilidade
Grande cirurgia (duração > 30 minutos)
Cirurgia eletiva para colocação de prótese de quadril ou joelho
Fratura de quadril, fêmur, joelho ou tíbia
Amputação maior de membros inferiores
Isquemia crítica de membros inferiores
Traumatismo medular agudo
Grande doença clínica
Câncer
Infarto agudo do miocárdio
Insuficiência cardíaca congestiva
Acidente vascular cerebral com paralisia de membros inferiores
Aneurismas de grandes vasos
Sepse, infecção torácica ou abdominal
Doença inflamatória crônica (colite ulcerativa)
Síndrome nefrótica
Internação em unidade de tratamento intensivo
Gestação, parto e puerpério
Anticoncepcionais orais ou terapia de reposição hormonal

---

A ocorrência de eventos tromboembólicos é infreqüente antes dos 40 anos de idade. Entretanto, a partir desta idade, observa-se um aumento progressivo e significativo no risco de desenvolvimento de TVP. Imobilidade prolongada no leito (em média superior a cinco dias), obesidade e varizes de membros inferiores, embora não constituam fatores independentes de risco, parecem ser aditivos quando na presença de outros fatores.

O uso de anticoncepcionais combinados associa-se a um aumento de aproximadamente três vezes no risco de desenvolvimento de TEP, que se torna clinicamente significativo em mulheres acima de 40 anos e tabagistas. Terapia de

reposição hormonal, principalmente nos primeiros meses de uso, confere um risco duas vezes maior durante seu uso.

**Risco para TEV em pacientes com câncer.** Há mais de 100 anos, Trousseau apresentou casos de tromboflebite migratória em pacientes com câncer. A associação entre câncer e trombose venosa sustentou-se na clínica pela alta incidência relativa de tromboembolismo venoso em pacientes com diagnóstico estabelecido de câncer. Estudos em necropsias mostraram alta incidência de embolia pulmonar em pacientes que morreram de câncer, principalmente de pâncreas, do pulmão e do trato gastrointestinal (RAHIMTOOLA A e cols, 2005).

Recentemente surgiram evidências epidemiológicas de associação estatisticamente significativa entre trombose venosa idiopática, isto é, sem fator de risco reconhecido, e desenvolvimento de câncer em um período de tempo de até dois anos. Grande estudo de coorte, seguindo pacientes com primeiro episódio de TEV, encontrou risco elevado para vários tipos de cânceres – em particular de pâncreas, ovários, fígado e cérebro – durante o primeiro ano de acompanhamento, com queda acentuada da incidência após os primeiros seis meses (GARCIA D e cols, 2005). Seria lícito supor que estes pacientes provavelmente já estivessem com câncer no momento do episódio de trombose venosa.

Os mecanismos que aumentam a trombogênese em pacientes com câncer contemplam compressão vascular pelo tumor, invasão de células cancerígenas na parede vascular e estado de hipercoagulabilidade induzida pelo câncer. Tumores sólidos ou leucemia interagem com os sistemas geradores de trombina e geradores de plasmina, bem como com plaquetas, leucócitos e células endoteliais, ativando o sistema de coagulação, com ou sem manifestação clínica de trombose venosa. O estado de hipercoagulabilidade em câncer parece, então, originar-se na ativação da via extrínseca. Aumentos nos níveis de fator tissular circulante, fator VII ativado, peptídios de ativação da protrombina e de complexos trombina-antitrombina têm sido observados em vários tipos de câncer. O aumento da geração de fator VII ativado é atribuído ao estímulo da produção do fator tissular pelas células tumorais, à presença de fator tissular em microvesículas disseminadas pelas células tumorais

e indução de fator tissular em monócitos ou macrófagos ativados pelas células neoplásicas.

Ainda, as células tumorais podem liberar uma protease que ativa diretamente o fator X, e pode gerar trombina. As células tumorais secretam inibidor do ativador do plasminogênio, reduzindo a fibrinólise e contribuindo para um estado prócoagulação. Interação entre células tumorais e monócitos podem ativar os monócitos para produzir fator tissular. A interação de células tumorais com plaquetas e células endoteliais pode conduzir à agregação plaquetária e ativação endotelial. A interação entre células tumorais e leucócitos pode, também, conduzir à síntese de citocinas inflamatórias que ativarão células endoteliais e monócitos.

Uma concentração plasmática crescente de produtos derivados da fibrina tem sido associada à progressão de doença neoplásica. Parece haver correlação entre a capacidade tumoral de ativar o sistema de coagulação e interagir com plaquetas, e sua capacidade em crescer e metastatizar. A capacidade de gerar atividades adesivas e proteolíticas seria essencial para o sucesso da invasão, implantação e angiogênese da progressão tumoral. Não obstante, não tem sido estabelecida correlação direta entre os níveis plasmáticos destes marcadores e a ocorrência de trombose venosa.

O primeiro episódio de TEV idiopática, em pacientes com menos de 60 anos de idade e TEV recorrente, deve levantar a suspeita de câncer subclínico, exigindo investigação básica e acompanhamento, cuja extensão e duração não estão ainda definidos.

**Risco para TEV em pacientes cirúrgicos.** A limitação funcional no período pós-operatório, determinando imobilidade prolongada no leito em grande parte dos casos, associada a um estado transitório de hipercoagulabilidade, conseqüente ao trauma cirúrgico, determinam um aumento significativo no risco para o desenvolvimento de TVP em pacientes cirúrgicos, que permanece por pelo menos 30 dias no pós-operatório (HO WK e cols, 2005).

Procedimentos para colocação de próteses de quadril ou joelho e cirurgias pélvicas ou abdominais para câncer são considerados como situações de risco

muito alto, associando-se a uma incidência total de TVP (proximal e distal) entre 30 e 60%. Fraturas de quadril ou extremidades, amputações maiores e isquemia crítica de membros inferiores também são importantes situações de risco. Procedimentos cirúrgicos com duração superior a 30 minutos conferem risco significativo apenas a pacientes com idade superior a 40 anos, quando a incidência total de TVP alcança índices de até 25% (HO WK e cols, 2005).

**Risco para TEV em condições clínicas.** Diversas condições clínicas estão associadas a aumento no risco para TVP. Pacientes com doenças malignas são considerados como de alto risco (incidência entre cinco e 15% em mulheres com câncer de mama) (DALEN JE, 2002). A incidência estimada para TVP proximal ou distal, em acidente vascular cerebral isquêmico e no trauma medular agudo com paralisia ou paresia de membros inferiores é de aproximadamente 40%, na insuficiência cardíaca congestiva 20% e no infarto agudo do miocárdio 24%. Infecções torácicas ou abdominais, sepse, síndrome nefrótica e doenças inflamatórias sistêmicas, também estão associadas a maior risco de TVP.

Estudos realizados em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo, encontraram média de incidência de 33% de TVP. A ocorrência de condições de risco concomitantes em um mesmo indivíduo, associada à imobilidade prolongada, cateterizações venosas centrais e ventilação mecânica com pressão positiva, parecem multiplicar o risco para eventos tromboembólicos neste grupo de pacientes.

**Risco para TEV em gestantes.** Na gestação, modificações fisiológicas e anatômicas, resultam em estase venosa nos membros inferiores e hipercoagulabilidade sangüínea. O útero gravídico comprime as veias pélvicas, criando uma obstrução mecânica ao fluxo venoso. Além disso, observa-se um aumento dos níveis de fatores pró-coagulantes concomitante a uma redução dos inibidores da coagulação. Embora o TEP seja uma complicação relativamente rara na gravidez, incidindo em cerca de 0,04% das gestações, permanece sendo causa importante de morbidade e mortalidade materna em países desenvolvidos (LEE CH e cols, 2005).

Mulheres com estados de hipercoagulabilidade ou antecedentes de TEV não relacionados à gravidez, têm risco aumentado de trombose venosa durante a gravidez. Pacientes com deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S, têm tido incidência de TEV durante a gravidez em 70%, 33% e 17% respectivamente (LEE CH e cols, 2005). Pacientes com anticorpo antifosfolípidios têm risco aumentado de trombose venosa e arterial, perda fetal recorrente e outras complicações durante o ciclo gravídico-puerperal.

### **1.5. Fisiopatologia**

O evento embólico apresenta um desafio agudo para as funções pulmonar e cardiovascular, e a extensão do mesmo varia conforme a magnitude da embolização e as condições prévias do paciente. As alterações fisiopatológicas podem ser divididas em imediatas e tardias (MENNA-BARRETO SS e cols, 2003).

#### Conseqüências imediatas

- Respiratórias:
  - Aumento do espaço morto alveolar, resultando em acentuação do desequilíbrio ventilação-perfusão.
  - Redução do volume pulmonar distal à obstrução (“pneumo-constricção”), atribuída à oligoemia, hipocapnia, hipóxia, e liberação de mediadores (serotonina, histamina e possivelmente outros).
  - Hipoxemia arterial, que não está sempre presente. A natureza da hipoxemia é multifatorial: a) redução do débito cardíaco, com aumento do gradiente artério-venoso de oxigênio, exagerando a repercussão dos curtos-circuitos normais; b) redistribuição do fluxo sangüíneo, com hiperperfusão de áreas que não podem ser correspondentemente hiperventiladas, criando-se áreas de baixa relação ventilação-perfusão; c) pode haver redução do tempo de trânsito, por taquicardia, em área hiperperfundidas, gerando um mecanismo de redução de difusão; d) reperfusão de alvéolos hipoventilados ou não ventilados em áreas com atelectasia congestiva; e) curto-circuito através do foramen oval. A

hipoxemia é mais freqüente em pacientes com doença pulmonar ou cardíaca prévias ou em casos de TEP maciço. Sua ocorrência é indicador de gravidade relativa.

- Hipocapnia, por hiperventilação alveolar devido à estimulação reflexa de receptores de irritação, à compensação pelo aumento do espaço morto e à hipoxemia.
  - Aumento da resistência das vias aéreas por broncoconstrição secundária à liberação de mediadores farmacológicos e a hipocapnia.
  - Redução da complacência pulmonar decorrente de atelectasia, edema, hemorragia alveolar e perda da substância tensoativa.
- Circulatórias
    - Redução do leito arterial pulmonar por obstrução e vasoconstrição secundária à liberação de agentes humorais.
    - Aumento da resistência vascular e aumento da pós-carga do ventrículo direito, dependendo da extensão da obstrução e da reserva pulmonar. Em pulmões previamente normais, haverá aumento da resistência e da pós-carga do ventrículo direito se a obstrução exceder 40%-50% do leito vascular pulmonar. Poderá haver aumento da pressão diastólica final do ventrículo direito, com falência cardíaca direita, redução do débito cardíaco direito e redução global do débito cardíaco.
    - A pressão da artéria pulmonar dependerá não só da elevação da resistência arterial pulmonar como da capacidade ventricular direita em manejar a sobrecarga imposta. Em casos de falência ventricular e queda do débito cardíaco, a pressão arterial pulmonar cai, a despeito de elevada resistência vascular.

Em suma, conforme a carga embólica, as condições cardiopulmonares prévias e a capacidade de resposta humoral, a embolia pulmonar poderá ter pouca repercussão circulatória ou levar a *cor pulmonale* agudo, hipotensão sistêmica, síncope e morte súbita.

Após 12-24 horas de cessação do fluxo sanguíneo haverá redução da produção de substância tensoativa, por cessação do aporte de matéria prima aos pneumócitos II. Isto resultará em tendência ao colapso alveolar e edema pulmonar, favorecendo o desenvolvimento de atelectasias congestivas nas horas seguintes ao episódio embólico. Há possibilidade de necrose isquêmica do parênquima, com infarto pulmonar.

O prognóstico dos pacientes que sobrevivem a um evento agudo é usualmente bom, com instalação imediata dos mecanismos de resolução da obstrução, que são três: mobilização do trombo, fibrinólise e organização.

**Mobilização do trombo.** Admite-se que possa ocorrer imediata mobilização local do êmbolo por leves movimentos de adaptação do trombo às paredes vasculares, permitindo a restauração imediata de parte do fluxo sanguíneo. Este mecanismo, detectado experimentalmente em cães, não teve confirmação em humanos. Entretanto, estudos cintilográficos perfusionais de controle realizados nas primeiras horas após um evento embólico já mostram alguma recuperação do fluxo pulmonar.

**Fibrinólise.** O território da circulação pulmonar é, talvez, o mais rico em ação fibrinolítica, o que se explica pela função da circulação pulmonar de verdadeiro filtro do débito cardíaco. A ação fibrinolítica do sangue soma-se à importante ação fibrinolítica liberada pelo endotélio arterial pulmonar. A lise do trombo inicia-se imediatamente e ocorre rapidamente. A embolização de trombos antigos ou de trombos em organização, antes do evento embólico, resulta em casos mais difíceis de fibrinólise. A heparina não tem ação fibrinolítica direta, mas impede o crescimento do trombo (deposição de camadas de fibrina e plaquetas sobre a superfície externa do trombo) e permite a ação fibrinolítica endógena sem contraposição. Fármacos trombolíticos exógenos são drogas que estimulam a formação da plasmina, amplificando diretamente a ação fibrinolítica endógena.

**Organização do trombo.** A semelhança do que ocorre em trombose venosa periférica, inicia-se um processo de incorporação à parede arterial pulmonar do

trombo residual (que sobrou da ação fibrinolítica). Tem-se constatado amplas variações individuais neste processo, que leva dias ou semanas.

A resolução da obstrução e a conseqüente recuperação do fluxo sanguíneo, faz-se de forma significativa em poucos dias, com ulterior redução progressiva da obstrução embólica em duas a 12 semanas. Estudos da recuperação da perfusão pulmonar em pacientes com TEP aguda e anticoagulados com heparina, documentados por cintilografia de perfusão, demonstraram que em 14 dias houve recuperação da metade da perfusão, que aumenta significativamente até três meses.

Outros estudos chegaram a constatações semelhantes. Assim, pode-se dizer que haja significativa recuperação da perfusão na maioria dos pacientes e resolução completa em muitos casos, com redução de perfusão residual em um número pequeno de pacientes.

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) desenvolve-se em uma minoria de pacientes, reportadamente em menos de um por cento de pacientes com TEP. O mecanismo originalmente considerado como responsável era o da ocorrência de tromboembolias de repetição ao longo do tempo, reduzindo progressivamente a área da circulação pulmonar, aumentando a resistência vascular pulmonar e resultando em hipertensão pulmonar crônica e hipertrofia do ventrículo direito (*cor pulmonale*).

