

Uso de fibrinolítico em tromboembolismo pulmonar e comparação de resultado em estudos de imagem. Relato de caso

Fibrinolysis in pulmonary embolism and results comparison in imaging studies. Case report

Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão¹, Carlos José Mota de Lima¹, Sarah Correia Lima Falcão², Bárbara Batista de Souza³, Jéssica Maria Moura Cassimiro⁴, Valéria Cristina do Rosário Rebouças⁵

Recebido da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

Tromboembolismo pulmonar é uma doença caracterizada por êmbolos alojados na artéria pulmonar principal ou em seus ramos, gerando bloqueio do fluxo sanguíneo pelos pulmões. Um grande êmbolo pulmonar é uma das poucas causas de morte virtualmente instantânea, sendo considerado uma das etiologias possíveis de atividade elétrica sem pulso. O tratamento do tromboembolismo pulmonar agudo deve incluir anticoagulação com heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou heparina comum endovenosa em bólus seguida de infusão contínua. Nos pacientes hemodinamicamente estáveis e sem disfunção de ventrículo direito, a anticoagulação sistêmica tem bom prognóstico, não sendo indicada a realização de trombólise. No grupo de pacientes hemodinamicamente instáveis, o uso de fibrinolíticos pode ter benefícios como a dissolução de grande parte do trombo obstrutivo da circulação pulmonar, assim como a promoção de lise da fonte do êmbolo nas veias profundas dos membros inferiores. Em pacientes hemodinamicamente estáveis e com disfunção de ventrículo direito, há controvérsias quanto à realização de trombólise. Alguns ensaios clínicos controlados sugerem que estes pacientes podem se beneficiar da resolução mais rápida do êmbolo, com melhora da função do ventrículo direito. Um dos argumentos de estudos que questionam a decisão por trombólise em pacientes hemodinamicamente estáveis e com disfunção de

ventrículo direito é o de que esta pode ser resultado de outra doença de base do paciente, não sendo, pois, uma consequência do tromboembolismo pulmonar. Este relato de caso descreve um caso de tromboembolismo pulmonar, além de apresentar uma revisão de literatura do tema embolia pulmonar.

Descritores: Embolia pulmonar; Fibrinólise; Tomografia computadorizada por raios x; Anticoagulantes/uso terapêutico; Heparina; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Pulmonary embolism is a disease characterized by the presence of emboli lodged in the main pulmonary artery or in its branches, causing an obstruction to blood flow through the lungs. A large pulmonary embolus is one of the few cases of sudden death, being one of the possible aetiologies of pulseless electric activity. The treatment of pulmonary embolism should include anticoagulation with low molecular weight heparin, fondaparinux or IV bolus of unfractionated heparin followed by continuous infusion. In hemodynamically stable patients with no right ventricular dysfunction, systemic anticoagulation carries a good prognosis, with thrombolysis not being indicated in those patients. In hemodynamically unstable patients, the use of fibrinolytic agents can lead to the dissolution of a large part of the obstructing thrombus in the pulmonary circulation, as well as the promotion of lysis of the primary thrombus in the deep veins of the lower limbs, which originated the pulmonary emboli. In hemodynamically stable patients with right ventricular dysfunction, there are controversies as to the use of thrombolysis. A few controlled clinical trials have suggested that these patients could benefit from the more rapid dissolution of thrombi seen with thrombolysis, leading to a greater improvement in right ventricular function. One of the arguments of the articles that question the use of thrombolysis in hemodynamically stable patients with right ventricle dysfunction is that this dysfunction could be the result of another underlying disease the patient may have, rather than a result of pulmonary embolism. This case report describes a case of pulmonary embolism and presents a literature review of the referred theme.

Keywords: Pulmonary embolism; Fibrinolysis; Tomography, X-ray computed; Anticoagulants/therapeutic use; Heparin; Humans; Case reports

1. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.
2. Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.
3. Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.
4. Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
5. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Data da submissão: 23/4/2016 – Data de aceite: 17/2/2017
 Fonte de financiamento: Custos cobertos pelos pesquisadores.
 Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Sarah Correia Lima Falcão
 Avenida Historiador Raimundo Girão, 700, apto. 2.301 – Meireles
 CEP: 60165050 – Fortaleza, CE, Brasil
 E-mail: sarahclfalcao@gmail.com

Número do registro CAAE: 52768516.8.0000.5039

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) possui grande nuance de apresentações, podendo ser assintomático ou ter apresentação grave com hipotensão arterial sustentada. A apresentação clínica direciona exames diagnósticos a serem seguidos, bem como a terapêutica implementada.⁽¹⁾ Para a *American Heart Association* (AHA), o enquadramento de pacientes em quadros submaciços depende da presença de necrose miocárdica (elevação de troponinas) ou da disfunção de ventrículo direito (VD), constatada por detecção de disfunção ao ecocardiograma, dilatação à tomografia computadorizada (TC), elevação de peptídeo natriurético ou por achados eletrocardiográficos específicos. Nestes pacientes, o uso de fibrinolíticos reduziu a mortalidade em menos de 1%,⁽²⁾ tornando seu uso, pois, controverso nestes casos.

