



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.36, número Supl. 1, p. S1-S68 Março 2010

Editor Chefe**José Antônio Baddini Martinez** – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP**Editores Associados****Afrânio Lineu Kritski** – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ**Álvaro A. Cruz** – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA**Fábio Biscegli Jatene** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Ilma Aparecida Paschoal** – Universidade de Campinas, Campinas, SP**José Alberto Neder** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**Renato Tetelbom Stein** – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS**Sérgio Saldanha Menna-Barreto** – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS**Conselho Editorial****Alberto Cukier** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Ana C. Krieger** – New York School of Medicine, New York, USA**Ana Luiza Godoy Fernandes** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**Antonio Segorbe Luis** – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal**Brent Winston** – Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada**Carlos Alberto de Assis Viegas** – Universidade de Brasília, Brasília, DF**Carlos Alberto de Castro Pereira** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**Carlos M. Luna** – Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Carmen Sílvia Valente Barbas** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Chris T. Bolliger** – University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa**Dany Jasnowodolinski** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**Douglas Bradley** – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá**Denis Martinez** – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS**Emílio Pizzichini** – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC**Frank McCormack** – University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA**Geraldo Lorenzi-Filho** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Gustavo Rodrigo** – Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideú, Uruguay**Irma de Godoy** – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP**Isabela C. Silva** – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá**J. Randall Curtis** – University of Washington, Seattle, Wa, USA**John J. Godleski** – Harvard Medical School, Boston, MA, USA**José Dirceu Ribeiro** – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil**José Miguel Chatkin** – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS**José Roberto de Brito Jardim** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**José Roberto Lapa e Silva** – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ**Kevin Leslie** – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA**Luiz Eduardo Nery** – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP**Marc Miravittles** – Hospital Clinic, Barcelona, Espanha**Marcelo Alcântara Holanda** – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE**Marcos Ribeiro** – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá**Marli Maria Knorst** – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS**Marisa Dolnikoff** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Mauro Musa Zamboni** – Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ**Nestor Muller** – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá**Noé Zamel** – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá**Paul Noble** – Duke University, Durham, NC, USA**Paulo Francisco Guerreiro Cardoso** – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS**Paulo Pego Fernandes** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Peter J. Barnes** – National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK**Renato Sotto-Mayor** – Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal**Richard W. Light** – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA**Rik Gosselink** – University Hospitals Leuven, Bélgica**Robert Skomro** – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá**Rubin Tuder** – University of Colorado, Denver, CO, USA**Sonia Buist** – Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA**Rogério de Souza** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP**Taimadge King Jr.** – University of California, San Francisco, CA, USA**Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz** – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP**Vera Luiza Capelozzi** – Universidade de São Paulo, São Paulo, SPAssociação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge e MEDLINE

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br e
www.scielo.br/jbpneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO^{Brazil}INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SEPS 714/914, Bloco E, Asa Sul, salas 220/223. CEP 70390-145 - Brasília - DF, Brasil.
Telefone 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia** ISSN 1806-3713, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2008-2010):

Presidente: Jussara Fiterman

Presidente Eleito (Biênio 2010-2012): Roberto Stirbulov

Secretário-Geral: Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos

Secretária-Adjunta: Fernanda Lara Fernandes Bonner Araújo Riscado

Diretora Financeira: Veronica Moreira Amado

Diretora de Assuntos Científicos: Marina Andrade Lima

Diretor de Divulgação e Defesa Profissional: Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren

Diretora de Ensino e Exercício Profissional: Ana Luisa Godoy Fernandes

Presidente do XXXV Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia: Rodney Luiz Frare e Silva

Presidente do Conselho Deliberativo: Antônio Carlos Moreira Lemos

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Eraldo Emanuel Simões Barbosa Filho, Marcelo Fouad Rabahi, Nuno Fevereiro Ferreira de Lima
Suplentes: Benedito Francisco Cabral Júnior, Paulo César Nunes Restivo, Terezinha do Socorro Macedo Lima

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas – Alcindo Cerci Neto

Cirurgia Torácica – Fabio Biscegli Jatene

Endoscopia Respiratória – Marcelo Gervilla Gregório

Função Pulmonar – Roberto Rodrigues Junior

Imagem – Dante Luiz Escuissato

Pneumologia Pediátrica – Marcus Herbert Jones

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma Brônquica – Paulo Augusto Moreira Camargos

Câncer Pulmonar – Guilherme Jorge Costa

Circulação Pulmonar – Renato Maciel

Distúrbios Respiratórios do Sono – Carlos Alberto de Assis Viegas

Doenças Intersticiais – Carlos Alberto de Castro Pereira

Doença Pulmonar Avançada – Maria Christina Lombardi de Oliveira Machado

DPOC – Alberto Cukier

Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais – Eduardo Algranti

Epidemiologia – Ana Maria Baptista Menezes

Fibrose Cística – Paulo de Tarso Roth Dalcin

Infecções Respiratórias e Micoses – Paulo José Zimmermann Teixeira

Pleura – Eivaldo Marchi

Relações Internacionais – Ricardo de Amorim Corrêa e Octávio Messeder

Tabagismo – Irma de Godoy

Terapia Intensiva – Arthur Oswaldo de Abreu Vianna

Tuberculose – Marcus Barreto Conde

Secretaria Administrativa: SEPS 714/914, Bloco E, Asa Sul, salas 220/223. CEP 70390-145 - Brasília - DF, Brasil.

Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030, 0xx61-3245-6218.

Secretária: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpneumo@jornaldepneumologia.com.br

Revisão de português, assessoria técnica e tradução: Precise Editing

Editoração: Editora Cubo

Tiragem: 1100 exemplares

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério
da Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Experiência



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.36, número Supl. 1, p. S1-S68 Março 2010

Sumário / Contents

Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010	1
1. Introdução.....	2
2. Epidemiologia	4
3. História natural	6
4. Fatores de risco	8
5. Suspeita clínica	12
6. Diagnóstico diferencial.....	15
7. Exames de apoio ao diagnóstico	17
8. Exames de confirmação.....	19
9. Algoritmos de diagnóstico	21
10. Anticoagulação na fase aguda.....	28
11. Tratamento anticoagulante de longa duração.....	32
12. Uso de trombolíticos e alternativas terapêuticas no paciente grave	35
13. Uso de filtros de veia cava	39
14. Fatores prognósticos	40
15. Trombopprofilaxia primária	43
16. TEP na gravidez	49
17. Manejo perioperatório de pacientes em uso de anticoagulantes orais.....	54
18. Cuidados com anticoagulação	57
19. Câncer e TEP	60
20. TEP crônica hipertensiva	62
21. Medicamentos alternativos e novos fármacos	64

Regionais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Emílio Pizzichini
Secretário: Israel Silva Maia
Endereço: Hospital Universitário da UFSC - NUPAIVA - térreo.
Campus - Trindade, 88.040 - 970 - Florianópolis - SC
Tel: (48) 3234-7711/ 3233-0747
E-mail: pizzichi@matrix.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46
65.065-340 - Olho D'Água - São Luís - MA
Tel: (98) 3226-4074 Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta29@hotmail.com

SOCIEDADE ALAGOANA DE PNEUMOLOGIA

Presidente: Fernando Antônio Mendonça Guimarães
Secretária: Mirtes Maria de Melo Silva
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225, Jatiuca
57.036-800 - Maceió - AL
Tel: (82) 33266618 Fax: (82)3235-3647
E-mail: famguima@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Fernando Luiz Westphal
Secretária: Maria do Socorro de Lucena Cardoso
Endereço: Avenida Joaquim Nabuco, 1359
69.020-030 - Manaus - AM
Tel: (92) 3234-6334 Fax: 32348346
E-mail: f.l.westphal@uol.com.br

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Benedito Francisco Cabral Junior
Secretária: Raquel Melo Nunes de C. Feitosa
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
70.200-003 - Brasília - DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.com.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Maria da Penha Uchoa Sales
Secretária: Cynthia Maria Sampaio Viana
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
60160-230 - Fortaleza - CE
Tel: (85) 3081-7194 3092-0401
E-mail: pneumoceara@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Eliana Dias Matos
Secretário: André Luiz Barreto Cunha
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112
40.160-010 - Barra - Salvador - BA
Tel/fax: (71) 3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br / site: www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Carlos Alberto Gomes dos Santos
Secretária: Marli Lopes
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 - Ed. Blue Chip
Praia do Campo, 29.055-280 - Vitória - ES
Tel: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: casantos@unimedvitoria.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Dr. Clóvis Botelho
Secretária: Dra. Wandoircy da Silva Costa
Endereço: Rua Dr Jonas Correa da Costa, 210, Bairro Verdão
78030-510 - Cuiabá - MT
Tel: (65) 3637-1471 Fax: (65) 3637-7539
E-mail: fbotelho@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Dra. Lilian Cristina Ferreira Andries
Secretário: Dr. Paulo de Tarso Guerreiro Muller
Endereço: Rua Antônio Maria Coelho, 2912, Jardim dos Estados
79.002-364 - Campo Grande - MS
Tel: (67) 3324-5460
E-mail: liliandries@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Bernardo Henrique Ferraz Maranhão
Secretária: Simone Miranda
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302
20.021-180 - Lapa - Rio de Janeiro - RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@rjnet.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Paulo de Tarso Roth Dalcin
Vice: Renato Soares Gutierrez
Endereço: Centro AMRGS - Av. Ipiranga, 5311
90.610-001 - Porto Alegre - RS
Tel: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs@terra.com.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Fernanda Miranda de Oliveira
Secretária: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Endereço: Rua 83-C, 52, Setor Sul
74.083-100 - Goiânia - GO
Tel/fax: (62) 3942-6203
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Valéria Maria Augusto
Secretário: Bruno Horta Andrade
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
30.130-180 - Belo Horizonte - MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpct@ammgmail.org.br

SOCIEDADE NORTE-RIO GRANDENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Francisco Elmano Marques Souza
Secretário: Paulo Roberto Albuquerque
Endereço: Rua Mossoró, 576, sala 17, Ed. Eduardo, Tirol
59.020-090 - Natal - RN
Tel: (84) 4009-2034 Fax: (84) 4009-2028
E-mail: elmano@hcnatal.com.br

SOCIEDADE PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Lúcia Helena Messias Sales
Secretário: Paulo Roberto Klautau Ferreira
Endereço: Trav. Dom Romualdo de Seixas, 1529, Umarizal
66.050-200 - Belém - PA
Tel/fax: (91) 3222-2224
E-mail: lucia.sales@terra.com.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alfredo Fagundes de Souza
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Av. Senador Rui Carneiro, 423, Miramar
58.015-010 - João Pessoa - PB
Tel: (83) 3244-8444
E-mail: alfredofagundes@gmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE PNEUMOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Lêda Maria Rabelo
Secretário: Carlos Eduardo do Valle Ribeiro
Endereço: Rua Cândido Xavier, 575 - Água Verde
80.240-280 - Curitiba - PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: spdt@brturbo.com.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Jaqueline Sonoe Ota Arakaki
Secretária: Valéria Cristina Vigar Martins
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83
04.044-000 - Vila Clementino - São Paulo - SP
Tel: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Marília Montenegro Cabral
Secretária: Adriana Vellozo Gonçalves
Endereço: Rua Das Fronteiras, 51, Boa Vista
50070-170 - Recife - PE
Tel/fax: (81) 3231-2888
E-mail: montcabral@hotmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: João Araújo dos M. Moura Fé
Endereço: Rua Mário Teodomiro de Carvalho, 1120, Ininga
64049-820 - Teresina - PI
Tel: (86) 2106-8000
E-mail: joaomfe@yahoo.com.br

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206
Bairro São José, 49010-410 - Aracaju - SE
Tel: (79) 3213-7352
E-mail: j.barreto@uol.com.br

Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010*

Recommendations for the management of pulmonary thromboembolism, 2010

Mario Terra-Filho, Sérgio Saldanha Menna-Barreto e Colaboradores**

Resumo

A tromboembolia pulmonar constitui, juntamente com a trombose venosa profunda, a condição denominada tromboembolismo venoso. Apesar dos avanços, a morbidade e a mortalidade atribuídas a essa doença ainda são elevadas, pois os pacientes apresentam doenças mais complexas, são submetidos a um maior número de procedimentos invasivos e sobrevivem por mais tempo. Embora existam inúmeras diretrizes internacionais disponíveis, optou-se por redigir estas recomendações para sua aplicação na prática médica nacional, embasadas nas melhores evidências na literatura e na opinião do grupo de consultores. Este documento é apenas uma ferramenta para o atendimento dos pacientes, e, embora possa ser aplicado na maioria das situações, o médico deve adaptar as informações a sua realidade local e ao caso específico. O diagnóstico de tromboembolia pulmonar é realizado através da combinação da probabilidade clínica pré-teste (scores) com o resultado dos exames de imagem, sendo atualmente o método de eleição a angiogramografia computadorizada. É fundamental a estratificação do risco de desfecho desfavorável, sendo a instabilidade hemodinâmica o preditor mais importante. Pacientes de baixo risco devem ser tratados com heparina, comumente as de baixo peso molecular. Pacientes de alto risco requerem vigilância intensiva e uso de trombolíticos em alguns casos. A longo prazo, os pacientes devem receber anticoagulantes por no mínimo três meses, sendo sua manutenção decidida pela presença de fatores de risco para a recorrência e a probabilidade de sangramento. A profilaxia é altamente eficaz e deve ser amplamente utilizada, tanto em pacientes clínicos como cirúrgicos, conforme os grupos de risco. Finalmente, são feitas recomendações relacionadas ao diagnóstico, tratamento e prevenção da tromboembolia pulmonar.

Descritores: Tromboembolia venosa; Trombose venosa; Tromboembolia.

Abstract

Pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis together constitute a condition designated venous thromboembolism. Despite the advances, the morbidity and the mortality attributed to this condition are still high, because the patients present with more complex diseases, are submitted to a greater number of invasive procedures and survive longer. Although there are various international guidelines available, we decided to write these recommendations for their application in medical practice in Brazil. These recommendations are based on the best evidence in the literature and the opinion of the advisory committee. This document is only a tool for use in the management of patients. Although the recommendations it contains can be applied to most situations, physicians should adapt its content depending on their local context and on a case-by-case basis. Pulmonary thromboembolism is diagnosed by evaluating pre-test clinical probability (scores) together with the results of imaging studies, the current method of choice being CT angiography. Stratification of the risk for an unfavorable outcome is fundamental. Hemodynamic instability is the most important predictor. Low-risk patients should be treated with heparin, commonly low-molecular-weight heparins. High-risk patients require intensive monitoring and, in some cases, thrombolytic therapy. In the long term, patients should receive anticoagulants for at least three months. The decision to prolong this treatment is made based on the presence of risk factors for the recurrence of the condition and the probability of bleeding. Prophylaxis is highly effective and should be widely used in clinical and surgical patients alike, according to their risk group. Finally, we include recommendations regarding the prevention, diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism.

Keywords: Venous thromboembolism; Venous thrombosis; Thromboembolism.

* Trabalho realizado pela Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT – Brasília (DF) Brasil

** **Colaboradores:** Ana Thereza Rocha, Ângela Beatriz John, Carlos Jardim, Dany Jasinowodolinsky, Eloara Vieira Machado Ferreira, Hugo Hyung Bok Yoo, Jamocyr Marinho, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, João G. Pantoja, Jorge Luiz Pereira e Silva, Marcelo Basso Gazzana, Nelson Morrone, Paulo Henrique Feitosa, Patrícia Kfiter, Renato Maciel, Rogério Souza, Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz, Verônica Amado, Walter Roriz

Endereço para correspondência: Comissão de Circulação Pulmonar da SBPT, SEPS 714/914 - Bloco E - Sala 220/223 - Asa Sul - CEP 70390-145 - Brasília (DF) Brasil.

Fone/fax: 0800 61 6218/ (55) (61) 3245 1030/ (55) (61) 3245 6218

1. Introdução

A necessidade de otimizar a conduta nos níveis de profilaxia, diagnóstico e tratamento da TEP origina-se num conjunto de características próprias dessa pleomórfica e complexa condição.

A TEP é um dos componentes da TEV. A TEV é constituída por duas condições inter-relacionadas: a trombose venosa e a TEP. A expressão aguda básica da TEV é a TVP, e sua complicação aguda potencialmente fatal é a TEP aguda. A TVP pode evoluir cronicamente, com o quadro de síndrome pós-flebitica, e a TEP pode evoluir cronicamente com o desenvolvimento de HPTC.

A ocorrência de TEP é uma situação clínica comum, de alta prevalência relativa em faixas mais altas de idade e em ambiente hospitalar. Suas manifestações clínicas podem ser inaparentes, dissimuladas ou sugestivas. Pode ser um achado incidental, uma complicação de alta morbidez ou levar a morte súbita. Na TEP, os óbitos ocorrem precocemente. Não é uma condição de diagnóstico clínico, exigindo confirmação objetiva com recursos nem sempre disponíveis nos lugares em que ocorrem. O diagnóstico correto e o tratamento imediato fazem diferença na mortalidade. A morte por TEP não é comum quando é instituído tratamento para prevenir a recorrência imediata. A terapia com anticoagulantes e trombolíticos oferece risco aos pacientes e exige cuidados específicos. O tratamento prolonga-se bem além do processo inicial e mesmo depois de desaparecerem os efeitos ostensivos. A ocorrência de um episódio tromboembólico vincula o paciente ao diagnós-

tico de forma indelével, sendo as recorrências comuns. Têm-se identificado fatores de risco que precisam ser considerados nas situações de potencialização de sua presença. A profilaxia é muito útil e está hierarquizada nos níveis de risco. A TEP pode ocorrer em situações de doença grave, sendo uma complicação que pode ser fator contribuinte ou causa eficiente de óbito. Por outro lado, muitos pacientes vivenciando morbidades que são fatores de risco de TEP não morreriam pela doença de base não fosse a ocorrência de TEP. Na prática de várias especialidades clínicas e cirúrgicas, podem ocorrer episódios de TEP, mas os médicos individualmente acabam acompanhando poucos casos, o que é insuficiente para formar uma experiência sólida para manejar a situação quando ela ocorrer. Como não há um quadro clínico específico de TEP, faz-se necessário um alto grau de suspeição.^(1,2)

A extensão do evento tromboembólico foi inicialmente avaliada em termos anatômicos por meio da cintilografia perfusional ou da angiografia pulmonar por cateter pulmonar. A TEP maciça corresponde à obstrução de pelo menos duas artérias lobares ou mais de 50% da perfusão pulmonar, e a TEP submaciça corresponde à obstrução de pelo menos uma artéria segmentar e extensão menor do que duas artérias lobares ou menos de 50% da perfusão.

Considerando-se que a repercussão da TEP aguda depende da carga embólica e da condição cardiopulmonar subjacente do paciente, atualmente têm-se valorizado mais as implicações do ponto de vista funcional; sendo assim, a TEP de risco alto ou maciça é aquela que se acompanha de colapso circulatório (hipotensão e choque); a

Quadro 1 – Lista de abreviaturas.

Angio-RM: angiorressonância magnética	PIOPED: <i>Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis</i>
Angio-TC: angiotomografia computadorizada	RNI: razão normatizada internacional
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária	rtPA: <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
AVK: antagonistas da vitamina K	SNC: sistema nervoso central
AVC: acidente vascular cerebral	TEP: tromboembolia pulmonar
CPI: compressão pneumática intermitente	TEV: tromboembolia venosa
DVD: disfunção ventricular direita	TIH: trombocitopenia induzida por heparina
ECG: eletrocardiograma	TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada
FVCI: filtro de veia cava inferior	TVP: trombose venosa profunda
HBPM: heparina de baixo peso molecular	VD: ventrículo direito
HNF: heparina não fracionada	VE: ventrículo esquerdo
HPTC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica	VPN: valor preditivo negativo
IAM: infarto agudo do miocárdio	VPP: valor preditivo positivo
MECG: meias elásticas de compressão graduada	

Quadro 2 – Classificação quanto aos níveis de evidência.

Níveis ^a	Características
Ia	Meta-análise, ECR ou revisões sistemáticas com muito baixo potencial de viés.
Ib	Meta-análise, ECR ou revisões sistemáticas com baixo potencial de viés
Ic	Meta-análise, ECR ou revisões sistemáticas com alto risco de viés
IIa	Meta-análise de estudos de coorte e de caso-controle ou estudos de coorte e de caso-controle com baixo risco de viés e alta probabilidade de relação causal
IIb	Estudos de coorte ou de caso-controle com baixo risco de viés e moderada probabilidade de relação causal
IIc	Estudos de coorte ou de caso-controle com alto risco de viés
III	Estudos descritivos não analíticos (relatos e série de casos)
IV	Pareceres e experiência pessoal de autoridades

ECR: ensaio clínico randomizado. ^aAdaptado de estudos anteriores,^(6,7) conforme a seguir: 1++ = Ia; 1+ = Ib; 1- = Ic; e assim sucessivamente.

TEP de risco intermediário ou submaciça é a que apresenta sobrecarga do coração direito, preservando a circulação sistêmica; e a TEP de risco baixo é a focal, subpleural, sem comprometimento significativo das circulações pulmonar e sistêmica. No estudo PIOPED, em 117 pacientes sem doença cardíaca ou pulmonar de base, 65% dos eventos de TEP aguda foram de extensão não maciça, 22% foram de eventos com repercussão submaciça, e 8% foram de apresentação maciça.⁽³⁻⁵⁾

A metodologia do presente documento ocorreu da seguinte forma. Foi elaborada, pelos organizadores, uma lista de tópicos essenciais, os quais foram distribuídos para pneumologistas de reconhecida experiência no tema, visando a elaboração de um texto preliminar. Recomendou-se que fosse utilizada uma bibliografia atualizada (selecionada a partir de Medline, SciELO Brasil e LILACS, sobretudo dos últimos cinco anos) e com a melhor evidência disponível (ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas). Após a reunião de todo

material, o grupo editorial procurou padronizar os textos, os níveis de evidência e os graus de recomendação. Por fim, houve a discussão do documento final por um grupo de especialistas para dirimir eventuais dúvidas.

Fornecemos uma lista de abreviaturas dos termos recorrentes neste documento (Quadro 1). Na elaboração dessas considerações, utilizou-se a classificação de níveis de evidência e graus de recomendação semelhantes à Diretriz Britânica para Manejo da Suspeita de Tromboembolia Pulmonar Aguda (Quadros 2 e 3).⁽⁶⁻⁸⁾

Referências

- Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994;36(6):417-22.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122(4):1440-56.
- Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA.* 1970;214(12):2163-72.
- Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA.* 1974;229(12):1606-13.
- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
- 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(6):470-83.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
- Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ.* 2002;324(7335):477-80. Erratum in: *BMJ.* 2002;324(7350):1391.8.

Quadro 3 – Classificação quanto aos graus de recomendação.

Graus	Características
A	Uma meta-análise ou ECR nível Ia ou um conjunto de nível Ib
B	Nível IIa ou extrapolação de estudos Ia ou Ib
C	Nível IIb ou extrapolação de estudos IIa
D	Níveis III, IV ou extrapolação de estudos IIb

ECR: ensaio clínico randomizado.

2. Epidemiologia

Devido ao seu quadro clínico multifacetado e à sua natureza muitas vezes silenciosa, a TEP é uma doença ainda enigmática do ponto de vista epidemiológico. Os dados da literatura são provenientes de prontuários hospitalares, de atestados de óbito e/ou de autópsias, e seus resultados são díspares, uma vez que tanto episódios ocorridos fora do ambiente hospitalar quanto os não diagnosticados clinicamente não podem ser detectados e, conseqüentemente, computados. Portanto, a incidência real da TEP, isto é, sua incidência populacional, está provavelmente sendo subestimada.

Nos EUA, estima-se que a TEV acomete cerca de 100 pessoas para cada 100.000 habitantes, sendo que um terço desses pacientes apresenta TEP, e dois terços apresentam TVP, com mortalidade no primeiro mês após o episódio de, respectivamente, 12% e 6%.⁽¹⁾ Dados de hospitais americanos revelam a incidência de TEP em 1 caso por 1.000 pessoas por ano ou 200.000-300.000 hospitalizações por ano.⁽¹⁾

Os estudos sobre a epidemiologia de TEP no Brasil são raros, todos com dados de autópsias, e mostram que, nessas condições, a prevalência de TEP varia de 3,9% a 16,6%.⁽¹⁻⁷⁾ Esses resultados são similares a estudos nos EUA, nos quais a prevalência de TEP varia de 3,4% a 14,8%, enquanto que na Ásia essa prevalência é menor, variando de 2,0% a 4,7%.⁽⁸⁻¹¹⁾

A TEP aguda ocorre predominantemente em pacientes acima da meia-idade, havendo um aumento quase linear na prevalência com a idade.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Entretanto, um grupo de autores,⁽¹³⁾ em um estudo na população geral, mostrou que o aumento linear da incidência de TEP de acordo com a idade ocorre aproximadamente até os 65 anos, havendo a seguir uma queda brusca nessa incidência, possivelmente devido à baixa acurácia de diagnóstico de TEP nos indivíduos mais idosos. Alguns estudos mostraram que, entre pacientes com TEP diagnosticada em vida, mais da metade tinha entre 65 e 85 anos de idade, enquanto apenas 5% tinham menos de 24 anos.^(3,14) É provável, conforme observado por alguns autores⁽²⁾ em um estudo baseado em dados hospitalares, que o aumento quase exponencial da incidência de TEP com a idade seja devido ao aumento concomitante do número dos fatores de risco.

Não há um consenso em relação à prevalência de TEP entre os sexos. Alguns autores relatam uma prevalência de TEP de 20-30% maior entre homens, independentemente da raça e da idade; outros relatam uma prevalência maior entre mulheres; e outros não observaram nenhuma diferença significativa.^(2,15-19) Variações sazonais interferindo com o número de casos de TEP é ainda um ponto controverso.⁽¹³⁾

Provavelmente devido à melhora dos recursos diagnósticos, da profilaxia e do tratamento, a prevalência mensurável e a mortalidade por TEP têm diminuindo nas últimas décadas. Nos EUA, estima-se que cerca de 50-100 mil pessoas morram anualmente de TEP, e dados compilados de atestados de óbito revelam que a TEP é responsável por aproximadamente um terço das doenças associadas ao óbito.^(16,17) Os resultados do PIOPED^(17,18) mostram que, três meses após o diagnóstico de TEP, há cerca de 15% de casos fatais; porém, desses, apenas 10% dos óbitos são diretamente atribuídos à TEP. Um grupo de autores⁽¹⁰⁾ observou uma redução de 30% na mortalidade de TEP no período entre 1979 e 1998, fenômeno também encontrado na população idosa, que tem elevada prevalência da doença.⁽²⁰⁾

No Brasil, os trabalhos de um grupo de autores,^(4,12) um deles envolvendo uma série de 544 autópsias de indivíduos com TEP, realizados entre 1979 e 2000, revelaram uma redução de 0,8% na prevalência e de 3,5% nos casos de TEP fatal, reforçando os achados de vários outros autores de que a prevalência e a mortalidade por TEP estão diminuindo.

Entretanto, deve-se salientar que diversos estudos de autópsias não selecionadas e realizadas em hospitais gerais, utilizando-se técnicas rígidas e sistemáticas, mostram que a taxa de TEP sem suspeita clínica antes do óbito é ainda muito elevada — variando de 67% a 91% — apesar da melhoria dos recursos diagnósticos e do aumento dos conhecimentos sobre a doença. Essa taxa elevada de subdiagnóstico é provavelmente um marcante reflexo da alta mortalidade da TEP quando seu diagnóstico é esquecido e, portanto, ela não é tratada.^(4,5,13,21)

Por razões ainda não elucidadas, em negros, a taxa de mortalidade por TEP, ajustada para a idade, é cerca de 50% maior do que em brancos e, nesses, essa taxa é 50% maior do que em outras raças (asiáticos, índios americanos, etc.).⁽¹⁰⁾ Essas

diferenças têm explicações em geral complexas e, às vezes, presuntivas, que incluem as influências ambientais, o estilo de vida, dietas e a genética. Nos asiáticos, a baixa prevalência de TEP está associada à menor frequência de traços trombofílicos, como o fator V Leiden e o baixo nível sérico de fibrinogênio e dos fatores VIIc e VIIIc; outra variante genética trombofílica, como o gene G20210A da trombina, que é associada ao aumento da protrombina plasmática, pode ser menos frequente em asiáticos.^(22,23)

Referências

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. 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(5):933-8.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
- Yoo HH, Mendes FG, Alem CE, Fabro AT, Corrente JE, Queluz TT. Clinicopathological findings in pulmonary thromboembolism: a 24-year autopsy study. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):426-32.
- Menna-Barreto S, 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(3):131-6.
- Amary J, Coli Jr DF, Pereira M, Bailone S. Embolismo pulmonar - levantamento em 13500 necropsias. *Arq Hosp Santa Casa S Paulo*. 1974;20:143-7.
- Maffei FH, Faleiros AT, Venezian CA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Assoc Med Bras*. 1980;26:7-9.
- Chau KY, Yuen ST, Ng TH, Ng WF. An autopsy study of pulmonary thromboembolism in Hong Kong Chinese. *Pathology*. 1991;23(3):181-4.
- Chau KY, Yuen ST, Wong MP. Clinicopathological pattern of pulmonary thromboembolism in Chinese autopsy patients: comparison with Caucasian series. *Pathology*. 1997;29(3):263-6.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-7.
- Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J*. 1987;114(5):1262-4.
- Yoo HH, De Paiva SA, Silveira LV, Queluz TT. Logistic regression analysis of potential prognostic factors for pulmonary thromboembolism. *Chest*. 2003;123(3):813-21.
- Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*. 1995;107(1 Suppl):35-9S.
- Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J*. 1997;18(4):685-91.
- Talbot S. Epidemiological features of pulmonary embolism. *Br J Clin Pract*. 1972;26(6):257-62.
- Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1998;114(5 Suppl):531S-560S.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445-53.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1240-5.
- Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest*. 1999;116(4):909-13.
- Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol*. 2000;29(3):465-9.
- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*. 1989;42(2):135-9.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116(7):435-42.
- Klatsky AL, Baer D. What protects Asians from venous thromboembolism? *Am J Med*. 2004;116(7):493-5.

3. História natural

A TEP é uma afecção comum, com alta mortalidade, que requer tratamento de longo prazo e pode ser associada a uma considerável iatrogenia, cujo diagnóstico de certeza é caro e não disponível em muitos hospitais. Assim, o conhecimento preciso da história natural de TEP é importante, pois permitiria tomar decisões lógicas, evitando riscos e custos desnecessários. Entretanto, os dados disponíveis são escassos por serem múltiplos os fatores que dificultam sua avaliação e que serão analisados a seguir.

Afecção da circulação venosa

A relação das várias formas de TVP com a TEP é tão estreita que se justifica a adoção do termo TEP para designar a afecção, sendo quase impossível separar a história natural da TEP daquela de TVP, sendo a probabilidade de recidiva de TVP o aspecto crucial para a história natural de TEP. Até certo ponto, a história natural de TVP e de TEP é dependente do tempo de seguimento, o que dificulta a comparação entre várias séries.

Os êmbolos sanguíneos são os mais comuns. Eles quase sempre têm origem nas veias mais proximais dos membros inferiores, sendo admitido que os mais distais praticamente nunca embolizam para os pulmões. Entretanto, cerca de um quarto das trombozes mais distais evoluem para as veias proximais em poucos dias ou até em horas.⁽¹⁾ Outras sedes venosas de êmbolos geralmente estão associadas a trombofilias. Assim, é presumível que a história natural dessas condições seja diferente da história natural das provenientes das veias proximais de membros inferiores.