Atualmente há evidências acumuladas de que a causa principal seria um episódio de TEP não diagnosticado e não tratado durante sua fase aguda. Neste, os mecanismos de fibrinólise e organização do coágulo foram insuficientes, resultando em resíduo que obstrui ou estreita significativamente a luz de uma das artérias pulmonares, com o paciente sobrevivendo e desenvolvendo hipertensão pulmonar. Aspectos significativos são a falta de um antecedente reconhecido de TEP agudo, a estabilidade das anormalidades pulmonares perfusionais e a extensão das lesões pulmonares hipertensivas, incluindo a presença de lesões plexogênicas nas pequenas artérias pulmonares. A restauração do fluxo arterial



pulmonar pela tromboendarterectomia tem conseguido reduzir significativamente os níveis de hipertensão pulmonar e melhorar a perfusão pulmonar.

### **1.6. Quadro clínico**

Considerando-se as manifestações fisiopatológicas e os quadros anatomo-patológicos que resultam do evento agudo, não há sintomas subjetivos ou objetivos patognomônicos ou presentes em todos os casos de TEP. Ademais, os sintomas e sinais que estão presentes em pacientes com TEP confirmada também estão presentes em pacientes com suspeita não confirmada de TEP e com os mesmos fatores clínicos de risco.

Importantes estudos multicêntricos e populacionais documentados - *Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET)*, *Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (USPET)*, *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)*, *The Worcester DVT Study* - permitiram constatações que servem de base atual para as definições clínicas de TEP (GOLDHABER SZ e cols, 2003).

O sintoma mais comum de TEP é a dispnéia, de intensidade e duração variáveis, tendo sido encontrada em 77%-85% dos casos. A dor torácica de caráter pleurítico esteve presente entre 55%-85%. Taquipnéia foi o sinal mais encontrado, entre 70%-95%. Assim, a associação de taqui-dispnéia é a manifestação clínica mais presente em TEP. Hemoptise, uma vez considerada marcador de TEP, esteve presente entre 13%-30% dos pacientes (40% em casos de extensão submaciça). Ansiedade, sem causa aparente, é um sintoma que tem sido encontrado em um pouco mais da metade dos casos. Febre, com temperaturas > 37,8 °C esteve presente em 43% dos pacientes do estudo U-SPET, e > 38,5 °C em 7% dos pacientes com TEP aguda sem doenças cardiopulmonares pré-existentes do estudo *PIOPED* (PIOPED investigators, 1990).

Deve-se ressaltar que a embolia pulmonar, como um evento dinâmico, pode apresentar manifestações clínicas fugazes, cambiantes e inclusive repetitivas. Cabe repetir que sua intensidade depende não só da extensão do evento embólico

em si, como das condições cardiopulmonares prévias do paciente. Pode-se também suspeitar clinicamente de TEP pela identificação de sinais de sua repercussão hemodinâmica, como descompensação ventricular direita.

Mais importante que a valorização de um sintoma ou sinal isolado é a associação de achados clínicos (FEDULLO PF e cols, 2003). Assim, vale considerar as seguintes associações:

- Dispnéia ou taquipnéia: presente em 90% dos casos de TEP
- Dispnéia ou taquipnéia ou sinais de TVP: 91% dos casos de TEP
- Dispnéia ou taquipnéia ou dor torácica pleurítica: 97% dos casos de TEP
- Dispnéia ou taquipnéia ou dor pleurítica ou evidências radiográficas como atelectasia ou anormalidades parenquimatosas: 98 % dos casos de TEP
- Dispnéia ou taquipnéia ou dor torácica pleurítica ou anormalidades radiográficas ou hipoxemia: 100 % dos casos de TEP

Em outras palavras, TEP sem dispnéia ou taquipnéia só ocorre em 10% dos casos; TEP sem dispnéia, taquipnéia ou dor torácica, em apenas 3% dos casos, e na ausência de dispnéia, taquipnéia, dor pleurítica, anormalidades radiográficas e hipoxemia, não se trataria de caso de TEP.

Os pacientes investigados no estudo *PIOPED* serviram de base para a seguinte classificação de TEP agudo, extremamente útil na prática:

*Dor torácica pleurítica ou hemoptise e (taqui)dispnéia:* 65% dos casos. A dor torácica e a hemoptise expressam hemorragia pulmonar ou infarto pulmonar, geralmente por embolia segmentar ou subsegmentar comprometendo a inervação da pleura. Tosse pode estar presente. Pode haver sinais de localização no exame clínico e no radiograma de tórax. Ausência de repercussão hemodinâmica. Eletrocardiograma (ECG) usualmente normal. Gasometria arterial pode ser normal. Fatores clínicos de risco nem sempre identificados.

*Dispnéia isolada:* em 22 % dos casos. Neste grupo estavam os pacientes sem dor torácica, sem hemoptise e sem colapso circulatório. Extensão moderada. Exame clínico e radiograma de tórax sem sinais de localização. ECG com

alterações inespecíficas. Aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio com ou sem hipoxemia arterial definida. Geralmente com fatores de risco evidentes.

*Colapso circulatório:* 8% dos casos. Pacientes com embolia maciça, que sobreviveram para serem investigados. Síncope, colapso circulatório, dispnéia, às vezes, cianose central. Extensão maciça, com obstrução arterial central. Repercussão sobre o ventrículo direito no estudo ecocardiográfico. Radiograma de tórax geralmente mostrando dilatação da artéria pulmonar. ECG alterado. Hipoxemia, hipocapnias arteriais. Frequentemente com evidência de TVP proximal. Fatores de risco usualmente presentes.

*Assintomáticos:* 5%. Pacientes com TVP investigados para TEP.

Pacientes com TEP submaciço têm mais frequentemente hemorragia e infarto que pacientes com TEP maciço. Pacientes com hemorragia e/ou infarto pulmonares têm TEP menos grave que os pacientes com dispnéia isolada. Pacientes com colapso circulatório têm TEP angiograficamente mais extensa. Em outras palavras: pacientes com hemorragia ou infarto pulmonar têm TEP leve, pacientes com dispnéia isolada têm TEP moderada, e pacientes com colapso circulatório têm TEP grave. Em pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, o TEP pode mimetizar pneumonia e insuficiência cardíaca.

## **1.7. Diagnóstico**

O tromboembolismo pulmonar tem sido, curiosamente, uma entidade sub-diagnosticada e sobre-diagnosticada. Estudos de necropsia mostraram que em cerca de dois terços dos casos em que foi encontrado TEP não houve suspeita *antemortem*, da mesma forma que, em cerca de dois terços dos casos que foram à óbito com o diagnóstico e tratamento estabelecidos, não houve confirmação *postmortem*. Clinicamente, apenas um quarto dos pacientes suspeitados tem confirmação objetiva de TEP.

Algumas premissas merecem consideração no diagnóstico de TEP: (a) diagnóstico clínico é de suspeição, na medida em que a apresentação clínica é

inespecífica, obrigando à confirmação ou exclusão do diagnóstico; (b) a confirmação não invasiva é de probabilidade; (c) é mais fácil excluir TEP que confirmá-la; (d) o padrão áureo de diagnóstico é invasivo, e usualmente pouco disponível; (e) o conceito de TEV, no qual se considera TEP como manifestação secundária ou complicação de TVP, permite uma abordagem integrada de diagnóstico, isto é, alta suspeição clínica mais probabilidade indeterminada de TEP mais confirmação de TVP constitui-se em diagnóstico objetivo de TEP; (f) finalmente, a necessidade do diagnóstico de certeza não é acadêmica - mesmo estando o paciente anticoagulado, a partir da suspeita clínica - pois definirá a continuidade imediata do tratamento, a conduta a longo prazo e habilitará ao enfrentamento das complicações do tratamento anticoagulante e a sua relação risco-benefício.

#### ***Exames auxiliares ao diagnóstico (não confirmatórios)***

***Radiograma de tórax:*** Considerando a ausência de quadro radiográfico típico, a posição do radiograma de tórax no TEP é o de reforçar a suspeita ou diminuí-la pelo achado de outra etiologia que explique o quadro clínico. Anormalidades radiográficas em ordem aproximada de frequência: atelectasias ou opacificações parenquimatosas, derrame pleural (unilateral ou bilateral, geralmente menor que 1/3 do hemitórax, e mais freqüentemente apenas apagando o ângulo costofrênico), opacidade de base pleural, elevação unilateral ou bilateral do diafragma, redução de vascularidade ou áreas focais de oligoemia, proeminência de artéria pulmonar central, edema pulmonar, sinal de Westermak (artéria pulmonar central proeminente e reduzida vascularização pulmonar periférica). A chamada corcova de Hampton, que é uma densidade em forma de cunha, periférica, sobre o diafragma, é um achado muito ocasional. Note-se que as alterações radiográficas costumam ser pouco expressivas, mas usualmente estão em alguma forma presentes. Radiografias no leito, com dificuldade de inspiração adequada, podem tornar mais difícil a identificação de anormalidades secundárias ao TEP. Apesar da maioria dos pacientes com TEP apresentarem alguma anormalidade no raio-X de tórax, a ocorrência de raio-X normal em pacientes com sintomas torácicos agudos deve sempre lembrar a possibilidade de TEP.

**Gasometria arterial:** A gasometria arterial em ar ambiente pode ser normal em pacientes sem pneumopatia prévia. Mais freqüentemente existe aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, com hipocapnia. Hipoxemia pode ser encontrada nos casos mais extensos ou na evolução de complicações parenquimatosas. Estas alterações são inespecíficas e normalidade dos gases arteriais não exclui processo tromboembólico.

**ECG:** Em pacientes sem doença cardio-pulmonar prévia o ECG costuma estar alterado em cerca de 70% dos casos, sem haver padrão específico para TEP. São encontrados taquicardia sinusal, fibrilação ou flutter atrial de instalação recente; alterações inespecíficas do segmento ST–T. Menos freqüentes são manifestações de desvio do eixo elétrico para a direita (QRS > 90°), padrão S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> e onda *p pulmonale*. Na prática o ECG é mais valioso no diagnóstico diferencial, em que entram quadros de angina e infarto agudo do miocárdio.

O diagnóstico diferencial do TEP deve ser realizado com pneumonia ou bronquite, asma, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infarto do miocárdio, edema pulmonar, ansiedade, dissecação de aorta, tamponamento pericárdico, neoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar primária, fratura de costela, pneumotórax, costochondrite e dor osteomuscular.

Face à suspeita clínica indica-se o desenvolvimento de etapas para confirmação ou exclusão do diagnóstico. Cada etapa poderá ser terminal, se permitir definição diagnóstica.

**Etapa 1.** Solicitar exames de reforço da suspeita, por achados compatíveis ou exclusão por achado de outro diagnóstico. A exclusão de TEP em pacientes de risco é sempre relativa, porque o paciente pode ter outro diagnóstico e também TEP. Os exames da rotina são o radiograma de tórax, a gasometria arterial, o eletrocardiograma, outros exames conforme suspeita (p.ex, enzimas cardíacas) e a determinação de D-dímeros, sempre que disponível. D-dímeros acima de 500 mcg por qualquer técnica (latex, ELISA) favorece o diagnóstico de TEV, não obstante sua baixa especificidade em pacientes hospitalizados. Outras condições comuns que elevam os D-dímeros são coagulação intravascular disseminada, infarto agudo

do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, malignidade, pneumonia e estados pós-operatórios. A maior vantagem da dosagem de D-dímeros diz respeito a sua alta sensibilidade para exclusão de TEV, tanto TVP quanto TEP, considerando níveis abaixo de 500 mcg. Neste sentido é importante considerar o método de dosagem, sendo o método de ELISA o mais adequado. Os D-dímeros podem reduzir a necessidade de procedimentos invasivos (flebografia ascentente e arteriografia pulmonar) em pacientes com estudos não invasivos inconclusivos. No entanto, a maioria das autoridades recomenda que, mesmo com D-dímeros abaixo de 500 mcg, deve-se prosseguir a investigação se houver alta suspeita clínica.

Mantida a suspeita clínica após os exames iniciais e antes de continuar o processo diagnóstico (*etapa 2*), deve-se prescrever anticoagulação plena com heparina, exceto se contra-indicação (ver tratamento).

Lembra-se aqui que alguns pacientes devem ser investigados para trombofilias. Entre eles ressaltam-se pacientes com TEV recorrente (2º episódio ou mais) ou episódio único sem fator de risco conhecido, idade inferior a 40 anos, sítio de trombose não usual (cerebral, mesentérico) ou trombose maciça. Alguns dos fatores investigados, entre eles o anticoagulante lúpico, a dosagem de antitrombina, proteína C e S, sofrem a interferência dos anticoagulantes e trombolíticos usados no tratamento da TEV. Sendo assim, havendo disponibilidade na instituição e não atrasando o manejo do paciente com TEV, deve-se coletá-los antes do uso dos antitrombóticos. Anticorpos anticardiolipina, detecção do fator V Leiden e da mutação do gen da protrombina não sofrem modificação.

*Etapa 2.* Solicitar cintilografia pulmonar perfusional. Existem gama-câmaras portáteis para realizar a cintilografia nos centros de terapia intensiva (CTI), mas a maioria dos hospitais não dispõe de tal recurso. Cintigrama perfusional normal exclui TEP. Cintigrama perfusional de alta probabilidade associada à alta probabilidade clínica é diagnóstico de TEP. Estudos cintigráficos ventilatórios aumentam a especificidade diagnóstica do cintigrama perfusional, mas podem ser muito difíceis de realizar em pacientes críticos. De acordo com recente estudo italiano, o PISA-PED, a associação da cintilografia perfusional e da radiografia de

tórax, somados à suspeita clínica, são os instrumentos confiáveis que podem ser usados para determinar as condutas na prática assistencial. Pacientes com cintilografias perfusionais anormais e com probabilidade clínica pré-teste intermediária ou baixa para TEP devem prosseguir a investigação.

*Etapa 3.* Solicitar a determinação não invasiva de TVP. Estudos positivos de ecoDoppler associados a quadro clínico compatível com TEP permitem a definição diagnóstica de TEP. Além do que o tratamento da TVP é semelhante ao do TEP. Alguns autores consideram esta Etapa como 2, antes da cintilografia, pela disponibilidade de ser realizada à beira do leito em pacientes de mobilização mais difícil. Quando comparada com a flebografia, a ecoDoppler dos vasos tem acurácia de mais de 90% para TVP proximal tanto para membros inferiores quanto superiores. As suas desvantagens referem-se a ser operador-dependente e a menor detecção de trombos abaixo do joelho. A pletismografia de impedância é outro teste não invasivo para avaliação do sistema venoso profundo dos membros inferiores, mas apresenta baixa acurácia e elevado número de testes falsos-positivos, sendo suplantado pela ecografia com Doppler venosa.