Neste relato, descrevemos o tratamento de TEP submaciço com uso adjuvante de tenecteplase e a demonstração por exame de imagem pós-tratamento.

RELATO DE CASO

Trata-se de um relato de caso de um paciente atendido em dezembro de 2014 na sala de parada cardiopulmonar do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, em Fortaleza (CE). Foi feita a revisão do prontuário do paciente, com avaliação de imagens e laudos de angiotomografias de tórax e ecocardiograma transtorácico, além da análise de prescrições médicas e parâmetros do paciente. Este caso foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, que forneceu o parecer referente ao estudo.

Homem de 39 anos, etilista, hipertenso, procura pronto-socorro queixando-se de dispnéia súbita em repouso com início há 12 horas. Há 6 dias da admissão, teve episódio de dor em flanco direito associada à sensação de peso nos membros inferiores, dificultando a deambulação, seguida por episódio de síncope. Paciente negou hemoptise e diagnóstico prévio de trombose venosa profunda (TVP). Verificaram-se pressão arterial de 145x91mmHg, frequência cardíaca de 95bpm, frequência respiratória de 24irpm e saturação de oxigênio de 83%.

À admissão, foram solicitadas dosagens de D-dímero (5,989ng/mL; valor de referência: <500ng/mL), creatinina quinase massa (CKMB; 4,22ng/mL; valor de referência: <6,73ng/mL) e troponina T ultrasensível (0,146ng/mL; valor de referência: <0,025ng/mL).

O eletrocardiograma de 12 derivações mostrou o padrão S1Q3T3 (Figura 1). Raio x de tórax em posteroanterior não evidenciou alterações. Diante da hipótese de TEP agudo, foi realizado ecocardiograma transtorácico em pronto-socorro, tendo sido evidenciados sinais de dilatação e disfunção de VD, com a presença do sinal de McConnell. Foi solicitada uma angiotomografia de tórax (Figuras 2 e 3), que mostrou trombos endoluminais com distribuição assinalada nas imagens, confirmando o diagnóstico.

O tratamento no pronto-socorro foi feito com tenecteplase 45mg, 9mL por via endovenosa em bôus de solução reconstituída. O paciente foi anticoagulado com fondaparinux 7,5mg diariamente por via subcutânea, evoluindo com melhora importante

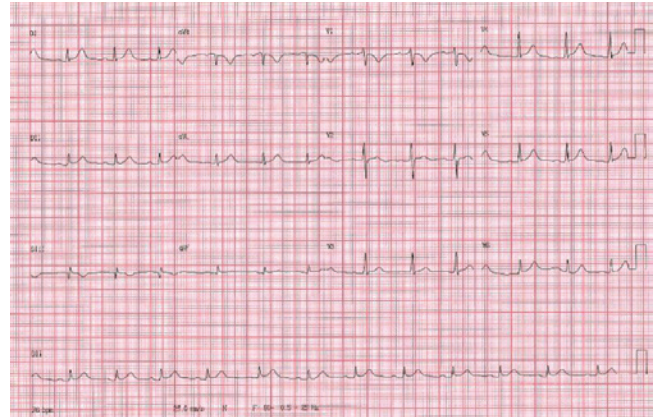


Figura 1. Padrão S1Q3T3 no eletrocardiograma à admissão.



Figura 2. Angiotomografia de tórax mostrando trombo na artéria interlobar descendente direita e no ramo do lobo médio. Há trombos endoluminais na artéria pulmonar esquerda.



Figura 3. Angiotomografia de tórax evidenciando embolia pulmonar.

da dispneia. Dois dias após a trombólise, foi realizado novo ecocardiograma transtorácico, que mostrou câmaras cardíacas com dimensões e espessuras segmentares do ventrículo esquerdo (VE) preservadas, fração de ejeção do VE 70%, função diastólica do VE preservada, função sistólica do VD normal pelo unidimensional (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE 24mm) e pelo Doppler tissular (S'' 15cm/s).

Paciente seguiu em tratamento com rivaroxabana 20mg duas vezes ao dia por 15 dias. Foi realizado uma ultrassonografia Doppler venosa de membros inferiores para pesquisa de TVP, sem achados sugestivos.