Tratamento obrigatório

Em 1960, foi publicado o trabalho que até hoje baliza o tratamento de TEP aguda.⁽²⁾ Dois autores observaram que, em 19 pacientes não tratados, ocorreram 5 óbitos, dos quais 3 com processos embólicos pulmonares graves, e 5 recorrências. Entre os 16 pacientes tratados com heparina, não foi observado nenhum desses eventos, o que estava de acordo com a literatura até então disponível e que incluía cerca de 1.000 pacientes tratados. A pesquisa continuou com a inclusão de mais 38 pacientes tratados, não ocorrendo nenhum óbito por TEP. Apesar de aspectos não aceitos atualmente, como a administração insuficiente da heparina (seis doses de 10.000 UI a cada 6 h, em um total

de seis de aplicações) e repouso na cama por 10 dias, a pesquisa só incluiu casos muito graves (diagnóstico clínico, radiológico e eletrocardiográfico), mas demonstrou cabalmente que a falta de tratamento estava associada à mortalidade e à recidiva inaceitáveis, o que tornou antiético a falta de tratamento. Essa conclusão é seguida até hoje e inclui a TEP diagnosticada acidentalmente, e provavelmente não será modificada a curto prazo.⁽³⁾

Entretanto, algumas informações são relevantes, como a pesquisa a respeito de pacientes submetidos à angiografia pulmonar por suspeita de TEP e não diagnosticada inicialmente por esse exame. Portanto, esses pacientes não foram tratados. A revisão dos exames, entretanto, demonstrou TEP em 20 pacientes, dos quais só 1 apresentou evidência de recidiva de TEP.⁽⁴⁾ Esses dados devem ser vistos com cautela, pois se tratava de TEP de pequena magnitude.

Outros autores⁽⁵⁾ realizaram uma interessante pesquisa envolvendo 87 pacientes com TVP confirmada por venografia e com fatores de risco presentes em 69%. Inicialmente, o mapeamento pulmonar era normal em todos, e MECC foram usadas por todos. Dividiu-se a amostra em dois grupos: 46 pacientes foram tratados com heparina e anticoagulante oral, e 41 não receberam esse tratamento. Na evolução, a taxa de progressão dos trombos nos membros inferiores foi semelhante nos dois grupos. Os autores concluíram que o tratamento com anticoagulante não tinham importância no prognóstico de pacientes com TVP de membros inferiores.

Por outro lado, a diferença de prognóstico relacionada ao tratamento de TEP, deduzida por dois autores,⁽⁶⁾ é extraordinária (mortalidade de 30% e 8%, respectivamente, nos pacientes não tratados e naqueles tratados que sobreviveram por mais de uma hora), como também o é o achado de embolia prévia pouco significativa em pacientes que faleceram com TEP aguda. Há ainda outro aspecto conflitante: a enorme proporção de TEP assintomática (até 50%) em pacientes com TVP aguda.⁽⁷⁾

Causas predisponentes

Numerosas são as causas predisponentes, sendo comum a existência de mais de um fator; o risco é cumulativo e não independente. Em muitos pacientes, a TEP é aparentemente um evento isolado, mas as pesquisas demonstram que a incidência de neoplasia oculta e só revelada meses após é maior que na população

normal.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Em um trabalho realizado há anos, demonstrou-se que a recidiva de TEP era maior nos pacientes sem fatores de risco evidentes, e levantou-se a hipótese de que, na realidade, esses pacientes apresentavam uma condição predisponente não reconhecida, como se sabe hoje, como por exemplo, trombofilias. Assim, fica claro que a história natural é influenciada profundamente pelas causas predisponentes, que, quando transitórias, estão associadas a um excelente prognóstico. Na repetição dos episódios, é fundamental pesquisar as causas predisponentes permanentes, como neoplasias ocultas e trombofilias.

Doenças associadas

Além das condições predisponentes, outras condições obrigam o paciente a permanecer no leito, e, portanto, têm grande influência na repetição dos episódios de TEP e no prognóstico em relação à sobrevida. Assim, nem sempre é fácil classificar um óbito por repetição de TEP ou pela doença de base, podendo a dúvida persistir mesmo em pacientes autopsiados.

Apresentação clínica

Admite-se que a formação de êmbolos e sua lise sejam comuns em indivíduos normais e que o rompimento deste equilíbrio é o determinante primário da TEP. O quadro clínico é muito variável, podendo ocorrer o óbito em poucos minutos ou passar despercebido, sendo intermediário na maior parte dos casos.⁽⁶⁾

A influência do tamanho do êmbolo e das doenças associadas é fundamental no prognóstico imediato, sendo, por exemplo, pior nos grandes êmbolos e nos portadores de cardiopatias ou pneumopatias prévias graves. É possível que êmbolos de pequeno tamanho em indivíduos sem doença concomitante grave estejam associados à TEP pouco ou nada sintomáticas e cujo prognóstico seria muito melhor na fase aguda, com probabilidade quase nula em relação à recidiva.

Influência do tratamento e da integridade do endotélio após o evento inicial

A evolução do êmbolo pulmonar é muito variável com o tratamento com heparina ou fibrinolítico, podendo ocorrer lise, fragmentação ou recanalização em 24 h, como observado em 8% dos pacientes em um estudo.⁽¹¹⁾ Há o restabelecimento do fluxo sanguíneo em 3 meses em 3/4 dos pacientes, mas isso pode não ocorrer, como

observado principalmente em cardiopatas. Em uma meta-análise recente envolvendo mais de 200 pacientes com o diagnóstico de TEP, revelou-se que 87%, 68%, 65%, 57% e 52% dos pacientes, respectivamente, apresentavam uma involução incompleta da obstrução arterial pulmonar em 8 dias, 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 1 ano.⁽¹²⁾ A não normalização do fluxo pode estar associada a perdas funcionais importantes e influenciar o prognóstico de novas embolias, além de dificultar o diagnóstico de recidivas. A recuperação integral do endotélio das artérias pulmonares e das veias de origem do êmbolo provavelmente está associada a um melhor prognóstico, mas não há evidência indiscutível que confirme essa possibilidade. Portanto, além de influenciar o prognóstico imediato, é possível que o tratamento da fase aguda possa modificá-lo a longo prazo.

Referências

1. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2(7614):230-2.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1(7138):1309-12.
3. Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism--an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol*. 2006;61(1):81-5.
4. Stein PD, Henry JW, Relyea B. Untreated patients with pulmonary embolism. Outcome, clinical, and laboratory assessment. *Chest*. 1995;107(4):931-5.
5. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med*. 1994;235(5):457-61.
6. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17(4):259-70.
7. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):159-64.
8. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1128-33.
9. Monreal M, Casals A, Boix J, Olazabal A, Montserrat E, Mundo MR. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest*. 1993;103(3):816-9.
10. Morrone N, Dourado AM, Pereira CA, Mendes ES, Saito M. Recorrência em embolia pulmonar: fatores determinantes. Ação profilática de anticoagulante oral e da heparina subcutânea. *J Pneumol*. 1982;8(3):141-5.
11. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47(2 Suppl):111-108.
12. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129(1):192-7.

4. Fatores de risco

A fisiopatologia da trombose intravascular, descrita desde o século XIX por Rudolph Virchow, envolve três principais mecanismos: estase venosa, dano local da parede vascular (endotelial) e hipercoagulabilidade (ou trombofilia).⁽¹⁾ A estase permitiria que fatores ativados da coagulação constantemente gerados na circulação sanguínea permanecessem concentrados e em contato continuado com o endotélio vascular. Já o dano endotelial presumivelmente liberaria fatores pró-coagulantes do subendotélio que, ao interagir com vias fibrinolíticas anormais (adquiridas ou herdadas), resultariam no trombo vascular. Condições adquiridas ou herdadas podem, de forma independente ou combinada, interagir e causar um distúrbio no delicado balanço da homeostase coagulatória, facilitando a trombose ao invés da manutenção da fluidez sanguínea. Nas últimas décadas, uma ampla variedade de fatores de risco foram identificados, todos derivados de alguma forma dos mecanismos básicos descritos por Virchow. A chamada TEV seria, portanto, o resultado de uma interação multifacetada de algumas características presentes numa determinada oportunidade num indivíduo. As características clínicas individuais que resultam nos estados trombofílicos, sejam do âmbito genético (herdados) ou adquiridos (resultantes de traumas com a liberação de substâncias protrombóticas na circulação sanguínea), interagem temporalmente com situações de imobilizações.⁽²⁾ A importância do devido reconhecimento dos fatores de risco dessa doença está na possibilidade de prevenção (trombopprofilaxia), que é sabidamente mais fácil e menos dispendiosa do que diagnosticá-la ou tratá-la. Estima-se que cerca de 80% dos pacientes que desenvolvem TEV têm algum fator de risco identificável que poderia ter sido abordado precocemente.⁽³⁾ Consensos recentes sugerem que a forma e a intensidade da trombopprofilaxia sejam moduladas pela avaliação cumulativa de fatores de risco protrombóticos (Quadro 4).⁽⁴⁾

Fatores de risco intrínsecos do indivíduo e não modificáveis são a idade (o risco aumenta exponencialmente) e talvez o gênero (maior em pessoas do sexo feminino durante os anos reprodutivos, enquanto a incidência na terceira idade parece ser superior no sexo mascu-

lino, talvez por um maior acúmulo relativo de comorbidades).⁽⁵⁻⁸⁾

Existem diversas entidades de trombofilias herdadas e faltam estudos epidemiológicos nacionais que mostrem a representatividade desses em nosso país. Números obtidos na literatura internacional sugerem que até 30% dos casos de TEV poderiam estar ligados às predisposições genéticas, principalmente em associação a fatores de risco adquiridos.^(9,10)

A mutação do fator V Leiden causa resistência para os efeitos anticoagulantes da proteína C ativada. O estado heterozigoto parece aumentar a chance de TEV durante a vida em 2-8 vezes, enquanto o risco entre homozigotos é estimado em 30-80 vezes, se comparado com o da população em geral.⁽¹¹⁾ A protrombina variante G20210A determina a superprodução desse fator de coagulação, e, portanto, ocorre uma maior geração de trombina e um risco para TEV de 2-5 vezes (heterozigoto) e de 10-20 vezes (homozigoto). A deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S também é responsável por uma parcela menor de casos de TEV (Quadro 5).⁽¹²⁾

Trombofilias adquiridas são condições predisponentes para a trombose de forma não herdada e são muito variadas. O risco em portadores de malignidade é de 2-20 vezes maior se comparado ao da população geral de semelhante idade e sexo, devido à produção de substâncias com atividade pró-coagulantes, especialmente em tumores do tipo adenocarcinoma (produtores de mucina).⁽¹³⁾ Esse risco pode ser potencializado pela associação com outras características relacionadas, como a invasão ou a compressão venosa, a imobilização prolongada (por doença neoplásica ou intercorrências terapêuticas clínicas ou cirúrgicas) e a utilização de determinados regimes quimioterápicos ou medicamentosos (tamoxifeno, asparaginase, etc.). A maioria dos casos de malignidade relacionada com eventos tromboembólicos é clinicamente aparente; entretanto, a TEV pode preceder o diagnóstico da malignidade (oculta) em até alguns meses.⁽¹⁴⁾ Doenças mieloproliferativas (especialmente policitemia vera e trombocitopenia essencial) podem apresentar hiperviscosidade, amplificando esse risco.⁽¹⁵⁾ Anticorpos antifosfolípidos, incluindo o anticorpo anticardiolipina e o anticoagulante lúpico, são um grupo heterogêneo de imunoglobulinas direcionadas contra complexos proteína-fosfolípido, capazes, nessa interação,

Quadro 4 – Fatores de risco para TEV.^a

Fatores de risco maiores (risco relativo entre 5 e 20)	
Cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte • Prótese de quadril ou joelho • Necessidade de UTI no pós-operatório
Obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> • Politraumatismo/trauma medular • Gravidez a termo • Parto cesáreo • Puerpério
Problemas em membros inferiores	<ul style="list-style-type: none"> • Fratura
Malignidade	<ul style="list-style-type: none"> • AVC com paralisia de membros • Neoplasia abdominal ou pélvica • Doença avançada/metastática
Imobilidade (> 3 dias)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Hospitalização
Trombofilias	<ul style="list-style-type: none"> • Institucionalização • Deficiência de antitrombina • Deficiência de proteína C • Deficiência de proteína S • Síndrome antifosfolípideo • Homozigose para fator V Leiden • Homozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Evento embólico prévio
Fatores de risco menores (risco relativo entre 2 e 4)	
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças cardíacas congênitas • Insuficiência cardíaca congestiva • Idade • Tromboflebite superficial/varizes
Estrogênicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cateter venoso central • Anticoncepcional oral • Terapia de reposição hormonal
Trombofilias	<ul style="list-style-type: none"> • Heterozigose para fator V Leiden • Heterozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper-homocisteinemia • Exacerbação da DPOC • Deficiências neurológicas • Doença maligna oculta • Viagens prolongadas • Obesidade • Cirurgia por laparoscopia (por ex., colecistectomia)

^aAdaptado de estudo anterior.⁽⁴⁾ Na presença de profilaxia o risco relativo diminui.

de inibir as vias anticoagulantes naturais ou ativar o endotélio.⁽¹⁶⁾ A hiper-homocisteinemia (variadas causas) também foi descrita como um fator independente de TEV, sendo estimada, em uma meta-análise, de aumentar o risco em até 3 vezes.⁽¹⁵⁾ O risco trombótico é claramente aumentado em qualquer forma de trauma importante, inclusive cirúrgico, ainda mais se envolver o território de uma veia de grande calibre e resultar em um extenso dano

tissular, liberando tromboplastinas circulantes. Cirurgias em geral resultam em um aumento do risco relativo, estratificável em relação à idade, tipo de procedimento, presença de malignidade e coexistência de trombofilias hereditárias.^(5,13,17) Devido ao seu uso disseminado, contraceptivos orais são a mais importante causa de trombose em mulheres jovens (relacionada sobretudo ao conteúdo estrogênico e aos novos progestágenos), sendo o risco crescente dentro dos

Quadro 5 – Doenças trombofílicas herdadas comuns.^a

Doenças	Prevalência	Frequência em pacientes com TEV	Risco relativo de primeiro episódio TEV
Fator V Leiden (heterozigotos)		18,8%	7
Branco	4,8%		
Africano ou asiático	0,05%		
Fator V Leiden (homozigotos)	0,02%	--	80
Variante protrombina g20210A		7,1	2,8
Branco	2,7%	--	--
Africano ou asiático	0,06%	--	--
Deficiência de antitrombina III	0,02%	1,9%	20
Deficiência proteína C	0,2 – 0,4%	3,7%	6,5
Deficiência proteína S	0,003%	2,3%	5,0
Hiper-homocisteinemia (>18.5 µmol/L)	5 a 7%	10%	2,95

^aAdaptado do estudo de Pery e Ortel.⁽¹⁵⁾

primeiros 4 meses do início da terapia e não se alterando pela duração de uso, e reduzindo ao nível basal dentro de 4 meses após a interrupção do uso. Estudos observacionais estabeleceram que o uso corrente de terapia de reposição hormonal, mesmo com uma menor concentração estrogênica do que contraceptivos orais, também incorre em um aumento do risco tromboembólico.⁽¹⁸⁾ Da mesma forma, o estado gestacional e o puerpério aumentam o risco relativo de TEV de maneira multifatorial.

⁽²⁾ A imobilização relativa ou absoluta é uma característica intrínseca de hospitalização, e qualquer paciente clínico criticamente enfermo admitido e acamado tem um maior risco de TEV.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Viagens prolongadas (“síndrome da classe econômica”) têm como a duração média da imobilização um importante fator contribuinte.

⁽²⁰⁾ Doenças neurológicas, incluindo paresia ou plegias, também causam imobilização. A insuficiência cardíaca congestiva comporta-se como um “estado de hipercoagulabilidade” que pode resultar em trombo intracardiaco e TEV, sendo que o maior risco de TEV seria maior naqueles pacientes com falência ventricular direita (com edema periférico).⁽²¹⁾ Episódios prévios de TEV são um importante fator de risco para TEV, podendo conferir um risco relativo de até 8 vezes para a sua recorrência.^(22,23) Episódios de trombose prévios que ocorreram na ausência de fatores de risco identificáveis (trombose idiopática) ou em associação com fatores de risco permanentes (câncer, etc.), têm uma chance de recorrência maior do que aqueles relacionados com riscos efêmeros (imobilização, uso de contraceptivos orais, etc.). A obesidade parece interagir com fatores de risco definidos (gestação, uso de

contraceptivos orais, idade, fator V Leiden, etc.), amplificando seus efeitos no risco de TEV.^(10,23) Não há consenso na literatura com relação ao papel dos fatores cardiovasculares de risco para doença arterial (tabagismo, hipertensão, diabetes melito, dislipidemia) em relação à TEV.⁽²⁴⁾

Fatores de risco para TEV são importantes, pois ajudam na avaliação diagnóstica, inferindo um peso na probabilidade clínica de TEP, e auxiliam no desenho da profilaxia mais adequada para cada situação clínica, podendo até definir um tratamento de forma e duração distintas para cada problema.⁽²⁵⁾ Não há consenso na literatura em relação à indicação de exames na suspeita de trombofilia herdada ou adquirida inaparente (hiper-homocisteinemia, anticoagulante lúpico, etc.), mas se sugere avaliar as seguintes situações (D):

- TEV antes da sexta década (< 50 anos)
- História de TEV sem causa aparente ou recorrente
- Evento trombótico em sítio incomum (membro superior, etc.)
- História familiar de TEV, principalmente em jovens

Testar indivíduos para a trombofilia com exames laboratoriais sofisticados é muito dispendioso, sendo que mesmo no selecionado grupo assinalado acima, alguns autores⁽⁸⁾ propõem que se avaliem exclusivamente o fator V Leiden e a variante protrombínica — pela importância de sua prevalência nos estudos disponíveis — hiper-homocisteinemia — pela possibilidade de tratamento vitamínico — e anticorpos antifosfolípidos — pela importância na manutenção da intensidade e da duração do tratamento preventivo.(D)

Referências

1. Virchow RL. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Meidinger Sohn; 1856.
2. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):1-12.
3. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):92-103.
4. 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(6):470-83.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
7. Coon WW, Willis PW 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation*. 1973;48(4):839-46.
8. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;339(2):93-104.
9. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994;154(2):164-8.
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
11. Riess H. Hereditary and acquired thrombophilia. In: Konstantinides SV. *Contemporary Cardiology: Management of Acute Pulmonary Embolism*. 1st ed. Totowa (NJ): Humana Press; 2007. p. 187-98.
12. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(16):1222-31.
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
14. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ*. 1994;308(6933):891-4.
15. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):153-70.
16. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1444-54.
17. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):610-9.
18. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1965-76.
19. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand*. 1987;222(5):409-14.
20. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001;345(11):779-83.
21. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1424-6.
22. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20.
23. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(8):1660-4.
24. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
25. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe

management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.

5. Suspeita clínica

A suspeita clínica de TEP aguda baseia-se na presença de um quadro clínico compatível e na identificação de um ou mais fatores de risco. Na maioria de pacientes com suspeita clínica de TEP aguda, essa não será confirmada e o diagnóstico final apontará de uma condição alternativa.⁽¹⁻³⁾

Não há um quadro clínico específico ou patognomônico de TEP aguda. As repercussões fisiopatológicas e as manifestações anatomopatológicas – de onde se originam os sintomas e os sinais – dependem das condições prévias do pulmão e da carga embólica. Indivíduos jovens e saudáveis podem ter TEP primária sem evidência clínica ostensiva, e indivíduos idosos e doentes podem ter sintomas e sinais de TEP mascarados por uma doença de base. Não obstante, uma suspeita clínica criteriosa baseia-se na prevalência das apresentações clínicas encontradas em várias séries de casos documentados de TEP, as quais mostraram que as principais manifestações clínicas presentes nos episódios agudos submaciços de TEP são taquipneia (FR no adulto > 20 ciclos/min), dispneia, dor torácica pleurítica, taquicardia, apreensão, tosse e hemoptise. (Quadro 6). Episódios maciços em pulmões normais ou submaciços em pulmões com pouca reserva cardiorrespiratória podem apresentar um quadro de colapso circulatório agudo. A morte súbita encontra-se entre as manifestações raras mais possíveis de TEP aguda.⁽⁴⁻⁸⁾

Como não há um quadro clínico específico para TEP, faz-se necessário um alto grau de

suspeição. Devemos sempre lembrar a possibilidade de TEP aguda frente a alguns cenários clínicos: (a) sintomas torácicos agudos na presença de TVP aguda, antecedentes de TEV, fatores de risco, síncope, pós-operatórios, parto ou puerpério; (b) pacientes criticamente enfermos ou com trauma; (c) pacientes com taquiarritmias súbitas e inexplicáveis, principalmente se apresentarem fatores de risco; (d) pacientes com arritmia crônica e que se apresentam com dor pleurítica e hemoptise súbitas; (e) descompensação inexplicável de insuficiência cardíaca ou de pneumopatia crônica; e (f) parada cardiorrespiratória.^(5,6)

A TVP sintomática está presente em menos da metade dos casos confirmados de TVP. Vale considerar que, em casos de TVP proximais sintomáticas, cerca de 50% dos pacientes têm TEP assintomática; em casos de TEP confirmada, cerca de 70% dos pacientes têm TVP silenciosa.^(9,10)

No estudo PIOPED, com mais de uma centena de pacientes sem doenças cardíacas e pulmonares prévias, 65% dos pacientes apresentaram um quadro de dor pleurítica ou de hemoptise (compatível com edema, hemorragia pulmonar e/ou infarto pulmonar), correspondente a TEP não maciça ou a pacientes com risco baixo de mortalidade a curto prazo; 22% apresentaram dispneia isolada, correspondente a TEP submaciça ou a pacientes com risco intermediário de morte; 8% com quadro de colapso circulatório (síncope, hipotensão arterial sistêmica), correspondente a TEP maciça ou a pacientes com risco alto de morte; e 5% foram assintomáticos. Dor pleurítica, tosse e hemoptise sugerem TEP

Quadro 6 – Sinais e sintomas de TEP aguda.

Sinais e sintomas	Estudos			
	UPET ⁽⁴⁾ (n = 327)	PIOPED ⁽⁶⁾ (n = 117)	ICOPER ⁽⁷⁾ (n = 2.210)	RIETE ⁽⁸⁾ (n = 3.391)
Dispneia	84%	73%	82%	83%
Taquipneia	92%	70%	ND	ND
Dor torácica pleurítica	74%	66%	49%	54%
Tosse	53%	37%	20%	ND
Hemoptise	30%	13%	7%	6%
Síncope	13%	ND	14%	16%
Crepitações	58%	51%	ND	ND

UPET: *Urokinase Pulmonary Embolism Trial*; PIOPED: *Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis*; ICOPER: *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*; RIETE: *Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica*.

Quadro 7 – Regra de predição clínica para TEP (escore de Wells).

Critérios	Pontuação
Sinais objetivos de TVP (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (FC > 100 bpm)	1,5
Imobilização ≥ 3 dias consecutivos (exceto idas ao banheiro) ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TVP ou TEP prévias (com diagnóstico objetivo)	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia maligna (ativa ou término do tratamento < 6 meses)	1,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0

Probabilidade clínica: baixa < 2,0 pontos; moderada, entre 2,0 a 6,0 pontos; alta > 6,0 pontos. Como derivação, pontuação ≤ 4,0 pode ser considerada improvável de TEP aguda; pontuação > 4,0 pode ser considerada como provável de TEP aguda.^(12,13)

pequena, próxima à pleura, enquanto síncope, cianose e hipoxemia indicam usualmente TEP extensa.⁽¹⁾

As seguintes apresentações clínicas sugerem outros diagnósticos: dor torácica recorrente na mesma localização, dor pleurítica com mais de uma semana de duração, dor pleurítica ou hemoptise com radiografia de tórax normal, atrito pericárdico, escarro purulento, febre alta com duração de mais de uma semana, ausência de taquipneia em presença de dor pleurítica ou hemoptise, e ausência de fatores precipitantes.⁽⁴⁻⁷⁾

A partir do momento da suspeita da ocorrência de TEP aguda, deve-se proceder de imediato à determinação dos graus de probabilidade de confirmação diagnóstica.(D)⁽¹¹⁾ A probabilidade de TEP a partir da suspeita pode ser:^(11,12)

1) alta (subgrupo com prevalência igual ou maior de 80%) se houver um ou mais fatores de risco maiores conhecidos,

acompanhados de sintomas agudos não explicados por outra causa.

- 2) baixa (subgrupo com prevalência de 10% ou menos), quando não são identificados fatores de risco e as anormalidades clínicas são explicáveis por outros diagnósticos.
- 3) intermediária, quando houver uma combinação dos fatores descritos acima.

Alguns escores, pontuando parâmetros clínicos e exames complementares não diagnósticos, foram criados para facilitar a decisão inicial à beira do leito e em condições de pronto atendimento.⁽¹³⁻¹⁵⁾ O escore simplificado de Wells et al.⁽¹³⁾ engloba diversos fatores (Quadro 7). Escores inferiores a 2,0 indicam uma probabilidade baixa de TEP; de 2,0-6,0 pontos indicam uma probabilidade moderada; e superiores a 6,0 indicam uma probabilidade alta de TEP. Como derivação, uma pontuação ≤ 4,0 pode ser considerada improvável, enquanto valores > 4,0 podem ser considerados como caso provável de TEP aguda.⁽¹⁴⁾ No estudo original, a frequência de TEP em pacientes com baixa,

Quadro 8 – Regra de predição clínica para TVP (escore de Wells).

Critérios	Pontuação
Sensibilidade dolorosa no sistema venoso profundo	1,0
Aumento do volume de toda perna	1,0
Aumento do volume da panturrilha > 3 cm em relação à perna assintomática (medido 10 cm abaixo da tuberosidade tibial)	1,0
Edema compressível (cacifo)	1,0
Veias colaterais superficiais (não varicosas)	1,0
Neoplasia maligna ativa	1,0
Paralisia, paresia ou imobilização de membros inferiores	1,0
Imobilização no leito ≥ 3 dias ou grande cirurgia nas últimas 4 semanas	1,0
Diagnóstico alternativo mais provável que TVP	-2,0

Probabilidade clínica: baixa < 0 pontos; moderada, entre 1,0 e 2,0 pontos; e alta > 2,0 pontos. Adaptado do estudo de Wells et al.⁽¹⁷⁾

moderada ou alta probabilidade clínica foi de 3%, 28% e 78%, respectivamente, tendo atingido valores de 1,3% para baixa probabilidade e de 91% para alta probabilidade em outras séries. A dosagem negativa de dímeros D associada à pontuação de baixa probabilidade virtualmente exclui a possibilidade de TEP.⁽¹¹⁾ Outros escores têm sido testados, como os escores de Genebra⁽¹⁵⁾ e de Pisa,⁽¹⁶⁾ permanecendo o escore canadense de Wells et al. como o mais extensamente usado.

Modelos clínicos para estabelecer probabilidades pré-testes diagnósticos para TVP também auxiliam o clínico no estabelecimento de probabilidades para TEP aguda (Quadro 8).⁽¹⁷⁾

Em síntese, a suspeita clínica criteriosa, baseada em sintomas e sinais compatíveis, presença ou ausência de fatores de risco e possibilidades de diagnósticos alternativos, permite estabelecer graus de probabilidades que auxiliam o médico assistente no manejo inicial do paciente com suspeita de TEP aguda, passando o diagnóstico de TEP possível para de TEP provável.^{(C)⁽¹¹⁾}

Referências

1. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
2. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1387-93.
3. Poulsen SH, Noer I, Møller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med*. 2001;250(2):137-43.
4. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970;214(12):2163-72.
5. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Obstet Gynecol Surv*. 1977;32(7):598-600.
6. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
8. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006;130(6):1817-22.
9. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271(3):223-5. Erratum in: *JAMA*. 1994;271(24):1908.
10. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippeoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;116(4):903-8.
11. 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(6):470-83.
12. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):1-14.
13. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.
15. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):92-7.
16. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):107-14.
17. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.

6. Diagnóstico diferencial

Os sinais e sintomas de TEP são inespecíficos e variam de quadro súbito de dispneia, dor torácica, tosse, hemoptise e instabilidade hemodinâmica até quadros subclínicos. O diagnóstico diferencial inclui IAM, aneurisma de aorta torácica, pericardite aguda, tamponamento cardíaco, pneumotórax, pneumomediastino, tumores torácicos, exsudatos, fratura de arcos costais, neuralgia intercostal; insuficiência cardíaca congestiva descompensada, asma aguda, exacerbação de DPOC, pneumonias, tuberculose pleuropulmonar e bronquiectasias.^(1,2)

O IAM caracteriza-se pelo início súbito de dor precordial de forte intensidade, acompanhada ou não por dispneia e choque cardiogênico. Achados indicam que pode tratar-se de uma manifestação de TEP. Ao ECG, encontramos inversão de onda T ou depressão do ponto J, supradesnivelamento ST e alterações difusas de repolarização na parede comprometida. O ECG de admissão normal não exclui IAM. Recomenda-se a realização seriada de ECG e a dosagem sérica das enzimas cardíacas (creatina fosfoquinase fração MB, transaminase glutâmico oxalacética, desidrogenase láctica e troponina), principalmente, em IAM sem onda Q, comum em diabéticos.(B) É importante destacar que achados ao ECG de TEP podem se sobrepor a achados de isquemia coronariana: inversão de onda T de V1 a V4, ou padrão de pseudoinfarto (onda Qr) em V4, comum na vigência de DVD. A elevação de troponina pode ocorrer em TEP.^(3,4)

Talvez o diagnóstico diferencial mais difícil esteja entre IAM com ECG normal e TEP. A dúvida está em como prosseguir a investigação, com angio-TC ou cateterismo cardíaco (ambos realizados com contraste endovenoso nefrotóxico). Nessas situações, a história clínica detalhada, com pesquisa de fatores de risco específicos para as duas doenças, e exames laboratoriais seriados (gasometria arterial, enzimas cardíacas) deve ser considerada.(D)

A pericardite aguda e o tamponamento cardíaco comprometem indivíduos de diversas idades e apresentam sinais e sintomas semelhantes à doença coronariana aguda. Quando há derrame pericárdico significativo, ocorre o abafamento de bulhas cardíacas, e sintomas de fálencia cardíaca podem ser encontrados. Alterações ao ECG são inespecíficas. A radiografia de tórax

pode ser normal ou apresentar uma imagem cardíaca adquirindo forma triangular, indistinguível de miocardiopatias. O diagnóstico é feito através do ecocardiograma, que evidencia a presença de pequenas a grandes quantidades de derrame pericárdico com miocárdio normal.⁽⁵⁾

A dor do aneurisma torácico é retroesternal e profunda, podendo ocorrer rouquidão e hemoptise. Achados de exame clínico são pobres, desde ausculta pulmonar e cardíaca normal, até diminuição ou ausência de pulsos periféricos e choque. A radiografia de tórax pode ser normal ou mostrar um alargamento da sombra aórtica. O ecocardiograma transesofágico pode avaliar a presença da ectasia e o local da ruptura, mas, no paciente grave, apresenta dificuldades técnicas. Nesses casos, a realização de angio-TC ou angio-RM torácica é conclusiva no diagnóstico diferencial.(B)⁽⁶⁾

Doenças pleuropulmonares ou de parede torácica, de etiologia infecciosa ou neoplásica, caracterizam-se por dor torácica localizada, acompanhada ou não por dispneia. A presença de hemograma com leucocitose e formas jovens ou febre não exclui TEP.^(7,8) A realização de uma radiografia simples de tórax frequentemente confirma o diagnóstico. Quando persistir dúvida com TEP, a angio-TC é o exame de escolha.(B)⁽⁹⁾ Na presença de efusão pleural, a toracocentese e, eventualmente, a biopsia pleural diagnósticas são imprescindíveis.(C)

Asma e a DPOC cursam com grau variável, irreversível ou não, de obstrução ao fluxo aéreo, frequentemente com um fator desencadeante reconhecível. Sinais de broncoespasmo e exames que comprovem a obstrução ao fluxo aéreo e resposta a broncodilatador também são significativos. A radiografia de tórax pode indicar uma pneumonia ou achados sugestivos de TEP como desencadeantes da descompensação da doença de base. A TEP é comum em pacientes com DPOC, apesar de não ser um risco independente. Os exames diagnósticos mantêm seu poder apesar da pneumopatia de base, exceto a cintilografia, que tem sua acurácia reduzida. Na dúvida da associação com TEP, a angio-TC é conclusiva, pois além de confirmar ou excluir TEP, possibilita o achado de diagnósticos alternativos (por ex., neoplasia pulmonar, pneumonia e dissecação aórtica).