*Etapa 4.* Utilização dos modernos recursos de imagens, como a angiotomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética com contraste gadolínio. Ambas as técnicas podem identificar trombos centrais e segmentares, e eventualmente identificar trombos em níveis subsegmentares. Estes métodos podem diminuir em muito a necessidade de arteriografia pulmonar. A angiotomografia computadorizada quando comparada com a arteriografia convencional tem demonstrado sensibilidade de 87 a 100% e especificidade de 78 a 96%. Ferreti e colaboradores (1997) estudaram 164 pacientes, verificando que somente 5,4% dos casos com tomografias negativas desenvolveram TEP em mais de três meses de seguimento. Alguns autores têm recomendado a angiotomografia como primeiro método de abordagem em pacientes com doenças cardiopulmonares subjacentes, como na DPOC, pelo alto índice de cintilografia pulmonares não diagnósticas neste grupo.

Em pacientes clinicamente instáveis, com sinais de sofrimento circulatório, a

ecocardiografia com Doppler, principalmente a transesofágica, pode demonstrar sinais sugestivos de TEP, tais como dilatação de VD, redução do diâmetro de VE, movimento aberrante do septo interventricular, aumento da velocidade de regurgitação tricúspide, e eventualmente trombos em cavidades direitas, artéria pulmonar ou veia cava. Em pacientes instáveis, a presença de pelo menos um destes sinais tem sensibilidade de 94% para TEP. Além disto, permite o diagnóstico diferencial com situações críticas que pode ter apresentação similar, com tamponamento cardíaco, dissecação de aorta e infarto agudo do miocárdio. Então, esta técnica, além do potencial diagnóstico permite estratificação da magnitude do evento embólico, podendo ser considerada como Etapa 2 em pacientes hemodinamicamente instáveis.

*Etapa 5.* A flebografia ascendente por contraste é considerada o padrão aúreo para o diagnóstico de TVP. Sempre que a suspeita de TEV persistir, a despeito da negatividade de métodos não invasivos, deve ser solicitada. No entanto, a flebografia ascendente tem uso limitado no ambiente do intensivismo pela necessidade de transporte do paciente, pelo risco de nefrotoxicidade do contraste endovenoso, além de ser um procedimento doloroso e que intrinsecamente carrega um risco para o desenvolvimento de TVP (cerca de 33% dos pacientes com flebografia negativa tem cintilografia com fibronogênio - I125 positiva no seguimento).(DALEN JE, 2002)

*Etapa 6.* Arteriografia pulmonar é o padrão aúreo para diagnóstico de TEP. Igualmente, deve ser solicitada na persistência da suspeita clínica e na inconclusão dos métodos de imagens. D-dímeros abaixo do ponto de corte considerado, pelo método ELISA, desaconselha a realização de arteriografia pulmonar. A incidência de fatalidades ou complicações maiores pela arteriografia pulmonar é de 0,5 a 1,3%, sobretudo em pacientes criticamente enfermos. Há maior risco deste procedimento em pacientes com hipertensão pulmonar grave, insuficiência cardíaca avançada, insuficiência renal, infarto do miocárdio recente ou hipersensibilidade ao contraste.



## 1.8. Tratamento

Tromboembolismo pulmonar é uma condição potencialmente fatal, quando corretamente diagnosticada e tratada é uma causa pouco freqüente de morte (DALEN JE, 2002).

A partir da suspeita clínica criteriosa de TEP aguda, deve-se iniciar imediatamente anticoagulação com heparina. O tratamento não deve esperar a confirmação objetiva de TEP, já que esta pode demorar várias horas, ou mesmo não ser atingida, enquanto que a prevenção de recorrências embólicas é imperativa. A mortalidade decorrente de TEP aguda é máxima nas primeiras horas, e os pacientes que sobrevivem ao evento inicial podem não resistir à possível recorrência embólica.

A anticoagulação é uma terapia secundária, na medida em que não atua diretamente na dissolução do trombo estabelecido. Entretanto, pela suspensão do processo trombótico permite a ação trombolítica endógena sem oposição. Então, conjuga-se anticoagulação exógena com a trombólise endógena, que é máxima em nível da circulação pulmonar.

Alternativamente, pode ser necessária a administração de terapia primária, constituída pelo emprego de drogas trombolíticas, que atuam diretamente na dissolução do trombo. Associa-se então, trombólise exógena à trombólise endógena, complementada a seguir pela anticoagulação, que exerce papel de prevenção secundária de recorrência.

Com os conhecimentos atuais ainda não é possível prever, quais os pacientes que sobreviveram ao episódio inicial, e que não terão um episódio fatal subsequente. A dúvida diagnóstica é estímulo para a hesitação, o que associado ao temor natural de uso de antitrombóticos freqüentemente contribui para afastar o médico da conduta indicada.

### *Fármacos atualmente disponíveis*

*Heparina.* A heparina é um glicosaminoglicano que exerce sua ação

anticoagulante ativando a antitrombina (antes chamada, antitrombina III) em até 1.000 vezes. Enquanto a heparina de molécula plena, agora chamada de heparina não fracionadas (HNF), tem atividade equivalente contra o fator Xa e o fator IIa, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) tem maior atividade contra o fator Xa. A ação da heparina impede a formação de novos trombos e permite a ação da fibrinólise endógena dissolvendo o coágulo já formado. A HNF exerce ação anticoagulante imediata, sendo removida rapidamente do plasma, com uma meia-vida média de 60 minutos quando dada em doses terapêuticas. Sua relação dose-resposta, entretanto, não é linear, aumentando a resposta anticoagulante desproporcionalmente em intensidade e duração à medida em que as doses aumentam. Assim, a HNF pode ter seu uso limitado pela variabilidade de resposta, a conseqüente necessidade de controle laboratorial freqüente, e a resistência às doses preconizadas.

O controle da anticoagulação por HNF faz-se pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que avalia as vias intrínseca e comum do processo de coagulação. Os valores normais situem-se entre 20 e 30 segundos, com controle médio em 25 s. Os níveis terapêuticos encontram-se entre 1,5 e 2,5 vezes o controle, o que corresponde a valores entre 37,5 e 62,5 s. Pode-se também medir a anticoagulação pelos níveis de heparina, através da titulação da protamina (níveis terapêuticos entre 0,2 - 0,4 U/ml) ou dos níveis de antifator Xa (níveis terapêuticos entre 0,3 - 0,7 U/ml). Em cada hospital é indicado que os níveis terapêuticos para TTPA sejam estabelecidos para corresponder aos níveis de heparina de 0,2 - 0,4 U/ml pela titulação da protamina. É fundamental que seja atingido o nível terapêutico de heparina nos primeiros dias, já que níveis abaixo de 1,5 vezes o controle são associados a maior número de recorrências.

A heparina é administrada por via parenteral, endovenosa contínua ou subcutânea intermitente. Em nível hospitalar, a melhor forma de se administrar HNF é pela via endovenosa contínua, em bomba de infusão, com controles iniciais de TTPA a cada 6 horas. Vários normogramas de ajuste da infusão estão disponíveis.

Hemorragia é a complicação mais importante do uso pleno de HNF. Os principais fatores de risco são a elevação excessiva do TTPA, cirurgia recente, doença hepática, plaquetopenia grave e terapia antiplaquetária concomitante. Deve-se ressaltar que sangramento não indica efeito terapêutico. Os sangramentos maiores (intracraniano, retroperitoneal, queda da hemoglobina de 2 g/dL, necessidade de transfusão de > 2 CHAD, ou que conduz a necessidade de hospitalização ou à óbito) podem ser tratadas com uso de protamina e/ou plasma fresco dependendo da gravidade e da urgência do estado clínico do paciente.

Trombocitopenia leve, precoce e assintomática é relativamente comum com o uso de heparina, não requerendo interrupção da droga. Trombocitopenia de natureza imunológica, mediada por IgG, ocorre em 3% dos pacientes que utilizam heparina não fracionada, produzindo agregação plaquetária, progressão da trombose venosa, novas trombose arteriais e hemorragia. Deve ser levantada suspeita quando a contagem de plaquetas reduz a menos que 100.000 /ml ou abaixo de 50% do valor basal pré-tratamento. No primeiro uso da HNF ocorre após 5 a 10 dias do tratamento, mas na reutilização já pode ocorrer a partir do primeiro dia. Por isto, durante o uso de HNF a contagem de plaquetas deve ser monitorizada diariamente. O manejo da trombocitopenia induzida pela heparina envolve a suspensão desta droga e o uso de heparinóide (danaparóide sódico) ou de inibidores diretos da trombina (hirudina). Outras opções são os anticoagulantes orais (se já houve tempo suficiente de sobreposição) ou filtros de veia cava inferior. O uso de heparinas de baixo peso molecular neste contexto não é adequado, tendo em vista a freqüente reação cruzada com a HNF.

O uso de HNF acima de 30 dias de doses moderadas (> 20.000 U /dia), como durante a gravidez, pode produzir osteoporose, com risco variável de fraturas.

A necessidade de dose superior a 40.000 U em 24 horas para se obter nível anticoagulante terapêutico caracteriza resistência à heparina. A resistência se dá pela ação de concentrações elevadas de proteínas plasmáticas de fase aguda, cuja ligação com heparina a neutraliza. Resistência aparente, pela dissociação entre os

níveis terapêuticos de heparina e valores baixos de TTPA, pode se dar pela interferência de concentrações elevadas de proteínas de coagulação, como o fator VIII, que encurtam o TTPA. Assim, quando há necessidade de doses crescentes de HNF, pela dificuldade em se atingir os níveis usuais de TTPA, a monitorização dos níveis diretos de heparina (anti-fator Xa), quando disponível, é um meio mais seguro de se avaliar a ação anticoagulante. Nestes pacientes o uso de heparina de baixo peso pode ser mais adequado.

*Heparinas de baixo peso molecular.* Algumas das desvantagens das HNF podem ser resolvidas ou atenuadas pelo uso de HBPM. As HBPM têm menos ligação com as proteínas plasmáticas, menor ligação com proteínas liberadas pelas plaquetas e células endoteliais ativadas, menor ligação com as células endoteliais, menor ligação com macrófagos, o que lhes confere maior biodisponibilidade, uma resposta anticoagulante mais predizível, dispensando controle laboratorial nas doses preconizadas, e conforme alguns estudos, maior custo-efetividade no subgrupo de pacientes com TVP eleitos para tratamento domiciliar precoce.

Existem várias HBPM disponíveis no mercado nacional ou internacional. Entretanto, propriedades associadas a uma HBPM não podem ser extrapoladas para outra diferente. Há necessidade de estudos específicos para cada uma delas, seja controlado com HNF ou comparado com outra HBPM. Nos Estados Unidos, até o momento, somente a enoxaparina está aprovada para o tratamento do TEV.

No ambiente de CTI, onde os pacientes sofrem vários procedimentos, o uso da HBPM pode ser limitado por sua meia vida longa e pela não completa reversão com protamina, necessitando uso de plasma fresco. Além disto, os pacientes em CTI freqüentemente tem edema periférico, o que pode alterar a farmacocinética da administração subcutânea da HBPM. A posologia ainda não foi bem determinada para pacientes muito obesos ou com insuficiência renal.

Os riscos de plaquetopenia e osteoporose estão reduzidos. A hemorragia é dose-dependente e, embora os primeiros estudos sugerissem uma menor incidência deste efeito colateral, grandes estudos recentes não confirmaram que a HBPM, em doses terapêuticas, tenha significativamente menor número de

sangramentos quando comparada à HNF.

São contra-indicações para o uso de qualquer heparina: sangramento ativo grave, hipersensibilidade documentada, antecedentes de plaquetopenia e trombose por heparina. Outras condições, como anestesia condutiva lombar, procedimentos invasivos recentes, pericardites, endocardite infecciosa, hipertensão arterial grave, toque retal positivo para sangramento, aumentam os riscos de sangramento e devem ser pesadas no contexto clínico.

*Cumarínicos.* São anticoagulantes de uso oral, reduzindo a geração de trombina como antagonistas da vitamina K e interferindo na síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Os cumarínicos são usados para a continuidade da anticoagulação, após o período inicial com heparina. Não há limite de tempo para seu uso, dentro das necessidades clínicas.

Os níveis terapêuticos dos cumarínicos são controlados pelo tempo de protrombina (TP) e pela relação ou razão internacional normalizada mais conhecida pela sigla em inglês INR (*International Normalized Ratio*), que é uma padronização dos resultados do TP. O TP é expresso em segundos como em porcentagem de atividade. O INR, cuja utilização só tem validade na avaliação do TP em pacientes anticoagulados, é expresso por ordinais simples. Os níveis usuais de anticoagulação ficam entre INR 2,0 e 3,0. Há situações, como no TEV recorrente e na síndrome antifosfolípido, que o nível de anticoagulação deve ser maior, entre 3,0 e 4,0. Na maioria dos casos, deve ser solicitado diariamente até ser atingido o nível terapêutico, 3 vezes por semana na primeira semana, 2 vezes por semana por 2 a 3 semanas subsequentes, quinzenal por um mês e então mensalmente até o final do tratamento e obviamente com dose estável.

No mercado brasileiro, estão disponíveis o femprocumon e o warfarin. Considerando a sua menor meia-vida e a existência de normograma práticos para ajuste das doses, dá-se a preferência ao warfarin. Em geral, a dose de ataque é 1 a 2 comprimidos (5 a 10 mg), sendo as doses subsequentes tituladas através do INR conforme esquemas disponíveis.

Pela concomitante interferência na síntese de anticoagulantes naturais como

as proteínas C e S, os cumarínicos promovem um estado transitório de hipercoagulabilidade antes de plena ação anticoagulante. Mesmo que o INR esteja em nível adequado, o efeito anticoagulante dos cumarínicos só se faz presente após 4-5 dias do início do tratamento. Para não haver riscos indica-se a superposição de cumarínicos e heparina por cerca de 5 dias e o INR em níveis desejados por 2 dias consecutivos, antes da suspensão da heparina. O estado transitório de hipercoagulabilidade tem sido responsabilizado por extensão do processo trombótico e/ou por necrose cutânea quando o cumarínico foi iniciado em doses altas e isoladamente sem cobertura de heparina.

Os cumarínicos sofrem interação com vários fármacos. Drogas de uso comum que potencializam a ação anticoagulante, aumentando o INR e exigindo a redução de dose para evitar hemorragia: alopurinol, amiodarona, cefalosporinas, cetoconazole, cimetidina, clofibrate, cloroquina, colchicina, cotrimoxazol, eritromicina, estrógenos anabolizantes, fenitoína, fluconazole, indometacina, isoniazida, metronidazol, propranolol, omeprazol, quinidina, salicilatos, sulfas, tamoxifeno, tiroxina, tolbutamida e vitamina E. Dieta pobre em vitamina K, hepatopatia, hipertireoidismo, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de má absorção e estados febrís, são condições que também podem potencializar a ação anticoagulante. Algumas drogas inibem a ação plaquetária e aumentam o risco de hemorragia durante anticoagulação como os antiinflamatórios não-hormonais, aspirina, carbenicilina, ticlopidina e penicilina cristalina em altas doses. Por outro lado, há drogas que reduzem a ação anticoagulante, diminuindo o INR e exigindo o aumento da dose para impedir recorrência de trombozes: barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, corticosteróides, espironolactona, estrógenos, rifampicina, griseofulvina e vitamina K. Igualmente, o etilismo (em não hepatopatas) e a dieta rica em vitamina K, diminuem o efeito anticoagulante. Adicionalmente, os cumarínicos são contra-indicados na gravidez, pelo risco de embriopatia, mas podem ser usados no puerpério.

A complicação mais freqüente com o uso de cumarínicos é a hemorragia. Os principais fatores de risco são: intensidade da anticoagulação (INR elevados), tempo de tratamento, idade > 65 anos, história de acidente vascular cerebral, uso

concomitante de antiplaquetário, sangramento digestivo prévio, fibrilação atrial, insuficiência renal crônica e doença hepática. A reversão do efeito anticoagulante pode ser feita com vitamina K oral em baixa dose (nos casos de INR elevado sem sangramento), vitamina K subcutânea ou plasma fresco (nos casos mais urgentes). A vitamina K parenteral em altas doses pode tornar o paciente resistente aos cumarínicos por até duas semanas. Assim, face à necessidade de anticoagulação a longo prazo, alguns preferem combater a hemorragia pela suspensão temporária da droga e pelo emprego de plasma fresco.

O sangramento é o maior temor durante o tratamento de pacientes com TEV. Kuijer e colaboradores (1996) elaboraram um escore simples e prático de risco para hemorragia neste contexto clínico. Dois ou mais, entre os três fatores componentes do escore (quais sejam, idade > 60 anos, sexo feminino, presença de malignidade), indicam alto risco, enquanto nenhum destes prediz baixo risco. Este método não têm precisão absoluta, mas pode orientar uma monitorização mais intensa nos grupos de alto risco.

*Trombolíticos.* Os trombolíticos são drogas que dissolvem o trombo através da ativação do plasminogênio, com aumento na produção do agente ativo plasmina. A plasmina atua diretamente sobre trombos e tampões hemostáticos, degradando a fibrina em peptídios solúveis. Pela ação dos trombolíticos obtém-se uma fibrinólise mais rápida, às custas de maior risco de hemorragias.

Os trombolíticos estão indicados em TEP maciças com síncope e hipotensão sistêmica e, mais recentemente, em normotensos, mas com repercussão hemodinâmica pulmonar e trombose íleo-femural extensa (grande risco de síndrome pós-flebítica). A ação dos trombolíticos acelera a reperfusão pulmonar e tende a reverter mais rapidamente a sobrecarga ventricular direita, pela desobstrução vascular e redução da liberação de substâncias neurohumorais vasoconstritoras, e contribui para a dissolução do trombos originais no sistema venoso profundo. No estudo MAPPET, pacientes com disfunção ventricular direita, sem repercussão sistêmica, tratados com trombolíticos seguidos de heparina, apresentaram melhor evolução clínica que aqueles tratados apenas com

anticoagulação. TEP resultando em hipocinesia do ventrículo direito esteve associado com o dobro de mortalidade nos primeiros 14 dias e com uma taxa de mortalidade aos 3 meses de 1,5 vezes a dos pacientes sem hipocinesia. O seguimento de pacientes examinados por ecocardiografia tem mostrado mortalidade maior em pacientes com disfunção de ventrículo direito.

O uso de trombolíticos, no entanto, ainda é controverso no contexto de pressão arterial normal (isto é, pressão arterial sistólica > 90 mmHg). A ausência de diagnóstico objetivo que acompanha muitos casos de embolia pulmonar, os reconhecidos riscos de hemorragia, os custos do tratamento e a experiência de que pacientes que sobrevivem ao evento embólico agudo tem usualmente condições de responder a anticoagulação e desenvolver fibrinólise endógena rapidamente, têm travado o uso de trombolíticos. Ou seja, ainda não haveria uma clara relação risco-benefício a favor dos trombolíticos. Até o presente momento, a trombólise exógena farmacológica deve ser indicada para pacientes com TEP maciço que têm instabilidade hemodinâmica. Necessita-se de novos estudos randomizados com maior número de pacientes para determinar se disfunção ventricular direita ou grande carga de coágulos são, por si só, indicações para uso de trombolíticos.

As drogas trombolíticas usadas na tromboembolia pulmonar atualmente são a estreptoquinase, a uroquinase e o fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA, alteplase). Os três agentes trombolíticos disponíveis parecem ter eficácia e segurança iguais. Entretanto, a infusão de rt-PA em duas horas permite, à curto prazo, lise mais rápida do trombo comparada à infusão de urokinase em 12 horas e de estreptoquinase em 24 horas, mas sem diferença na morbi-mortalidade. Sua utilização é limitada pelo elevado custo.

Os dados disponíveis até o momento não suportam o uso de trombolíticos intra-pulmonares, não havendo maior benefício quando comparado a seu uso sistêmico. Os trombolíticos são mais efetivos quanto mais precoce for sua administração em relação ao evento (TEP); entretanto, há uma janela terapêutica de 14 dias para o uso.

São contra-indicações relativas ao uso de trombolíticos: acidente vascular



cerebral ou neurocirurgia (intracraniana ou intramedular) recente (dentro de 2 meses), doença intra-craniana ativa (neoplasia, aneurisma, mal-formações), sangramento maior interno nos últimos 6 meses, hipertensão não controlada (PAS > 200 ou PAD > 110 mmHg), diátese hemorrágica (incluindo nefropatia ou hepatopatias avançadas), cirurgia maior recente (< 10 dias), punção de vasos não compressíveis ou biópsia de órgão recente (< 10 dias), trauma menor ou maior recente (incluindo ressuscitação cardiopulmonar), endocardite infecciosa, gestação, retinopatia hemorrágica, pericardite e aneurismas. Não há contra-indicação absoluta no contexto do paciente com TEP maciço em choque, sendo que a decisão de usar trombolítico deve ser individualizada.

A confirmação do diagnóstico de TEP é essencial para o uso de trombolíticos, visto que há elevado risco de sangramento (sobretudo intra-craniano) com o uso dos mesmos. Apesar da excelência da arteriografia, há o inconveniente do sangramento no local da punção. Sendo assim, os testes mais recomendados são a cintilografia pulmonar V/Q e/ou a angiotomografia computadorizada (os candidatos a trombolíticos freqüentemente têm trombos centrais acuradamente observados pela angio-TC). Nos pacientes muito instáveis, que não podem ser transportados da CTI para realizar os procedimentos diagnósticos, usa-se a ecocardiografia, preferentemente a transesofágica.

Deve ser evitado o uso concomitante de trombolíticos e heparina pela somação do risco de hemorragia. Após a suspensão do trombolítico, deve-se medir o TTPA. Caso este esteja < 2,5 vezes o controle, inicia-se a infusão contínua de heparina, sem *bolus* inicial. Por outro lado, se o TTPA estiver > 2,5 vezes o controle, deve-se repetir sua dosagem cada 2 a 4 horas, até atingir o limite proposto para iniciar a anticoagulação com segurança.

*Anticoagulantes alternativos:* Atualmente são utilizados principalmente no contexto da trombocitopenia induzida por heparina. Os heparinóides, representados pelo danaparoide sódico, têm sido usados como anticoagulante de reserva em situações de trombocitopenia induzida por heparina (reações cruzadas em menos de 5-10% de pacientes) e para uso regular em prótese de quadril, onde

se mostrou um pouco mais eficaz que a HNF. O risco de hemorragia é similar entre danaparoide, HBPM e HNF.

O ancrod é um derivado defibrinogenizado de veneno de cobra que foi utilizado em pacientes com trombocitopenia por heparina, mas apenas com relatos anedóticos.

O argatrogan é uma antitrombina sintética, recentemente aprovada para uso na trombocitopenia induzida por heparina, baseado em estudos abertos com controles históricos.

Os inibidores diretos da trombina são um novo grupo de drogas de ação anticoagulante, que não dependem de interação com a antitrombina, e que atuam diretamente sobre a trombina, incluindo a trombina que participa do trombo de plaqueta-fibrina. Pertencente a este grupo, o hirudin recombinante é derivado do hirudin natural, que é um anticoagulante produzido por sanguessugas medicinais européias. Ele foi o primeiro inibidor direto da trombina liberado pela *Food and Drug Administration*, dos Estados Unidos, para ser usado como anticoagulante em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e com complicações trombóticas. O hirudin recombinante ou desirudin mostrou-se mais eficaz que a HNF no tratamento do TVP. Outras drogas antitrombóticas que inativam diretamente a trombina estão sendo testadas, entre elas o bivalirudin, um peptídeo sintético análogo ao hirudin, e o argatroban, um inibidor competitivo da trombina.

*Medidas de suporte.* As medidas gerais para TVP que ocorre simultaneamente ao TEP são analgesia (evitar uso de anti-inflamatórios concomitantes aos antitrombóticos), repouso até atingir a anticoagulação plena (pelo menos 24 horas), elevação do membro afetado, aquecimento local com algodão laminado e meias elásticas de compressão graduada (no leito de 10 a 18 mmHg, e durante a deambulação de 20 a 40 mmHg).

O suporte ventilatório deve ser suficiente para manter a saturação arterial de oxigênio maior que 90%. Não há indicações específicas, além das clássicas em terapia intensiva, para ventilação mecânica seja não invasiva ou invasiva. Os estudos não demonstraram benefício em usar ventilação mecânica precoce, nem

vantagem de um modo ventilatório específico.

Tendo em vista que a maior causa de morte por TEP é a insuficiência circulatória, o suporte hemodinâmico é fundamental. Entretanto, não há protocolos estabelecidos, devendo o manejo ser individualizado. Neste sentido, também se faz a indicação da monitorização hemodinâmica, que pode facilitar o manejo a curto prazo, mas tem algumas desvantagens, quais sejam desalojar os trombos que estão no átrio direito, aumentar a resistência pulmonar por insuflação do balonete e causar sangramento no local da punção pelo uso de antitrombóticos.

O manejo de pacientes com choque por TEP é baseado em experimentos animais e relatos anedóticos em humanos. Os expansores plasmáticos eram antigamente os agentes de primeira linha. Mas em pacientes com hipertensão pulmonar grave e VD muito dilatado, podem aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, piorar a isquemia e conseqüentemente deteriorar ainda mais a função do VD, estando portanto contra-indicados neste contexto. Por outro lado, a infusão de volume pode, em casos de repercussão leve a moderada, melhorar o débito cardíaco.

Entre as drogas vasopressoras e inotrópicas, a noradrenalina mostrou-se superior em modelos animais quando comparada à dopamina e ao isoproterenol, por aumento direto da contratilidade cardíaca, melhor perfusão do VD e elevação da pressão arterial sistêmica, ajudando a restaurar a posição do septo interventricular. Vasodilatadores, como a nitroglicerina, o nitropussiato, a hidralazina, os bloqueadores dos canais de cálcio e o epoprostenol intravenoso (prostaglandina) foram testados, mas apesar de reduzirem a resistência vascular pulmonar apresentam elevado percentual de hipotensão, que limita o seu uso. Epoprostenol e óxido nítrico inalatórios são promessas futuras, que devem ser testados em ensaios clínicos neste contexto, já que agem seletivamente na circulação pulmonar.

*Plano geral de tratamento.* Frente a suspeita clínica de alta ou moderada probabilidade de TEP, o paciente deve ser anticoagulado com heparina em doses plenas, a não ser que haja contra-indicação absoluta. O processo de diagnóstico

objetivo de embolia pulmonar é, então, desenvolvido sob a proteção da anticoagulação imediata conferida pela heparina. Excluído o diagnóstico, suspende-se a administração terapêutica de heparina, passando-se para seu uso profilático, se indicado. Confirmando-se objetivamente o diagnóstico ou, na impossibilidade deste ser atingido, mantendo-se a forte suspeita clínica, continua-se a anticoagulação com heparina e inicia-se a administração de cumarínico.

A heparina deve ser mantida por 5 a 10 dias, e o cumarínico iniciado nas primeiras 24 horas de tratamento. Em trombozes extensas, a heparina deve ser administrada por 10 a 14 dias. Manter superposição de heparina e cumarínico por 4-5 dias, e descontinuar heparina quando os cumarínicos estiverem nos níveis terapêuticos por 48 horas, isto é, INR em 2,0. Com isto, reduz-se o risco de trombocitopenia secundária à heparina, ou se ela ocorrer precocemente, pode-se descontinuí-la na maioria dos casos pela proteção conferida pelo cumarínico, e também sem risco de hipercoagulabilidade inicial com os cumarínicos pela proteção da heparina.

Considerando-se a anticoagulação imediata pela heparina, alguns autores preconizam o início simultâneo de heparina e cumarínico, desde que se tenha confirmação inicial do diagnóstico, isto é, desde que se planeje a continuidade da anticoagulação.

A HNF é a droga de escolha para o início da anticoagulação, por via endovenosa em infusão contínua. Em dificuldade de obtenção de veia pode-se empregar HNF via subcutânea. HBPM em doses fixas subcutâneas tem sido tão efetiva e segura como HNF para o tratamento inicial de TEP, dentro do plano geral de associação com cumarínicos. A tendência atual é a de que em casos de TEP submaciça, com paciente estável, pode-se optar por HBPM em lugar da HNF, o que seguramente facilita o tratamento, a despeito de seu custo ser bem mais elevado. A HBPM sofre menos a interferência de fatores plasmáticos e pode ser usada em pacientes com resistência à heparina.

Nos casos de impossibilidade de uso de cumarínicos após o tratamento inicial já referido, segue-se com HNF em doses moderadas subcutânea (10.000 UI

a cada 12 horas) ou administração de HBPM, até completar o tempo recomendado de anticoagulação.