A presença de TEP grave em paciente previamente hígido, sem fator predisponente aparente,

pode ser confundida com síndrome de hiperventilação. Os pacientes apresentam-se ansiosos, com sensação de morte iminente, hipotensão arterial, taquipneia, taquicardia e cianose de extremidades. Exames subsidiários devem ser realizados, pois o diagnóstico de síndrome de hiperventilação é de exclusão.⁽²⁾

Referências

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
2. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363(9417):1295-305.
3. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*. 1997;111(3):537-43.
4. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106(10):1263-8.
5. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002;136(9):691-700.
6. Macura KJ, Szarf G, Fishman EK, Bluemke DA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of acute aortic syndromes. *Semin Ultrasound CT MR*. 2003;24(4):232-54.
7. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest*. 2000;117(1):39-42.
8. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;115(5):1329-32.
9. Shah AA, Davis SD, Gamsu G, Intriere L. Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology*. 1999;211(1):147-53.

7. Exames de apoio ao diagnóstico

Pacientes com TEP apresentam-se frequentemente com sintomas torácicos agudos. Nesse sentido, existem exames que auxiliam no diagnóstico diferencial, reforçando a suspeita clínica ou tendendo a outro diagnóstico, mas não permitindo confirmar ou excluir com segurança o diagnóstico de TEP. Exames séricos, como leucograma, enzimas cardíacas, gasometria arterial e provas hepáticas, demonstraram alterações em percentuais variáveis dependendo da série estudada e da gravidade da apresentação de TEP. Entre eles, a gasometria arterial é a mais estudada. Apesar de possível, é incomum TEP com valores gasométricos (PaO_2 , PaCO_2 e gradiente alvéolo-arterial) inteiramente normais.

Radiografia de tórax

Os achados à radiografia de tórax raramente são conclusivos para o diagnóstico de TEP aguda, sendo mais importantes para o diagnóstico diferencial e para a avaliação da cintilografia de perfusão. Pode ser normal e, na presença de dispneia de causa não definida, reforça a suspeita de TEP aguda. Os achados mais comuns são atelectasias laminares nas bases, elevação da cúpula diafragmática e derrame pleural, geralmente pequeno. Podem-se observar sinais clássicos de oligoemia regional, aumento das artérias pulmonares centrais e opacidade periférica em cunha.⁽¹⁻³⁾

A radiografia de tórax é útil para o diagnóstico diferencial de TEP, permitindo somente evidenciar outras causas para os sintomas, mas não excluir ou confirmar TEP.(C)

ECG

É incomum o ECG ser normal, e é infrequente o achado do padrão clássico S1-Q3-T3 descrito para TEP aguda. Às vezes, a única alteração é a presença de taquicardia sinusal. Há outros sinais de sobrecarga direita que podem ser observados, além do padrão S1-Q3-T3, principalmente em pacientes com TEP maciça, como desvio do eixo QRS para a direita, inversão de onda T nas precordiais de V1-V3, bloqueio do ramo direito transitório total ou parcial, padrão Qr em V1, onda P *pulmonale*, onda Q na derivação III, padrão Q3-T3 e taquiarritmias atriais.⁽²⁻⁴⁾ Todos

os achados são inespecíficos, e a principal relevância do exame é excluir outras entidades, como IAM ou pericardite.⁽²⁾ Alguns estudos têm avaliado o ECG para a estratificação de risco, o diagnóstico e o prognóstico, mas demonstraram pouca utilidade clínica devido à baixa sensibilidade e à baixa razão de probabilidade.⁽⁴⁻⁶⁾

O ECG, à semelhança da radiografia de tórax, é útil, sobretudo, para o diagnóstico diferencial de TEP.(C)

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame não invasivo e de baixa sensibilidade para o diagnóstico de TEP. Entretanto, pode ser uma ferramenta útil no diferencial de dispneia aguda, dor torácica, colapso cardiovascular e outras situações clínicas em que a TEP é considerada como um dos diagnósticos.⁽³⁾ Outra importância do ecocardiograma é na avaliação prognóstica e na estratificação de risco de pacientes com TEP.^(7,8)

O ecocardiograma transtorácico raramente consegue visualizar o êmbolo pulmonar, mas às vezes revela um trombo flutuando no átrio ou no VD. É incapaz de excluir TEP com segurança, e sua principal relevância é em pacientes hemodinamicamente instáveis com TEP maciça, nos quais a visualização do trombo proximal (que confirma o diagnóstico, em geral, pelo ecocardiograma transesofágico), a dilatação aguda do VD e a presença de hipertensão pulmonar (diagnóstico presuntivo) permitirão a rápida decisão da terapêutica (uso de trombolíticos).⁽⁹⁻¹²⁾ Embolia pulmonar com importante repercussão hemodinâmica é improvável na presença de ecocardiograma normal. O ecocardiograma transesofágico à beira do leito pode ser considerado como o teste diagnóstico de primeira escolha, podendo confirmar embolia pulmonar em pacientes em choque ou durante a ressuscitação cardiopulmonar.^(3,13)

O ecocardiograma pode ser útil no diagnóstico de TEP clinicamente maciça.(C)

Dímero D

O dímero D é um produto da degradação da fibrina, podendo estar elevado na presença de trombos, mas também em outras situações, como no pós-operatório, na gestação, no puerpério, na doença vascular periférica, no câncer, na

insuficiência renal, na sepse e em várias doenças inflamatórias, assim como aumenta com a idade, o que limita sua utilidade clínica.^(3,14) Tem alta sensibilidade, mas a sua especificidade é baixa; portanto, deve ser analisado com cautela, em conjunto com a avaliação de probabilidade clínica.⁽¹⁵⁾

Há diferentes métodos para a realização do teste (ELISA ou ELISA rápido quantitativo, semiquantitativo ou qualitativo; aglutinação por látex quantitativo ou semiquantitativo ou aglutinação do sangue total), diferindo, entre eles, na sensibilidade, especificidade e razão de probabilidade, além da variabilidade entre pacientes com suspeita de TVP ou TEP. Dentre todos os métodos utilizados, o teste por ELISA ou ELISA rápido quantitativo são os que têm melhor sensibilidade e maior probabilidade de excluir TEP (razão de probabilidade negativa) e são os que têm melhor utilidade clínica. O dímero D é um teste unidirecional; logo, um teste negativo é usado para excluir o diagnóstico.^(1,16)

Numa revisão sistemática para a avaliação de estratégias para o diagnóstico de TEP aguda em pacientes com baixa probabilidade clínica pré-teste, um teste negativo para dímero D (qualquer teste) esteve associado com uma probabilidade pós-teste < 5%, não sendo necessários outros testes para se excluir a embolia pulmonar.^(1,12) Já em pacientes com probabilidade clínica intermediária, para a exclusão de TEP, só pode ser valorizado um teste quantitativo utilizando o dímero D pelo método ELISA (valor < 500 µg/L). Em pacientes com alta probabilidade clínica, outros testes serão necessários para se excluir esse diagnóstico com segurança. Nesses pacientes, se o teste for positivo, não acrescentará ajuda no diagnóstico, sendo que outros exames deverão ser realizados.⁽¹⁵⁾

Recomenda-se o seguinte:

- O dímero D deve ser usado somente em pacientes após a avaliação da probabilidade clínica.(B)
- O dímero D não deve ser usado em pacientes com alta probabilidade clínica. (B)
- Um teste negativo exclui TEP em pacientes com baixa (qualquer método) ou intermediária (ELISA) probabilidade clínica, sem a necessidade de exames de imagem adicionais.(B)

Referências

1. Langan CJ, Weingart S. New diagnostic and treatment modalities for pulmonary embolism: one path through the confusion. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(2):528-41.
2. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J.* 2004;80(944):309-19.
3. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301-36.
4. Sinha N, Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Fleisher AG, Maguire GP, et al. Role of the 12-lead electrocardiogram in diagnosing pulmonary embolism. *Cardiol Rev.* 2005;13(1):46-9.
5. Iles S, Le Heron CJ, Davies G, Turner JG, Beckert LE. ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease. *Chest.* 2004;125(5):1651-6.
6. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25(5):843-8.
7. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1777-81.
8. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001;27(9):1481-6.
9. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003;21(3):180-3.
10. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 2001;110(7):528-35.
11. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocjal A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001;85(6):628-34.
12. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331(7511):259.
13. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1310-9.
14. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(1):31-40.
15. 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(6):470-83.
16. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-602.

8. Exames de confirmação

Os exames de confirmação ou de exclusão do quadro de TEP e de TVP incluem a cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, angio-TC, angio-RM, a arteriografia pulmonar por cateter com subtração digital e a ultrassonografia dos membros inferiores.

A ultrassonografia dos membros inferiores com Doppler a cores é um excelente método para o diagnóstico de TVP dos membros inferiores, com acurácia de 99% acima do joelho e de 90% abaixo do joelho.⁽¹⁾ Esse método não invasivo pode ser realizado até junto ao leito de pacientes acamados e não tem contraindicações; assim, é uma excelente opção para o estudo de TVP profunda isoladamente. Outros métodos para o estudo do sistema venoso profundo estão disponíveis, tais como a veno-TC, a venossônica magnética e flebografia convencional. Entretanto, pela praticidade e custo, a ultrassonografia é o método de escolha.

Em pacientes sintomáticos para TVP, a ultrassonografia pode ser utilizada como método inicial de investigação, uma vez que encontrada a TVP, pode-se iniciar a anticoagulação.(B)

Para o estudo de TEP, os exames podem ser divididos em métodos indiretos, pelos quais se buscam sinais que se correlacionam com a presença de tromboembolia, como a cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, ou exames diretos, que buscam a identificação do trombo propriamente dito, como a angio-TC, a angio-RM e a angiografia convencional.

A cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão é um método cujo desempenho diagnóstico foi criteriosamente estudado no final dos anos 1980 pelo PIOPED⁽²⁾ e, quando associado à probabilidade clínica para TEP, possui alto VPN quando o resultado é normal (VPN = 97%), assim como alto VPP quando o resultado é de alta probabilidade (VPP = 92-99%). No entanto, resultados de moderada probabilidade não auxiliam no processo de decisão e conduta.⁽³⁾

Apesar dos critérios cintilográficos terem sido revistos, ainda há um grande número de pacientes que tem resultado de moderada probabilidade, principalmente aqueles com radiografias alteradas ou aqueles com comorbidades cardíacas ou pulmonares, como embolias prévias e DPOC, entre outras.⁽⁴⁾ Uma situação que não é incomum, porém frequentemente interpretada erroneamente pelos clínicos devido a sua nomen-

clatura confusa, é a ocorrência de resultados de cintilografia pulmonar com baixa probabilidade de TEP em pacientes com alta suspeita clínica. Nesses casos, a TEP pode ocorrer em até 40%, sendo obrigatório o prosseguimento da investigação, apesar da “baixa” probabilidade. Outras situações que merecem destaque é a possibilidade de resultados falso-positivos em pacientes com asma (vasoconstrição reflexa) ou com TEP prévia (déficit perfusional persistente).

O emprego do exame de cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão em pacientes sem comorbidades e com radiografias normais propicia um melhor rendimento desse estudo, com menos resultados indeterminados, sendo uma excelente opção na investigação inicial das suspeitas de TEP.⁽⁵⁾ A associação dos dados de probabilidade clínica para TEP ao exame de cintilografia apenas de perfusão (comparados à radiografia de tórax) também demonstra boa acurácia diagnóstica, com redução do custo do exame.

Um exame de cintilografia pulmonar normal é suficiente para afastar o diagnóstico de TEP. (A)

Um exame de cintilografia pulmonar com alta probabilidade para TEP em um paciente com alta probabilidade clínica é suficiente para confirmar esse diagnóstico.(A)

A utilização da TC para o estudo de TEP evoluiu muito em consequência dos avanços tecnológicos, e, no recente PIOPED II,⁽⁶⁾ estudou-se o papel da TC com múltiplos detectores no diagnóstico de TEP. Nesse estudo, os autores demonstraram que o exame de angio-TC das artérias pulmonares, realizada com tomógrafo de múltiplos detectores, (incluindo a pesquisa de TVP dos membros inferiores realizada por TC) tem alto VPP (96%) em pacientes com alta probabilidade clínica para TEP, assim como também alto VPN (97%) em pacientes de baixa probabilidade clínica. Nos pacientes com probabilidade clínica intermediária, tanto o VPN quanto o VPP foram de 92%.

A angio-TC possibilita, além do estudo angiotomográfico, a avaliação da aorta, do parênquima pulmonar, da caixa torácica e do espaço pleural, permitindo assim a realização de diagnósticos alternativos nos casos de suspeita de TEP.

Os valores preditivos e a acurácia da angio-TC se assemelham bastante àqueles encontrados

nos estudos de cintilografia, sendo, portanto, possível utilizar os mesmos graus de recomendação, principalmente se considerarmos as demais vantagens já mencionadas da angio-TC, além da maior reprodutibilidade do método.⁽⁷⁾

Um exame de angio-TC negativo para TEP e TVP em pacientes com baixa probabilidade clínica para TEP é suficiente para afastar esse diagnóstico.(A)

Um exame de TC positivo para TEP ou TVP em um paciente com alta probabilidade clínica é suficiente para confirmar esse diagnóstico.(A)

A angio-RM é uma alternativa à angio-TC, pois, através desse método, também se pode realizar um estudo angiográfico, assim como outras técnicas, como a perfusão pulmonar, que podem auxiliar no diagnóstico da TEP.

A angio-RM tem algumas vantagens em relação à angio-TC, sendo as principais a ausência de radiação e o meio de contraste utilizado (gadolínio), que pode ser utilizado em pacientes com alergia a contraste iodado. Pacientes com insuficiência renal, que até pouco tempo atrás eram um nicho para a ressonância magnética, atualmente têm esta indicação proibida pela ocorrência de fibrose sistêmica (incluindo alterações cutâneas e infiltração visceral) relacionada ao uso do gadolínio nesses pacientes. Além disso, o exame de angio-RM possibilita a realização de outras técnicas, como a perfusão, a quantificação de fluxo nos grandes vasos e a avaliação da função cardíaca. As principais desvantagens do método são a menor resolução espacial, maior custo, maior complexidade, menor disponibilidade e a dificuldade de monitorar pacientes graves no interior do equipamento, devido ao alto campo magnético. A principal indicação atual da ressonância magnética é como método alternativo à TC em pacientes com alergia ao contraste iodado.(C)

A angiografia pulmonar, consagrada como padrão ouro no diagnóstico de embolia, é um método invasivo, com baixa morbidade e mortalidade.⁽⁸⁾ Apesar de essa ser considerada o padrão ouro, vale ressaltar que esse exame também apre-

senta limitações de sensibilidade e especificidade no estudo dos vasos subsegmentares.⁽⁹⁾ Por ser um método invasivo e também de baixa disponibilidade, seu emprego como método inicial é usualmente limitado aos pacientes instáveis com contraindicação ao uso de trombolíticos e que podem se beneficiar da trombectomia por cateter, embora não tenha sido demonstrado ainda o impacto dessa abordagem.(C). Nos pacientes estáveis, a indicação da angiografia ocorre quando os resultados dos exames não invasivos são inconclusivos, ou quando há discordância entre os mesmos e a clínica.(A)⁽⁵⁾

Referências

1. Mani R, Regan F, Sheridan J, Batty V. Duplex ultrasound scanning for diagnosing lower limb deep vein thrombosis. *Dermatol Surg.* 1995;21(4):324-6.
2. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
3. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1387-93.
4. Jacobsson H. Time to reconsider the PIOPED criteria? *Eur J Nucl Med.* 2000;27(3):368.
5. 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(6):470-83.
6. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
7. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA.* 2005;293(16):2012-7.
8. Wallis JW, van Beek EJ, Reekers JA, van Rooij WJ, Oudkerk M. Reserve concerning pulmonary angiography in pulmonary embolism is not justified. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141(12):578-81.
9. Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, Finck EJ, Pentecost M, McGehee WG, et al. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(3):469-71.

9. Algoritmos de diagnóstico

A TEP apresenta significativa mortalidade, sobretudo nas primeiras horas de sua apresentação.⁽¹⁾ Na verdade, o episódio que leva a sintomatologia inicial é um aviso de uma possível recorrência fatal.⁽²⁾ Portanto, exige-se rapidez no manejo dos pacientes.

O espectro de apresentação de TEP é muito amplo. Ocorre desde um episódio assintomático em pacientes com TVP até a morte súbita, passando pela síndrome pleurítica, dispneia isolada e colapso circulatório.⁽³⁾ As manifestações irão depender da carga embólica pulmonar, do estado cardiopulmonar prévio do paciente e do grau de liberação de mediadores neuro-humorais.⁽⁴⁾ Por exemplo, uma TEP segmentar em paciente com DPOC grave pode levar à parada cardiocirculatória, enquanto uma obstrução de 30% da circulação pulmonar num paciente jovem, previamente hígido, em pós-operatório de cirurgia ortopédica, pode ser paucissintomática.

Diversas sociedades médicas têm elaborado algoritmos de manejo de pacientes com TEP, de complexidade diversa, apresentando diferenças, sobretudo nos pontos controversos na literatura.⁽⁵⁻⁷⁾ As recomendações finais dependem basicamente de como as evidências são valorizadas e da opinião dos especialistas do respectivo consenso.

Na elaboração dos algoritmos de diagnóstico, é preciso levar em conta os seguintes fatores: 1) gravidade do episódio de TEP (presença de instabilidade clínica e/ou hemodinâmica); 2) doença cardiopulmonar prévia significativa; 3) disponibilidade dos recursos diagnósticos; 4) disponibilidade de métodos terapêuticos; 5) o grau de invasividade dos procedimentos; 6) história prévia de TEP; 7) contra-indicações ao tratamento farmacológico (heparinas e trombolíticos); 8) risco de transporte intra-hospitalar para a realização dos exames; 9) experiência da equipe médica no atendimento de pacientes com TEP; e 10) nível de evidência da recomendação na literatura. A história de TEP ou TVP prévias ao episódio atual poderá dificultar o diagnóstico da recorrência atual, sobretudo se não há exames de imagem após o tratamento do primeiro episódio mostrando reperfusão ou seqüela permanente.⁽⁸⁾

No Quadro 9 estão sumarizadas as estratégias que, à luz da probabilidade clínica, permitem confirmar ou excluir TEP aguda com segurança. Outras combinações de resultados obrigam o prosseguimento da investigação.^(9,10)

É conhecido que o maior fator prognóstico para a mortalidade na TEP é o grau de instabilidade hemodinâmica, representada por hipotensão, síncope (sinal de baixo débito) ou DVD significativa.⁽¹¹⁾ Pacientes sem instabilidade hemodinâmica e sem DVD, quando tratados adequadamente, apresentam taxa de mortalidade relacionada à TEP quase nula. No outro polo, pacientes que apresentam colapso circulatório inicial ou deterioração clínica durante o episódio apresentam taxa de mortalidade que se aproxima a 32%.⁽¹²⁾ Sendo assim, é essencial abordar esses grupos de pacientes de forma diferente.

Pacientes clinicamente estáveis

Considerando-se que TEP e TVP são polos da mesma doença, a saber, TEV, pacientes clinicamente estáveis com sintomas torácicos agudos e com sintomas e sinais de TVP deverão realizar inicialmente uma avaliação do sistema venoso profundo do membro afetado, já que a sensibilidade e a especificidade do método nesse contexto são elevadas (maior que 90%).^(13,14) Isso permite o diagnóstico de TEV em caso de resultado positivo e o respectivo tratamento (anticoagulação, se não houver contra-indicação). Entretanto, se o resultado foi negativo e houver suspeita de TEP, deve-se avaliar o comprometimento pulmonar, não sendo possível excluí-la somente por ecografia venosa normal.

Quando surge a suspeita criteriosa de TEP aguda, com base nos sintomas e sinais (como dispneia, taquipneia ou dor torácica) sem causa aparente do ponto de vista clínico ou nos exames de apoio iniciais (radiografia de tórax, ECG e gasometria arterial), é imprescindível o estabelecimento da probabilidade clínica. Atualmente, tendo em vista a variabilidade da experiência pessoal no atendimento de pacientes com TEP, recomenda-se a utilização de escores de predição clínica validados.⁽¹⁵⁾ Entre eles, o mais estudado e aplicável, tanto em pacientes que chegam à emergência quanto naqueles já hospitalizados, é o Escore Canadense (de Wells). Apesar de inicialmente dividido em três níveis, estudos mais recentes têm dicotomizado o escore (TEP improvável: escore ≤ 4 ; ou TEP provável: escore > 4) na abordagem inicial, simplificando as decisões.⁽¹⁶⁾ Pacientes com escore ≤ 4 deverão ser submetidos à dosagem de dímeros D de alta sensibilidade (ELISA, VIDAS, hemaglutinação ou Liatest). Sendo essa com níveis abaixo do valor normal, TEP pode ser excluída com segu-

Quadro 9 – Estratégias definidoras de TEP aguda.

Confirmação de TEP	
Probabilidade clínica alta	<ul style="list-style-type: none"> • Cintilografia pulmonar de alta probabilidade para TEP • Cintilografia pulmonar de probabilidade intermediária para TEP • Angio-TC positiva para TEP (segmentar ou maior) • Arteriografia convencional positiva
Probabilidade clínica intermediária	<ul style="list-style-type: none"> • Cintilografia pulmonar anormal, não de alta probabilidade e US com sinais de TVP • Angio-TC positiva para TEP (segmentar ou maior) • Arteriografia convencional positiva para TEP
Probabilidade clínica baixa	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriografia convencional positiva para TEP
Exclusão de TEP	
Probabilidade clínica alta	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriografia convencional negativa para TEP
Probabilidade clínica intermediária	<ul style="list-style-type: none"> • Dosagem de dímeros D normal (alta sensibilidade) • Cintilografia pulmonar normal • Cintilografia pulmonar de baixa probabilidade para TEP e US sem sinais de TVP • Angio-TC unidetector negativa para TEP e US sem sinais de TVP • Angio-TC multidetector negativa para TEP • Arteriografia convencional negativa para TEP
Probabilidade clínica baixa	<ul style="list-style-type: none"> • Dosagem de dímeros D normal • Cintilografia pulmonar normal • Cintilografia pulmonar de baixa probabilidade para TEP • Angio-TC unidetector negativa para TEP • Angio-TC multidetector negativa para TEP • Arteriografia convencional negativa para TEP

US: ultrassonografia. Adaptado de estudos anteriores.^(10,11)

rança e sem a necessidade de realização de exames de imagem adicionais. Em pacientes com escore > 4 (suspeita intermediária ou alta), não há a necessidade de se solicitar a dosagem de dímeros D, pois um valor normal não exclui TEP, sendo necessário prosseguir a investigação. Cabe lembrar que a especificidade da dosagem de dímeros D com ponto de corte de 500 ng/mL não é adequada para o uso assistencial, tendo em vista o grande número de resultados falso-positivos em contextos nos quais TEP é comum, como em pós-operatórios e na presença de neoplasias malignas ou de doenças clínicas exacerbadas.⁽¹⁷⁾

Convém lembrar que pacientes com suspeita clínica intermediária ou alta deverão receber anticoagulantes, quando não houver contraindicações, para reduzir o risco de recorrência durante o período da investigação diagnóstica. Na presença de contraindicações aos anticoagulantes, pode-se optar por FVCI temporários até que se confirme ou não o diagnóstico, apesar do custo elevado desses dispositivos.⁽¹⁸⁾

Hoje em dia, a angio-TC do tórax com multi-detectores (sobretudo, com 8 ou mais canais) tem se tornado o exame de eleição para TEP, já que é mais disponível nos hospitais que a cintilografia pulmonar, além de permitir realizar diagnósticos alternativos a TEP caso o resultado seja negativo.^(19,20) Entretanto, a cintilografia pulmonar perfusional pode ser o método inicial de eleição em pacientes com radiografia normal (o que promove o aumento da acurácia em relação aos pacientes com doença pulmonar prévia), alergia a contraste iodado e/ou insuficiência renal.⁽²¹⁾ Os resultados da angio-TC ou da cintilografia pulmonar que sejam concordantes com a probabilidade clínica (isto é, angio-TC positiva ou cintilografia de alta probabilidade com probabilidade clínica alta, ou angio-TC negativa ou cintilografia de baixa probabilidade com probabilidade clínica baixa) permitem, respectivamente, confirmar ou excluir TEP com segurança. Já com resultados discordantes (isto é, angio-TC negativa ou cintilografia de baixa

probabilidade com probabilidade clínica alta, ou angio-TC positiva ou cintilografia de alta probabilidade com probabilidade clínica baixa), há a necessidade de investigação adicional.⁽²²⁾

Em pacientes clinicamente estáveis, o exame recomendado na sequência é a ecografia de compressão e/ou Doppler de sistema venoso profundo de membros inferiores (incluir membros superiores na presença de cateter venoso central), mesmo em indivíduos assintomáticos para TVP, já que a presença de trombose nesse local permite o diagnóstico nosológico de TEV e o respectivo tratamento.⁽¹⁰⁾ Métodos alternativos ao ecografia para o estudo do sistema venoso profundo são a venorressonância, a veno-TC e a flebografia convencional.⁽²²⁾

Nos pacientes com estudo do sistema venoso profundo negativo que mantiverem a suspeita clínica de TEP, deverá ser realizada a arteriografia pulmonar, que, apesar de ser um método invasivo e com necessidade de uso de contraste, é seguro em centros experientes, desde que tomadas as devidas precauções (prevenção de nefropatia de contraste, estabilização antes do exame, uso de contraste não iônico e uso de arteriografia por subtração digital).⁽²²⁾ Sendo a arteriografia pulmonar convencional o padrão ouro, o resultado positivo (isto é, defeitos de enchimento vascular) permite confirmar o diagnóstico de TEP, bem como o resultado negativo o afasta com segurança, podendo-se, nesse último caso, suspender a anticoagulação se essa havia sido iniciada.

É importante ressaltar que, para pacientes cujo diagnóstico de TEV foi excluído, se inicie a profilaxia primária (se isso ainda não tenha sido feito) e se mantenha a vigilância para a possibilidade de TVP ou TEP, pois, em geral, os pacientes estão em cenário de risco, tanto que a suspeita foi levantada.

Pacientes clinicamente instáveis

No caso de pacientes que estão clinicamente instáveis (hipotensão, síncope e/ou hipoxemia significativas) e quando há a suspeita de TEP (geralmente intermediária ou alta), há a necessidade de rapidez no diagnóstico para que o tratamento seja iniciado o mais breve possível, em especial quando o VD está demonstrando sinais diretos ou indiretos de falência, o que pode culminar em choque cardiogênico refratário e óbito.⁽⁴⁾ Atualmente, estão sendo testados

biomarcadores, como a troponina e *brain natriuretic peptide* (BNP), para auxiliar na estratificação do risco de desfecho desfavorável na TEP.⁽²³⁾

Nos pacientes com hipotensão, há o benefício do tratamento com trombolíticos.⁽²⁴⁾ Caso haja contraindicação para o seu uso, as alternativas são a embolectomia por cateterismo ou mesmo a cirurgia aberta, que, em geral, tem alta mortalidade devido ao estado do paciente que é levado ao bloco cirúrgico. Sendo assim, é essencial uma rápida definição da presença ou não de TEP. Por isso, o método de eleição é a arteriografia convencional, já que em centros com experiência, durante a arteriografia, é possível realizar a embolectomia por cateter, unindo procedimentos diagnósticos e terapêuticos, muitas vezes evitando a embolectomia cirúrgica.^(21,25)

Nos pacientes que são candidatos a trombólise, pode-se optar inicialmente por um método diagnóstico não invasivo. No caso de pacientes com risco elevado de transporte intra-hospitalar (em uso de vasopressor em altas doses, em ventilação mecânica com alta FiO₂ ou com parada cardiorrespiratória na apresentação inicial de TEP) pode-se usar métodos à beira do leito, sobretudo o ecocardiograma, idealmente, o transesofágico.^(26,27) Esse método, além da boa sensibilidade para trombos centrais, permite o diagnóstico alternativo de condições que simulam a instabilidade hemodinâmica da TEP, como a dissecação aórtica, o infarto do miocárdio com complicação mecânica e o tamponamento pericárdico, situações nas quais o uso de trombolíticos poderia ser desastroso. O ecodoppler cardiograma de sistema venoso profundo de membros inferiores (incluir membros superiores na presença de sinais clínicos de TVP ou quando do uso de cateter venoso central), num contexto de paciente com suspeita de TEP e instabilidade clínica, permite o diagnóstico operacional de TEV. Caso esses métodos à beira do leito não demonstrarem TEP e a suspeita seja mantida, ou no caso de pacientes que podem ser transportados ao departamento de radiologia, o método de escolha é a angio-TC de tórax. Para os casos duvidosos após essa etapa, deverá ser realizado o teste padrão ouro, a arteriografia pulmonar.^(6,28)

Recomendações para a investigação de TEP

Os algoritmos apresentados a seguir são uma sugestão de conduta, deverão ser adaptados às diferentes instituições de saúde de acordo com a respectiva disponibilidade e não substituem o

juízo do médico assistente, o qual deverá utilizar os conceitos apresentados à luz das particularidades do paciente para a decisão da conduta final. Dessa forma, é essencial que cada hospital faça seus protocolos de atendimento locais, embasados nas recomendações aqui apresentadas.

Os pontos essenciais desses algoritmos são os seguintes: 1) valorização da probabilidade clínica como primeiro método diagnóstico (que deverá ser estimada, se possível, por escores validados) antes da solicitação dos exames confirmatórios; 2) estratificação dos pacientes em clinicamente estáveis e instáveis; 3) definição operacional de presença ou ausência de TEP por uma combinação da probabilidade clínica e dos resultados de exames não invasivos e invasivos; e 4) atrelamento entre os métodos diagnósticos e os recursos terapêuticos (Figuras 1 e 2).