O uso de filtros de veia cava impede teoricamente a passagem de trombos do sistema venoso para a circulação pulmonar. Podem ser colocados em veia cava inferior ou superior, através de abordagem femoral ou jugular interna. Os filtros de veia cava têm sido avaliados em séries de casos, que sustentam parcialmente sua utilização. As indicações clássicas para o uso dos mesmos são em pacientes com contra-indicação para anticoagulação ou falha da anticoagulação (isto é, recorrência apesar de níveis adequados de anticoagulantes). Usos menos ortodoxos são em pacientes com alto risco de TEV e pobre reserva cardiopulmonar, que não suportariam um êmbolo pequeno, grande trombo ileo-femoral livre (risco de embolia > 80%) e falha em atingir anticoagulação adequada.

*Pacientes com instabilidade clínica ou hemodinâmica:* Como já ressaltado anteriormente, novos estudos têm modificado a conduta de anticoagulação automática, na medida em que ressaltam o papel dos trombolíticos como terapia primária da TEP desde a avaliação inicial. Na prática, a primeira abordagem do paciente com suspeita clínica de TEP é verificar a presença de instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg). Constatada hipotensão arterial e havendo disponibilidade faz-se imediatamente uma ecocardiografia, idealmente transesofágica. Havendo sinais sugestivos de TEP central, com visualização do trombo e/ou sua repercussão sobre as cavidades direitas e excluindo-se outras causas para as alterações (infarto agudo de miocárdio, dissecação de aorta, tamponamento cardíaco), inicia-se uma infusão endovenosa periférica de trombolíticos, exceto se contra-indicações. Após o término da infusão de trombolíticos, quando o TTPA estiver em torno de 1,5 vezes o controle deve-se começar a administração endovenosa contínua de heparina não fracionada, para prevenir o surgimento de novos trombos. Alguns autores recomendam o uso de trombolíticos também para pacientes normotensos (PA sistólica > 90 mmHg), que apresentem a recentemente denominada “instabilidade clínica”, que se caracteriza por um ou mais dos seguintes fatores:  $PaO_2 < 60$  mmHg, frequência cardíaca > 120 bpm, frequência respiratória > 28 mpm, ECG com QRS > 90° e

ecocardiografia evidenciando sobrecarga sobre cavidades direitas. Pacientes com estabilidade clínica (normotenso sem nenhum destes fatores) seriam anticoagulados com heparina.

Em pacientes com TEP maciço e instabilidade hemodinâmica, nos quais falham as medidas de suporte e com contra-indicação ou ineficácia dos trombolíticos, a abordagem deve ser a trombectomia. Esta pode ser cirúrgica, através de esternotomia, com mortalidade de 30 a 60%. Uma técnica mais recente, a trombectomia pulmonar percutânea por cateter sob fluoroscopia e adequada monitorização pode succionar ou fragmentar os trombos efetivamente, com mortalidade até 24%. Independente do método escolhido, há necessidade de experiência da equipe médica, já que são contextos de alta mortalidade. Nestes pacientes pode ser necessário o uso de *bypass* cardiopulmonar para estabilização hemodinâmica, e naqueles onde ocorreu resultado favorável do procedimento, a colocação de filtro de veia cava concomitante para evitar recorrência.

*Duração da anticoagulação.* A anticoagulação não pode se resumir ao tempo de organização do trombo, desobstrução do fluxo e reperfusão pulmonar. O risco de recorrência de TVP e TEP tem sido alto em todas as séries que acompanharam os pacientes após o episódio agudo. O conceito que se está desenvolvendo, de ser a TEV uma doença crônica com manifestações agudas, com convergência de predisposição genética e fatores adquiridos que precipitam episódios agudos, poderá ter grande impacto na política de tratamento de longo prazo. A duração do tratamento é um compromisso entre o risco de hemorragia e o risco de recorrência de trombose.

A duração da anticoagulação tem sido variável, conforme a permanência de fatores identificados de risco, presença de doenças de base, natureza idiopática da TEV e condições pós-trombóticas. O risco é menor em pacientes com fatores temporários ou reversíveis para TEV e maior naqueles com fatores continuados ou com primeiro episódio idiopático.

Entre os fatores de risco, o maior é a história de um episódio anterior. Idade avançada é outro fator significativo que deve ser levado em consideração especial.

Até agora, os esquemas tem variado de um mínimo 3 meses para TEP em pós-operatório com fatores reversíveis de risco (alguns autores sugerem nesta situação menor tempo, 6 semanas), até tratamento permanente em TEV recorrente idiopática ou em casos de câncer.

Após iniciado o tratamento muitos autores recomendam a repetição da cintilografia pulmonar perfusional para confirmação da reperfusão, já que esta não é completa em até 18% dos pacientes. Em alguns destes casos pode haver necessidade de tromboendarterectomia. Outra justificativa é estabelecer um novo padrão basal, sobretudo naqueles com alto risco de novo episódio, a fim de facilitar o diagnóstico de uma recorrência. O tempo recomendado para repetir a cintilografia é em 3 meses, quando já se processou a reperfusão máxima; no entanto, em pacientes mais instáveis é prudente repetir a cintilografia antes da alta. Como verificado por Ribeiro e colaboradores (1999), a realização de uma ecocardiografia em 6 semanas do episódio tromboembólico, período no qual a pressão pulmonar se estabiliza, pode indicar os pacientes que permanecerão com hipertensão arterial pulmonar, devendo esta complicação portanto, receber manejo específico.

### **1.9. Prevenção**

Considerando a letalidade nas primeiras horas da embolia pulmonar (com possibilidade de morte súbita), a baixa especificidade do quadro clínico, as dificuldades de diagnóstico objetivo, os riscos de tratamento e a reconhecida eficácia dos métodos preventivos, todo paciente hospitalizado deve ser avaliado e estratificado conforme o risco de TEV e receber profilaxia correspondente (DALEN JE, 2002). Os pacientes sob tratamento intensivo constituem um grupo usualmente sob risco moderado a alto de TEV. As medidas de profilaxia devem ser mantidas durante toda a hospitalização e estendidas após a alta, conforme as condições de risco. Apesar da conhecida eficácia, as medidas de profilaxia para TEV são comumente subutilizadas.

As medidas preventivas disponíveis incluem:

- Medidas físicas: (a) Não invasivas: deambulação precoce, elevação de membros inferiores, meias elásticas de compressão graduada, compressão pneumática intermitente externa dos membros inferiores, e movimentação ativa dos membros inferiores / fisioterapia; (b) Invasiva: filtro de veia cava inferior.
- Farmacológicas: (a) Anticoagulantes: HNF em mini-doses, HBPM, HNF dose-ajustada, cumarínicos em doses baixas, danaparoide, hirudin; (b) Antiadesivos plaquetários: dextran, aspirina e ticlopidina.

As meias elásticas de compressão graduada (MECG) podem ser muito eficientes, aumentando a velocidade de fluxo venoso medido no nível da veia femoral em cerca de 35%. A preferência é para meias que cheguem até a coxa (“femininas”), mas meias de panturrilhas (“masculinas”) podem ser eficientes.

A compressão pneumática intermitente externa (CPI), consiste na utilização de manguitos de insuflação seqüencial intermitente dos membros inferiores, do tornozelo à coxa. Podem aumentar a velocidade de fluxo venoso femoral em mais de 200%. Em adição ao aumento do fluxo venoso, a compressão pneumática intermitente aumenta a fibrinólise endógena pela estimulação do endotélio vascular. Bomba de compressão dos pés, que estimula o plexo venoso plantar, também tem sido usada em casos de impossibilidade de acesso à perna. A aplicação de CPI poderia ser uma regra para pacientes sob tratamento intensivo, e estes dispositivos deveriam fazer parte do equipamento destas unidades.

O filtro de veia cava inferior é uma prevenção de tromboembolia pulmonar, não impedindo o desenvolvimento de trombose venosa profunda. A técnica de colocação percutânea de filtros temporários poderá contribuir para o seu uso mais liberal, em situações de alto risco clínico de embolia pulmonar.

A HNF em “mini-doses” é o método farmacológico mais freqüentemente prescrito. Em geral, administra-se 5.000 UI a cada 8 ou 12 horas, de acordo com a estratificação de risco (Tabela 2).

Heparinas de baixo peso molecular tem tido crescente indicação para regime profilático, com as doses variando conforme o grau de risco. A dose correta é



fundamental para o benefício terapêutico. Num estudo recente, Samama e colaboradores (1999) verificaram que enoxaparina 40 mg subcutânea ao dia reduziu significativamente os eventos tromboembólicos em pacientes clínicos agudamente doentes, enquanto que enoxaparina 20 mg ao dia foi estatisticamente igual ao placebo.

Heparina dose-ajustada é uma forma de profilaxia em que se procura manter os níveis de TTPA nos limites superiores da normalidade. Inicia-se com 3.500 UI por via subcutânea a cada 8 horas, e após ajusta-se a dose pela monitorização do TTPA. Esta modalidade cedeu lugar as HBPM, mas pode eventualmente ser empregada pela sua eficiência e custo mais baixo.

**Tabela 2** – Classificação do nível de risco para TEV e respectiva profilaxia.

	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Muito alto
Exemplo	Cirurgia menor não complicada em paciente < 40 anos sem outros fatores de risco	Qualquer cirurgia em pacientes de 40 a 60 anos sem outro fator de risco; cirurgia maior em paciente < 40 anos sem outro fator de risco; cirurgia menor com fator de risco	Cirurgia maior em > 60 anos sem fator de risco, cirurgia maior em paciente 40 a 60 anos com fator de risco; IAM e pacientes com riscos por problema clínico.	Cirurgia maior em > 40 anos com TEV prévia ou doença maligna ou hipercoagulabilidade; cirurgia ortopédica eletiva de MIs ou fratura de quadril ou AVC ou politrauma ou lesão da medula espinhal
TEV proximal %	0,4	2-4	4-8	10-20
TEP clínico	0,2	1-2	2-4	4-10
TEP fatal	0,002	0,1-0,4	0,4-1,0	1-5
Profilaxia indicada	Medidas gerais	HNFm (q12h), HBPM, CPI, MECG	HNFm (q8h), HBPM, CPI	HBPM, HNF dose ajustada, anticoagulante oral, IPC (+ HFNm ou HBPM)

TEV: tromboembolismo venoso  
 HNFm: heparina não fracionada “mini-dose”  
 HBPM: heparina de baixo peso molecular  
 CPI: compressão pneumática intermitente  
 MECG: meia elástica de compressão graduada

O uso de anticoagulante oral profilático pode ser feito de três maneiras: 1) inicia com warfarin 5 mg ao dia no dia ou no 1º pós-operatório para atingir INR no

5° PO; 2) inicia com warfarin 1 a 2,5 mg/dia 5 a 14 dias antes da cirurgia, com objetivo de aumentar o tempo de protrombina em 2 a 3 segundos no momento da cirurgia e prosseguir com 2, a 5 mg para INR 2-3 no pós-operatório; 3) “mini-dose” de warfarin, iniciando 1 mg/dia de 10 a 14 dias antes da cirurgia objetivando INR de 1,5 no PO.

### **1.10. Prognóstico e mortalidade**

Em relação à mortalidade envolvendo os eventos tromboembólicos pulmonares, três são as categorias mais aceitas: TEP fatal, TEP contributório e TEP incidental. TEP fatal: embolia pulmonar maciça, com êmbolos ocluindo pelo menos duas artérias lobares, ausência de outra causa de morte encontrada em necropsia, parada cardiorrespiratória aguda ou insuficiência respiratória rapidamente progressiva (em outras palavras, embolia pulmonar maciça em paciente sem outra doença potencialmente relacionada). TEP contributório: outros fatores além de TEP implicados no óbito, êmbolos ocluindo pelo menos uma artéria lobar ou múltiplas artérias segmentares ou, ainda, se o paciente não teria morrido da doença de base não fosse a complicação embólica. TEP incidental: pequenos ou antigos êmbolos pulmonares, macroscópicos ou microscópicos não considerados relacionados com o óbito, trombos apenas em vasos periféricos e se o curso clínico não foi afetado pelo TEP. Outro estudo considerou TEP como causa de morte se foi assim definido pelo patologista ou se o médico assistente colocou como causa imediata ou subjacente no atestado de óbito. TEP como causa contributória, se o TEP foi encontrado apenas na necropsia e se o patologista completou o atestado de óbito considerando o TEP como causa contributória ou outro achado. Outros estudos consideram o TEP como causa de morte se maciço, contributório se submaciço ou menor.

Necropsias tem sido a base para a maioria das estimativas da freqüência de mortes hospitalares devidos a TEP. A incidência de TEP em necropsias aumenta de forma significativa em estudos prospectivos, comparativamente a estudos retrospectivos, o que seguramente se deve, entre outros motivos, ao maior cuidado

na identificação de êmbolos periféricos. O significado destes êmbolos não está claro, uma vez que podem ser encontrados em indivíduos hígidos que morreram em acidentes. Há registros de que 60 a 90% dos indivíduos sem história de TEV e mortos por causas não relacionadas à embolia pulmonar, submetidos a estudos postmortem, apresentam evidências de tromboembolos novos ou antigos (WAGENVOOT CA, 1995; EGERMEYER P e cols, 1997).

Estudos de necropsias têm mostrado prevalência variada de TEP agudo, que está presente entre 5% a 21% dos óbitos hospitalares. Estes valores aumentam para 50-64% em estudos prospectivos, com cortes histológicos cuidadosos (MORREL MT e cols, 1968; DISMUKE SE e cols, 1986; RUBINSTEIN I e cols, 1988).

Maffei e colaboradores (1980) revisaram 998 necropsias realizadas no hospital universitário de Botucatu, SP, entre 1969 e 1976, encontrando 166 (16,6%) casos de TEP. Trinta e oito casos foram apontados como causa eficiente do óbito, correspondendo a 23% dos casos de TEP e 3,8% de todas as necropsias.

Menna Barreto e colaboradores (1997) realizaram estudo retrospectivo de 767 necropsias de 9.607 óbitos (7,8%) em adultos entre 1985 e 1995, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que é um hospital geral universitário de assistência secundária e terciária. Foram identificados 30 casos de TEP (3,9%) significativa (obstrução em artéria pulmonar igual ou maior do que uma artéria segmentar).

Karwinski e Svendsen (1989) estudaram os relatos de autópsias entre 1960 e 1984, divididos em três períodos: 1960-69, 1970-79, 1980-84, no departamento de patologia de uma universidade norueguesa. Foram estudadas 21.529 necropsias. A incidência anual global de TEP foi de cerca de 9% (variando entre 6,8–11,9%), sendo 11,1% em mulheres e 7,4% em homens. Não houve variação significativa na incidência global de TEP em necropsias durante o período estudado. O diagnóstico clínico (*antemortem*) não contemplou TEP em 84% dos casos. Apenas 10% de casos de TEP em necropsias no período 1980-84 tinham sido registrados como tal em certificado de óbitos, comparados com 20% em 1960-69, sugerindo aos autores que o diagnóstico de TEP era mais acurado 25 anos atrás em seu hospital.