Os seguintes pontos devem ser enfatizados:

- 1) As instituições de saúde devem elaborar protocolos de atendimento de pacientes com TEP aguda de acordo com a diretriz adaptada à realidade e à disponibilidade local.(D)
- 2) O algoritmo de abordagem dos pacientes com TEP aguda deve diferenciar pacientes que se apresentam clinicamente estáveis daqueles clinicamente instáveis (choque, hipotensão relativa, síncope ou hipoxemia).(B)
- 3) As decisões do manejo individual do paciente devem levar em conta, sobretudo, a instabilidade clínica, a disponibilidade local e as particularidades do caso.(D)
- 4) No caso de pacientes com suspeita de TEP, deve ser estabelecida a probabilidade pré-teste da doença, através do Escore Canadense de Wells para TEP. Caso o paciente apresente também sinais de TVP, recomenda-se o uso do Escore Canadense de Wells para TVP.(A)
- 5) Pacientes com suspeita clínica moderada ou alta devem receber heparinização plena enquanto realizam os exames diagnósticos.(B)
- 6) No caso de pacientes clinicamente estáveis com suspeita de TEP e que apresentam sinais clínicos de TVP (edema, calor e dor unilateral em extremidade), a investigação deve ser iniciada com ecografia de compressão e/ou Doppler de sistema venoso do membro acometido. A confirmação de TVP permite o tratamento de TEV. Caso o resultado seja negativo para TVP, deve-se proceder a investigação.(B)
- 7) Em pacientes com baixa suspeita clínica (Escore de Wells \leq 4) deverá ser solicitada a dosagem de dímeros D (preferencialmente através dos métodos ELISA, látex automatizado ou hemaglutinação). Caso o resultado seja negativo (dosagem $<$ 500 ng/mL), o diagnóstico de TEP pode ser excluído sem a necessidade de investigação adicional. Para pacientes com níveis elevados de dímeros D, deve-se continuar a investigação.(A)
- 8) A angio-TC de tórax com multidetectores (sobretudo $>$ 8 detectores) é o método preferencial de diagnóstico e permite observar diagnósticos alternativos na ausência de TEP.(A)
- 9) A cintilografia pulmonar perfusional, combinada com a radiografia de tórax ou a cintilografia inalatória, é o método preferencial em pacientes com insuficiência renal prévia, história de alergia ao contraste e gestantes, sobretudo se não houver doença cardiopulmonar prévia e a radiografia de tórax for normal.(B)
- 10) Resultados da angio-TC de tórax ou da cintilografia pulmonar concordantes (isto é, angio-TC positiva ou cintilografia de alta probabilidade com probabilidade clínica alta, ou angio-TC negativa ou cintilografia de baixa probabilidade com probabilidade clínica baixa), permitem, respectivamente, confirmar ou excluir o diagnóstico de TEP com segurança. Resultados discordantes (isto é, angio-TC negativa ou cintilografia de baixa probabilidade com probabilidade clínica alta, ou angio-TC positiva ou cintilografia de alta probabilidade com probabilidade clínica baixa), há a necessidade de investigação adicional.(A)
- 11) Pacientes clinicamente estáveis com resultados da angio-TC ou cintilografia discordantes da probabilidade clínica, deverão ser submetidos à ecodopplercardiograma do sistema venoso profundo. Caso o resultado comprove TVP, está confirmado o diagnóstico de TEV. Na presença de resultado negativo, recomenda-se a realização de arteriografia pulmonar.(A)
- 12) A arteriografia pulmonar é o padrão ouro de diagnóstico. O resultado positivo confirma diagnóstico de TEP, e resultado negativo afasta TEP com segurança.(A)
- 13) Pacientes clinicamente instáveis com risco para transporte intra-hospitalar deverão ser submetidos a ecocardiograma transesofágico à beira do leito. O diagnóstico de TEP por sinais diretos ou a presença de

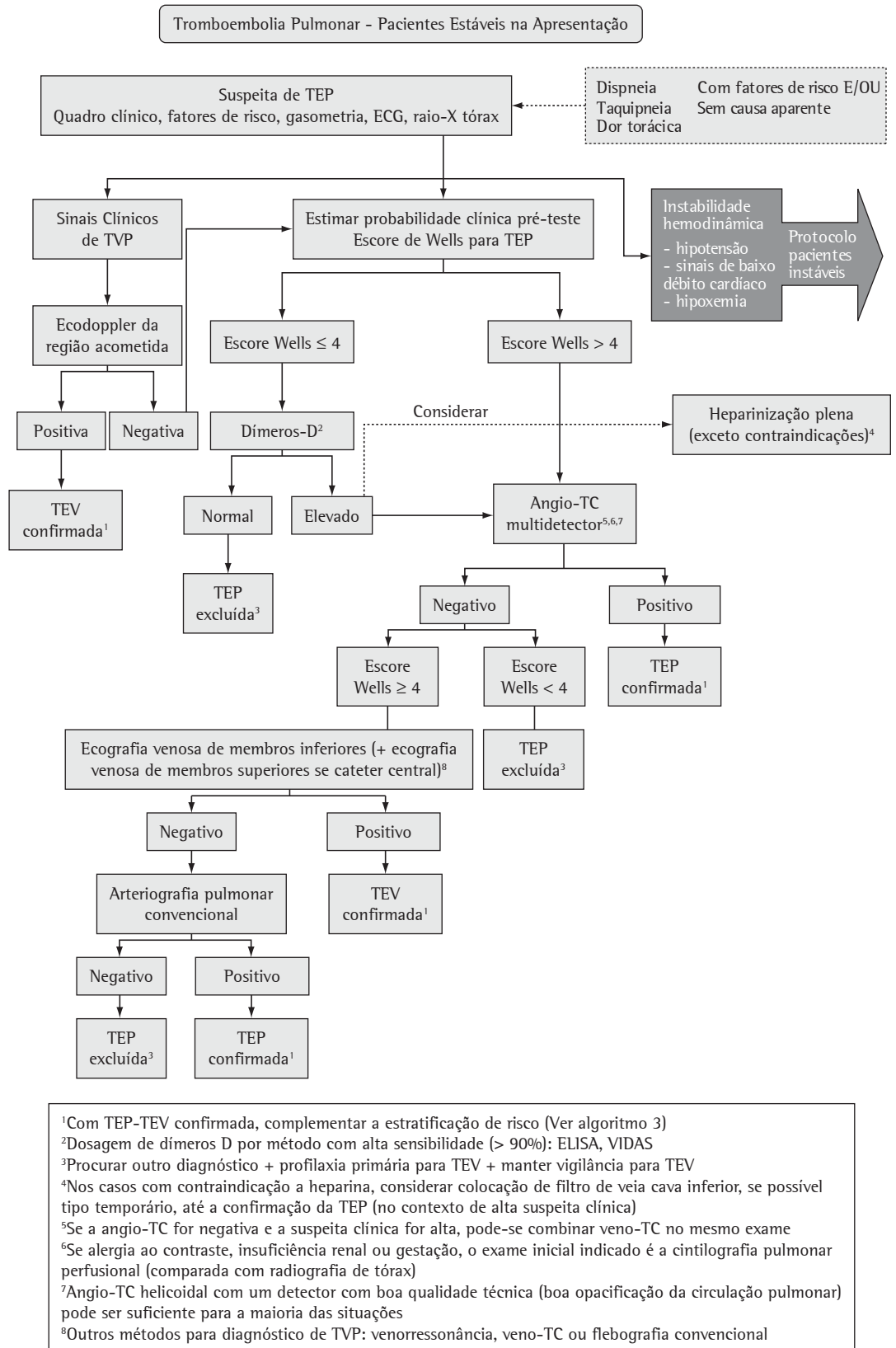
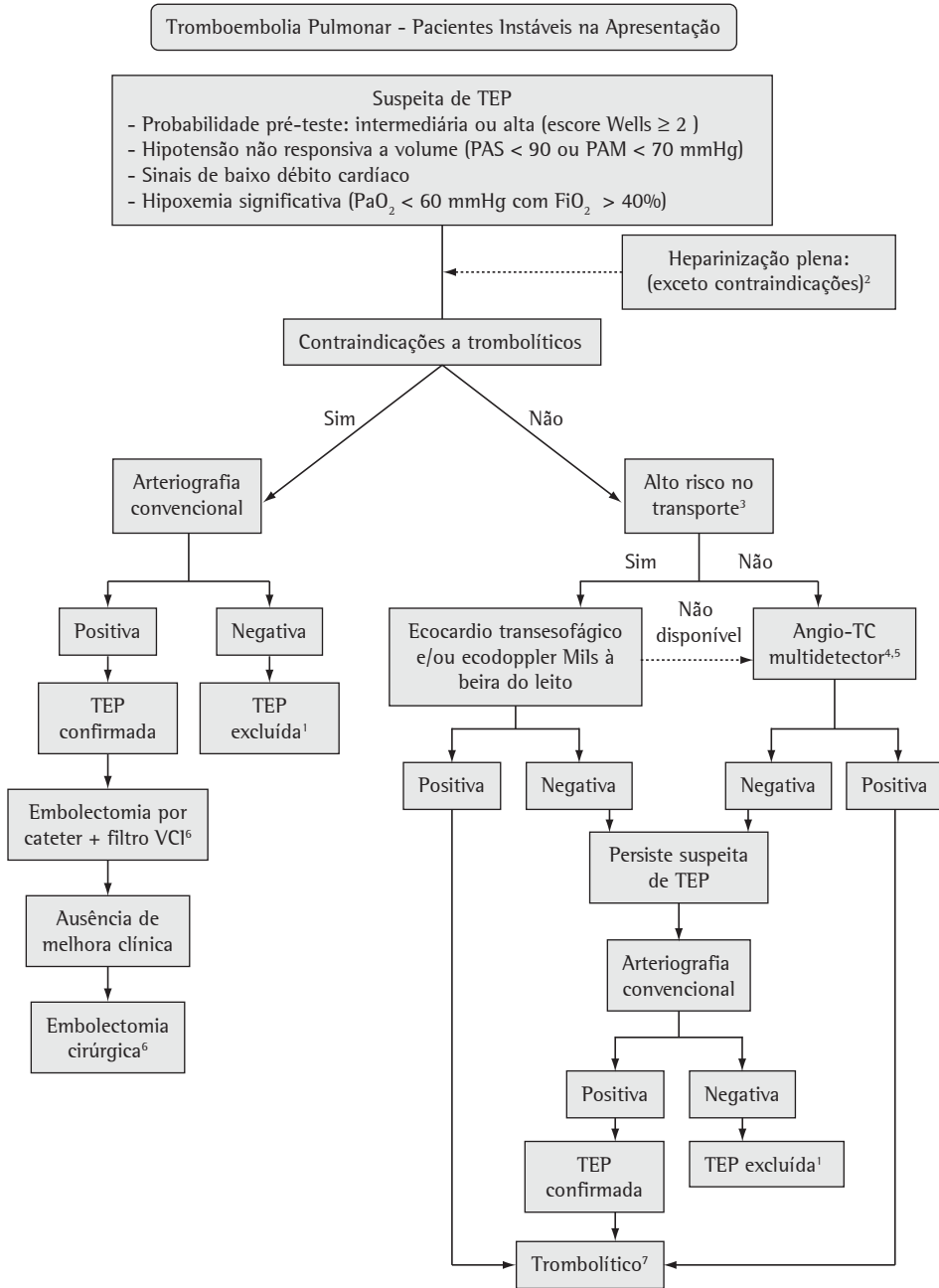


Figura 1 - Algoritmo de diagnóstico de TEP em pacientes clinicamente estáveis.



sinais indiretos na ausência dos principais diagnósticos diferenciais (tamponamento cardíaco, dissecação de aorta, IAM com complicação mecânica) permitem o diagnóstico assistencial para fins de tratamento de TEP.(C)

- 14) Pacientes com risco de transporte, mas que não puderem ser submetidos ao exame à beira do leito, ou se esse tenha um resultado inconclusivo, devem ser submetidos à arteriografia pulmonar, sobretudo se na instituição há um médico que realiza embolectomia por cateter. Na impossibilidade de arteriografia convencional, a angio-TC com multidetectores é um método aceitável.(C)

Referências

- Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994;36(6):417-22.
- Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2005;45(3):302-10.
- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112(4):974-9.
- Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest.* 2002;121(3):877-905.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation.* 1996;93(12):2212-45.
- Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):1043-66.
- 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(6):470-83.
- Menna Barreto SS, Gazzana MB. Tromboembolia pulmonar. In: Menna Barreto SS, Vieira SR, Pinheiro CT. Rotinas em terapia intensiva. Porto Alegre: Artmed; 2000. p. 193-215.
- Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1247-56.
- Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331(7511):259.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9.
- Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125(4):1539-45.
- Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004;109(12 Suppl 1):19-14.
- Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA.* 2003;290(21):2849-58.
- van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172-9.
- Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004;109(12 Suppl 1):14-8.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):401S-428S. Erratum in: *Chest.* 2005 Jan;127(1):416.
- Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA.* 2005;293(16):2012-7.
- Filipek MS, Gosselin MV. Multidetector pulmonary CT angiography: advances in the evaluation of pulmonary arterial diseases. *Semin Ultrasound CT MR.* 2004;25(2):83-98.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122(4):1440-56.
- Andrews RT. Contrast peripheral phlebography and pulmonary angiography for diagnosis of thromboembolism. *Circulation.* 2004;109(12 Suppl 1):122-7.
- Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108(18):2191-4.
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110(6):744-9.
- Rahimtoola A, Bergin JD. Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(2):61-114.
- Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, Rotello LC, Horst HM; American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004;32(1):256-62.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):691-700.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement; 2009.

10. Anticoagulação na fase aguda

A HNF é efetiva no tratamento de TEP, mostrando melhores resultados quando comparada à condição de não tratamento do paciente com TEP confirmada.⁽¹⁾ Devem ser respeitadas as contraindicações ao seu uso, pesando a relação risco-benefício de acordo com a situação clínica do paciente (Quadro 10).^(2,3) A dose da HNF calculada pelo peso do paciente – a dose de ataque de 80 UI/kg e a dose de manutenção de 18 UI/kg i.v., ajustada a cada 6 h de acordo com o valor de TTPa medido – resulta em um tempo menor para se atingir os valores alvos de TTPa entre 1,5 e 2,3 vezes o controle, quando comparada a doses padronizadas de ataque de 5.000 UI e a doses de manutenção de 1.000 UI/h.⁽⁴⁾ No Quadro 11 está disposto um nomograma para uso da HNF i.v. de forma contínua.

Recentemente, estudos mostraram que a HBPM s.c., com dose calculada de acordo com o peso do paciente, é pelo menos tão eficaz quanto a HNF i.v. com dose ajustada de acordo com os controles periódicos de TTPa. Em duas meta-análises, verificou-se maior facilidade de administração da HBPM, assim como houve resultados favoráveis a ela em relação à HNF quanto à mortalidade e à ocorrência de sangramentos graves, fatos esses que permitem a sua indicação como primeira escolha no tratamento de TEP não maciça.⁽⁵⁻¹³⁾ Em um recente ensaio clínico randomizado no Canadá, comparou-se o uso de HNF s.c. em dose fixa por kg de peso (333 UI/kg seguido por 250 UI/kg a cada 12 h), sem monitorização de TTPa, com HBPM, não havendo redução da eficácia ou aumento de efeitos adversos. Esse regime pode ser uma alternativa terapêutica.^(B)⁽¹⁰⁾

A administração da HBPM pode ser feita em duas aplicações diárias ou em apenas uma, sem prejuízo do efeito anticoagulante ou aumento do risco de sangramentos documentados até o momento.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Não existem estudos consistentes demonstrando diferenças das diversas HBPM no tratamento da TEP. Em pacientes com função renal normal, a enoxaparina é utilizada na dose de 1 mg/kg de peso a cada 12 h ou 1,5 mg/kg a cada 24 h, a nadroparina é utilizada na dose de 90 UI/kg a cada 12 h ou 190 UI/kg a cada 24 h, e a dalteparina é utilizada na dose de 120 UI/kg a cada 12 h ou 200 UI/kg a cada 24 h.

Pacientes com diagnóstico objetivo de TEP aguda não maciça devem ser tratados com

HNF ou com HBPM,^(A) dando-se preferência à HBPM.^(A)

Por se tratar de doença grave, com grande potencial de morbidade e mortalidade, não é necessária a confirmação diagnóstica para o início do tratamento, em caso de forte suspeita clínica. No entanto, o tratamento definitivo com anticoagulantes orais só deverá ser iniciado após a confirmação diagnóstica, tendo em vista os riscos envolvidos com o uso dessas medicações.^(14,15)

Embora não haja evidência na literatura, o início da ação da HBPM é mais lento que a da HNF i.v. Por esse motivo, pode-se fazer uma dose de ataque com HNF i.v. de 5.000 UI associada à dose inicial de HBPM.⁽¹⁴⁾

Para pacientes com suspeita clínica forte de TEP, aguardando definição diagnóstica, recomenda-se o início da anticoagulação com HNF ou HBPM. Deve-se fazer a dose inicial da HBPM, associada a uma dose de ataque de 5.000 UI de HNF.^(D)

Trabalhos clínicos não randomizados mostraram uma maior chance de sangramentos importantes relacionados ao uso de HBPM em pacientes com insuficiência renal grave, uma vez que a excreção dessa droga é feita por via renal. Se, ainda assim, a opção for pelo uso de HBPM, deve-se fazer o controle com a medida do antifator Xa. Em pacientes obesos, ainda não há dados que justifiquem a contraindicação de HBPM. Os trabalhos que avaliaram esse subgrupo usaram o peso atual dos pacientes para o cálculo da dose da HBPM a ser usada.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Em pacientes com insuficiência renal grave, deve-se usar preferencialmente a HNF ao invés da HBPM.^(C)

A infusão contínua de HNF i.v. mostrou-se superior à administração intermitente s.c. quanto à recorrência de eventos trombóticos e à maior chance de sangramentos.⁽²⁰⁻²¹⁾ Portanto, sempre que possível, deve-se optar pela infusão contínua i.v. para a infusão de heparina.

A HNF deve ser usada preferencialmente em regime de infusão contínua i.v.^(B)

A combinação entre reagentes e coagulômetros pode fornecer valores muito irregulares de TTPa, resultando na inadequação da anticoagulação (excessiva ou insuficiente). Para evitar esse tipo de erro, sugere-se a dosagem de heparina plasmática e que o intervalo de TTPa corresponda à dosagem plasmática de 0,3-0,7 UI/mL

Quadro 10 – Contraindicações relativas para o uso de anticoagulantes.

Sangramento ativo ^a
Doença ulcerosa péptica ativa
Defeitos conhecidos na coagulação (RNI basal > 1,2 ou TTPa > 1,3 vs. controle)
Trombocitopenia (< 50.000/mm ³) ou disfunção plaquetária
AVC hemorrágico recente ^a
Paciente com dificuldade de adesão ao tratamento (por motivos clínicos e/ou sociais)
História de quedas (3 dentro do último ano ou recorrente lesão por queda)
Hipertensão arterial sistêmica não controlada (> 180/110 mmHg)
Cirurgia maior ou politraumatismo nos últimos 3 meses
Cirurgia maior ou procedimento invasivo planejado
Endocardite bacteriana
Doença intracerebral ativa (por ex., metástase cerebral confirmada)
Anemia grave ou de causa não explicada
Tumores ulcerados (de qualquer tipo)
Gestação ^b
TIH ^c

^aRecomenda-se aguardar pelo menos 4-6 semanas para reiniciar a anticoagulação em hemorragias fora do SNC. Em hemorragia intracraniana, deve-se esperar mais tempo. Caso haja opção não farmacológica eficaz, essa deve ser instituída neste período (p.ex., uso de filtro de veia cava em paciente com TEP grave e recorrente). ^bGestação é contraindicação somente em relação aos AVK. ^cContraindicação somente ao uso de HNF ou HBPM. Adaptado de estudos anteriores.^(2,3)

(para o lote de reagente testado). No entanto, se o laboratório não tem as condições de dosar a heparina, deve-se adotar o intervalo de TTPa entre 1,5 e 2,3 vezes o valor de referência do paciente, pois esse intervalo é geralmente mais adequado para os reagentes modernos.^(22,23)

Em pacientes tratados com HNF, o valor de controle de TTPa deve corresponder à dosagem de heparina plasmática de 0,3-0,7 UI/mL, de acordo com testes que avaliem a inibição do fator Xa. Entretanto, na impossibilidade da dosagem da heparina sérica pelo laboratório e subsequente estabelecimento do intervalo adequado de TTPa a ser seguido, deve-se adotar o intervalo entre 2,5 e 3,5 vezes o valor de base do paciente.(B)

Alguns pacientes apresentam resistência à heparina, definida como a necessidade diária de HNF (infusão contínua i.v.) maior

que 40.000 UI/dia. Nessa situação, o controle feito pela medida do antifator Xa diminui a necessidade de aumentos adicionais da dose da HNF.⁽²⁴⁾

Pacientes em tratamento com infusão contínua de HNF i.v que estejam necessitando de doses excessivamente altas (maiores que 40.000 UI/dia), para atingir os alvos propostos de TTPa, devem passar a ser controlados com testes para dosagem de antifator Xa.(B)

O fondaparinux sódico é um anticoagulante inibidor direto do fator Xa utilizado tanto no tratamento como na profilaxia de TEV.⁽¹⁵⁾ Possui registro na ANVISA, mas ainda não é comercializado no Brasil. Em um grande ensaio clínico aberto de não inferioridade, comparou-se o fondaparinux com a HNF por infusão contínua i.v., não demonstrando diferenças em relação à recorrência de TEV e sangramento.⁽²⁵⁾ Como não há descrição de TIH, não há necessidade de se monitorar a contagem das plaquetas. Pela sua longa meia-vida (15-20 h), o medicamento pode ser administrado uma vez ao dia. A dose varia conforme o peso corporal, sendo de 5 mg/dia para pacientes com peso abaixo de 50 kg, de 7,5 mg/dia se o peso for de 50-100 kg e de 10 mg/dia para aqueles com peso maior que 100 kg. É contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina endógena < 20 mL/min).⁽²⁶⁾

A TIH é uma complicação grave relacionada à terapia com heparina. A PIH tipo I é uma forma menos grave, provavelmente relacionada ao efeito direto da heparina na ativação plaquetária e sem mediação imunológica. A forma imunomediada, também chamada de PIH tipo II, é causada por imunoglobulinas direcionadas contra o fator 4 do complexo heparina.⁽²⁷⁾ A incidência de PIH tipo II varia de 1-3%. Um dos fatores que parece influenciar a ocorrência dessa complicação é o tipo de heparina (HNF > HBPM > fondaparinux); porém, em uma meta-análise sobre esse assunto, não se confirmou a menor incidência dessa complicação com o uso da HBPM quando comparado com o uso de HNF.⁽²⁸⁾ Geralmente a PIH ocorre após 5-14 dias do início do tratamento ou mais precocemente em casos de reexposição. Caracteriza-se por plaquetopenia (plaquetas inferiores a 100.000/mm³ ou em número inferior a 50% do valor basal do paciente) e aumento de risco de eventos trombóticos venosos e arteriais. Define-se o diagnóstico

Quadro 11 – Nomograma para o uso de HNF.

Dose de ataque	80 UI/kg i.v. em <i>bolus</i>
Dose inicial da infusão contínua ^a	18 UI/kg a cada h (i.v.)
Ajuste da infusão por TTPa ^b	
Valor medido em TTPa	Ajuste
< 1,2 × controle	80 UI/kg i.v. em <i>bolus</i> + aumentar infusão em 4 UI/kg a cada h
1,2-1,5 × controle	40 UI/kg i.v. em <i>bolus</i> + aumentar infusão em 2 UI/kg a cada h
1,6-2,3 × controle	Não modificar
2,4-3,0 × controle	Diminuir a infusão em 2 UI/kg a cada h
> 3,0 × controle	Parar a infusão por 1 h + diminuir infusão em 3 UI/kg a cada h

^aSugestão de preparo da solução de HNF: soro glicosado 5% ou soro fisiológico 0.9% (99 mL) e HNF 5.000 UI (1 mL). Concentração final: 50 UI/mL. ^bApós cada ajuste na dose de HNF, deve-se solicitar uma nova dosagem de TTPa em 6 h. Ficando o nível estável, repete-se o TTPa a cada dia durante o uso de HNF. Adaptado do estudo de Raschke et al.⁽⁴⁾

por exclusão de outras causas de plaquetopenia e através de testes imunológicos específicos.⁽²⁷⁾ O tratamento consiste em suspender a heparina e iniciar a medicação anticoagulante alternativa. Entre as recomendadas, estão os inibidores diretos da trombina, lepirudina e argatrobana.⁽²⁹⁾ O uso de AVK geralmente é contraindicado na fase aguda de doença.

Os anticoagulantes orais atuam inibindo os fatores da coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), mas eles também reduzem a síntese de fatores anticoagulantes naturais, proteínas C e S, o que pode promover eventos trombóticos paradoxais no início do tratamento, enquanto a ação anticoagulante não for plena. Antigamente, o anticoagulante oral só era iniciado após cerca de 5 dias de uso contínuo de HNF; entretanto, estudos prospectivos randomizados mostraram que não havia diferença quanto à recorrência de eventos trombóticos entre o início precoce (menos de 3 dias após o início da anticoagulação com heparina) e o início tardio (após 5 dias). Por outro lado, o início precoce, concomitante ao início da heparina, diminui o tempo de internação hospitalar, sendo, portanto, recomendado. A dose inicial deve ser de varfarina 5-10 mg/dia nos primeiros 3 dias, seguindo-se o ajuste de acordo com a RNI.⁽³⁰⁻³³⁾ Em nosso meio, além da varfarina, há a femprocumona. Entretanto, esse anticoagulante oral, que tem meia-vida mais longa, é menos estudado e não há nomogramas específicos de uso, sendo, portanto, dada a preferência à varfarina.

O anticoagulante oral só deve ser começado após a confirmação diagnóstica de TEP. Deve ser iniciado em conjunto com HNF ou HBPM, que poderá ser suspensa tão logo o controle da anti-

coagulação oral tenha atingido o alvo (RNI entre 2 e 3, por pelo menos 24 h) e tempo de sobreposição entre heparinas e AVK de no mínimo 5 dias.(A)

Referências

1. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1(7138):1309-12.
2. Institute for Clinical System Improvement. Anticoagulant Therapy Supplement. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2001.
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, 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(11):793-800.
4. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
5. de Valk HW, Banga JD, Wester JW, Brouwer CB, van Hessen MW, Meuwissen OJ, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(1):1-9.
6. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-9.
7. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001100.
8. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):229-36.

9. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med.* 2000;160(2):181-8.
10. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001;86(4):980-4.
11. van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003074.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2006;296(8):935-42.
13. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(3):191-202.
14. 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(6):470-83.
15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
16. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy.* 2000;20(7):771-5.
17. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Sié P, Fouladi A, Maupas E, et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf.* 2003;26(3):197-207.
18. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J.* 2003;146(1):33-41.
19. Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, Anderson DR. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis.* 2001;31(1):42-8.
20. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315(18):1109-14.
21. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA.* 1976;236(12):1365-7.
22. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):385-91.
23. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
24. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
25. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004;350(4):423.
26. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med.* 1994;154(1):49-56.
27. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation.* 2004;110(18):e454-8.
28. Morris TA, Castrejón S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest.* 2007;132(4):1131-9.
29. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation.* 1999;99(1):73-80.
30. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet.* 1986;2(8519):1293-6.
31. Rosiello RA, Chan CK, Tencza F, Matthay RA. Timing of oral anticoagulation therapy in the treatment of angiographically proven acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 198;147(8):1469-73.
32. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1260-4.
33. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2009.

11. Tratamento anticoagulante de longa duração

O tratamento anticoagulante de longa duração tem como principal objetivo impedir a recorrência de TEV e a ocorrência de TEP fatal. Na decisão de manter o anticoagulante, é importante também estimar o risco de sangramento, pesando-se a relação risco-benefício dessa terapia. O tempo de anticoagulação deve ser sempre individualizado diante do contexto do paciente. Entretanto, recomendações gerais baseadas nos ensaios clínicos e meta-análises podem ser feitas.⁽¹⁾ Ressalta-se que os pacientes incluídos nos estudos são aqueles com TEV em geral, sendo a maioria com TVP e, excepcionalmente, TEP isolada.⁽²⁾ Do ponto de vista prático, não há diferenças no manejo, a longo prazo, de pacientes com TEP ou com TVP proximal, apesar de o risco de recorrência de TEV ser 3 vezes maior nos pacientes com TEP.⁽³⁾

A anticoagulação é realizada na maioria dos pacientes com o uso de AVK, sendo necessária à dosagem repetida de RNI a fim de manter o alvo de 2,5 (entre 2,0 e 3,0). Estudos antigos que tentaram utilizar HNF em minidoses mostraram que essa estratégia não foi eficaz em prevenir a recorrência da TEV quando comparada ao uso de AVK em dose plena.⁽⁴⁾ Mais recentemente, foi testado um alvo terapêutico mais baixo para os AVK (entre 1,5 e 2,0) que, comparado ao placebo, é eficaz em prevenir a recorrência da TEV, mas pior que a anticoagulação em níveis convencionais (alvo de 2,5).^(5,6) Pacientes em trombotoprofilaxia secundária com AVK devem manter o RNI entre 2,0 e 3,0. (A) Em situações especiais, onde há o desejo de monitorização menos frequente, pode-se optar por um alvo menos intenso de anticoagulação ao invés de suspender a anticoagulação. (B) As HBPM são alternativas tão eficazes quanto os AVK na anticoagulação de longa duração e prescindem, na maioria dos casos, de monitorização laboratorial. São possivelmente mais seguras que os AVK e podem ser úteis, sobretudo, em pacientes que residem em áreas inacessíveis, que desejam menos consultas médicas para o controle de anticoagulação ou que tenham contra-indicações aos AVK.^(7,8) As HBPM podem substituir os AVK na trombotoprofilaxia secundária da TEV. (A) As questões de farmacoeconomia devem ser levadas em consideração e calculadas conforme os custos de aquisição das medicações no mercado.

A estimativa do risco de sangramento é fundamental na decisão do tempo do tratamento.