TEP aguda como causa primária de óbito em pacientes sem outra causa potencial de morte foi observada em 7% de necropsias em pacientes internados em hospital geral (MORREL MT e cols, 1968). Outros 7-10% de necropsias tiveram TEP como causa contributória de óbito. Isto permitiu a estimativa de Dalen e Alpert (1975) de TEP como causa única ou contributória de morte em 15% de necropsias em pacientes adultos que morrem em hospital geral. Outras séries têm encontrado um mínimo de 3,4% e um máximo de 23% de TEP aguda como causa eficiente primária ou causa associada de óbito (MORREL MT e cols, 1968; DISMUKE SE e cols, 1986; RUBINSTEIN I e cols, 1988; LINBLAD B e cols, 1991).

A incidência de TEV aumentou significativamente com a idade em todas as séries objetivas e estimativas. No estudo Worcester, houve um aumento exponencial com idade, com um fator de 200 entre 20 e 80 anos de idade, com o risco dobrando em cada década após os 40 anos de idade (ANDERSON FA Jr e cols, 1991). Em pacientes com primeiro evento de TEV, a mortalidade hospitalar foi de 12%, sendo 5% para TVP e 23% para TEP. No total dos eventos de TEV, 19% morreram em 1 ano, 25% em dois anos e 30% em três anos, cumulativamente.

No estudo multicêntrico *PIOPED*, em 399 casos confirmados de TEP, 10 pacientes (2,5%) morreram diretamente por TEP, cinco no primeiro dia do estudo, oito na primeira semana e nove nas duas primeiras semanas (PIOPED investigators, 1990; CARSON JL e cols, 1992). Nove casos apresentaram recorrência clinicamente suspeitada de TEP. Trinta e três pacientes (8,3%) tiveram recorrência clínica de TEP, com 15 (45%) óbitos em um ano de seguimento: a metade das quais ocorreu dentro de uma semana do evento inicial. Um total de 95 pacientes morreu dentro de um ano de seguimento (23,9%); com oitenta e cinco (89%) desses óbitos associados à doença de base.

Na série de Stein e colaboradores (1995), em 20 óbitos por TEP como causa primária de óbito encontrados em 404 necropsias, 13 óbitos (65%) ocorreram na 1<sup>a</sup> hora e 16 óbitos (80%) nas primeiras duas horas e meia do evento.

No estudo de Silverstein e colaboradores (1998), em 2.218 casos de TEV, 22% morreram na data do evento ou foram descobertos em necropsias. Trinta por cento foram à óbito dentro de 30 dias, tendo 20% sofrido morte súbita por TEP.

Van Beek e colaboradores (1997) estudaram 487 pacientes consecutivos com suspeita de TEP, o que foi confirmando em 193 casos (39%). Foi realizado tratamento convencional em 192 pacientes, por três a seis meses. A taxa de recorrência em seis meses foi de 2,6% (IC 95%, 0,8% a 6,0%), nenhum evento recidivando durante a fase inicial com heparina parenteral. A taxa de mortalidade foi de 0,5% (IC 95%, 0,01% a 2,9%). Sangramento fatal atribuído à anticoagulação ocorreu em 0,9%, enquanto complicações hemorrágicas ocorreram em um adicional de 3,3% dos pacientes (IC 95%, 1,8% - 6,3%).

Douketis e colaboradores (1998) revisaram 25 estudos, totalizando 1302 pacientes com TEP e 4.221 pacientes com TVP. Em pacientes com TVP, a taxa de TEP fatal durante o tratamento anticoagulante convencional foi de 0,4% (IC 95%, 0,2%-0,6%). Após o período de tratamento, a mortalidade foi de 0,3 por 100 pacientes-ano (IC 95%, 0,1% -0,8%). A taxa de caso-fatalidade por TVP ou TEP recorrente durante o período de anticoagulação foi de 8,8% (IC 95%, 5,0% - 14,1%) e após o tratamento de 5,1% (IC 95%, 1,4%-12,5%). Em pacientes com TEP, a mortalidade durante a anticoagulação foi de 1,5% (IC 95%, 0,9%-2,2%), e após, foi de 0 (zero) por 265 pacientes-ano (IC 95%, 0%-3,6%). A taxa de caso-fatalidade de TVP ou TEP em pacientes com TEP foi de 26,4% (IC 95%, 16,7% - 38,1%). Os autores concluíram que (1) em pacientes com TEV sintomática que são tratados com anticoagulantes por três meses, é rara a ocorrência de TEP fatal durante e após o tratamento; (2) pacientes apresentando TEP são mais prováveis de morrer por recorrência do que pacientes apresentando apenas TVP.

No registro internacional cooperativo de embolia pulmonar (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry/ICOPER*), em 2454 pacientes com TEP aguda a mortalidade geral foi de 17,4% em três meses de seguimento, com 11,4% nas primeiras duas semanas e 75% dos óbitos ocorrendo durante a hospitalização

inicial (GOLDHABER SZ e cols, 1999). Cerca de 45% dos óbitos foram atribuídos diretamente ao evento tromboembólico.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Tendo em vista que o TEP é uma doença de potencial letalidade, de relativa frequência no ambiente hospitalar e cuja investigação não raras vezes é incompleta, é fundamental identificar em nosso meio os fatores relacionados à mortalidade em pacientes com suspeita de TEP. Estudos brasileiros são limitados a achados de necropsia ou descrição dos pacientes com diagnóstico confirmado (MAFFEI FHA e cols, 1980; MENNA-BARRETO SS e cols, 1997; MESQUITA CT e cols, 1999; YOO HHB e cols, 2004). As estimativas de prognóstico são baseadas em estudos internacionais e, mesmo estes, raras vezes atêm-se a pacientes com suspeita, mas cujo diagnóstico não foi confirmado ou foi inconclusivo, além de não serem focados na mortalidade intra-hospitalar (VAN BEEK EJR e cols, 1997; POULSEN SV e cols, 2001).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Comparar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com suspeita de TEP entre aqueles com diagnóstico objetivamente confirmado, diagnóstico excluído e pacientes com investigação inconclusiva.

#### **3.2. Objetivos específicos**

3.2.1. Comparar as características demográficas, clínicas, laboratoriais, resultados dos exames de imagem, medidas terapêuticas e profilaxia prévia ao episódio entre os pacientes com suspeita clínica confirmada objetivamente e pacientes com suspeita não confirmada.

3.2.2. Estudar outros fatores associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de TEP que podem confundir as conclusões do estudo, tais como idade, comorbidade, diagnóstico alternativo ao TEP, investigação adequada para TEP, tratamento apropriado para TEP, TEP como diagnóstico primário (motivo da hospitalização) ou secundário (evento nosocomial).



## **4. HIPÓTESES**

### **4.1 Hipótese conceitual**

A mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de TEP é maior naqueles com diagnóstico objetivamente confirmado do que nos pacientes sem diagnóstico confirmado.

### **4.2 Hipótese operacional**

A mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de TEP é igual entre pacientes com diagnóstico objetivamente confirmado e em pacientes sem diagnóstico confirmado.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERT JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36:417-22.
2. ANDERSON FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardham NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-38.
3. CALDER KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *An Emerg Med* 2005; 45:302-10.
4. CARSON JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz S et al. The clinical course of pulmonary embolism. *New Engl J Med* 1992; 326:1240-45.
5. DALEN JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975; 17:259-70.
6. DALEN JE. Pulmonary embolism: What we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56
7. DALEN JE. Pulmonary embolism: What we learned since Virchow? Prevention and treatment. *Chest* 2002; 122:1801-17.
8. DISMUKE SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death: The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986; 255:2039-42.
9. DOUKETIS JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-62.
10. EGERMAYER P, Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implications for treatment - a debate. *J Inter Med* 1997; 241:5-10.

11. FEDULLO PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1247-56.
12. FERRETTI GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayanian D, Pison C, Blanc F, Carpentier F, Carpentier P, Coulomb M. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology*. 1997;205:453-8.
13. GARCIA D, Ageno W, Libby E. Update on the diagnosis and management of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 2005; 131:301-12.
14. GILIUM RF. Pulmonary embolism in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 113: 1262-64.
15. GOLDSHABER SZ, Visani L, De Rosa M *et al*. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International cooperative Pulmonary EmbolismRegistry. *Lancet* 1999; 353:1386-89.
16. GOLDSHABER SZ, Elliott G. Acute pulmonary embolism: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108:2726-9.
17. HEIT JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al*. Predictors after venin thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:445-53.
18. HEIT JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al*. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-63.
19. HO WK, Hankey GJ, Lee CH *et al*. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005; 182:476-81.
20. JATENE FB, Bernardo WM. Isquemia pulmonar embólica – aspectos clínicos e experimentais. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:342-8.
21. KARWINSKI B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42:135-9.

22. KUIJER PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999 ;159:457-60.
23. LEE CH, Hankey GJ, Ho WK et al. Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. *MJA* 2005; 182:569-74
24. LINDBLAD B B, Styernby NJH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 3023:709-11.
25. MAFFEI FHA, Faleiros ATS, Venezian CA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Ass Med Bras* 1980; 26:7-9.
26. MENNA-BARRETO SS, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985 - 1995. *J Pneumol* 1997; 23:131-36.
27. MENNA-BARRETO SS, Gazzana MB, Albuquerque GC. Tromboembolia pulmonar. In: Pinheiro CT, Vieira SR, Menna-Barreto SS. Rotinas em Terapia Intensiva. Artmed. Porto Alegre, 2003.
28. MESQUITA CT, Marandi Jr JLB, Perrone FT, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73:255-8.
29. MORRELL MT, Dunil MS. The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968; 55:347-52.
30. MOSER KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235-49.
31. PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:253-81.
32. POULSEN SV, Noer I, Moller JE et al. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up of 588 consecutive patients. *J Intern Med* 2001; 250:137-43.

33. RAHIMTOOLA A, Bergin JD. Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30:61-114.
34. RIBEIRO A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999 ;99:1325-30.
35. RUBINSTEIN I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148:1425-26.
36. SAMAMA MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
37. SILVERSTEIN MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
38. STEIN PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-81.
39. STEIN PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: Relations to age, sex, and race. *Chest* 1999; 116:909-13.
40. VAN BEEK EJR, Kuijer PMM, Buller HR et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157:2593-8.
41. YOO HHB, Mendes FG, Alem CER, et al. Achados clínico-patológicos na tromboembolia pulmonar: estudo de 24 anos de autopsias. *J Bras Pneumol* 2004; 30:426-32.

## 6. ARTIGO

**Mortalidade intra-hospitalar por tromboembolismo pulmonar agudo: Comparação entre pacientes com diagnóstico objetivo e com suspeita não confirmada.\***

**In-hospital mortality of acute pulmonary thromboembolism: Comparison between patients with objective diagnosis and non-confirmed disease. \***

\* Resultados parciais apresentados na *International Conference – American Thoracic Society – San Francisco, USA, 2001* (Gazzana MB et al. Suspicion of pulmonary thromboembolism in Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:A917).

### Resumo

**Fundamentação:** O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma doença freqüente no ambiente hospitalar e com significativa mortalidade. A investigação diagnóstica envolve uma série de etapas e o desfecho dos pacientes investigados para TEP, mas cuja investigação não confirmou nem excluiu TEP, não está bem documentado. **Objetivo:** Comparar a mortalidade intra-hospitalar nos casos com suspeita de TEP agudo entre aqueles com diagnóstico confirmado, diagnóstico excluído e investigação inconclusiva. **Métodos:** Estudo observacional, comparado, retrospectivo (coorte histórica), de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com suspeita de TEP internados no HCPA de 1996 a 2000 que realizaram testes diagnósticos para TEP (cintilografia pulmonar perfusional, angio-TC ou arteriografia pulmonar convencional) ou com CID-9 413/CID10 I26 (embolia pulmonar) na ficha de admissão ou na nota de alta/óbito. **Resultados:** Dos 741 pacientes selecionados, 687 constituíram a amostra final (54 excluídos). A média de idade foi  $61,53 \pm 16,75$  anos, sendo 292 homens (42,5%). Ocorreu início dos sintomas de TEP no domicílio em 330 casos (48%) e no hospital em 357 (52%). Em 120 pacientes (17,5%) TEP foi objetivamente confirmado, em 193 (28,1%) foi objetivamente excluído e em 374 (54,4%) a investigação foi não conclusiva. A mortalidade intra-hospitalar da

amostra foi de 19,1% (n=134). Na análise univariada, sexo masculino, hipotensão, TEP nosocomial, neoplasia maligna, investigação não conclusiva, ausência de tratamento para TEP, investigação em 1996-1997 foram associados à maior mortalidade. Na análise multivariada, hipotensão (beta 2,49, IC95% 1,35-4,63), TEP objetivamente confirmado (beta 2,199, IC95% 1,15-4,21), investigação não conclusiva (beta 1,70, IC95% 1,00 – 2,87), neoplasia maligna (beta 2,868, IC95% 1,80-4,45), TEP nosocomial (beta 1,57, IC95% 1,02-2,41), ano de inclusão 1996-1997 (beta 1,71, IC95% 1,15-2,67) e infecção torácica ou abdominal (beta 1,71, IC95% 1,08-2,71) foram independentemente associados à maior mortalidade intra-hospitalar ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** Pacientes com TEP agudo objetivamente confirmado tiveram mortalidade intra-hospitalar significativamente maior que pacientes nos quais TEP foi excluído. A investigação não conclusiva para TEP foi um fator independente para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita desta doença.