(D)⁽⁹⁾ Há fatores associados à maior frequência desse efeito adverso: idade avançada (sobretudo > 75 anos), sangramento digestivo prévio (principalmente se causa não revertida), AVC prévio não cardioembólico, nefropatia, hepatopatia, uso concomitante de antiplaquetários, outras doenças graves, monitorização subótima e má adesão ao uso de anticoagulantes. Existem escores de predição de risco de sangramento que podem ser utilizados no contexto de TEV.⁽¹⁰⁾

Além da eficácia dos anticoagulantes e do inerente risco de sangramento, a definição da duração do seu uso depende da persistência dos fatores de risco. Um estudo em pacientes com TEP demonstrou uma taxa de recorrência de TEV de 2,5% ao ano em pacientes com fatores de risco transitórios (por ex., cirurgia, doença clínica aguda, gestação, estrogente-terapia e trauma) e de 4,5% ao ano em pacientes com fatores de risco permanentes ou não identificados.⁽²⁾ Ensaios clínicos em cenários com fatores de risco transitórios compararam a anticoagulação de curta duração (4-6 semanas) com a de duração intermediária (3-6 meses), demonstrando que o grupo de menor tempo de tratamento tem uma taxa elevada de recorrência.⁽¹¹⁾ Portanto, em pacientes com fatores de risco transitórios, recomenda-se o tratamento anticoagulante por 3 meses. (A)^(12,13)

Estudos comparando tempos de anticoagulação intermediários (3, 6 ou 12 meses) não demonstraram diferenças significativas do ponto de vista prático. O risco de recorrência e sangramento não foi estatisticamente significativo em dois estudos que compararam 3 e 6 meses de uso de anticoagulantes em pacientes com o primeiro episódio de TEV.^(13,14) Em pacientes sem fatores de risco conhecidos (TEP não provocada ou idiopática), recomenda-se que o tratamento dure pelo menos 3 meses. (A) Após esse período, esses pacientes devem ser avaliados quanto aos riscos e benefícios de se manter a anticoagulação por tempo prolongado. (C) O benefício da anticoagulação permanece enquanto essa está em uso, não ocorrendo um efeito rebote de aumento da recorrência da TEV após a sua suspensão. Apesar do risco de novos episódios de TEV diminuírem ao longo do tempo, o risco de sangramento pela anticoagulação permanece independente do tempo de uso.^(15,16) Pacientes com primeiro episódio de TEP idiopática, baixo risco de complicações e boa adesão ao tratamento devem ser mantidos sob anticoagulação indefinidamente. (A)⁽¹⁷⁾ Cabe ressaltar que, em situações nas quais a TEV foi descoberta aciden-

talmente, a conduta terapêutica é a mesma. Em pacientes que apresentam recorrência de TEV idiopática (segundo episódio ou mais), recomenda-se o uso de anticoagulação indefinidamente.(A)

Pacientes com câncer têm um risco aumentado de recorrência de TEV, chegando a 20% no primeiro ano após o evento inicial.⁽¹⁸⁾ Neoplasia maligna é o maior preditor de recorrência entre os fatores associados às características do paciente, sendo que a anticoagulação por tempo indefinido deve ser fortemente considerada. Nesses pacientes, o uso de HBPM mostrou-se mais eficaz que o de AVK na prevenção de novos episódios, mas sem modificação da sobrevida.^(19,20) Após 6 meses, não há estudos randomizados consistentes que favoreçam um dos anticoagulantes. Assim, recomenda-se o tratamento por 3-6 meses com HBPM em pacientes com câncer. (B) Após esse período, a anticoagulação deve ser mantida, com AVK ou HBPM, de forma indefinida ou até o câncer ser resolvido.(A)

Embora seja importante estratificar os pacientes com TEV não provocada (isto é, sem fatores de risco transitórios e sem câncer), esse é um tema complexo. Alguns contextos clínicos devem ser levados em consideração na decisão de se manter ou suspender a anticoagulação de longa duração, pois os seguintes contextos aumentam o risco de recorrência: TEV prévio (isto é, recorrente), sexo masculino, síndrome antifosfolípideo, trombofilias hereditárias, trombose residual em veias próximas e presença de DVD verificada por ecocardiograma na alta hospitalar.(D)⁽⁹⁾

Pacientes portadores de trombofilias hereditárias de alto risco de recorrência, como homozigose para o fator V Leiden, homozigose para mutação do gene da protrombina

ou dupla heterozigose para essas mutações, bem como a deficiência de proteína C, de proteína S ou de antitrombina, são candidatos à anticoagulação por tempo indefinido.(C)^(21,22) Nos casos de heterozigose isolada para o fator V Leiden, de mutação do gene da protrombina ou hiper-homocisteinemia, os estudos não têm demonstrado benefícios da anticoagulação permanente, visto que o risco de recorrência não é tão elevado.⁽²³⁾

Recentemente, foi lançado no mercado brasileiro o etexilato de dabigatrana, um inibidor reversível do sítio ativo da trombina. É um agente para uso oral que prescinde de monitorização laboratorial. A dose utilizada é de 150-220 mg/dia em uma tomada. Esse fármaco foi testado em ensaios clínicos de fase III na prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas, sendo comparado a enoxaparina. Na maioria dos estudos, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos de incidência de TEV, sangramento e mortalidade.⁽²⁴⁻²⁶⁾ É uma alternativa às HBPM na prevenção de TEV em pacientes ortopédicos.(B) Apesar de ter comprovada eficácia na anticoagulação plena no contexto da fibrilação atrial, ainda não foram liberados os resultados do uso da dabigatrana no tratamento de TEV. Seu uso nessa indicação ainda é incipiente, podendo ser discutido os riscos e benefícios com o paciente no contexto da trombocitopenia por heparina, já que no mercado brasileiro não há outras alternativas até o momento.(D)

Um recente estudo demonstrou que valores de dímeros D acima do plano de corte após a suspensão da anticoagulação têm sido associados a uma maior taxa de recorrência.⁽²⁷⁾ Sugere-se a sua determinação cerca de 4 semanas após a descontinuação da anticoagulação, tendo em

Quadro 12 - Recomendações para a duração da trombopprofilaxia secundária.^a

Contexto	Tempo de anticoagulação recomendado
Primeiro episódio de TEV associado a fatores de risco transitórios	3 meses
Primeiro episódio de TEV não provocada	Pelo menos 3 meses
	Se há baixo risco de sangramento, considerar anticoagulação de longa duração
Segundo episódio de TEV não provocada	A longo prazo
TEV associada a câncer	A longo prazo ou enquanto câncer ativo
TEV associada a trombofilias de alto risco ^b	A longo prazo
TEV associada à heterozigose para fator V Leiden, heterozigose para mutação do gene da protrombina ou hiper-homocisteinemia	Conforme contextos anteriores (essas trombofilias isoladamente não modificam a conduta)

^aConsiderar o equilíbrio entre o risco de recorrência de TEV e a chance de sangramento. ^bTrombofilias de alto risco: homozigose para fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C, de proteína S ou de antitrombina e síndrome antifosfolípideo.

vista a reavaliação e a discussão sobre a reintrodução do tratamento.(B)

As recomendações para a duração do tempo de terapia anticoagulante estão sumarizadas no Quadro 12.

Referências

- Kearon C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003;24(1):63-72.
- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):19-25.
- Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002;88(3):407-14.
- Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301(16):855-8.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349(7):631-9.
- van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002001.
- Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1906-13.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):26-31.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1661-5.
- Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992;340(8824):873-6.
- Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007;334(7595):674.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001;103(20):2453-60.
- Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001367.
- Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA.* 2005;294(6):706-15.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3078-83.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
- Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006650.
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):729-36.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344(16):1222-31.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2009.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
- Capriani JA, Hwang E, Hantel S. The oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate is effective and safe for prevention of major venous thromboembolism following major orthopedic surgery [abstract]. *J Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl 2):O-W-050.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;355(26):2797.

12. Uso de trombolíticos e alternativas terapêuticas no paciente grave

Grandes registros mostram que a mortalidade intra-hospitalar por TEP atinge 30% em pacientes que apresentam eventos agudos associados à instabilidade hemodinâmica ou choque.⁽¹⁾ Estudos usando ecocardiografia têm demonstrado que a presença de DVD é um fator prognóstico importante em pacientes com TEP, mesmo quando normotensos à apresentação, estando presente em 31-56% dos casos.^(2,3) Um grande registro prospectivo de TEP (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) mostrou que pacientes normotensos tinham chance duas vezes maior de morrer quando apresentavam DVD.⁽⁴⁾ A dilatação do VD detectada por TC (definida como uma razão do diâmetro do VD sobre o diâmetro do VE > 0,9) é vista em 64% dos pacientes com TEP e também está associada a uma maior chance de morte por TEP em 30 dias (OR = 5,17; p = 0,005), após ajustes para efeito de outros fatores.⁽⁵⁾

Esses dados têm suscitado vários estudos com o uso de agentes trombolíticos, desde os anos 70, visando mostrar que uma resolução mais rápida dos êmbolos pulmonares leva à melhora da perfusão pulmonar, detectada por angiografia ou cintilografia pulmonar, e dos parâmetros hemodinâmicos, como DVD.⁽⁶⁾ Isso ocorre porque, enquanto a anticoagulação sistêmica com heparina previne apenas a recorrência da TEP, com a remoção parcial do êmbolo, a trombólise leva à redução da sobrecarga e à reversão da dilatação do VD e, em teoria, poderia resultar em uma redução da mortalidade. Entretanto, após um estudo inicial em 1970, apenas 10 outros estudos clínicos controlados foram realizados, com randomização de um total de 717 pacientes, comparando o uso de heparina com o de trombolíticos.⁽⁷⁻¹⁶⁾ Esses estudos mostram a evidência conflitante quanto à superioridade de trombolíticos na redução da mortalidade por TEP em pacientes em geral.

Em três meta-análises publicadas nos últimos 5 anos, compilaram-se os dados desses estudos e chegaram a conclusões semelhantes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Quando comparados com a heparina, os trombolíticos estão associados a uma redução não significativa na recorrência de TEP ou em morte (6,7% vs. 9,6%; OR = 0,67; IC95%: 0,40-1,12),

a um aumento não significativo de sangramento importante (9,1% vs. 6,1%; OR = 1,42; IC95%: 0,81-2,46) e a um aumento significativo em sangramentos menores (22,7% vs. 10,0%; OR = 2,63; IC95%: 1,53-4,54). Dessa forma, para melhor entendermos a evidência e as indicações para o uso de trombolíticos, é recomendável estratificar os pacientes com TEP de acordo com a presença de instabilidade hemodinâmica (geralmente associada à hipotensão arterial à apresentação) e com a presença de DVD.

Para o primeiro grupo, composto de pacientes com instabilidade hemodinâmica e/ou choque, apesar da evidência ser tênue, o uso de trombolíticos, na ausência de contraindicações, é recomendado pela maioria dos consensos internacionais, particularmente devido à alta mortalidade associada a essa situação.⁽²⁰⁻²²⁾ Nesses pacientes, o risco de sangramento grave (levando à hemorragia cerebral ou morte), que normalmente chega a 2-3%, é claramente superado pelo risco de morte por TEP.⁽²³⁾ O segundo grupo envolve a situação oposta, na qual pacientes com TEP apresentam-se com pressão arterial, FC e função de VD normais. Nesses casos, os pacientes têm bom prognóstico com o uso de anticoagulação sistêmica apenas e, portanto, não está indicada a trombólise, mesmo que tenham TEP anatomicamente grande. Por fim, há o grupo de pacientes para os quais há bastante controvérsia quanto à indicação de trombolíticos. São aqueles que se apresentam hemodinamicamente estáveis, mas com sinais de DVD. Alguns ensaios clínicos controlados sugerem que esses pacientes podem se beneficiar da resolução mais rápida do êmbolo, com melhora da função do VD. Entretanto, apesar de que a dilatação e a hipocinese de VD estão associadas a um pior prognóstico, a avaliação desses parâmetros é, na maioria das vezes, qualitativa, podendo não ser reprodutível fora do ambiente de ensaios clínicos. Além disto, a presença de DVD pode representar apenas um subgrupo de pacientes previamente mais doentes por outras causas (por ex., insuficiência cardíaca congestiva ou *cor pulmonale* crônico) e não por uma consequência de TEP.

Finalmente, a determinação de estabilidade hemodinâmica não se baseia em um único parâmetro, como a pressão arterial, mas depende de vários fatores, o que pode levar à inclusão de pacientes com prognósticos muito diversos

nesse grupo. A heterogeneidade e a relativamente baixa mortalidade desse grupo dificulta a demonstração de benefícios clínicos, pois a amostragem de estudos clínicos randomizados tem que ser muito maior. Em 2002, foi realizado o maior estudo controlado até então, incluindo 256 pacientes com TEP e DVD.⁽¹⁶⁾ O desfecho principal de morte ou escalonamento na terapia ocorreu em 24,6% dos pacientes randomizados para o uso de heparina e em 11% daqueles tratados com rtPA ($p = 0,006$). Entretanto, esse desfecho combinado não foi suficientemente objetivo, e não houve diferenças significativas nas incidências de morte ou de recorrência de TEP (2,2% vs. 3,4% para heparina vs. rtPA, e 2,9% vs. 3,4% para heparina vs. rtPA, respectivamente), que são as razões mais importantes para o uso de trombolíticos.

De um modo geral, as doses de trombolíticos recomendadas para TEP são as seguintes: estreptoquinase, 250.000 UI em dose inicial, seguida de 100.000 UI/h por 24 h; uroquinase, 4.400 UI/kg de peso em dose inicial, seguida de 2.200 UI/kg por 12 h; ou rtPA i.v., 100 mg/2 h (Quadro 13).⁽²⁰⁾ A infusão deve ser feita sistemicamente, uma vez que o efeito da lise de coágulos de fibrina é global, e a infusão por cateter pode aumentar o risco de sangramento no local da punção. A duração da infusão pode ser curta, pois tanto a estreptoquinase (1.500.000 UI) quanto rtPA (100 mg) levam à dissolução do êmbolo e à redução da resistência arterial pulmonar quando infundidas em 2 h, sem o aumento do risco de sangramento importante.⁽²⁴⁾ Heparina pode ser administrada concomitantemente com rtPA, mas não com estreptoquinase ou uroquinase. O tempo máximo para o tratamento trombolítico de TEP, diferentemente daquele estabelecido para IAM e para AVC, não é tão limitado, uma vez que o seu uso muitas vezes ocorre como o último recurso no caso de instabilidade hemodinâmica e de eminência de morte, até 2 semanas após o início dos sintomas. Entretanto, sabe-se que quanto mais precoce é a administração do trombolítico, maior a probabilidade de haver reperfusão. No caso de forte suspeita clínica de TEP maciça e de morte eminente, uma dose de 50 mg de rtPA em infusão rápida está indicada durante a ressuscitação cardiopulmonar.⁽²⁵⁾

Na decisão do uso de trombolíticos, devem ser respeitadas as contraindicações e balanceada

Quadro 13 – Regimes trombolíticos utilizados em TEP aguda.

Agente trombolítico	Dosagem
Estreptoquinase	<ul style="list-style-type: none"> • 1.500.000 UI i.v em 2 h^a • 250.000 UI em 30 min, seguido por 100.000 UI/h por 12-24 h
Alteplase (rtPA) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg i.v. em 2 h^a • 0,6 mg/kg (máximo, 50 mg) i.v. em 15 min

^aRegime preferencial. ^bPara o uso durante parada cardiopulmonar (ritmo de atividade elétrica sem pulso com forte suspeita de TEP): alteplase, 100 mg i.v. em 15 min.

a relação risco-benefício diante da situação do paciente (Quadro 14).^(26,27)

Em relação ao uso de trombolíticos na TEP, recomenda-se:

- 1) Trombolíticos (estreptoquinase ou rtPA) estão indicados para o tratamento de pacientes com TEP maciça e/ou instabilidade hemodinâmica e sem contraindicações importantes para anticoagulantes.(B)
- 2) Trombolíticos não estão indicados em pacientes com TEP de qualquer tamanho, quando hemodinamicamente estáveis e sem evidência de DVD.(A)
- 3) Uma dose de 50 mg de rtPA em bolus pode ser usada emergencialmente em pacientes com forte suspeita clínica de TEP maciça e risco de morte iminente.(D)
- 4) Na ausência de contraindicações, pacientes com TEP, hemodinamicamente estáveis e com evidência de DVD podem ter um melhor curso clínico intra-hospitalar com o uso de trombolíticos.(B) Entretanto, trombolíticos não devem ser utilizados em todos os pacientes com essas características, pois benefícios em termos de menor recorrência e de menor mortalidade em relação à anticoagulação ainda não foram comprovados.(B)

Pacientes com TEP grave, quando se cogita o uso de trombolíticos, necessitam obviamente de suporte respiratório e hemodinâmico. (C) A reversão da hipoxemia pode exercer um efeito vasodilatador benéfico sobre a circulação pulmonar. A oxigenoterapia, portanto, tem um papel significativo. Caso seja necessário o uso de ventilação mecânica, deve-se considerar a possibilidade de efeitos hemodinâmicos deletérios pela pressão positiva.

Quadro 14 - Contraindicações para o uso de trombolíticos.

Contraindicações absolutas

- AVC hemorrágico ou de etiologia desconhecida independente do tempo
- AVC isquêmico nos últimos 6 meses
- Neoplasia ou lesão no SNC
- Cirurgia ou trauma maior nas últimas 3 semanas
- Sangramento gastrointestinal no último mês
- Sangramento ativo conhecido

Contraindicações relativas

- AVC isquêmico transitório nos últimos 6 meses
- Uso de anticoagulante oral
- Gestação até 1 semana pós-parto
- Punções em locais não compressíveis
- Ressuscitação cardiorrespiratória traumática
- Hipertensão arterial sistêmica refratária (pressão sistólica > 180 mm Hg)
- Hepatopatia avançada
- Endocardite infecciosa
- Úlcera péptica ativa

Adaptado de estudos anteriores.^(26,27)

A insuficiência ventricular direita aguda (ou agudizada) é o mecanismo principal de óbito em pacientes com TEP. Realizar um desafio hídrico agressivo pode piorar a disfunção ventricular. Sendo assim, o uso judicioso de reposição volêmica para otimizar a pré-carga e o débito cardíaco pode ser tentado inicialmente (em geral, 250-500 mL de solução salina). Vários fármacos vasoativos (dobutamina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, levosimendana, óxido nítrico, sildenafil e prostaglandinas) já foram testados em modelos experimentais e em pequenas séries de casos. Enfim, o manejo da instabilidade cardiovascular é importante, mas não há uma estratégia comprovadamente eficaz, devendo-se individualizar conforme o contexto do paciente.⁽²⁸⁾

Aqueles pacientes que não melhoram após uma primeira infusão de trombolítico e permanecem instáveis podem responder a uma segunda infusão de resgate de um outro trombolítico (por ex., se recebeu estreptoquinase, na sequência, seria administrado alteplase e vice-versa).⁽²⁹⁾

Pacientes graves, com instabilidade hemodinâmica significativa, que têm contraindicações formais a trombolíticos ou não responderam a essa terapia, são candidatos a embolectomia.⁽²⁹⁾ Esse procedimento pode

ser feito através de radiologia intervencionista (por cateter e através de fragmentação e aspiração) ou por cirurgia aberta (com esternotomia e circulação extracorpórea). Entretanto, esses procedimentos são de exceção e necessitam de um centro médico de referência, que não é disponível em muitos locais do Brasil. A embolectomia por cateter visa reduzir agudamente a resistência vascular pulmonar, podendo haver rápida melhora hemodinâmica independentemente do resultado angiográfico.⁽³⁰⁾ Naqueles pacientes sem contraindicações, podem-se usar trombolíticos locais concomitantemente. No passado, a embolectomia cirúrgica era associada a elevadíssimas taxas de mortalidade (cerca de 80%), muito relacionadas à seleção dos pacientes (praticamente moribundos). Atualmente, com o manejo agressivo dos pacientes e a decisão precoce por tratamento cirúrgico com indicação precisa, os resultados têm sido melhores.^(31,32)

Portanto, pacientes com TEP grave, instabilidade hemodinâmica e contraindicação para ou refratários à terapia trombolítica (um grupo infrequente e altamente selecionado) são candidatos a embolectomia por cateter ou cirúrgica em centros com experiência nesses procedimentos.(C)

Referências

1. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96(3):882-8.
2. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134(3):479-87.
4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
5. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110(20):3276-80.
6. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47(2 Suppl):111-108.
7. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970;214(12):2163-72.

8. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J*. 1974;1(5904):343-7.
9. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203(6):465-70.
10. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988;54(3):162-73.
11. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PLOPED Investigators. *Chest*. 1990;97(3):528-33.
12. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98(6):1473-9.
13. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):520-6.
14. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11.
15. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):227-229.
16. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-50.
17. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1660-7.
18. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162(22):2537-41.
19. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744-9.
20. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-428S. Erratum in: *Chest*. 2005;127(1):416.
21. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301-36.
22. 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(6):470-83.
23. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997;111(5):1241-5.
24. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1057-63.
25. Ruiz-Bailén M, Aguayo-de-Hoyos E, Serrano-Córcoles MC, Díaz-Castellanos MA, Fierro-Rosón JL, Ramos-Cuadra JA, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. A case series. *Resuscitation*. 2001;51(1):97-101.
26. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
27. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
28. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997;111(1):218-24.
29. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-50.
30. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology*. 2005;236(3):852-8.
31. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(3):819-23; discussion 823.
32. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1018-23.

13. Uso de filtros de veia cava

Tradicionalmente, filtros de veia cava têm sido indicados para pacientes com TEP aguda, na presença de contraindicação ou de complicação relacionada ao uso de anticoagulantes.⁽¹⁻³⁾ São também utilizados nas recidivas de TEP, a despeito de anticoagulação adequada, bem como na presença de TEP maciça e nos casos cirúrgicos de embolectomia.⁽²⁾ Mais recentemente, sobretudo com o advento dos filtros removíveis, sua indicação foi estendida para pacientes acometidos por TVP proximal com alto risco temporário para TEP.⁽⁴⁾ Nos últimos anos, devido à maior prevalência de trombos originários das extremidades superiores, filtros também têm sido instalados na veia cava superior.⁽⁵⁾

Há apenas um estudo randomizado, controlado, que procura demonstrar a eficácia e a segurança dos FVCI na prevenção de TEP em pacientes com trombose venosa proximal.⁽⁶⁾ Foram implantados FVCI em 200 pacientes com TVP proximal, sob risco de TEP, enquanto outros 200 indivíduos não utilizaram os filtros. Todos os 400 pacientes foram tratados com heparina e cumarínicos da forma tradicional. Ficou demonstrado que, embora o grupo que utilizou os FVCI tenha tido menor incidência de TEP, houve um maior número de recidivas de TVP, todavia, sem aumento da mortalidade. Esse mesmo grupo de pesquisadores realizou uma segunda análise, com os mesmos pacientes, estudados 8 anos depois.⁽⁷⁾ Ao final do período, além da heparina ministrada na fase aguda, 50% dos pacientes ainda estavam em uso de cumarínicos. Na fase inicial, os FVCI reduziram o risco de TEP. A médio e a longo prazo, os FVCI foram suficientes para reduzir a ocorrência de TEP, a despeito do aumento na incidência de TVP. O maior número de casos de TVP não se traduziu em uma maior incidência de síndrome pós-trombótica. Não houve impacto na redução da mortalidade.

Complicações com uso de filtros de veia cava permanentes são comuns. Complicações precoces incluem a trombose do sítio de punção, assim como a recorrência de TVP e a síndrome pós-trombótica tardias. A oclusão da veia cava inferior ocorre em 22% dos pacientes após 5 anos e em 33% após 9 anos, independentemente do uso e do tempo de anticoagulação.⁽⁸⁾

O uso sistemático de filtros de veia cava em nível terapêutico não está indicado para pacientes não selecionados com TVP e candidatos ao uso de anticoagulantes.(A) Devem ser utilizados em

pacientes com contraindicação ao uso de anticoagulantes ou que apresentam recorrência apesar do tratamento farmacológico adequado. (C) Pacientes com filtros permanentes, após passada a contraindicação de anticoagulantes, deverão receber essa terapia adicionalmente.

Filtros removíveis devem ser empregados para pacientes com contraindicação temporária ao uso de anticoagulantes, devendo permanecer por aproximadamente 2 semanas.(D)

O uso de filtros de veia cava deve ser considerado no pré-operatório de pacientes candidatos à cirurgia e acometidos por evento trombótico nos últimos 30 dias, para os quais a anticoagulação precisa ser interrompida.^(9,10) Filtros removíveis devem ser considerados na presença de uma contraindicação temporária à anticoagulação.(D)

Referências

1. Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(4):425-40.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
3. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest.* 2002;122(3):963-7.
4. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1997;157(3):305-8.
5. Spence LD, Gironta MG, Malde HM, Mickolick CT, Geisinger MA, Dolmatch BL. Acute upper extremity deep venous thrombosis: safety and effectiveness of superior vena caval filters. *Radiology.* 1999;210(1):53-8.
6. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group.* *N Engl J Med.* 1998;338(7):409-15.
7. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112(3):416-22.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
9. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 1998;114(5 Suppl):511S-523S.
10. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;336(21):1506-11.

14. Fatores prognósticos

O desenvolvimento de DVD em decorrência de um episódio de TEP é, há décadas, reconhecido como um fator de mau prognóstico. A presença de instabilidade hemodinâmica e choque, como consequência da falência ventricular direita, eleva as taxas de mortalidade dos pacientes, na fase aguda, a valores acima de 60%.⁽¹⁾

Existe certo consenso, apesar da ausência de estudos prospectivos definitivos, sobre a necessidade de se intervir de forma mais agressiva nesses quadros, com o uso de trombolíticos. Entretanto, o reconhecimento e a necessidade de intervenção na DVD sem instabilidade hemodinâmica ainda são motivo de discussão.

Em função da área do leito vascular ocluída, seja em decorrência dos êmbolos, seja em decorrência do fenômeno de vasoconstrição associado à ativação plaquetária (entre outras vias), há um aumento proporcional da resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, da pós-carga do VD. Essa sobrecarga, frente a um ventrículo não adaptado, leva ao aumento da tensão na parede do VD, assim como no volume e na pressão de enchimento diastólico, ocasionando um desvio do septo interventricular e o potencial aparecimento de fenômenos isquêmicos. Esse desvio, juntamente com a diminuição da função sistólica do VD, leva à diminuição da complacência e das pressões de enchimento do VE, respectivamente, com uma conseqüente diminuição do débito cardíaco, aumentando o risco de isquemia cardíaca e também do desenvolvimento de hipotensão ou choque. A maior ou menor magnitude dessa cascata de eventos está diretamente relacionada à maior ou menor mortalidade associada à TEP aguda.⁽²⁾

Entretanto, é difícil estabelecer a partir de que ponto, ou de que magnitude, a mortalidade relacionada à DVD torna-se significativa. Em outras palavras, a definição de critérios diagnósticos de DVD é extremamente importante, pois devem refletir a exata magnitude dos eventos fisiopatológicos relacionados e a mortalidade relacionadas a eles.

Essa foi sem dúvida uma das grandes dificuldades relacionadas aos estudos que avaliaram o impacto de terapias trombolíticas em pacientes com TEP aguda. O critério inicial, relacionado apenas à presença de instabilidade hemodinâmica, é insuficiente, uma vez que cerca de 80% dos pacientes com TEP aguda apresentam pressões arteriais sistêmicas normais, e ao menos um terço desses pacientes apresenta DVD.⁽²⁻⁵⁾ Mais

ainda, enquanto a mortalidade de pacientes sem DVD, nos diferentes estudos realizados com pacientes estáveis do ponto de vista hemodinâmico, é de até 1%, a presença de DVD eleva essa taxa a até 14%, o que é bastante significativo, considerando a ausência de sinais clínicos que diferenciem essas duas situações.⁽¹⁾

Alguns sinais clínicos parecem estar associados a um pior prognóstico, tais como síncope, sexo feminino, idade avançada e presença de hipoxemia. Existem escores prognósticos que auxiliam na predição do desfecho do paciente, mas que não foram utilizados a fim de orientar a terapêutica do paciente.

Várias abordagens podem ser utilizadas para o reconhecimento de DVD associada, embora a tendência atual seja a de se utilizar a combinação de dois ou mais marcadores.^(D)

Eletrocardiograma

Em uma análise recente, a presença de ao menos uma alteração eletrocardiográfica compatível com sobrecarga ou isquemia relacionada ao evento embólico, como a presença de complexos de baixa voltagem, bloqueio completo de ramo direito, arritmia atrial, alterações do segmento ST nas derivações ventriculares esquerdas ou ainda alterações compatíveis com pseudoinfarto nas derivações DIII e aVF, foi associada a um maior risco de mortalidade intra-hospitalar.⁽⁶⁾ Embora pouco específicas, essas alterações devem servir de aviso para a necessidade de se investigar mais ativamente a função ventricular direita.^(C)

Ecocardiograma

O ecocardiograma é, sem dúvida, a ferramenta mais utilizada na avaliação da função ventricular direita. Porém, tão grande quanto a sua utilização, é a falta de padronização nos critérios diagnósticos. Os diferentes estudos que utilizaram o ecocardiograma usaram desde critérios qualitativos, como a presença de hipocinesia do VD, como quantitativos, como o aumento da relação entre o volume diastólico final do VD sobre o do VE (> 1) ou o aumento isolado do volume diastólico final do VD (> 30 mm), ou ainda sinais de hipertensão pulmonar com o aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar a valores acima de 30 mmHg ou da pressão média da artéria pulmonar a valores acima de 20 mmHg.^(3,4,7,8) O achado de qualquer um desses sinais foi relacionado a uma mortalidade associada ao evento agudo da embolia, até duas

vezes maior. Mais recentemente, confirmou-se o papel da avaliação ecocardiográfica através da análise dos pacientes incluídos no *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*.(C)⁽⁷⁾

Na subpopulação estudada, a presença de hipocinesia do VD demonstrou ser um fator independente de mortalidade (OR = 1,94; IC95%: 1,23-3,06).⁽⁹⁾ De qualquer forma, existe ainda a necessidade de padronização quanto aos critérios utilizados e seus respectivos valores de corte para a caracterização de DVD através da avaliação ecocardiográfica.

Angio-TC de tórax

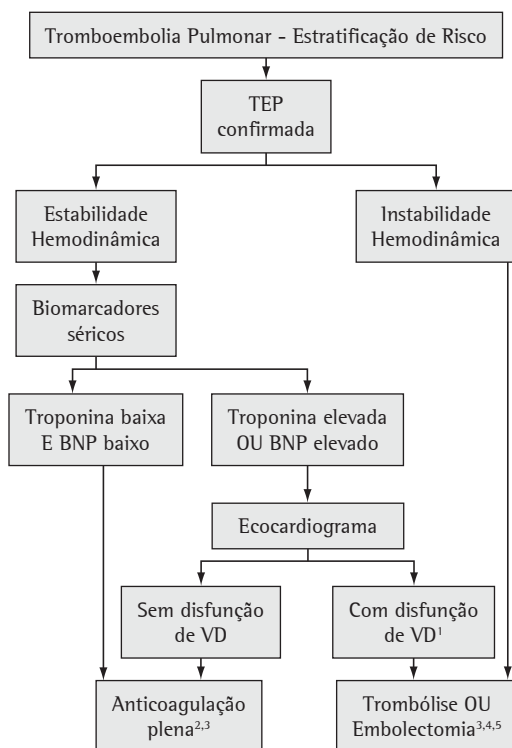
À medida que a angio-TC foi se tornando o exame de escolha na avaliação diagnóstica da embolia pulmonar, cresceu o interesse em se utilizar o mesmo exame para a avaliação do VD, principalmente no que se refere ao aumento da cavidade ventricular.⁽¹⁰⁾ Um estudo retrospectivo demonstrou que o aumento do VD, avaliado pela angio-TC de tórax, através da relação entre as dimensões do VD e VE (anormal quando > 0,9), é um fator independente de mortalidade (OR = 5,17; IC95%: 1,63-16,35), confirmando assim o potencial uso dessa ferramenta na estratificação de risco dos pacientes com embolia pulmonar aguda.(C)⁽¹¹⁾

Marcadores bioquímicos

De forma análoga ao que aconteceu com a avaliação da disfunção ventricular esquerda, o aparecimento de marcadores bioquímicos, como os peptídeos natriuréticos e a troponina, demonstrou ser de extrema utilidade na avaliação da DVD, tanto aguda quanto crônica.