**Descritores:** Doença pulmonar, hospitalização, investigação, prognóstico, tromboembolismo pulmonar agudo.

## Abstract

**Background:** Pulmonary thromboembolism (PE) is frequent in hospital setting and has significant mortality. Diagnostic approach of PE has many steps and follow-up of patients with non-confirmed PE is unknown. **Purpose:** To compare the in-hospital mortality in cases with suspected acute PE among those with confirmed diagnosis, excluding diagnosis and inconclusive diagnostic workup. **Methods:** Historical cohort including adult patients ( $\geq 18$  years) with clinically suspected PE that performed perfusion lung scan, CT-angiography, pulmonary arteriography or had PE ICD-9 413/ICD-10 I26 at admission or in discharge charts, from 1996 to 2000. We excluded patients with incomplete or lost medical records. Medical records were reviewed using a standardized form. Statistical analysis was done by chi-square-test, Student's t test and logistic regression, with statistical significance of 5% (bilateral). **Results:** Of 741 patients, 687 were included (54 were excluded). Mean age was  $61.53 \pm 16.75$  years, 292 patients were men (42.5%). Primary PE was identified in 330 cases (48%) and secondary PE in 357 (52%). In 120 patients (17.5%), PE was objectively confirmed, in 193 (28.1%) was objectively excluded, and in 374 cases (54.4%) the diagnostic approach was non-conclusive. In-hospital mortality was 19.1% (n=134). In univariate analysis, male gender, hypotension, secondary PE, cancer, non-conclusive approach, untreated PE, inclusion in 1996-1997 were associated to the highest mortality. In multivariate analysis, hypotension (beta 2.49, 95% confidence interval [CI] 1.35-4.63), PE objectively confirmed (beta 2.199, 95%CI 1.15-4.21), non-conclusive approach (beta 1.70, 95%CI 1.00-2.87), cancer (beta 2.87, 95%CI 1.80-4.45), secondary PE (beta 1.57, 95%CI 1.02-2.41), inclusion in 1996-1997 (beta 1.71, 95%CI 1.15-2.67) and thoracic or abdominal infection (beta 1.71, 95%CI 1.08-2.71) were associated with the highest in-hospital mortality ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Patients with acute PE objectively confirmed had significantly higher in-hospital mortality than patients in whom PE was excluded. Non-conclusive approach of PE was an independent factor for in-hospital mortality in patients with suspected disease.



**Keywords:** Lung disease, hospital admission, medical approach, prognosis, acute pulmonary thromboembolism.

## **Introdução**

Os dados epidemiológicos do tromboembolismo pulmonar (TEP) não são totalmente confiáveis, mas algumas constatações são claras: (1) TEP é uma doença comum, potencialmente recorrente e fatal; (2) os óbitos por TEP ocorrem precocemente, podendo haver morte súbita; (3) a incidência de TEP tem se mantido relativamente estável nos últimos 20 anos; (4) o TEP é uma condição prevalente em pacientes hospitalizados; (5) passado o evento agudo, a mortalidade associada ao TEP depende mais da evolução da doença de base; e (6) morte por TEP é incomum se instituído tratamento para impedir recorrência imediata (DALEN JE, 2002).

Os estudos sobre a epidemiologia hospitalar do TEP são escassos. Stein e colaboradores (1995) estudaram a prevalência de TEP agudo entre 51.645 pacientes hospitalizados durante 21 meses, em um dos hospitais que participou do estudo colaborativo prospectivo multicêntrico para o diagnóstico de embolia pulmonar (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis / PIOPED*) (STEIN PD *et al*, 1995). A prevalência estimada de TEP agudo foi de 526 casos, correspondendo a 1% (IC 95%, 0,9%–1,1%).

A investigação do TEP envolve um grande número de testes diagnósticos e suas associações (BTS, 2003). Isto pode conduzir o médico a não completar a investigação, gerando um grupo de pacientes com contexto incerto, se com ou sem TEP, e dificultado, portanto, a decisão terapêutica. Esta situação não parece ser incomum na prática clínica, sendo desconhecido o desfecho destes pacientes.

O objetivo deste estudo é analisar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com TEP objetivamente confirmado e compará-la à taxa observada em pacientes com suspeita não confirmada.

## **Material e Métodos**

*Delineamento:* Estudo observacional, retrospectivo, comparado (coorte histórica).

*Critérios de inclusão:* Foram incluídos de forma consecutiva todos os pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de janeiro de 1996 a dezembro de 2000, com suspeita clínica de TEP, baseada em pelo menos um dos seguintes achados: 1) realização de cintilografia pulmonar perfusional por suspeita de TEP; 2) realização de angiotomografia computadorizada (angioTC) pulmonar por suspeita de TEP; 3) realização de arteriografia pulmonar convencional por suspeita de TEP; 4) pacientes com CID-9 código 414 ou CID-10 código I26 (Embolia pulmonar) no laudo de internação ou na nota de alta / óbito. Pacientes que apresentaram mais que um episódio de TEP, foram considerados somente na primeira vez.

*Critérios de exclusão:* 1) pacientes com prontuários não localizados; 2) pacientes com prontuários incompletos em relação à suspeita e à investigação do diagnóstico de TEP; 3) ausência de nota de alta / óbito da hospitalização referente à suspeita de TEP.

*Logística:* Tendo em vista que todas as admissões, altas e exames subsidiários são completamente informatizados na instituição, foi obtida pelo Grupo de Sistemas listagem de todos os pacientes que apresentaram, no período de 1996 a 2000, os já referidos critérios de inclusão. Foram revisados pelo autor todos os prontuários dos pacientes selecionados, utilizando formulário padronizado, que continha os seguintes grupos de variáveis: dados demográficos, fatores de risco para TEP, quadro clínico, co-morbidades, investigação do TEP, achados nos exames de eletrocardiograma (ECG), laboratórios e de imagem, medidas preventivas e terapêuticas para TEP, tempo de hospitalização, admissão em centro de terapia intensiva (CTI), tempo de seguimento e causa do óbito.

#### *Definições:*

a) Confirmação objetiva do diagnóstico de TEP: 1) cintilografia pulmonar perfusional com alta probabilidade baseados nos critérios do PIOPED (PIOPED Investigators, 1990) ou com TEP provável pelos critérios do PISA-PED (PISA-PED Investigators, 1995), 2) cintilografia pulmonar perfusional anormal associada a

exame de imagem de sistema venoso profundo (ecoDoppler, ressonância magnética venosa, venografia convencional) demonstrando trombose venosa profunda (TVP) inequívoca, 3) angio-TC com sinais inequívocos de TEP (defeito de preenchimento intra-luminal), 4) arteriografia pulmonar convencional: com sinais inequívocos de TEP (defeito de preenchimento intra-luminal).

b) Exclusão objetiva do diagnóstico de TEP: 1) cintilografia pulmonar perfusional normal; 2) cintilografia pulmonar perfusional com baixa probabilidade associado a *ecoDoppler* venoso de membros inferiores sem evidência de TVP e dosagem de D-dímeros não elevada ou baixa suspeita clínica; 3) arteriografia pulmonar convencional normal.

c) Investigação não conclusiva: demais casos não englobados nas definições anteriores.

d) Recorrência de TEP: observação de um novo defeito compatível com TEP na cintilografia pulmonar perfusional, angio-TC ou arteriografia pulmonar convencional quando comparado ao exame realizado na suspeita inicial.

e) Mortalidade por TEP: 1) TEP como causa principal da morte atribuída pelo médico assistente em paciente com TEP objetivamente confirmado; 2) TEP como causa principal da morte atribuída pelo patologista nos casos em que houve necropsia.

*Cálculo do tamanho amostral.* Considerando os seguintes pressupostos: 1) a suspeita clínica de TEP e o diagnóstico objetivamente confirmado ocorrem em 30%; 2) mortalidade esperada de pacientes com TEP confirmado é cerca de 15% (DALEN JE, 2002); 3) a mortalidade esperada de pacientes com suspeita de TEP, mas diagnóstico não confirmado é estimada em 7% (HEIT JA *et al*, 1999); 4) significância estatística de 5% (bilateral); e 5) poder estatístico: 80%; foi calculado um tamanho amostral de 660 pacientes. Acrescentou-se a estes, uma estimativa de perda 10% de pacientes com dados incompletos, totalizando 726 casos.

*Análise estatística:* Como os dados apresentavam distribuição normal, as comparações entre a mortalidade intra-hospitalar e as variáveis categóricas (p.ex, hipotensão, presença de câncer, etc) foram realizadas pelo teste do qui-quadrado

e entre a mortalidade intra-hospitalar e as variáveis contínuas (p.ex, idade, PaO<sub>2</sub>, etc) pelo teste t de *Student*. Realizou-se também análise multivariada por regressão logística para estudar os fatores independentemente associados à mortalidade intra-hospitalar. O nível considerado para significância estatística foi de 5% (bilateral). Foi utilizado o programa Microsoft Excel 2000 para a elaboração do banco de dados e o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 14.0 for Windows para análise estatística.

*Aspectos bioéticos:* Como se trata de um estudo observacional retrospectivo, os aspectos éticos relacionam-se ao sigilo e a confidencialidade dos dados. O projeto foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa.

## **Resultados**

No período do estudo, 741 apresentaram os critérios de inclusão. Destes, 6 pacientes foram excluídos por prontuário não localizado, 16 por prontuário incompleto e 32 pacientes por CID-9 e CID-10 erroneamente codificado como TEP (sem nenhuma menção desta suspeita no prontuário). Então, a amostra foi constituída por 687 pacientes. As variáveis demográficas e clínicas estão apresentadas na tabela 1.

O motivo da internação, na maioria dos pacientes, foi causa respiratória (36,8%, n=253) ou cardiovascular (27,5%,n=189).

### *Abordagem do tromboembolismo pulmonar agudo*

Na grande maioria dos pacientes a suspeita de TEP foi pelo quadro clínico (94,3%, n=648), sendo radiológica em 3,9% (n=27) e outra em 1,7% (n=12). O grau de suspeita não foi relatado no prontuário na maioria dos pacientes (60%, n=412), havendo descrição de alta suspeita em 13,8% (n=95), intermediária em 11,5% (n=79) e baixa em 14,7% (n=101).

Cerca de metade dos pacientes (n=330, 48%) apresentaram TEP primário (isto é, início dos sintomas no domicílio), enquanto que os outros (n=357, 52%),

TEP secundário (isto é, sintomas após hospitalização ou alta hospitalar há menos de 14 dias).

Os dados referentes à investigação do TEP estão sumarizados nas tabelas 2 e 3.

Os diagnósticos alternativos ao TEP foram insuficiência cardíaca congestiva / edema pulmonar em 181 casos (26,3%) e pneumonia em 155 casos (22,6%). Em 101 pacientes (14,7%), não havia um diagnóstico alternativo aparente.

Em relação à terapêutica do TEP, 327 pacientes (47,6%) não receberam nenhum tipo de tratamento. Quando utilizado, o tratamento preferencial foi heparina não fracionada (48,3%, n=332), seguido pelas heparinas de baixo peso molecular em 12 casos (1,7%), trombolíticos em 3 casos (0,4%) e métodos não farmacológicos em 13 casos (1,9%). Dos pacientes que apresentaram TEP secundária, 68 pacientes (19%) não estavam recebendo nenhum tipo de profilaxia para TEV no momento da suspeita.

#### *Desfechos intra-hospitalares*

Cerca de um quarto dos pacientes (24%, n=165) necessitaram admissão em CTI, com tempo de internação nesta unidade de  $9,71 \pm 14,4$  dias.

A mortalidade intra-hospitalar da amostra foi 19,5% (n=134). TEP foi causa principal do óbito em 19 pacientes (13,2%) e contributória em 22 (15,3%). A doença de base foi causa presumida na maioria dos pacientes (71,5%, n=102). A mortalidade foi de 25,8% no grupo com TEP confirmado, 11,9% no grupo na qual TEP foi excluído e de 21,4% no grupo de pacientes com investigação inconclusiva (p=0,004).

As principais análises uni-variadas e multi-variadas dos fatores associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita de TEP agudo estão apresentados nas Tabelas 4 e 5.

#### *Seguimento em longo prazo*

Dos 544 pacientes com suspeita de TEP, que obtiveram alta hospitalar, houve registro de seguimento ambulatorial e/ou nova admissão hospitalar em 413 pacientes (75,9%).

Recorrência de TEV foi objetivamente confirmada em 18 casos, e investigada, porém não confirmada em 26 pacientes (3%).

Entre os pacientes que receberam alta hospitalar, ocorreram 88 óbitos, sendo TEP causa principal ou contributória em 16 casos (18,2%), o óbito esteve associado à doença de base em 57 (64,8% ) e por outra causa/desconhecida em 15 (17%).

## **Discussão**

O presente estudo revelou uma mortalidade de pacientes com suspeita de TEP de 19%, comparável a outras séries da literatura. Van Beek e colaboradores (1997) acompanharam prospectiva e consecutivamente 487 pacientes com suspeita de TEP. Foram definidos critérios claros de TEP através de cintilografia ventilação/perfusão de alta probabilidade ou arteriografia positiva. Entretanto, em 46 pacientes com cintilografia não diagnóstica, não foi realizada investigação adicional (não conclusiva). Os pacientes foram seguidos por pelo menos seis meses. A mortalidade total dos pacientes com suspeita de TEP foi 15%. A mortalidade foi maior nos pacientes com TEP secundária (25% versus 8%), bem como naqueles com investigação não adequada. Somente 15% dos óbitos foram relacionados à TEP, sendo a doença subjacente a *causa mortis* mais freqüente.

Poulsen e colaboradores (2001) avaliaram retrospectivamente 588 pacientes que realizaram consecutivamente cintilografia pulmonar entre 1995 e 1998. Os critérios de confirmação e de exclusão de TEP não foram tão rígidos quanto os do presente estudo. Arteriografia pulmonar não era disponível na instituição. A presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), taquicardia, dor pleurítica, TVP, sinais eletrocardiográficos de sobrecarga de câmaras direitas foram associados ao diagnóstico de TEP. A mortalidade em um ano foi de 18% nos

pacientes com TEP confirmado e de 15% naqueles com este diagnóstico excluído. A principal causa de óbito nos pacientes com TEP foi neoplasia maligna (49%).

Chama atenção o elevado número de casos com investigação não conclusiva no nosso estudo, que pode estar relacionado à pouca familiaridade dos médicos com os algoritmos de investigação do TEP, à ausência de métodos diagnósticos disponíveis constantemente, à mau entendimento do laudo cintilográfico pelo médico assistente (considerando baixa probabilidade cintilográfica como exclusão do diagnóstico) e, por fim, ao temor da realização da arteriografia pulmonar (MOSER K, 1990). Ainda, pacientes com investigação inconclusiva tiveram uma mortalidade comparável à dos pacientes com TEP confirmada (21,4% vs 25,8%), o que mostra a importância de uma investigação mais criteriosa nesse grupo de pacientes. São infreqüentes na literatura estudos que descreveram o seguimento dos pacientes com investigação não conclusiva para TEP. Berghout e colaboradores (200) avaliaram a implementação de uma estratégia diagnóstica para pacientes com suspeita de TEP. Na revisão retrospectiva dos casos entre 1992 e 1995, cerca de 55% dos casos tinham investigação incompleta. Após um ano da divulgação do protocolo, houve redução significativa de abordagem incorreta para 13%.