A elevação dos níveis de troponina, como marcador de lesão de cardiomiócitos, não só se correlaciona com a extensão de DVD (medida através do ecocardiograma), como também é um marcador independente de mortalidade.(B)⁽¹²⁾ Já a elevação dos níveis de peptídeos natriuréticos (tanto o BNP quanto o NT-proBNP), liberados pelos cardiomiócitos em decorrência do aumento da tensão na parede ventricular, apresenta VPNs ainda maiores que os da troponina. Apesar de esse achado ser bastante significativo, a elevação dos níveis de troponina ou dos peptídeos natriuréticos não possui VPP suficiente para identificar os pacientes hemodinamicamente estáveis que possam se beneficiar do tratamento trombolítico, por exemplo.(B)⁽¹³⁾ A combinação desses dois marcadores parece

melhorar seu potencial de estratificação de risco, embora a análise de custo-efetividade ainda seja necessária. Um estudo publicado em 2005, com pacientes com embolia pulmonar e sem instabilidade hemodinâmica, mostrou que níveis baixos de NT-proBNP caracterizavam um grupo de baixo risco (relacionado à embolia); já pacientes com NT-proBNP aumentado, mas com troponina normal, caracterizavam um grupo de risco intermediário, enquanto pacientes com o aumento de ambos os marcadores apresentavam alto risco, com mortalidade associada à embolia



¹Disfunção de ventrículo direito definida como dilatação de VD, hipocinesia de VD, presença de hipertensão pulmonar (PSAP > 30 mmHg). Na decisão terapêutica, considerar a limitação deste método pelo grau de subjetividade de alguns destes critérios.
²Em pacientes estáveis, dar preferência as HBPM para a anticoagulação plena.
³A decisão terapêutica final depende de contraindicação às terapias e da disponibilidade local.
⁴Alguns fatores clínicos, tais como presença de síncope, hipoxemia e idade avançada podem contribuir para a decisão de tratamento mais agressivo
⁵Iniciar HNF i.v. em infusão contínua (sem bolus), conforme TTPa seriado após uso do trombolítico

Figura 3 - Algoritmo de estratificação de risco de pacientes com TEP aguda. BNP: *brain natriuretic peptide*; e PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

de até 33%.^(B)⁽¹⁴⁾ Em duas meta-análises, foi confirmada a importância da troponina e de BNP na estratificação de risco de TEP.^(15,16) Em um recente estudo prospectivo, no qual foram dosados oito biomarcadores, demonstrou-se que somente a troponina e BNP tinham a capacidade para prever a mortalidade na TEP.⁽¹⁷⁾ Mais uma vez, porém, é necessário ressaltar as limitações relacionadas à especificidade desses marcadores em relação à embolia pulmonar.

Caracterização combinada

Deve-se considerar que a ausência de critérios homogêneos, a depender do método diagnóstico utilizado, ou de estudos prospectivos que os validem, não permite ainda a recomendação de um algoritmo para a avaliação da função ventricular direita frente ao quadro de embolia pulmonar aguda, mais especificamente em pacientes hemodinamicamente estáveis. Entretanto, o resultado de estudos recentes, combinando a análise de marcadores bioquímicos e exames de imagem, como o ecocardiograma, levou à proposição de um algoritmo a ser utilizado nos próximos estudos prospectivos, a fim de ser validado quanto a sua capacidade diagnóstica e de estratificação de risco (Figura 3).^(C)^(13,18,19) Esse algoritmo leva em consideração a sensibilidade dos marcadores bioquímicos e a especificidade do ecocardiograma, tentando, dessa forma, alcançar o maior compromisso entre o VPP e o VPN para a identificação de pacientes com DVD e, até mesmo, para a proposição de terapia trombolítica. A utilização desse algoritmo, porém, ainda depende de sua validação, principalmente no que se refere à utilização de trombolíticos, podendo ser utilizado tão somente para a caracterização de DVD associada à embolia pulmonar aguda.

Referências

1. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1165-71.
2. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995;130(6):1276-82.
3. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
4. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134(3):479-87.
5. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1994;127(5):1371-5.
6. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25(5):843-8.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-9.
9. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1777-81.
10. 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(6):470-83.
11. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110(20):3276-80.
12. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):508-13.
13. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-4.
14. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166-72.
15. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
16. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care*. 2008;12(4):R109.
17. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2008;156(2):308-14.
18. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.

15. Tromboprofilaxia primária

A profilaxia primária de TEV tem sido recomendada fartamente na literatura médica e baseia-se na alta incidência de TVP e/ou TEP em pacientes hospitalizados.^(1,2) Apesar de um grande número de estudos comprovarem a eficácia da tromboprofilaxia, essa ainda é muito subutilizada, tanto em contextos cirúrgicos, quanto clínicos.⁽³⁾

Uma alternativa à profilaxia seria a realização de exames de membros inferiores em pacientes de alto risco de TEV; entretanto, a ultrassonografia Doppler venosa tem sensibilidade apenas moderada para diagnosticar TVP em pacientes assintomáticos.⁽⁴⁾ Essa estratégia não demonstrou ser custo-efetiva e, portanto, não é recomendada.^{(B)⁽⁵⁾}

O risco de TEV varia conforme o cenário do paciente, isto é, conforme a presença de fatores de risco inerentes ao paciente e ao procedimento, no caso dos pacientes cirúrgicos. É fundamental que todo paciente hospitalizado tenha seu risco estimado e receba a profilaxia para o nível correspondente.^{(A)⁽⁵⁾} Pacientes do grupo de maior risco apresentam uma incidência de TVP distal de 40-80%; de TVP proximal, de 10-20%; de TEP, de 4-10%; e de TEP fatal, de 0,2-5,0%. Dessa forma, necessitam receber medidas preventivas mais intensas que aqueles com risco moderado.⁽⁶⁾ Nos Quadros 15 e 16, estão apresentadas as incidências estimadas de TEV nos vários contextos clínicos e, no Quadro 17, a estratificação de risco de TEV com a tromboprofilaxia sugerida.

As medidas disponíveis para a profilaxia da TEV são divididas em métodos mecânicos e farmacológicos.⁽⁵⁾ Entretanto, a deambulação precoce e frequente, quando possível, deve ser sempre estimulada. Um dos métodos mecânicos são as MECG, que são recomendadas para pacientes com risco moderado de TEV, e com tendência elevada de sangramento.^{(A)⁽⁷⁾} A CPI é o método mecânico sugerido para pacientes com alto risco de TEV, mas também de sangramento.^{(A)⁽⁸⁾} Em cirurgias ortopédicas, também há alguns estudos com as bombas pneumáticas para pés.⁽⁹⁾ Os métodos mecânicos também podem ser usados em associação a medidas farmacológicas em pacientes com alto risco de TEV.^{(A)⁽¹⁰⁾} Os FVCI, sobretudo os temporários, podem excepcionalmente ser empregados na prevenção de TEV, em situações de extremo risco

de TEV e sangramento, mas são pouco disponíveis e de alto custo.^{(C)⁽¹¹⁾}

A tromboprofilaxia farmacológica incorpora as heparinas (HNF e HBPM), o fondaparinux (pentassacarídeo ainda não comercializado no Brasil), os AVK e, mais recentemente, a dabigatran (inibidor da trombina). A aspirina não deve ser utilizada como medida isolada para a prevenção de TEV.^{(A)⁽¹²⁾}

O uso de HNF como profilaxia de TEV é recomendado nos EUA desde o Consenso do *National Institute of Health* (1986).⁽¹³⁾ A HNF reduz em cerca de 70% a incidência de TEV, em comparação aos pacientes que não usam nenhum tipo de profilaxia.⁽¹⁴⁾ É utilizada nas doses de 5.000 UI, duas ou três vezes ao dia, sendo essa última mais eficaz.⁽¹⁵⁾

As HBPM são tão eficazes quanto à HNF. Meta-análises mostraram que as heparinas reduzem significativamente a incidência de TEV, mas não alteram a mortalidade, sendo que uma dessas meta-análises mostrou uma tendência de maior eficácia para as HBPM.^(16,17) Na escolha da tromboprofilaxia farmacológica (principalmente das HBPM e do fondaparinux), deve ser levada em conta a presença de insuficiência renal, sobretudo em idosos com diabetes melito e risco de sangramento.⁽⁵⁾

Os AVK, com dose ajustada para manter o RNI, são altamente eficazes na prevenção de TEV, inclusive em situações de alto risco, como cirurgias ortopédicas de quadril ou joelho, apesar de aumentarem o risco de hematoma na ferida operatória.⁽¹⁸⁾ O AVK deve ser iniciado na noite anterior à cirurgia, e o nível terapêutico é atingido após o terceiro dia pós-operatório.

Quadro 15 - Incidência estimada de TVP em vários grupos de pacientes que não recebiam tromboprofilaxia.

Contexto	Prevalência de TVP distal, %
Pacientes clínicos	10-20
Cirurgia geral	15-40
Cirurgia ginecológica	15-40
Cirurgia urológica maior	15-40
Neurocirurgia	15-40
AVC	20-50
Artroplastia de joelho ou quadril	40-60
Politraumatismo	40-80
Pacientes críticos	10-80
Lesão da medula espinhal	60-80

Adaptado do estudo de Geerts et al.⁽⁵⁾

Quadro 16 – Níveis de risco de TEV e respectivos regimes profiláticos.

Níveis de risco	Incidência de TVP distal sem profilaxia	Tromboprofilaxia sugerida
Risco baixo <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia menor que permite deambulação • Paciente clínico que deambula plenamente 	< 10%	Tromboprofilaxia farmacológica não recomendada Deambulação precoce e “agressiva”
Risco moderado <ul style="list-style-type: none"> • Maioria das cirurgias, cirurgia ginecológica aberta, urológica, • Paciente clínico acamado ou prostrado 	10-40%	HBPM, HNF duas ou três vezes ao dia ^a
TEV com risco moderado, mas com alto risco de sangramento		Tromboprofilaxia mecânica (MECG)
Risco elevado <ul style="list-style-type: none"> • Artroplastia do quadril ou de joelho, cirurgia de fratura de quadril • Politraumatismo, lesão da medula espinhal 	40-80%	HBPM, cumarínicos (RNI = 2-3) ^a
Risco elevado de trombose e também de sangramento		Tromboprofilaxia mecânica (CPI)

^as.c. Adaptado do estudo de Geerts et al.⁽⁶⁾

O fondaparinux sódico tem sido amplamente estudado em pacientes cirúrgicos e clínicos, mostrando equivalência ou superioridade em relação às heparinas. Não é ainda comercializado no Brasil (mas possui registro na ANVISA) e é recomendado como uma alternativa na prevenção de TEV na maioria das diretrizes internacionais, tendo forte evidência favorável.⁽⁵⁾ A dose profilática recomendada é de 2,5 mg/dia por administração s.c.

O uso da profilaxia farmacológica com HNF, HBPM ou AVK deve ser empregado em pacientes com risco moderado ou alto de TEV,(A) sendo o uso do fármaco específico escolhido de acordo com as características do paciente e do cenário nosológico.

Profilaxia de TEV em pacientes cirúrgicos

O uso da tromboprofilaxia em pacientes cirúrgicos é determinado por uma combinação de fatores inerentes ao paciente e ao tipo e duração da cirurgia. Sua eficácia é evidenciada por um grande número de estudos clínicos. Grandes séries de estudos e várias meta-análises, comparando HNF e HBPM na tromboprofilaxia de pacientes submetidos à cirurgia geral, demonstram que ambas são igualmente seguras e efetivas.⁽¹⁹⁾ As HBPM, entretanto, podem ser administradas em dose única diária e apresentam menor incidência de TIH.⁽²⁰⁾ No Quadro 17, estão apresentadas as doses recomendadas das hepa-

rinas para a prevenção de TEV em pacientes cirúrgicos.

Pacientes cirúrgicos com baixo risco de TEV não necessitam receber medidas profiláticas, exceto a deambulação precoce.(A) Já pacientes com risco moderado ou alto devem receber tromboprofilaxia farmacológica e/ou mecânica conforme o nível de risco.(A)

Cirurgias neurológicas maiores requerem profilaxia para TEV. Os métodos mecânicos CPI, com ou sem MCEG, são os mais recomendados devido ao temor de sangramentos intracranianos ou espinais.(A) Em pacientes com maior risco, recomenda-se a combinação de métodos mecânicos e farmacológicos.(B)⁽²¹⁾

Pacientes submetidos à cirurgia por neoplasia constituem uma população de alto risco de desenvolver TEV.⁽²²⁾ Um estudo comparou o uso de enoxaparina (40mg, uma vez ao dia) com HNF (5.000 UI a cada 8 h), usadas na profi-

Quadro 17 – Posologia das heparinas para o regime profilático em pacientes cirúrgicos.^a

Fármacos	Risco moderado	Risco alto
Dalteparina	2.500 UI/dia	5.000 UI/dia
Enoxaparina	20 mg/dia	40 mg/dia ou 30 mg 2 vezes ao dia
Nadroparina	2.850 UI/dia	5.700 UI/dia
Nadroparina	2.850 UI/dia	5.700 UI/dia

^aTodas s.c.

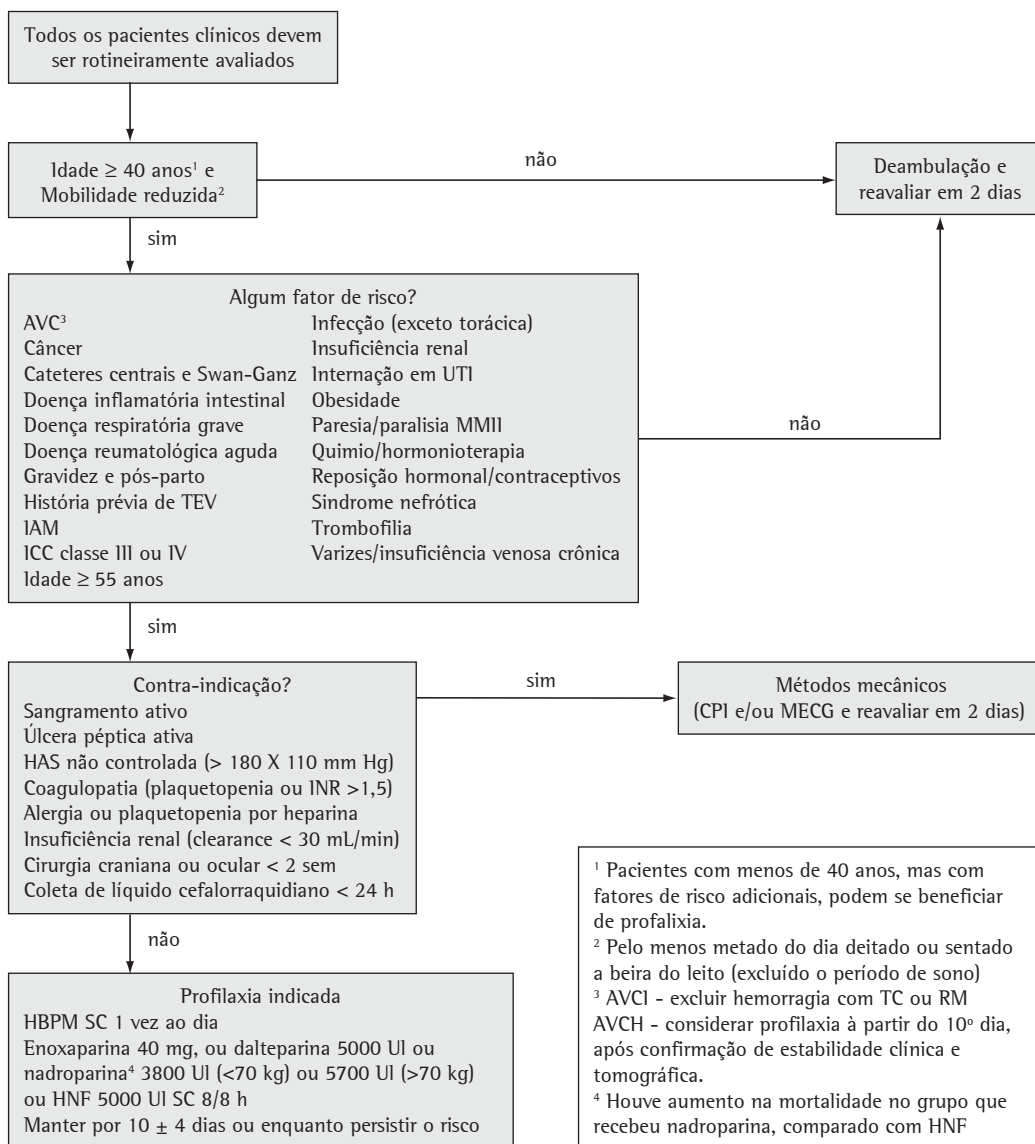


Figura 4 - Algoritmo para a avaliação do risco de TEV e profilaxia correspondente em pacientes clínicos. Retirado de estudos anteriores.⁽³⁶⁻³⁸⁾ ICC: insuficiência cardíaca congestiva; MMII: membros inferiores; HAS: hipertensão arterial sistêmica; sem: semana; AVCI: AVC isquêmico; e AVCH: AVC hemorrágico.

laxia de TEV em pacientes submetidos à cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, e mostrou resultados similares.⁽²³⁾ Um estudo complementar evidenciou que um regime de 4 semanas de profilaxia com enoxaparina, em comparação ao de 1 semana, reduz a ocorrência de TEV em cirurgias de neoplasia abdominal ou pélvica, sem alterar o sangramento.⁽²⁴⁾ É interessante o uso combinado de métodos mecânicos de prevenção nesses pacientes. Em pacientes submetidos à cirurgia oncológica maior, sugerimos prolongar

o tempo de profilaxia, que pode ser mantida inclusive após a alta hospitalar.(B)

A cirurgia por videolaparoscopia é um procedimento que tem sido cada vez mais empregado desde a década de 80. As suas vantagens incluem menor trauma cirúrgico, menor permanência hospitalar e redução da dor e da imobilização pós-operatória. Tais achados podem sugerir enganosamente que o risco de TEV pós-operatória pode ser considerado mínimo em cirurgias laparoscópicas. Entretanto, alguns fatores próprios da videolaparoscopia tendem a

aumentar o risco de trombose, como a pressão de insuflação peritoneal usada, que provoca venostase nos membros inferiores, e a hipercoagulabilidade induzida pelo pneumoperitônio. A posição de Trendelenburg invertida — posição supina em acíve — necessária para a exposição adequada do campo operatório, especialmente utilizada na colecistectomia videolaparoscópica, acentua a venostase e pode ser um fator que justifique a profilaxia diferenciada.⁽²⁵⁾ Pacientes submetidos à videolaparoscopia sem fatores de risco adicionais para TEV necessitam apenas deambulação precoce. Aqueles com outros fatores de risco devem receber trombo profilaxia (HNF, HBPM, MECG ou CPI).(B)

A TVP é uma causa importante de complicação da cirurgia para obesidade mórbida. Uma análise retrospectiva de prontuários de 5.554 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica revelou 12 casos (0,21%) de TEP fatal.⁽²⁶⁾ Um estudo prospectivo, no qual se avaliou 481 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica que fizeram uso de MECG e CPI e receberam enoxaparina (30 ou 40 mg a cada 12 h), demonstrou que o uso de 40 mg de enoxaparina reduziu significativamente a incidência de TVP, sem diferenças de sangramento.⁽²⁷⁾ As doses de heparina devem ser maiores que as usuais para pacientes não obesos (por ex., enoxaparina, 40 mg duas vezes ao dia).(C)

Pacientes submetidos à cirurgia ortopédica maior, como artroplastia total de quadril ou de joelho, ou cirurgia de fratura de quadril, têm uma alta incidência de TEV, podendo atingir até 85% de TVP distal nas artroplastias de joelho na ausência de trombo profilaxia.⁽⁵⁾ Nesses contextos, os pacientes devem receber HBPM (dose profilática alta) ou AVK (RNI = 2-3).(A) A dabigatrana pode ser uma alternativa nessas circunstâncias.(B) O uso de HNF, MECG ou CPI isoladamente não é recomendado.(A) O regime de HBPM pode ser iniciado 12 h antes da cirurgia ou 12-24 h após, tendo como alternativa o início com a metade da dose profilática alta 4-6 h antes da cirurgia e atingindo a dose plena no dia seguinte.(A)

Um aspecto importante a ser considerado é a manutenção da profilaxia após a alta hospitalar. Do ponto de vista teórico, dever-se-ia permanecer utilizando as medidas preventivas enquanto persistissem os fatores de risco. Nos estudos clínicos, verificou-se que, para pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, deve-se

manter a trombo profilaxia até 35 dias após a alta.(A)⁽²⁸⁾ Em pacientes que realizaram cirurgia oncológica, é sugerida utilização da profilaxia por pelo menos 28 dias após a alta hospitalar.(A)⁽²⁴⁾

Outros contextos cirúrgicos (cirurgia vascular, torácica, ginecológica e revascularização miocárdica) têm recomendações específicas, mas que são semelhantes às já mencionadas, variando com a especificidade de cada procedimento (risco de trombose e de sangramento).⁽⁵⁾

Profilaxia de TEV em pacientes clínicos

O uso da trombo profilaxia é bem estabelecido para a maioria dos pacientes cirúrgicos; porém, a situação para pacientes clínicos hospitalizados é menos conhecida, tendo em vista a grande heterogeneidade dessa população.⁽²⁹⁾ A profilaxia de TEV em pacientes clínicos é uma área na qual os possíveis benefícios para o paciente são grandes, já que TEP fatal é uma das mais comuns causas evitáveis de morte hospitalar, sendo resultado da subutilização de profilaxia nesses doentes.⁽³⁰⁾

Pacientes agudamente doentes, hospitalizados e acamados, e que apresentem vários fatores de risco para TEV devem receber profilaxia.

Um estudo comparou o uso de HNF (5.000 UI a cada 8 h) com o de enoxaparina (40 mg/dia) em pacientes clínicos internados com insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência respiratória grave. Os dois esquemas se mostraram efetivos e seguros.⁽³¹⁾ Outro estudo avaliou três regimes de profilaxia [placebo, enoxaparina (20 mg/dia) e enoxaparina (40 mg/dia)] em pacientes clínicos hospitalizados com pelo menos um fator de risco adicional para TEV (média, 2,1). O regime de enoxaparina de 40 mg/dia significativamente reduziu o risco de TVP sem alterar a segurança.⁽³²⁾ A dose de enoxaparina de 20 mg/dia não foi eficaz e não deve ser utilizada em pacientes clínicos. Outro estudo comparou o uso de dalteparina (5.000 UI/dia) ou placebo durante 2 semanas em 2.991 pacientes > 40 anos de idade, com condição clínica aguda, hospitalização projetada para mais de 4 dias e pelo menos um fator adicional de risco.⁽³³⁾ O desfecho final mostrou que a prevenção com dalteparina reduziu significativamente a ocorrência de TEV sem aumentar o risco de sangramento maior. Uma meta-análise reunindo nove artigos

comparando o uso de HNF e HBPM na tromboprofilaxia de pacientes clínicos (n= 4.669) demonstrou eficácia e segurança similares no uso dessas heparinas.⁽³⁴⁾

Recomenda-se avaliar todos os casos de pacientes internados com doença clínica aguda, imobilização projetada para 3 ou mais dias e na presença de fatores de risco adicionais.^(A)⁽³⁵⁾ Um grupo de trabalho da Associação Médica Brasileira, através de uma revisão sistemática da literatura, elaborou recomendações atuais de profilaxia para pacientes clínicos, que são apresentadas na Figura 4.^(36,37)

A síndrome da classe econômica, inicialmente descrita em médicos que realizavam longas viagens aéreas e desenvolviam TEV, foi o primeiro indício que as viagens poderiam ser um fator de risco. Em um estudo avaliando um total de 135 milhões de passageiros, a incidência de TEP foi mais frequente em viagens maiores que 5.000 km – 1,5 casos por milhão de pessoas vs. 0,01 casos por milhão de pessoas em viagens mais curtas.⁽³⁸⁾

Indivíduos em viagens aéreas > 8 h devem evitar roupas apertadas, manter hidratação adequada e fazer contrações frequentes das panturrilhas.^(B) Pacientes que têm outro fator de risco adicional para TEV podem utilizar MECG (abaixo do joelho, com pressão de 15-30 mmHg no tornozelo) ou receber dose única de HBPM antes da partida do voo.^(C)

Apesar da existência de evidências claras quanto aos benefícios da profilaxia de TEV em pacientes sob risco na redução de eventos tromboembólicos, o seu uso persiste negligenciado. Os estabelecimentos de saúde devem implementar estratégias para a disseminação do uso das medidas preventivas para TEV.^(A) O uso de alertas eletrônicos para os médicos assistentes seria uma alternativa para aumentar o uso da profilaxia e, conseqüentemente, reduzir a taxa de TEV. Em um estudo randomizado e controlado, no qual foi avaliada a estratégia de alerta eletrônico para os médicos cujos pacientes hospitalizados não estivessem recebendo profilaxia para TEV, os resultados foram promissores. O alerta eletrônico foi eficaz em aumentar a prescrição da profilaxia de TEV no grupo intervenção e reduziu em 41% o risco de TEV em 90 dias, em comparação com o grupo controle.^(39,40)

Referências

1. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7.
2. Yoo HH, Mendes FG, Alem CE, Fabro AT, Corrente JE, Queluz TT. Clinicopathological findings in pulmonary thromboembolism: a 24-year autopsy study. *J Bras Pneumol.* 2004;30(5):426-32.
3. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest.* 2000;118(6):1680-4.
4. Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2003;90(5):949-54.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
7. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001484.
8. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1181-5.
9. Charalambous C, Cleanthous S, Tryfonidis M, Goel A, Swindell R, Ellis D. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis-rate of effective usage following knee and hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2003;27(4):208-10.
10. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD005258
11. Obeid FN, Bowling WM, Fike JS, Durant JA. Efficacy of prophylactic inferior vena cava filter placement in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(6):606-8; discussion 609-10.
12. Hovens MM, Snoep JD, Tamsma JT, Huisman MV. Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2006;4(7):1470-5.
13. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development. *JAMA.* 1986;256(6):744-9.
14. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 1998;114(5 Suppl):531S-560S.
15. King CS, Holley AB, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical

- population: A metaanalysis. *Chest*. 2007;131(2):507-16.
16. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther*. 2007;29(11):2395-405.
 17. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1476-86.
 18. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1058-70.
 19. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):392-7.
 20. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-5.
 21. Agnelli G, Piovella F, Buoncrisiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80-5.
 22. O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg*. 2003;46(2):129-35.
 23. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg*. 1997;84(8):1099-103.
 24. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
 25. Maciel R, Menna-Barreto SM. Thromboprophylaxis for videolaparoscopic cholecystectomy. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):480-4.
 26. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg*. 2003;13(6):819-25.
 27. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2002;12(1):19-24.
 28. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg*. 2003;13(6):819-25.
 29. Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para a prevenção do tromboembolismo venoso. *J Pneumol*. 2000;26(3):153-8.
 30. Goldhaber SZ, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *Circulation*. 2005;111(1):e1-3.
 31. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21.
 32. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, 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(11):793-800.
 33. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaïtkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.
 34. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):14-9.
 35. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation*. 2004;110(24 Suppl 1):IV13-9.
 36. Academia Brasileira de Neurologia; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular; Sociedade Brasileira de Cancerologia; Sociedade Brasileira de Cardiologia; et al. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos – parte I. São Paulo: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2005.
 37. Academia Brasileira de Neurologia; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular; Sociedade Brasileira de Cancerologia; Sociedade Brasileira de Cardiologia; et al. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos – Parte II. São Paulo: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2005.
 38. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001;345(11):779-83.
 39. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10):969-77.
 40. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous thromboembolism prophylaxis. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2009.

16. TEP na gravidez

A incidência de TEV, incluindo TVP e TEP, encontra-se aumentada em cerca de 5 vezes durante a gravidez e o puerpério, em comparação com mulheres não grávidas na mesma idade, representando 1:2.000 grávidas.^(1,2) Diferentemente do diagnóstico em pessoas não grávidas, poucos estudos foram realizados com esse objetivo específico. A extrapolação dos métodos para as grávidas pode não ser a forma correta na escolha do teste diagnóstico, mas, em muitas situações, essa extrapolação é utilizada.⁽³⁾

Os sinais e sintomas de TEP em grávidas são de menor valor que em pacientes não grávidas, pois muitas alterações fisiológicas e anatômicas durante a gravidez podem mimetizar sintomas de TEP.⁽⁴⁾ A estimativa da probabilidade clínica pré-teste é fundamental na investigação de TEV e se baseia na presença de sintomas e sinais, em fatores de risco para TEV e na possibilidade de um diagnóstico alternativo, geralmente classificando as pacientes em alto, intermediário ou baixo risco. Existem vários escores de predição clínica, mas que não foram validados para gestantes. A simples extrapolação desses dados pode gerar erros, pois a população de gestantes é mais jovem, há diferentes fatores de risco não incluídos (por ex., síndrome de hiperestimulação ovariana) e nítida predominância de TVP no membro inferior esquerdo, os quais não foram incluídos no modelo. Mesmo assim, a impressão clínica subjetiva é importante.^(D)

O algoritmo de investigação de TEV em gestantes apresenta várias incertezas. Apesar de nenhum grande estudo utilizando a ecografia venosa de compressão e/ou Doppler de membros inferiores ter sido realizado em grávidas com suspeita de TEP, não há razões biológicas que impeçam a confirmação diagnóstica quando os achados são compatíveis com TVP, devendo, portanto, por ser praticamente um teste diagnóstico não invasivo, ser o exame inicial na suspeita de TEP em grávidas.^{(D)^(5,6)} Contudo, um exame negativo não pode ser definido como ausência de TVP, principalmente na grávida, situação em que a veia íliaca é mais frequentemente comprometida, local em que esse exame tem baixa acurácia.

Em relação aos testes laboratoriais, a dosagem de dímeros D aumenta progressivamente durante a gravidez, podendo haver um elevado número

de resultados falso-positivos. Valores normais de dímeros D têm o mesmo valor para excluir TEP em mulheres gestantes do que em não gestantes para suspeitas de baixa probabilidade.^(7,8)

O elevado percentual de estudos cintilográficos pulmonares normais e de baixa probabilidade confirmam que muitos dos sinais e sintomas compatíveis com TEP em grávidas provavelmente são causados pela mimetização de alterações fisiológicas e anatômicas que ocorre durante a gravidez. Resultados de cintilografia normal são seguros em afastar o diagnóstico, enquanto resultados anormais têm alta probabilidade em afirmar o diagnóstico. A maioria das gestantes são mulheres jovens e com baixa incidência de doença cardiopulmonar prévia, o que diminui o percentual de cintilografias pulmonares não diagnósticas (cerca de 25%).⁽⁹⁾

A angio-TC, no diagnóstico de TEP, tem papel fundamental em pacientes não grávidas. Não existe um estudo específico e definitivo em grávidas sobre esse tópico. Contudo, um inquérito realizado em serviços de radiologia nos EUA,⁽¹⁰⁾ demonstrou que 75% desses serviços utilizam a angio-TC e 53% o utilizam como o exame inicial. Na avaliação de exposição e segurança fetal, dois estudos demonstraram a baixa irradiação com esse exame. Portanto, visto sua alta acurácia e por não apresentar risco maior para o feto, pode ser utilizado em grávidas com suspeita de TEP.^(11,12) Estudos retrospectivos sugerem que a angio-TC pode ser mais útil que a cintilografia para o diagnóstico de TEP em gestantes.⁽¹³⁾ A ressonância nuclear magnética não apresenta indicação, até o momento, no diagnóstico de grávidas com suspeita de TEP. A arteriografia pulmonar é raramente utilizada na gravidez.⁽¹⁴⁾

Na ausência de um diagnóstico objetivo de TVP, a cintilografia pulmonar perfusional ou a angio-TC de tórax deve ser realizada para confirmar ou excluir a presença de TEP.^(B)

Os prejuízos da falta de diagnóstico, associado aos riscos do uso inapropriado de anticoagulação durante a gravidez, são superiores aos riscos da radiação empregada para um diagnóstico preciso.⁽¹⁵⁾ Quando doses menores que 50 mSv são utilizadas, os riscos para o feto são muito baixos. A irradiação utilizada para o diagnóstico de TEP é possível com uma exposição menor que 0,5 mSv. O Quadro 18 apresenta a

Quadro 18 – Dose de irradiação no feto em exames de imagem.

Teste diagnóstico	Irradiação, mSv
Radiografia de tórax (com proteção abdominal)	< 0,5
Arteriografia pulmonar via femoral	2,21-3,74
Arteriografia pulmonar via braquial	< 0,5
Cintilografia de perfusão 99mTc	0,2-0,6
Cintilografia de ventilação 99mTc	0,1-0,3
Cintilografia de ventilação 81mKr	0,0001
Angio-TC pulmonar	0,003-0,13

dose de irradiação utilizada em exames diagnósticos na suspeita de TEP.

O tratamento de TEP em gestantes segue os mesmos princípios gerais da terapêutica em pacientes não grávidas. Os cumarínicos ultrapassam a barreira placentária e não devem ser usados, sobretudo no primeiro trimestre da gravidez, pelo risco de teratogenicidade.⁽¹⁶⁾ As heparinas não ultrapassam essa barreira e são seguras para a mãe, para o feto e para o recém-nascido, não causando teratogenicidade.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ A HBPM tem vantagens em relação à HNF por causar menos trombocitopenia, menos osteoporose e ter maior facilidade posológica.^(20,21)

A dose das heparinas deve ser a habitual, corrigida proporcionalmente ao ganho que ocorre durante a gravidez.⁽²²⁾ Se disponível, a monitorização do fator anti-Xa deve ser periodicamente realizada, com alvo terapêutico de 0,35-0,70 UI/mL, determinada 4 h após a dose s.c. As heparinas s.c. devem ser suspensas pelo menos 24 h antes do parto induzido ou cesariana. Devem ser reiniciadas quando a hemostasia permitir, em geral 12-24 h após o nascimento. O cumarínico deverá ser iniciado junto com a heparina no pós-parto imediato. O tratamento deve ser prolongado no mínimo por 6 semanas após o parto, período de maior incidência de TEV (com um tempo total mínimo de 6 meses). (A)⁽²³⁻²⁷⁾ Convém ressaltar que os cumarínicos e as heparinas podem ser utilizados durante a amamentação sem riscos para o recém-nascido.

Para realizar a profilaxia de TEP em mulheres grávidas, é necessário conhecer aquelas pacientes que apresentam um risco aumentado, como episódio anterior ou trombofilia confirmada por exame laboratorial. Para a avaliação da intensidade do risco, é conveniente classificar a situação da grávida em: 1) episódio anterior único por fator de risco passageiro; 2) episódio

anterior único por causa idiopática; 3) episódio anterior único de TEP associado à trombofilia confirmada por laboratório; 4) dois ou mais episódios de TEP; e 5) trombofilia sem episódio de TEP anterior.⁽²⁷⁾ Essas categorias são amplas, e o risco necessita ser individualizado.(D)

Mulheres com um episódio prévio de TEV têm uma possibilidade aumentada de TEV em uma próxima gravidez. A taxa exata de recorrência não está bem estabelecida.^(28,29) Em um estudo prospectivo, 125 grávidas com episódio anterior único de TEV foram acompanhadas, sem uso de heparina, durante uma nova gravidez.⁽³⁰⁾ A pesquisa de trombofilia foi realizada em 95 das grávidas; a taxa total de recorrência foi de 2,4% (3/125). Em 44 grávidas sem trombofilia, nas quais o fator de risco do episódio anterior foi transitório, não houve recorrência. Entre as pacientes com trombofilia ou com episódio anterior idiopático, 3 (5,9%) apresentaram recorrência. Na síndrome antifosfolípideo, a incidência de TEV também se encontra aumentada.⁽³¹⁾

Um estudo retrospectivo recente envolvendo um grande número de grávidas com episódio anterior de TEV mostrou uma recorrência, durante a gravidez e puerpério, de 6,2%, naquelas que não receberam profilaxia, chamando a atenção de que a recorrência ocorreu principalmente no pós-parto e que nenhum evento ocorreu nas pacientes que receberam a profilaxia.⁽³²⁾ A HBPM é eficaz e segura na profilaxia de TEV em grávidas, e a HNF também se mostrou eficaz.^(19,33-38)

As gestantes podem receber profilaxia ativa (com HNF ou HBPM) ou permanecer em vigilância clínica. Em uma avaliação de custo-efetividade, utilizando-se a HBPM para a profilaxia, foi demonstrado que, nas pacientes com episódio anterior único de TEV e baixo risco (causa transitória e sem trombofilia), a observação clínica

Quadro 19 – Contextos que envolvem profilaxia para TEV na gestação.^a

Podem dispensar a profilaxia antes do parto:

- História de TEV isolada diretamente relacionada a evento trombogênico transitório (trauma ortopédico, complicação cirúrgica) sem trombofilia identificada
- Carreadores assintomáticos de trombofilias (exceto deficiência de antitrombina, homozigose para fator V Leiden ou mutação do gene da protrombina), sem história pessoal nem familiar de trombose, pela marcada variação na penetração das trombofilias

Profilaxia para TEV com heparina em baixas doses antes do parto:

- Carreadores de outras trombofilias, sem história pessoal de TEV, mas forte história familiar de TEV
- História pessoal de TEV, mas sem trombofilia identificada
- História de trombose relacionada a estados estrogênicos (uso de anticoncepcional ou gestação prévia)
- História de trombose e deficiência de proteína C ou de proteína S
- Presença de síndrome pós-trombótica significativa

Pacientes que necessitam profilaxia para TEV com dose ajustada de heparina:

- Deficiência de antitrombina, com ou sem história de TEV
- Síndrome antifosfolípídeo. Pacientes sem história de TEV e sem outros fatores de risco podem ser candidatos a profilaxia com baixa dose
- Homozigose para mutação do fator V Leiden ou mutação G20210A do gene da protrombina
- Heterozigose para ambas as mutações (fator V Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina)
- Pacientes em uso crônico de cumarínicos por TEV recorrente, ameaçadora da vida (por ex., cerebral), ou trombose recente

^aEm todos esses contextos, está indicado o uso de cumarínicos após o parto por 6 semanas.

apresentou melhor relação de custo-efetividade que a profilaxia, diferentemente das pacientes com alto risco. O uso alternativo de HNF (5.000 UI duas vezes ao dia) pode ser realizado, mas pode ser insuficiente para gestantes de alto risco.⁽²⁷⁾ A HBPM é, no momento, a medicação de escolha para a profilaxia e o tratamento de TEP.(B)^(27,39) Doses diárias baixas de HBPM para a profilaxia de TEV na gravidez são sugeridas (dalteparina, 5.000 UI; enoxaparina, 40 mg/dia; ou nadroparina, 2.850 UI). Doses profiláticas ajustadas de HBPM devem manter os níveis de antifator Xa 3-4 h após a injeção de 0,08-1,00 UI/mL.^(27,40)

Em grávidas sem episódios prévios de TEV, mas com diagnóstico de trombofilia, a amplitude do risco e a incidência de um evento de TEV durante a gravidez dependem da alteração genética. A maior incidência ocorre em pacientes com deficiência de antitrombina, associação heterozigótica da protrombina G20210A, fator V Leiden e em homozigotes para uma dessas duas últimas alterações.⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾ Cerca de metade

dos casos de TEV durante a gravidez está relacionada a essas alterações genéticas (OR = 51,8; IC95%: 38,0-69,2).⁽⁴⁷⁾

Os principais cenários que ocorrem na gestação com a respectiva profilaxia estão relatados no Quadro 19.

A experiência com filtros de veia cava em mulheres grávidas está restrita a pequenas séries e a relatos de casos. Não há estudos que demonstrem sua eficácia e segurança por longos períodos, devendo ser utilizados em casos de exceção.⁽⁴⁸⁾

Referências

1. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development. JAMA. 1986;256(6):744-9.
2. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol. 1999;94(5 Pt 1):730-4.

3. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):496-500.
4. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S294-300.
5. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood.* 2002;100(10):3470-8.
6. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):191-7.
7. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995;78(5):399-405.
8. Proietti AB, Johnson MJ, Proietti FA, Repke JT, Bell WR. Assessment of fibrin(ogen) degradation products in preeclampsia using immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay, and latex-based agglutination. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):696-700.
9. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1170-5.
10. Schuster ME, Fishman JE, Copeland JF, Hatabu H, Boiselle PM. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(6):1495-8.
11. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology.* 2002;224(2):487-92.
12. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1857-8.
13. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):124-9.
14. Barbour LA; ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(2):203-12.
15. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1989;61(2):189-96.
16. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68(1):122-40.
17. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost.* 1987;57(2):234.
18. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):668-72.
19. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoal C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG.* 2001;108(11):1134-40.
20. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1330-5.
21. Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):182-6.
22. Crowther MA, Spitzer K, Julian J, Ginsberg J, Johnston M, Crowther R, et al. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (reviparin) in pregnant patients. A prospective cohort study. *Thromb Res.* 2000;98(2):133-8.
23. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374-80.
24. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyák K, Van der Meer J, Büller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol.* 2001;113(2):553-5.
25. Martinelli I, Bucciarelli P, Zighetti ML, Cafo A, Mannucci PM. Low risk of thrombosis in family members of patients with hyperhomocysteinaemia. *Br J Haematol.* 2002;117(3):709-11.
26. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Piacaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002;87(5):791-5.
27. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
28. Howell R, Fidler J, Letsky E, de Swiet M. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(12):1124-8.
29. Tengborn L, Bergqvist D, Mätzsch T, Bergqvist A, Hedner U. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. Is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):90-4.
30. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1439-44.
31. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke.* 2005;36(7):1490-4.
32. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):949-54.
33. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Copplesstone A, Kerslake S, Buchanan N, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997;77(1):39-43.

34. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1062-8.
35. Brenndand JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin. *Acta Haematol.* 1999;101(1):53-5.
36. Pettilä V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res.* 1999;96(4):275-82.
37. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG.* 2000;107(9):1116-21.
38. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1265-70.
39. Greer IA. Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gend Med.* 2005;2 Suppl A:S10-7.
40. Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thromb Res.* 2001;101(1):V175-86.
41. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78(4):1183-8.
42. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374-80.
43. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyák K, Van der Meer J, Büller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol.* 2001;113(2):553-5.
44. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002;87(5):791-5.
45. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96.
46. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999;353(9160):1258-65.
47. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-5.
48. Narayan H, Cullimore J, Krarup K, Thurston H, Macvicar J, Bolia A. Experience with the cardinal inferior vena cava filter as prophylaxis against pulmonary embolism in pregnant women with extensive deep venous thrombosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(8):637-40.

17. Manejo perioperatório de pacientes em uso de anticoagulantes orais

O manejo perioperatório de pacientes em uso regular de anticoagulantes orais considera o risco de tromboembolia e das complicações hemorrágicas associado a diferentes estratégias de anticoagulação.(D) Enquanto o risco de sangramento depende fundamentalmente do local e do tipo de cirurgia, o risco de tromboembolia está ligado à indicação prévia para o uso regular de anticoagulantes (profilaxia arterial ou venosa), ao tempo decorrido desde o episódio de trombose e ao tipo de procedimento a ser realizado. Além disso, deve-se considerar se a cirurgia será realizada em caráter eletivo ou de urgência.⁽¹⁾ O Quadro 20 descreve esses contextos.

Para pacientes em uso regular de anticoagulantes orais, sempre que possível, o procedimento cirúrgico deve ser realizado em caráter eletivo, para que haja tempo suficiente para reverter a anticoagulação.(D)⁽²⁾ Em pacientes cuja RNI está no nível terapêutico (geralmente 2-3), interrompe-se o uso do anticoagulante oral 5 dias antes, obtendo-se nova RNI no dia anterior à cirurgia, o qual deve estar menor que 1,5. Idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, câncer e RNI muito elevada são fatores que retardam o retorno espontâneo de RNI a níveis próximos da normalidade.(C)⁽³⁾ Nos pacientes com alto risco de trombose, deve-se fazer um estratégia de transição, iniciando HBPM (paciente ambulatorial ou hospitalizado) ou HNF em infusão contínua (indivíduo hospitalizado) quando a RNI estiver subterapêutica.(B) A suspensão das heparinas deve ser de 6 h antes da cirurgia para a infusão de HNF e de 12-24 h antes para a última dose de HBPM. Em procedimentos odontológicos, os pacientes podem ser operados com RNI na faixa terapêutica e serem utilizados agentes hemostáticos tópicos (por ex., ácido tranexâmico).(C)⁽⁴⁾

A anticoagulação deve ser reiniciada, normalmente na dose pré-operatória, assim que a hemostasia esteja assegurada, e isso deve ser sempre discutido com a equipe cirúrgica, em geral, 12 h após o procedimento.(D) A reintrodução do anticoagulante deverá ser retardada nos casos de neurocirurgia e naqueles pacientes que permaneçam com sangramento ativo. Nos casos de alto risco de trombose, os pacientes

devem ser mantidos com heparina até que a RNI alvo do anticoagulante oral seja atingida.⁽⁵⁾

Em procedimentos cirúrgicos que necessitam ser realizados em 24-96 h, pode-se administrar vitamina K oral (2-3 mg – a própria ampola de medicação i.v./s.c., já que é fabricada com micelas mistas que permitem a absorção intestinal).(B) Essa conduta faz a RNI reduzir mais rapidamente sem causar uma resistência ao uso do anticoagulante oral no pós-operatório, que pode perdurar por até 1 semana.⁽⁶⁾ Após o uso da vitamina K, a RNI deve ser repetida a cada 8-24 h dependendo do nível inicial, já que a medicação pode ser usada novamente.⁽⁷⁾

Nos casos de urgência cirúrgica (nas próximas 24 h), deve-se suspender o anticoagulante oral e administrar vitamina K i.v., concentrado de complexo protrombínico ou plasma fresco.(B)⁽⁸⁾ Em casos específicos, o fator recombinante VIIa pode ser considerado, mediante consulta ao hematologista.⁽¹⁾ A RNI deve ser monitorada amiúde.

Outro aspecto essencial no manejo perioperatório de pacientes em uso de anticoagulantes é a necessidade de bloqueio neuroaxial (anestesia espinhal, anestesia epidural ou analgesia epidural contínua). Nos pacientes cirúrgicos, essas são eficazes no controle da dor, permitem a deambulação precoce do paciente e reduzem as taxas de complicações pulmonares. O hematoma periespinhal é uma rara complicação da anestesia epidural, com incidência estimada em menos de 1:150.000 pacientes em anestésias epidurais e em menos de 1:220.000 pacientes em anestésias espinhais, mas com consequências potencialmente graves.⁽⁹⁾ Na maioria dos casos descritos, houve uma combinação de fatores de risco, envolvendo a inserção traumática de agulhas e de cateteres, anormalidades anatômicas ou vasculares da coluna lombar, uso de anticoagulantes e coagulopatias. Nas formas típicas, os pacientes apresentam dor na região dorsal acompanhada de fenômenos sensitivos e motores. O sangramento no espaço restrito do canal medular comprime e causa isquemia às fibras nervosas, podendo resultar em paraplegia, se não for realizada laminectomia descompressiva dentro das próximas 8 h.

A Associação Americana de Anestesia Regional elaborou recomendações para essa situação.⁽¹⁰⁾ Pacientes em uso de fármacos que atuam nos fatores da coagulação e na função plaquetária

Quadro 20 – Riscos de sangramento e tromboembolia em diferentes contextos cirúrgicos.

Risco de sangramento	Risco de tromboembolia
<p>Alto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as cirurgias de grande porte e aquelas que envolvam a abertura de cavidades • Procedimentos transcutâneos com agulhas em áreas não compressíveis, incluindo biópsias viscerais • Qualquer tipo de cirurgia de próstata • Cirurgias em locais específicos, em que pequenos sangramentos costumam acarretar grande morbidade, como no sistema nervoso central e em certos procedimentos oftálmicos <p>Baixo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos transcutâneos com agulhas, em áreas facilmente compressíveis • A maioria dos procedimentos cutâneos • Procedimentos dentários de rotina (limpeza, restaurações, intervenções endodônticas, próteses e extrações simples) 	<p>Alto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Próteses de válvula mitral ou os modelos antigos de próteses aórticas • Fibrilação atrial + passado de AVC ou risco aumentado adicional para AVC • TEP/TVP nos últimos 3 meses • Estados de hipercoagulabilidade com episódio trombótico recente, trombose recorrente ou história de trombose com risco de vida <p>Baixo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos mais recentes de próteses aórticas ou quaisquer modelos de próteses biológicas • Fibrilação atrial sem outros fatores de risco para AVC • TEP/TVP há mais de 3 meses • Estados de hipercoagulabilidade sem episódio trombótico recente, trombose recorrente ou passado de trombose com risco de vida

são os principais candidatos às complicações associadas a esses procedimentos. A anestesia e a analgesia neuroaxiais devem ser evitadas em pacientes com discrasias sanguíneas, bem como naqueles em uso de drogas antitrombóticas. São contraindicações para a anestesia e a analgesia neuroaxiais RNI > 1,5, tempo de protrombina > 1,5 vezes o controle e contagem plaquetária < 50.000/mm³.(D)

O uso de anti-inflamatórios não esteroides e de ácido acetilsalicílico provavelmente não aumenta isoladamente o risco de hematoma epidural. Apesar da inexistência de estudos randomizados que avaliem o risco de hematoma epidural associado ao uso de clopidogrel e ticlopidina, recomenda-se sua interrupção 5-14 dias antes do procedimento.(C)⁽¹⁾ Em pacientes em uso de anticoagulantes no pré-operatório, a inserção de agulha ou cateter no canal medular deve ser retardada, até que o efeito anticoagulante seja revertido. Isso costuma ocorrer depois de, pelo menos, 8-12 h após uma dose de HNF s.c. ou de HBPM s.c. quando empregada em duas doses diárias. Considerando-se o esquema posológico caracterizado por uma dose diária de HBPM, deve-se observar um período mínimo de 18 h. Para o esquema com HBPM (2 vezes ao dia), a primeira dose é habitualmente ministrada 12-24 h depois da cirurgia, e a remoção

do cateter epidural é recomendada antes do início da tromboprolifaxia. Se o cateter epidural for mantido no local durante a tromboprolifaxia com HBPM (duas vezes ao dia), um retardo de 24 h, entre a última dose de HBPM e a remoção do cateter, é recomendado.(B)⁽¹⁰⁾

Cateteres epidurais somente devem ser removidos quando o efeito anticoagulante for desprezível. Se a profilaxia com anticoagulantes orais for inevitável, recomenda-se não manter o cateter instalado por mais de 1-2 dias, devido à sua imprevisibilidade. Nesses casos, a RNI deve ser mantida < 1,5 no momento da remoção do cateter.(C)^(11,12)

Outros cuidados em pacientes sob medicação anticoagulante são os seguintes: a via intramuscular deve ser evitada; se for inserido um cateter venoso central, deve-se preferir um local de fácil compressão (por ex., evitar a punção de veia subclávia); não inserir intubação nasotraqueal; e não instalar sonda nasogástrica.

Referências

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
2. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of

- thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2004;93(2):275-87.
3. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med.* 2001;135(6):393-400.
 4. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):137-40.
 5. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;336(21):1506-11.
 6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-711.
 7. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):901-8.
 8. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126(1):11-28.
 9. Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res.* 2001;101(1):V141-54.
 10. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):172-97.
 11. Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(5):317-29.
 12. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous thromboembolism prophylaxis. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2009.

18. Cuidados com anticoagulação

A principal complicação da anticoagulação é o sangramento, mas esse risco não deve ser avaliado isoladamente na decisão do tratamento, sendo importante considerar o potencial benefício da terapia anticoagulante na TEP.⁽¹⁾ A presença de sangramento não deve ser atribuída somente à anticoagulação, sendo indicado investigar a presença de alteração orgânica mesmo quando a anticoagulação encontrar-se em nível terapêutico.^(D) São considerados como sangramentos maiores o sangramento intracraniano; o sangramento retroperitoneal, que necessita de hospitalização ou de transfusão de hemoderivados; ou o sangramento fatal.

AVK

Os principais determinantes de sangramento quando em tratamento com AVK são os seguintes: a intensidade e a duração da anticoagulação, o uso de medicações concomitantes e as características do paciente. A idade superior a 75 anos, câncer, hipertensão arterial sistêmica, doença vascular cerebral, doença cardíaca grave, insuficiência renal, doença hepática e alcoolismo também são fatores de risco para o sangramento. Várias medicações podem interferir na farmacocinética da varfarina, aumentando ou diminuindo o seu efeito (Quadro 21). Portanto, é necessário um maior controle da anticoagulação quando qualquer medicação for adicionada ou retirada, inclusive os fitoterápicos. Alimentos ricos em vitamina K, como fígado, vegetais crus e alguns cereais, também podem interferir no controle adequado da anticoagulação com AVK. Se RNI > 4-5 ou se há flutuação no seu controle, ocorre um aumento do risco de sangramento maior. O risco de sangramento é maior no primeiro mês, diminuindo nos meses consecutivos no decorrer do primeiro ano; porém, a ocorrência de casos fatais na fase inicial e a longo prazo de tratamento é semelhante.⁽²⁻⁷⁾ A implementação de clínicas de anticoagulação multiprofissional (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) tem mostrado melhor eficiência do ajuste terapêutico, tanto em relação a níveis terapêuticos mais frequentes, quanto ao menor índice de sangramentos.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Recomenda-se, se houver disponibilidade, que os pacientes em uso crônico de anticoagulantes sejam acompanhados em clínicas de anticoagulação.^(B)

Outra complicação relacionada à varfarina é a necrose de pele.⁽¹¹⁾ Essa complicação é rara, mas pode levar a extensas áreas de necrose decorrente da trombose de vênulas e capilares. Geralmente ocorre entre o terceiro e o sexto dia de anticoagulação e está relacionada a doses altas de varfarina no início do tratamento, o que leva a uma rápida redução dos níveis de proteína C e ocasionando um estado de hipercoagulabilidade transitória.

O manejo da anticoagulação excessiva dependerá da presença e/ou do risco aumentado de sangramento e do nível de anticoagulação (Quadro 22).⁽¹¹⁾

Quadro 21 – Principais interações medicamentosas com os AVK.

Potencializam o efeito dos AVK
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona • Anabolizantes hormonais • Aspirina • Cimetidina • Ciprofloxacina • Citalopram • Clofibrato • Diltiazem • Eritromicina • Fenilbutazona • Fenofibrato • Fluconazol • Isoniazida • Metronidazol • Miconazol • Omeprazol • Piroxicam • Propafenona • Propanolol • Sertralina • Sulfametoxazol/trimetoprim • Voriconazol
Inibem o efeito dos AVK
<ul style="list-style-type: none"> • Barbituratos • Carbamazepina • Clordiazepox • Colestiramina • Grisofulvina • Mesalazina • Ribavirina • Rifampicina • Sucralfrato

Adaptado do estudo de Ansell et al.⁽¹¹⁾

Quadro 22 – Manejo da elevação de RNI ou da presença de sangramento na vigência de AVK.

RNI	Sangramento	Conduta
< 5	Não	Suspender a próxima dose e/ou reduzir a dose de manutenção. Monitorar com maior frequência.
5-9	Não	Suspender temporariamente ou, além de suspender a varfarina, adicionar pequena dose de vitamina K (< 5 mg) por via oral. Em pacientes com risco de sangramento ou que necessitem de reversão mais rápida, repetir vitamina K oral (1-2 mg). Reintroduzir a varfarina em dose menor quando se atingir o nível terapêutico. Monitorar com maior frequência.
≥ 9	Não	Suspender a varfarina e administrar vitamina K oral (5 mg). Monitorar a anticoagulação e repetir dose de vitamina K, se necessário. Reintroduzir a varfarina em dose menor quando se atingir o nível terapêutico.
Qualquer nível	Sangramento grave	Suspender a varfarina. Vitamina K i.v., 10 mg, infusão lenta associada a plasma fresco ou concentrado de complexo protrombínico ou fator VIIa recombinante.
Qualquer nível	Sangramento com risco de morte	Suspender a varfarina. Concentrado de complexo protrombínico ou fator VIIa recombinante. Vitamina K i.v., 10 mg, infusão lenta. Repetir na dependência de RNI.

Adaptado do estudo de Ansell et al.⁽¹¹⁾

A vitamina K pode ser administrada i.v., mas em infusão lenta. Há risco de reação anafilática. A via s.c. não é recomendada, visto a sua absorção irregular e à baixa eficácia em reverter a anticoagulação.(C) A via intramuscular é contraindicada devido ao risco sangramento local. A via oral é a preferencial, pois a sua eficácia é semelhante à da i.v. mas com menor risco de reação anafilática.(B) A dose oral eficaz é de geralmente 1-2,5 mg. Caso não haja disponibilidade de vitamina K oral, pode-se administrar o preparado i.v. pela via oral. Deve-se utilizar a medicação i.v. quando houver a necessidade de reversão rápida da anticoagulação.(B) A dose de vitamina K pode ser repetida a cada 12 h. A reversão do efeito de AVK após a administração da vitamina K é esperada em 24-48 h. Após doses elevadas de vitamina K, pode haver dificuldades para se atingir a anticoagulação adequada com AVK, recomendando-se a associação de HNF ou HBPM nos primeiros dias.⁽¹²⁾

Heparinas

Os principais efeitos colaterais das heparinas são o sangramento, a trombocitopenia e a osteoporose (sobretudo HNF em doses superiores a 20.000 UI/dia por mais de 30 dias), sendo que os dois últimos são menos frequentes com as HBPM. O sangramento pode ocorrer pela inibição dos fatores de coagulação, diminuição da função plaquetária e aumento da permeabili-

dade capilar. O risco de sangramento com o uso de HNF ou HBPM em níveis terapêuticos é baixo. Idade > 70 anos, insuficiência renal, cirurgia ou trauma recente, assim como o uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou agente trombolítico são fatores de risco para o sangramento associado às heparinas.⁽¹³⁻¹⁵⁾

A HNF i.v. intermitentemente traz maior risco de sangramento quando comparada à infusão i.v. contínua, que deve ser o regime preferencial. (A)⁽¹⁶⁻²¹⁾

As interações medicamentosas são muito menos frequentes do que com os cumarínicos. Cefalosporinas e penicilinas podem aumentar o risco de sangramento. O uso associado de outros antitrombóticos aumenta o risco de hemorragia. Outros fármacos com relato de aumento do efeito da heparina são anti-histamínicos, tetraciclina, quinina, nicotina e digoxina. A nitroglicerina em altas doses pode reduzir o efeito da heparina.⁽²²⁾

O efeito da heparina é neutralizado com sulfato de protamina, na dose de 1 mg para cada 100 UI de HNF.⁽²³⁾ Para reverter o efeito da HNF em infusão i.v., o cálculo da dose de protamina a ser utilizada deve ser baseado na dose de HNF administrada na última hora.(B) Não existe um método definido para a neutralização do efeito da HBPM.⁽²⁴⁾ A protamina reverte parcialmente a atividade do antifator Xa da HBPM. Se a HBPM foi administrada nas últimas 8 h, a protamina deve ser dada na dose de 1 mg por 100 UI

antifator Xa (1 mg de enoxaparina equivale a aproximadamente 100 UI de antifator Xa). Caso o sangramento persista, pode-se repetir a dose de 0,5 mg de protamina para cada 100 UI de antifator Xa. Quando a HBPM foi administrada a um intervalo maior que 8 h, a dose de protamina necessária é menor.

A protamina é uma proteína derivada de esperma de peixe que se liga à heparina, formando um sal estável. Deve ser administrada lentamente e apresenta risco de reação anafilática. Os pacientes com risco de ter anticorpos anti-protamina (vasectomizados, alergia a peixes e com uso prévio de insulina contendo protamina) devem receber corticoides e anti-histamínicos antes da administração de protamina.^(25,26)

Referências

- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):511-20.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87(2):144-52.
- Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med.* 1986;81(2):255-9.
- Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14(4):303-12.
- Lundström T, Rydén L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med.* 1989;225(2):137-42.
- Forfar JC. A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J.* 1979;42(2):128-32.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1641-7.
- Garabedian-Ruffalo SM, Gray DR, Sax MJ, Ruffalo RL. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42(2):304-8.
- Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI, Moore LM. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy.* 1995;15(6):732-9.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):1605-198S.
- Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):391-7.
- Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL, Hammond GW, Birtwhistle RV, Grace MG. Haemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet.* 1977;1(8022):1133-5.
- Jick H, Slone D, Borda IT, Shapiro S. Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. *N Engl J Med.* 1968;279(6):284-6.
- Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med.* 1996;156(8):857-60.
- Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA.* 1976;236(12):1365-7.
- Bentley PG, Kakkar VV, Scully MF, MacGregor IR, Webb P, Chan P, et al. An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thromb Res.* 1980;18(1-2):177-87.
- Andersson G, Fagrell B, Holmgren K, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, et al. Subcutaneous administration of heparin. A randomised comparison with intravenous administration of heparin to patients with deep-vein thrombosis. *Thromb Res.* 1982;27(6):631-9.
- Doyle DJ, Turpie AG, Hirsh J, Best C, Kinch D, Levine MN, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):441-5.
- Pini M, Pattachini C, Quintavalla R, Poli T, Megha A, Tagliaferri A, et al. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis--a randomized clinical trial. *Thromb Haemost.* 1990;64(2):222-6.
- Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315(18):1109-14.
- Amon LC, Gazzana MB. Manejo ambulatorial do paciente anticoagulado. In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani E, editors. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.* Porto Alegre: Artmed; 2005.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):141S-159S.I
- Institute for Clinical System Improvement. *Anticoagulant Therapy Supplement.* Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2001.
- Protamine Sulfate: Antiheparin agents 20:12.08. In: McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH, et al, eds. *AHFS drug information 1999.* Bethesda MD: American Society of Health-system Pharmacists, 1999; p. 1265-7.
- Lindblad B, Borgström A, Wakefield TW, Whitehouse WM Jr, Stanley JC. Protamine reversal of anticoagulation achieved with a low molecular weight heparin. The effects on eicosanoids, clotting and complement factors. *Thromb Res.* 1987;48(1):31-40.