Uma coorte da população do condado de Olmsted (nascidos em 1990) que incluiu 2218 pacientes seguidos por 14.629 pessoas-ano foi estudada por Heit e colaboradores (2001). A mortalidade após sete dias de um episódio de TEP foi de 25%. Fatores associados ao óbito foram idade avançada, sexo masculino, TEP secundário, DPOC, ICC e neoplasia maligna. TEP foi um fator independente para sobrevida reduzida após três meses do evento, sendo síncope e hipotensão fatores adicionais de maior mortalidade.

Poucos estudos na literatura têm avaliado especificamente a mortalidade intra-hospitalar do TEP. Mais freqüentemente se obtém dados de mortalidade em 3 meses e em longo prazo dos pacientes com TEP confirmado (que é o critério de inclusão). O estudo randomizado clássico de Barrit e Jordan (1960) que comparou o uso de heparina não fracionada e placebo verificou mortalidade de 30% no grupo



sem tratamento. Ensaios clínicos recentes que compararam o uso de heparinas de baixo peso molecular e de heparina não fracionada observaram mortalidade quase nula em ambos os braços da intervenção. (DALEN JA, 2002).

### *Limitações do estudo*

A principal limitação deste estudo é o delineamento retrospectivo, podendo ocorrer vieses de registro, tanto por ausência como por descrição indevida. Neste sentido, utilizaram-se critérios diagnósticos rígidos e validados da presença e da ausência de TEP, tentando evitar a subjetividade da prática clínica. Qualquer abordagem diferente foi considerada não conclusiva, mesmo que o médico assistente tenha prescrito tratamento para TEP.

A variável dependente utilizada, mortalidade intra-hospitalar, é um desfecho duro, pois mesmo sendo retrospectivo, todos os pacientes tem nota de alta ou óbito no prontuário. Tal afirmativa já não tem a mesma confiabilidade para a causa do óbito, já que depende da impressão clínica, nem sempre condizente com achados de necropsia, que foi infreqüentemente realizada. Entretanto, os outros dados relacionados à coleta de fatores de risco, quadro clínico, co-morbidades e resultados de exames são menos confiáveis, não sendo disponíveis em todos os casos, podendo provocar vieses de confusão. Evitou-se, para tentar minimizar este efeito, fazer análise estatística de variáveis com muitas perdas (isto é, ausência do dado ou combinação de dados).

Em relação à seleção dos casos, procurou-se uma abordagem mais ampla possível, a fim de não perder pacientes. Por isto, optou-se por inúmeros critérios de inclusão. Cabe ressaltar o pequeno número de angio-TC de tórax e arteriografias realizadas. Até o ano de 2001, o serviço de radiologia não possuía tomógrafo helicoidal com mais de um detector, que pudesse realizar um protocolo específico para TEP. Os três casos diagnosticados por angio-TC foram pacientes com grandes trombos centrais facilmente visualizados. Esta não é mais a prática atual em nosso hospital e nem a descrita na literatura nacional e internacional, que

colocam a angio-TC multidetectora como ferramenta central no diagnóstico do TEP (CHRISTOPHER STUDY Investigators, 2006)

### *Implicações para prática clínica*

É fundamental que se realize uma abordagem diagnóstica racional e completa em pacientes com suspeita de TEP. Naqueles casos confirmados, é necessária vigilância intensiva, pois se trata de grupo de maior risco de óbito. Igualmente os pacientes com avaliação inicialmente não conclusiva devem completar a avaliação até que TEP seja objetivamente confirmado ou excluído.

### **Conclusões**

Pacientes com TEP agudo objetivamente confirmado tem mortalidade intra-hospitalar significativamente maior do que pacientes nos quais TEP foi objetivamente excluído. A investigação não conclusiva para TEP foi um fator independente para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita desta doença.

### **Referências**

1. BARRITT DW, JORDAN SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309.
2. BERGHOUT A, Oudtkerk M, Hicks, et al. Active implementation of a consensus strategy improves diagnosis and management in suspected pulmonary embolism. *QJM*. 2000; 93(6):335-40.
3. 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; 58:470-484.
4. CHRISTOPHER STUDY Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172-179.

5. DALEN JE. Pulmonary embolism: What we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56
6. DALEN JE. Pulmonary embolism: What we learned since Virchow? Prevention and treatment. *Chest* 2002; 122:1801-17.
7. HEIT JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors after venous thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:445-53.
8. MOSER KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235-49.
9. PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:253-81.
10. PISAPED Investigators. Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis. *Chest* 1995; 107(suppl):33-38S.
11. POULSEN SV, Noer I, Moller JE et al. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up of 588 consecutive patients. *J Intern Med* 2001; 250:137-43.
12. STEIN PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-81.
13. VAN BEEK EJR, Kuijjer PMM, Buller HR et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157:2593-8.

**Tabela 1** – Características demográficas e clínicas dos 687 pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar agudo.

Variável	Média ± DP ou Pacientes (%)
<b>Demográficas</b>	
<i>Idade</i> (anos)	61,53 ± 16,75
<i>Sexo</i>	
Masculino	292 (42,5)
Feminino	395 (57,5)
<i>Cor</i>	
Branca	615 (89,5)
Outras	71 (11,5)
<b>Fatores de risco para TEP</b>	
<i>Tabagismo</i> (ativo ou cessação < 6 meses)	244 (35,5)
<i>Imobilidade</i> (> 3 dias)	102 (14,8)
<i>Obesidade</i>	89 (13)
<i>TEV prévia</i>	42 (6,1)
<i>Gravidez</i>	12 (1,7)
<i>Neoplasia maligna</i>	141 (20,5)
<i>ICC</i>	213 (31)
<i>Infecção torácica e/ou abdominal</i>	144 (21)
<i>DPOC</i>	99 (14,4)
<i>AVC agudo</i>	59 (8,6)
<i>Cirurgia recente</i> (< 3 meses)	169 (24,6)
<b>Quadro clínico do TEP</b>	
<i>Início do TEP</i>	
Domiciliar	330 (48)
Nosocomial	357 (52)
<i>Tipo de suspeita</i>	
Clínica	648 (94,3)
Radiológica	27 (3,9)
Outra	12 (1,7)
<i>Apresentação</i>	
Síndrome pleurítica	131 (19,1)
Dispnéia isolada	188 (27,4)
Colapso cardiovascular	85 (12,4)
Apresentação não típica	283 (41,2)
<i>Sintomas principais</i>	
Dispnéia súbita	292 (42,5)
Dispnéia não aguda	275 (40)
Dor pleurítica	126 (18,3)
Síncope	30 (4,4)
Hemoptise	61 (8,9)
<i>Sinais principais</i>	
Taquipnéia	390 (56,8)
Taquicardia	239 (34,8)
Hipotensão	71 (10,3)

Abreviaturas: AVC: acidente vascular cerebral, DP: desvio padrão, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, TEP: tromboembolismo pulmonar, TEV: tromboembolismo venoso.

**Tabela 2** – Resultados dos testes diagnósticos nos 687 pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar agudo.

<b>Variável</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Média ± DP ou Pacientes (%)</b>
<i>Gasometria artéria em ar ambiente</i>	551	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)		74,18 ± 21,11
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		34,55 ± 9,72
<i>Eletrocardiograma em repouso</i>	537	
Normal		72 (13,4)
Taquicardia sinusal		172 (32)
Fibrilação atrial aguda		27 (5)
Bloqueio de ramo direito		32 (5,9)
Onda p pulmonale		3 (0,5)
Padrão S <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> T <sub>3</sub>		7 (1,3)
<i>Radiograma de tórax</i>	668	
Normal		128 (19,2)
Atelectasia		58 (8,7)
Consolidação		190 (28,4)
Derrame pleural unilateral		129 (19,3)
<i>Exames laboratoriais</i>		
D-dímeros elevados (> 500 Feus)	244	118 (43,4)
LDH (U/L)	386	608 ± 534
TGO (U/L)	294	68 ± 192
Bilirrubina total (mg/dL)	278	1,1 ± 1,6
Leucograma (cels/mm <sup>3</sup> )	624	10.922 ± 5.199
Contagem de plaquetas (100 x cels/mm <sup>3</sup> )	547	275 ± 144
<i>Cintilografia pulmonar perfusional</i>	687	
Normal		128 (18,7)
Alta probabilidade / provável		46 (6,7)
Não alta probabilidade / possível		170 (24,7)
Indeterminada		343 (49,9)
<i>Cintilografia pulmonar ventilatória</i>	234	
Alta probabilidade / provável		49 (20,9)
Não alta probabilidade / possível		141 (60,6)
Indeterminada		44 (18,8)
<i>EcoDoppler de sistema venoso profundo</i>	181	

Evidência de TVP		55 (30,4)
Outros achados		6 (3,4)
Normal		120 (66,2)
<i>Angio-TC de tórax</i>	39	
Presença de TEP (central ou lobar)		3 (7,7)
Outro achado		25 (64,1)
Normal		11 (28,2)
<i>Arteriografia pulmonar convencional</i>	9	
Presença de TEP		4 (44,4)
Ausência de TEP		5 (55,6)

Abreviaturas: Angio-TC: Angio-tomografia computadorizada, DP: desvio padrão, LDH: dosagem sérica de lactato desidrogenase, PaO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio em sangue arterial, PaCO<sub>2</sub>: Pressão parcial de gás carbônico em sangue arterial, TGO: dosagem sérica de transaminase glutâmico-oxalacética, TEP: tromboembolismo pulmonar, TEV: tromboembolismo venoso, TVP: trombose venosa profunda.

**Tabela 3 – Resultados da investigação nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo\***

<b>Investigação</b>	<b>Pacientes (%)</b>
<b>Conclusiva</b>	313 (45,6)
<i>TEP confirmado</i>	120
Cintilo Q/Rx ou V/Q alta probabilidade/provável	78
Cintilografia Q/Rx ou V/Q não alta probabilidade/possível + ecoDoppler com evidência de TVP	35
Angio-TC tórax com evidência de trombos centrais/lobares	3
Arteriografia com evidência de TEP	4
<i>TEP excluído</i>	193
Cintilografia Q normal	128
Cintilo Q não alta probabilidade/possível + ecoDoppler com ausência de TVP + baixa suspeita clínica e/ou D-dímeros não elevados	60
Arteriografia pulmonar sem TEP	5
<b>Inconclusiva</b>	374 (54,4)

\* Pode haver alguma sobreposição entre os métodos diagnósticos, por exemplo, alguns pacientes com cintilografia Q de alta probabilidade realizaram ecoDoppler, assim como alguns pacientes com cintilografia normal.

Abreviaturas: Angio-TC: Angio-tomografia computadorizada, Q: cintilografia pulmonar perfusional, Rx: radiografia convencional do tórax, TEP: tromboembolismo pulmonar, TEV: tromboembolismo venoso, TVP: trombose venosa profunda, V: cintilografia pulmonar ventilatória.

**Tabela 4** – Análise uni-variada entre variáveis demográficas e clínicas e a mortalidade intra-hospitalar nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo.

<i>Variável</i>	<b>Desfecho hospitalar</b>		<i>Significância</i>
	<b>Alta</b>	<b>Óbito</b>	
<i>Idade</i>			
Menos de 60 anos	87	23	0,694
60 anos ou mais	466	111	
<i>Sexo</i>			
Masculino	225	67	0,052
Feminino	328	67	
<i>Hipotensão</i>			
Presente	61	24	0,04
Ausente	492	110	
<i>Início da TEP</i>			
Domiciliar	282	48	0,02
Nosocomial	271	86	
<i>Neoplasia maligna</i>			
Presente	93	48	< 0,01
Ausente	460	86	
<i>ICC</i>			
Presente	170	43	0,756
Ausente	383	91	
<i>Obesidade</i>			
Presente	76	13	0,252
Ausente	477	121	
<i>Tabagismo</i>			
Presente	201	43	0,367
Ausente	352	91	
<i>Cirurgia recente</i>			
Presente	136	33	0,994
Ausente	417	101	
<i>DPOC</i>			
Presente	73	26	0,075
Ausente	480	108	
<i>Investigação</i>			
TEP confirmado	89	31	0,004
TEP excluído	170	23	
Inconclusivo	294	80	
<i>Tratamento hospitalar para TEP</i>			
Sim	276	51	0,016
Não	277	83	
<i>Ano da investigação</i>			
1996-1997	229	70	0,01
1998-2000	324	64	

Abreviaturas: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, TEP: tromboembolismo pulmonar.



**Tabela 5** – Análise multivariada por regressão logística entre variáveis demográficas e clínicas e a mortalidade intra-hospitalar nos 687 pacientes com suspeita de TEP agudo\*

<b>Variável</b>	<b>B</b>	<b>Beta</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Significância</b>
Hipotensão	0,915	2,49	1,35 - 4,63	0,004
TEP confirmado	0,788	2,199	1,15 - 4,21	0,017
Investigação inconclusiva	0,530	1,70	1,00 - 2,87	0,047
Neoplasia maligna	1,054	2,868	1,80 - 4,56	<0,001
Início nosocomial	0,451	1,57	1,02 - 2,41	0,04
Ano de inclusão 1996-97	0,555	1,74	1,15 - 2,67	0,008
Infecção torácica ou abdominal	0,540	1,71	1,08 - 2,71	0,02
Tratamento do TEP	0,408	1,50	0,97-2,31	0,06

\*Outras variáveis incluídas neste modelo: sexo, cirurgia recente, DPOC, síncope, ICC, idade, TEV prévia. Todas não significativas. Abreviaturas: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, TEP: tromboembolismo pulmonar, TEV: tromboembolismo venoso.

## **7. CONCLUSÕES**

Pacientes com TEP agudo objetivamente confirmado tem mortalidade intra-hospitalar significativamente maior do que pacientes nos quais TEP foi objetivamente excluído. A investigação não conclusiva para TEP foi um fator independente para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com suspeita desta doença.

Na análise multivariada outros fatores como hipotensão, neoplasia maligna, início do TEP no hospital, ano de inclusão 1996-97 e presença de infecção torácica ou abdominal estiveram significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar em casos com suspeita de TEP agudo.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A prática médica deve ser realizada conforme as melhores evidências disponíveis. Em relação ao TEP não é diferente. Pacientes com suspeita de TEP agudo devem ser abordados com métodos diagnósticos seqüenciais aliados à probabilidade clínica, até que TEP seja objetivamente confirmado ou excluído. Os casos com confirmação desta entidade nosológica representam pacientes com maior risco de óbito (seja pelo TEP ou pelas comorbidades). Entretanto, não investigar adequadamente os paciente também representa risco adicional quando comparados aos casos nos quais o diagnóstico de TEP pode ser criteriosamente afastado.