19. Câncer e TEV

A TEV é uma complicação comum em pacientes com câncer, sendo causa frequente de morbidade e mortalidade.⁽¹⁾ De todos os pacientes com TEV, 20% têm câncer subjacente, enquanto a neoplasia maligna está presente em 26% dos casos novos de TEV idiopática.⁽²⁾ Cerca de 10% dos pacientes têm câncer diagnosticado subsequentemente ao episódio inicial de TEV.^(3,4) O período maior de risco está entre 6-12 meses do episódio inicial de TEV. As neoplasias malignas mais comumente associadas são as de pâncreas, cérebro, estômago e ovário, sendo que o melanoma, o câncer de mama ou o de próstata têm uma incidência menor. Câncer avançado e metastático tem uma maior incidência relativa de TEV.

É questionável a realização de exames mais complexos para a pesquisa da localização de tumor nesses pacientes, sendo a sobrevida média, nesses casos, de 12% em 1 ano, devido à alta frequência da doença já se encontrar em estágio avançado.⁽⁵⁾ É controverso realizar uma extensa investigação com exames sofisticados (TC de tórax e abdômen, endoscopia digestiva alta e baixa, tomografia por emissão de pósitrons, etc.).^(6,7) Uma investigação aprofundada em pacientes com TEV idiopática somente deve ser realizada a partir de achados positivos na história clínica, exame físico, exames laboratoriais de rotina e radiografia de tórax.(B)

O surgimento de TEV é um fator prognóstico desfavorável em pacientes com esse tipo de doença, pois eles têm um risco de TEV recorrente e de óbito (por qualquer causa) três vezes maior do que pacientes com TEV recorrente e sem malignidade.^(8,9) Um em cada 7 pacientes com câncer hospitalizados morre devido a TEP.^(10,11) Cirurgias para câncer produzem um maior risco de TEV e de tromboembolia do que cirurgias em pacientes sem essa moléstia.⁽¹⁰⁾ A quimioterapia, principalmente se for associada à hormonioterapia, também acarreta um aumento do risco de TEV nos portadores de neoplasia maligna. Nestes últimos anos, tem sido relatada uma alta taxa de TEV em pacientes tratados com a combinação de quimioterapia e inibidores da angiogênese.^(12,13) Outro fator que deve ser observado é a presença de cateteres venosos centrais, que frequentemente são utilizados nesses indivíduos, ocasionando um maior risco de trombose venosa.

Alterações nos parâmetros de hemostasia ocorrem frequentemente em pacientes portadores de neoplasias malignas, incluindo o aumento do fator VIIa, do complexo trombina-antitrombina e de estimuladores dos fatores tissulares da coagulação sanguínea.⁽¹⁴⁾ Os mecanismos de trombose venosa associada ao câncer estão hoje centrados nas propriedades intrínsecas das células neoplásicas que levariam ao estado pró-trombótico. Essa hipercoagulabilidade parece ser devido à aumentada expressão celular de fator tissular e à elevação dos níveis de fator tissular em micropartículas na circulação sistêmica. Contribuem também a invasão de células neoplásicas na parede vascular e na estase venosa, determinada pela compressão vascular por tumores sólidos. Outros fatores, como os sítios primários dos tumores, as condições gerais dos pacientes, a presença de comorbidades, as intercorrências cirúrgicas e os tipos de tratamento, acrescentam riscos que determinam uma incidência elevada de TEV em pacientes com câncer.

Os pacientes com neoplasias malignas apresentam um aumento de risco para TEV; no entanto, o uso profilático de terapia antitrombótica acarreta um maior risco de sangramento nesses indivíduos.⁽¹⁵⁾ Os pacientes com indicação de procedimentos cirúrgicos de maior porte devem receber profilaxia com terapia anticoagulante.(B)⁽¹²⁾ Apesar da profilaxia não ser a rotina atual em pacientes que são tratados com quimioterapia em regime ambulatorial, estudos atuais sugerem um benefício com o uso de HBPM no domicílio naqueles pacientes com neoplasia metastática ou localmente avançada em programa de quimioterapia.(B)⁽¹⁶⁾

As HBPM são mais eficazes que os AVK em pacientes com TEV e câncer, tanto pela menor recorrência dos episódios de trombose, quanto pela maior tendência de reduzir a mortalidade. O uso de HBPM deve ser a primeira escolha no tratamento de TEV, tanto para a fase aguda, quanto para a fase de manutenção.(A)⁽¹⁷⁾ O tempo de anticoagulação dependerá do número de ciclos de quimioterapia (e de quais fármacos), do tipo de câncer e da previsibilidade da doença em atividade, contrabalançando esses com o risco de sangramento. Se possível, o anticoagulante deverá ser utilizado por pelo menos 6-12 meses, indefinidamente ou até a resolução do câncer. A recorrência de TEV é alta, mesmo na vigência do tratamento. Nessa situação, alguns

estudos observacionais sugerem que doses mais altas de HBPM podem ser mais efetivas que as doses convencionais.⁽¹⁸⁾

Referências

1. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2003;110(4):167-72.
2. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):9-23.
3. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1128-33.
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458-64.
5. Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. Venous thromboembolism and cancer [Article in French]. *Rev Med Interne.* 2006;27(4):313-22.
6. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004;2(6):884-9.
7. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2(6):876-81.
8. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):117-21.
9. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50.
10. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
12. Behranwala KA, Williamson RC. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. *Ann Surg.* 2009;249(3):366-75.
13. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist.* 2003;8(4):381-8.
14. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1619-30.
15. Ansell JE. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a review. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(4 Suppl):S8-S12.
16. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943-9.
17. Imberti D, Di Nisio M, Donati MB, Falanga A, Ghirarduzzi A, Guarneri D, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2009;124(5):e32-40.
18. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):760-5.

20. TEP crônica hipertensiva

Define-se como TEP crônica hipertensiva, ou mais frequentemente, HPTC, o quadro de hipertensão pulmonar observado após um período mínimo de 3 meses após pelo menos um episódio de embolia de pulmão, desde que excluídas outras causas de hipertensão pulmonar.⁽¹⁾ A resolução parcial do defeito perfusional é comum, podendo chegar a 50% após 1 ano de seguimento.⁽²⁾ Observa-se que 3,8% dos pacientes que sobrevivem a um episódio agudo de embolia pulmonar evoluem, após 2 anos de seguimento, para um quadro crônico hipertensivo.^(3,4) Sendo assim, conclui-se que a maior parte dos pacientes com déficits perfusionais persistentes não desenvolve HPTC, devendo, portanto, haver outros fatores associados, hereditários ou adquiridos, para sua ocorrência. Por outro lado, até 40% dos pacientes com HPTC não tem história previa de TEV.⁽⁵⁾

Na HPTC, o principal sintoma é a dispneia progressiva, podendo estar acompanhada de tosse seca. A síncope e a opressão retroesternal aos esforços são mais comuns nos casos terminais, nos quais se observa a pressão na artéria pulmonar em valores muito elevados. Esses sinais e sintomas encontrados são muito inespecíficos, e isoladamente, revelam pouco valor na identificação de HPTC, pois são comuns às diversas etiologias que compõem o quadro de hipertensão pulmonar. Entretanto, em indivíduos com fatores predisponentes bem caracterizados, história de TEP prévia e associados a exames de imagem torácicos, esses achados clínicos, apesar de inespecíficos, podem trazer uma importante contribuição para a elucidação diagnóstica de HPTC.⁽⁶⁾

O ecocardiograma é o principal método diagnóstico não invasivo, que possibilita a análise da função do VD com a estimativa da pressão em artéria pulmonar.⁽⁷⁾ Junto com a radiografia de tórax, esse exame faz parte da avaliação inicial de pacientes suspeitos de apresentar hipertensão pulmonar após a avaliação clínica.

A cintilografia pulmonar perfusional é o exame de eleição para a exclusão de HPTC, quando o resultado for normal ou de baixa probabilidade.^{(B)⁽⁸⁾} Pacientes candidatos à cirurgia têm ao menos um defeito segmentar ou maior, associado à normalidade no estudo ventilatório. Deve chamar a atenção para outras etiologias (neoplasia, agenesia, mediastinite) quando houver defeito pulmonar de todo um pulmão somente.

A angio-TC permite observar a presença de trombos, sua localização, a circulação brônquica

colateral, alterações parenquimatosas (padrão em mosaico, áreas de infarto), bem como comorbidades (enfisema, fibrose pulmonar). Eventualmente, algumas características permitem a separação do fenômeno tromboembólico agudo de HPTC.⁽⁹⁾ Resultados de angio-TC sem a presença de trombos não exclui completamente a possibilidade de HPTC; entretanto, os novos tomógrafos com multidetectores possuem acurácia progressivamente melhor para esse contexto.⁽¹⁰⁾ A ressonância magnética, tal como a angio-TC, permite a visualização direta da falha de enchimento do vaso, com a vantagem de não se irradiar o paciente, nem de se utilizar contraste iodado. Entretanto, é uma técnica mais dispendiosa, demorada e menos disponível que a TC. A arteriografia pulmonar é o exame padrão para o estadiamento vascular e sempre deve ser realizada quando existe a indicação cirúrgica.^(B) Embora invasiva, é segura em mãos experientes, mesmo em pacientes hemodinamicamente instáveis.^(10,11)

A avaliação hemodinâmica invasiva é essencial na avaliação de pacientes com HPTC. ^(A) Permite a confirmação do diagnóstico de hipertensão pulmonar, determina a gravidade (principalmente o grau de elevação da pressão na artéria pulmonar e no átrio direito, assim como o comprometimento do débito cardíaco) e permite prever razoavelmente a relação risco-benefício do tratamento cirúrgico (tanto pelos valores absolutos, quanto pela análise do gráfico da curva de oclusão da artéria pulmonar).⁽¹⁰⁻¹²⁾

O tratamento preferencial para a maioria dos casos de HPTC é a tromboendarterectomia, embora, para casos selecionados, o transplante pulmonar possa ser considerado como alternativa.^{(A)^(13,14)} Em pacientes selecionados portadores de HPTC, com obstrução vascular central, recomenda-se como tratamento a tromboendarterectomia, desde que realizada em centros especializados.^{(C)⁽¹⁰⁾}

A anticoagulação oral, mantendo-se a RNI entre 2-3, deve ser prescrita para todos os portadores de HPTC que foram submetidos à tromboendarterectomia, assim como para aqueles cujo procedimento cirúrgico não foi realizado.^{(B)⁽¹⁰⁾}

Apesar de alguns centros ainda colocarem FVCI profilaticamente em todos os pacientes, essa ainda é uma conduta controversa, já abandonada por alguns grupos mais experientes.^(5,11)

O uso de fármacos deve ser prescrito para pacientes que não são candidatos à cirurgia (tanto por inacessibilidade das lesões, como por

contraindicações por outras comorbidades).(B) As várias drogas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial pulmonar mostraram benefícios em pacientes com HPTC, mas com evidência baseada em séries de casos e em estudos de coorte. Nesse contexto, inclui-se a utilização de óxido nítrico, epoprostenol, sildenafil, iloprost, treprostinil e bosentan.⁽¹⁵⁻²²⁾

O uso de fármacos como “ponte” para a cirurgia ainda é um tema em debate. Em geral, não se deve retardar o procedimento visando otimizar o paciente. Entretanto, alguns pacientes limítrofes podem ser levados à cirurgia em melhores condições. A decisão deverá ser tomada conjuntamente com o cirurgião, levando-se em conta o quanto poderá ser reduzida a resistência vascular pulmonar com o procedimento para que o paciente tolere o período do pós-operatório imediato.⁽¹⁰⁾

Alguns fatores predizem de modo independente um pior prognóstico dos pacientes com HPTC. Os principais fatores são a não realização de tromboendarterectomia, hipertensão pulmonar grave e HPTC associada a condições clínicas (por ex., esplenectomia, doenças inflamatórias e uso de cateteres venosos permanentes).⁽¹²⁾

Em 2005, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia elaborou uma diretriz específica para o atendimento de pacientes com hipertensão pulmonar, que inclui aqueles com HPTC.⁽²³⁾

Referências

1. Terra-Filho M. Uso racional dos métodos diagnósticos na doença tromboembólica pulmonar. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Pneumologia - Atualização e Reciclagem. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
2. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129(1):192-7.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.
4. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliari MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172-5.
5. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-20.
6. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28(1):255-69, x.
7. Sbrano JC, Tsutsui JM, Terra-Filho M, Mathias-Junior W. Papel da ecodopplercardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. *J Pneumol*. 2004;30(1):78-86.
8. Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008;118(21):2190-9.
9. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, Grgic A, Kramann B, Schäfers HJ. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 2005;127(5):1606-13.
10. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S85-96.
11. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-48.
12. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115(16):2153-8.
13. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1457-62; discussion 1462-4.
14. Genta PR, Jatene FB, Terra-Filho M. Quality of life and shortness of breath before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(Suppl 1):A329.
15. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(3):711-8.
16. Ghofrani HA, Schemmuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1139-41.
17. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(4):2363-7.
18. Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, Kumon K, Ando M. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest*. 2000;118(1):39-46.
19. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006;28(1):138-43.
20. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):483-9.
21. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2008;76(2):154-9.
22. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36.
23. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 2):S28-S31.

21. Medicamentos alternativos e novos fármacos

Os anticoagulantes tradicionalmente usados no tratamento e na prevenção das doenças tromboembólicas são as heparinas e a varfarina. Essas medicações têm limitações importantes, como a estreita janela terapêutica e a alta variação dose-resposta para cada indivíduo, demandando monitorização laboratorial frequente. Os AVK têm muitas interações medicamentosas e podem ser alterados até pela dieta (alimentos ricos em vitamina K), provocando um importante problema, principalmente quando a anticoagulação é indicada por tempo indeterminado. A heparina é utilizada na prática clínica desde a década de 30.⁽¹⁾ Há vários efeitos colaterais relacionados ao seu uso: hemorragias, osteoporose, reações cutâneas, eosinofilia, alopecia, alterações nos testes da função hepática e hipercalcemia ocasional.^(2,3) No entanto, um dos mais importantes é a trombocitopenia.^(3,4) Devido a essas limitações, foram necessárias pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes.⁽⁵⁾

Os novos anticoagulantes são classificados pelo seu mecanismo de ação (Quadro 23). Atualmente, o principal uso desses fármacos alternativos é no tratamento de TIH.

Heparinoides

O danaparoide, que é composto pelos sulfatos de heparan, dermatan e condroitina, tem sido extensivamente utilizado na TIH num amplo contexto de doenças. Apesar da ocorrência de 15% de reações cruzadas de anticorpos contra a heparina in vivo, raramente causa piora de TIH.⁽⁶⁾ O embasamento para seu uso provém de ensaios clínicos abertos e de série de casos.⁽⁷⁾ O danaparoide não está mais disponível nos EUA e Reino Unido, mas, onde está disponível, tem sido largamente utilizado em pacientes com TIH.^(8,9) Sua monitorização é feita pelos níveis de antifator Xa.

Inibidores diretos da trombina

A função primordial da trombina é provocar a cisão da molécula de fibrinogênio, originando o polipeptídeo A e o monômero de fibrina. A formação da fibrina segue, em um destino irreversível, para consolidar a rede de fibrina, com ajuda do fator XII ativado.⁽¹⁰⁾ A trombina, sem função fisiológica, tem que sofrer neutralização, e dessa participam vários mecanismos celulares

e humorais. Os inibidores diretos da trombina bloqueiam a trombina sem a necessidade de cofatores e sem intervir em outros mecanismos pró-trombóticos. Essa ação, independente de cofatores, torna as antitrombinas drogas potentes para evitar a trombose, pois não há individualidade de ação, como ocorre com os coatores, e por ter ação direta, neutraliza a trombina onde ela se encontrar. Os inibidores diretos da trombina têm duas vantagens inquestionáveis em substituição ao complexo antitrombina-heparina: na plaquetopenia induzida por heparina e na deficiência congênita de antitrombina.⁽⁴⁾

Hirudina

A hirudina é um potente e específico inibidor da trombina.⁽¹¹⁾ Ela consegue se ligar à trombina com alta afinidade e especificidade, formando um complexo não covalente irreversível, inibindo, assim, todas as funções proteolíticas da trombina.⁽¹²⁾ Ao contrário da heparina, a hirudina não é inativada pelo fator plaquetário 4 e, como apresenta estrutura química diferente, não existe reação cruzada entre essas drogas.⁽¹³⁾ É excretada pelo rim e é necessário o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal. O controle da droga é feito pelo TTPa (mantido a 1,5-2,5 vezes o valor do controle), e as principais desvantagens são o custo e a falta de antídoto para a mesma.⁽¹²⁾ Alguns estudos mostram sua maior eficácia do que a enoxaparina na profilaxia de TVP em cirurgias ortopédicas, sem haver diferenças significativas nas complicações, como sangramentos.⁽¹⁴⁾

Várias formas comerciais de hirudina são fabricadas através do emprego de biotecnologia recombinante.⁽¹⁵⁾ A lepirudina é uma hirudina recombinante dissulfatada, estando indicada no tratamento da plaquetopenia induzida por heparina, promovendo uma rápida e sustentada recuperação da contagem de plaquetas, indicando uma ausência de reação cruzada, com risco de sangramento semelhante ao da heparina. O efeito adverso mais comum é o sangramento, sendo outros efeitos as reações cutâneas, sepsis, pneumonia e aumento das enzimas hepáticas. O uso por mais de 5 dias de lepirudina tem sido relacionado à formação de anticorpos IgG anti-hirudina. Nesses pacientes, há um aumento maior de TTPa, necessitando de uma monitorização mais frequente.⁽¹⁶⁾

Está aprovada na Europa, desde 1997, e nos EUA, desde 1998, para o tratamento da TIH.⁽¹³⁾

Argatrobana

É uma droga sintética que atua de forma reversível, direta e seletiva. Atinge uma rápida eficácia terapêutica antitrombótica, com um mínimo risco de sangramento e rápida restauração da hemostasia no momento da descontinuação.⁽¹⁷⁾ A argatrobana tem meia-vida curta e, como a ligação com a trombina é reversível, torna-o mais seguro e com menor risco de sangramento em relação à hirudina recombinante.⁽¹⁸⁾ É necessária precaução em pacientes portadores de disfunção hepática, já que essa é a via de excreção. Não há necessidade de ajuste de dose em portadores de insuficiência renal.⁽¹⁹⁾ Em junho de 2000, o *Food and Drug Administration* aprovou a droga para uso na trombocitopenia provocada por heparina. Esse fármaco foi utilizado, na maioria dos casos, em pacientes com cardiopatia isquêmica agudizada, tendo sido aplicado em pacientes com TEV em pequenas séries de casos.⁽²⁰⁾ A sua monitorização é feita pelo TTPa, mantendo-o entre 1,5-3 vezes o controle (não excedendo 100 s).⁽²¹⁾

Ximelagatrana

Este fármaco foi uma esperança promissora como um inibidor direto da trombina, pois era o primeiro que poderia ser administrado por via oral.⁽²²⁾ Seria uma ótima opção terapêutica para pacientes que necessitariam de anticoagulação prolongada por prescindir de monitorização. Entretanto, a alta incidência de hepatotoxici-

dade deixou seu uso com restrições importantes.⁽²³⁾ Em 2004, o *Food and Drug Administration* desaprovou o uso da medicação devido aos seus importantes efeitos colaterais, sobretudo relacionados à hepatotoxicidade.⁽²⁴⁾ No Brasil, essa medicação teve seu uso suspenso antes da comercialização.

Dabigatrana

Recentemente, foi lançado no mercado brasileiro o etexilato de dabigatrana, um inibidor reversível do sítio ativo da trombina. É um agente para uso oral que prescinde de monitorização laboratorial. Cerca de 80% da droga é excretada via renal, não sendo recomendável seu uso em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Esse fármaco foi testado em ensaios clínicos de fase III na prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas, sendo comparado à enoxaparina. Deve ser iniciado de 1-4 h após o término da cirurgia na dose de 110 mg. Deve ser aumentado para 220 mg no dia subsequente se não houver sangramento, mantendo-se sua administração até o total de 10 dias. Na maioria dos estudos, não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de incidência de TEV, sangramento e mortalidade.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Pode ser uma alternativa às HBPM na prevenção de TEV em pacientes ortopédicos. Um recente ensaio clínico randomizado de não inferioridade comparou a dabigatrana (em dose fixa de 150 mg duas vezes ao dia, sem controle laboratorial) com varfarina (RNI alvo entre 2-3), demons-

Quadro 23 - Classificação dos novos anticoagulantes por seu mecanismo de ação.

Anticoagulantes indiretos	Fármacos
Mediados por antitrombina	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux • Idraparinux • SSR12517E, SR123781A
Mediado pelo cofator-II da heparina	<ul style="list-style-type: none"> • Odiparcil
Mediado pela proteína C	<ul style="list-style-type: none"> • ART-123
Anticoagulantes Diretos	
Fator IXa	<ul style="list-style-type: none"> • RB006, TTP889
Fator Xa	<ul style="list-style-type: none"> • Razaxabana • Otamixabana • Apixabana • Rivaroxabana
Trombina	<ul style="list-style-type: none"> • DX9065a, LY517717, YM150, DU176b, PRT054021 • Dabigatrana • Pegmusirudina • Flovagatrana

Adaptado do estudo de Weitz et al.⁽³⁰⁾

trando igual eficácia e segurança no tratamento de TEV aguda.⁽²⁸⁾ Essa é uma primeira evidência consistente para o seu uso na prática clínica, mas é prudente observar os relatos de farmacovigilância, bem como estudos posteriores que corroborem esses resultados. Apesar de não ter sido testada no contexto de TIH, como no Brasil não são disponíveis fármacos alternativos as heparinas, talvez possa já ser utilizado nessa indicação.

Bivalirudina

É um polipeptídeo semissintético, diferindo da hirudina por ser um inibidor de menor afinidade, promovendo apenas a inibição temporária da trombina. Sua meia-vida é mais curta, resultando em um perfil de segurança mais favorável. Foi mais testado na cardiopatia isquêmica, sendo seu uso em TEV apresentado apenas em relatos de caso de TIH.⁽²⁹⁾

Inibidores do fator Xa (pentassacarídeos sintéticos)

Os inibidores do fator Xa podem agir diretamente, ligando-se ao sítio ativo de ação, ou indiretamente, catalisando a ação da antitrombina.

Fondaparinux

É um pentassacarídeo sintético análogo da heparina, uma espécie de heparina símile, inibidor seletivo do fator Xa, não se ligando às plaquetas ou ao fator plaquetário 4. Sua grande limitação é a não reversibilidade pelo sulfato de protamina. A sua eficácia tem sido demonstrada em pacientes com maior risco de eventos tromboembólicos e submetidos a cirurgias orto-

pédicas. Houve uma diminuição de 50-60% desses eventos, e apresentou maior eficácia do que a enoxaparina.⁽³⁰⁾ Um estudo envolvendo 2.213 pacientes com TEP comparou a eficiência da fondaparinux vs. heparina convencional. A incidência de recidiva foi igual nos dois grupos, e não houve diferenças significativas quanto à incidência de sangramentos maiores, trombocitopenia ou morte.⁽³¹⁾

Idraparinux

Ainda se encontra em estudo, e é um análogo da fondaparinux. Tem ação mais prolongada e pode ser administrado por via s.c. uma vez por semana.⁽³²⁾ Estudos iniciais demonstraram um aumento da taxa de sangramento e uma maior recorrência de TEV nos primeiros 10 dias, sendo, portanto, recomendado iniciar com HBPM na fase aguda e continuar com idraparinux. Como vantagem, há a possibilidade de reversão do efeito anticoagulante com um antídoto específico (avidina).

Razaxabana

É um pentassacarídeo que poderá ser usado por via oral. Resultados preliminares de um estudo randomizado em fase II mostram sua maior eficácia do que a enoxaparina na prevenção de TVP em cirurgias ortopédicas, mas têm-se observado hemorragias mais importantes, principalmente no local da cirurgia.⁽³³⁾

Apixabana

É uma variante da razaxabana com vantagens farmacocinéticas (maior biodisponibilidade e meia-vida mais longa). Um ensaio clínico para

Quadro 24 – Doses recomendadas de fármacos alternativos para uso em TEV.

Fármacos	Dose terapêutica	Dose profilática
Danaparóide	1.500-2.250 UI s.c. a cada 12 h	750 UI s.c. a cada 8-12 h
Argatrobana	2 µg/kg/min i.v. contínua	NA
Lepirudina	0,4 mg/kg i.v. em <i>bolus</i> , seguido de 0,15 mg/kg/h i.v. contínua ou 0,75-2 mg/kg s.c. cada 12 h	25 mg s.c. a cada 12 h
Fondaparinux	50-100 kg de peso: 7,5 mg s.c. a cada 24 h < 50 kg de peso: 5 mg s.c. a cada 24 h > 100 kg de peso: 10 mg s.c. a cada 24 h	2,5 mg s.c. a cada 24 h
Dabigatran	150 mg v.o. a cada 12 h	110 mg v.o. 1-4 h após a cirurgia No dia seguinte, 220 mg v.o. a cada 24 h

NA: Não avaliado. Adaptado de estudos anteriores.^(9,30)

profilaxia do TEV em pacientes ortopédicos comparando o uso de apixabana (doses diárias 5 e 10 mg/dia, em regimes de uma ou duas vezes ao dia) com o de varfarina ou enoxaparina demonstrou uma redução da incidência de TEV e da mortalidade total com todas as doses.⁽³⁴⁾ Na dose diária de 5 mg (2,5 mg duas vezes ou 5 mg uma vez), houve menor incidência de sangramento. Estudos para tratamento de TEV estão em andamento.

Rivaroxabana

É um derivado da oxazolidona que inibe o fator Xa e tem excelente biodisponibilidade oral e meia-vida de 9 h.⁽²⁹⁾ Um grande ensaio clínico em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas maiores comparando o uso de rivaroxabana (10 mg/dia, v.o., iniciado 6-8 h após a cirurgia) com o de enoxaparina s.c. (40 mg/dia, iniciada na noite anterior), demonstrou uma redução em 49% no desfecho combinado de TEV e mortalidade, sem aumento no risco de sangramento.⁽³⁵⁾ A rivaroxabana também foi avaliada para o tratamento de TVP proximal através de estudos de dose-resposta (fase II), os quais verificaram uma redução da progressão do trombo e de desfechos clínicos, mas sem relação com a dose do fármaco.⁽³⁶⁾

Outros fármacos anticoagulantes

Alguns novos fármacos estão sendo testados em estudos experimentais e em ensaios clínicos de fase II para a profilaxia de TEV, entre eles os inibidores da propagação da coagulação (DPC 906, trombomodulina solúvel) e os moduladores da atividade fibrinolítica endógena (inibidores de PAI-1, inibidores TAFIa e inibidores do fator XIIIa). Aguardam-se os resultados de ensaios clínicos de fase III para se definir o seu papel na prática assistencial.⁽⁵⁾

As doses recomendadas para os fármacos alternativos estão descritos no Quadro 24.

As recomendações são as seguintes:

- 1) Fármacos alternativos, como danaparoid, hirudina recombinante e fondaparinux, podem ser utilizados nos casos de trombocitopenia autoimune induzida por heparina.(C)
- 2) Os resultados dos ensaios clínicos disponíveis não permitem recomendar esses novos fármacos como tratamento de eleição em substituição das heparinas e cumarínicos.(D)

- 3) Tendo em vista a não disponibilidade da maioria desses fármacos no mercado brasileiro, o seu uso assistencial deverá ser autorizado pela ANVISA e no âmbito de projetos de pesquisa aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.(D)

Referências

1. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):759-68.
2. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am.* 1998;82(3):635-58.
3. Crowther MA, Ginsberg JS, Tollefsen DM, Blinder MA. Heparin. In: Hoffman R, Benz E, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, et al. *Hematology basic principles and practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2046-56.
4. Eitzman DT, Chi L, Saggin L, Schwartz RS, Lucchesi BR, Fay WP. Heparin neutralization by platelet-rich thrombi. Role of platelet factor 4. *Circulation.* 1994;89(4):1523-9.
5. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):265S-286S.
6. Warkentin TE. Danaparoid (Orgaran®) for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis: effects on in vivo thrombin and cross-linked fibrin generation, and evaluation of the clinic significance on in vivo cross-reactivity (XR) of danaparoid for HIT-IgG [abstract]. *Blood.* 1996;88(Suppl 1):626A.
7. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1170-5.
8. Ibbotson T, Pery CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs.* 2002;62(15):2283-314.
9. Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest.* 2005;127(2 Suppl):1S-8S.
10. Mosesson MW. Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis. *J Lab Clin Med.* 1990;116(1):8-17.
11. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation.* 1999;99(1):73-80.
12. Tsuda Y, Szewczuk Z, Wang J, Yue SY, Purísima E, Konishi Y. Interactions of hirudin-based inhibitor with thrombin: critical role of the IleH59 side chain of the inhibitor. *Biochemistry.* 1995;34(27):8708-14.
13. Kelton JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 1999;36(1 Suppl 1):17-21.
14. Greinacher A, Eichler P, Albrecht D, Strobel U, Pötzsch B, Eriksson BI. Antihirudin antibodies following low-dose subcutaneous treatment with desirudin for thrombosis prophylaxis after hip-replacement surgery: incidence and clinical relevance. *Blood.* 2003;101(7):2617-9.

15. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A; Hit Investigators Group. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2428-36.
16. Fischer KG, Liebe V, Hudek R, Piazzolo L, Haase KK, Borggrefe M, et al. Anti-hirudin antibodies alter pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant hirudin. *Thromb Haemost.* 2003;89(6):973-82.
17. Clarke RJ, Mayo G, FitzGerald GA, FitzGerald DJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation.* 1991;83(5):1510-8.
18. Sheth SB, DiCicco RA, Hursting MJ, Montague T, Jorkasky DK. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):435-40.
19. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy.* 2000;20(3):318-29.
20. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2005;116(2):121-6.
21. Institute for Clinical System Improvement. Anticoagulant Therapy Supplement. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2001.
22. Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. *Lancet.* 1999;353(9162):1431-6. Erratum in: *Lancet.* 1999;353(9166):1804.
23. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1762-4.
24. Gurewich V. Ximelagatran--promises and concerns. *JAMA.* 2005;293(6):736-9.
25. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005;3(1):103-11.
26. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85.
27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56. Erratum in: *Lancet.* 2007;370(9604):2004.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
29. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):234S-256S. Erratum in: *Chest.* 2008;134(2):473.
30. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1721-6. Erratum in: *Lancet.* 2002;360(9339):1102.
31. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004;350(4):423.
32. PERSIST investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A Phase II evaluation. *J Thromb Haemost.* 2004;2(1):47-53. Erratum in: *J Thromb Haemost.* 2004;2(3):540.
33. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. A phase II randomized, double-blind, five-arm, parallel-group, dose-response study of a new oral directly acting factor Xa inhibitor, razaxaban, for the prevention of deep vein thrombosis in knee replacement surgery - on behalf of the Razaxaban investigators [abstract]. *Blood.* 2003;102(Suppl 1):15A
34. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2368-75.
35. Lassen MR, Turpie AG, Rosencher N, Borris LC, Ageno W, Lieberman JR, et al. Late breaking clinical trial: rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, for the prevention of venous thromboembolism in total knee replacement surgery: results of the RECORD-3 study--late breaking. *J Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl 2):O-S-006B.
36. Buller HR, EINSTEIN-DVT Study Group. Once-daily treatment with an oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), in patients with acute, symptomatic deep vein thrombosis: the EINSTEIN-DVT dose-finding study. *Eur Heart J.* 2006;27(Suppl 1):761A.