A evolução do paciente foi sem queixas, com resolução da dispneia e saturação de oxigênio de 99% em ar ambiente, tendo recebido alta no 19º dia de internação hospitalar. Ele recebeu a orientação para fazer uso diário de varfarina 7,5mg e para retornar semanalmente para realizar exame de Tempo de Ativação da Protrombina/*International Normalized Ratio* (TAP/INR) em acompanhamento ambulatorial. Após 3 meses do tratamento com tenecteplase, nova angiotomografia de tórax evidenciou redução significativa do tamanho dos trombos (Figura 4).

DISCUSSÃO

Caso de paciente dispneico, hemodinamicamente estável, com evidência de necrose miocárdica (elevação de troponina T $>0,1\text{ng/mL}$) e disfunção do VD ao ecocardiograma, sendo classificado como portador de TEP agudo submaciço tendo, pois, risco moderado, com reversão da dispneia e da disfunção ventricular direita após uso de fibrinolítico. Na gênese desta afecção, os êmbolos sanguíneos são as principais causas de obstrução da circulação pulmonar, sendo fatores de risco condições que levam à estase venosa, dano endotelial e trombofilias ou estados de hipercoagulabilidade.⁽³⁾ As repercussões hemodinâmicas dependem, além da obstrução física do fluxo sanguíneo, da liberação de serotonina pelas plaquetas, histamina pelo tecido e trombina pelo plasma, sendo também influenciadas por comorbidades do paciente, como hipertensão pulmonar e disfunções miocárdicas prévias.⁽⁴⁾



Figura 4. Angiotomografia de tórax, 3 meses após tratamento com tenecteplase.

Em pacientes hemodinamicamente estáveis, o diagnóstico de TEP deve seguir fluxograma de investigação, avaliando-se, inicialmente, a probabilidade clínica do diagnóstico por meio dos escores de Wells ou de Geneva revisado. Casos com baixa ou média probabilidade necessitam de dosagem de D-dímero, que, se elevada, indica realização de TC. Após confirmação diagnóstica, os pacientes devem ser estratificados quanto ao risco de resultados adversos (hipotensão sustentada e choque), usando, para isto, a dosagem de marcadores de disfunção miocárdica (troponinas, pró-peptídeo natriurético cerebral – BNP), bem como exames de imagem que possam evidenciar disfunção ventricular (ecocardiografia e TC).⁽¹⁾

Estudos mostraram alta sensibilidade da TC na identificação de casos de TEP, estando abaixo de 1% os casos não identificáveis a este método.⁽⁵⁾ Já a angiotomografia computadorizada, além de visualização do trombo, permite cálculo do índice de obstrução da artéria pulmonar. Este, se $\geq 36,5\%$, está diretamente relacionado ao aumento de mortalidade em até 30 dias.⁽⁶⁾

Em estudo conduzido com pacientes com TEP maciço confirmado, foi constatada presença de acinesia da parede livre do VD, com resguardo de segmentos apicais, não associada à deficiência de contração ventricular, intitulado sinal de McConnell, que possui especificidade de 94% para TEP, útil para diferenciar disfunção causada por possível hipertensão pulmonar prévia.⁽⁷⁾ Um estudo avaliou a relação entre gravidade da disfunção do VD e grau de obstrução mecânica pulmonar usando ecocardiografia, com medida da fração de mudança da área do VD, que tem valor menor que 40% quando há disfunção. Pacientes com obstruções mais severas mostraram valores de fração de mudança da área menores e pressões pulmonares maiores.⁽⁸⁾

Sabe-se que pacientes sem doenças prévias conseguem manter-se normotensos por até 48 horas, a despeito da instalação das disfunções miocárdicas, podendo sofrer quedas abruptas dos níveis pressóricos após isto.⁽⁴⁾ A disfunção ventricular, ao provocar sobrecarga de pressão direita, induz danos miocárdicos com elevação de troponinas, com níveis máximos obtidos após 4 horas da suspeita do evento tromboembólico, possuindo tanto a troponina I como a troponina T elevado valor preditivo negativo (maior que 90%) quanto a complicações clínicas na fase aguda do TEP.⁽⁹⁾

A anticoagulação com heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) está bem estabelecida no tratamento desta patologia. No entanto, novos estudos comprovaram que o uso da rivaroxabana, inibidor oral do fator Xa, obteve índices semelhantes de sucesso na prevenção de novos episódios tromboembólicos.⁽¹⁰⁾ O uso dos novos anticoagulantes orais no tratamento do TEP apresenta diversas vantagens, quando comparado à varfarina, como o fato de não necessitarem de ajuste de dose com coagulograma. Os medicamentos rivaroxaban e apixaban apresentam menor incidência de sangramento grave, sendo esta complicação de alta mortalidade em pacientes com superdoses de varfarina, e resultando em internações prolongadas e onerosas à saúde pública. Infelizmente, o elevado preço destas novas drogas dificulta seu acesso por grande parte da população.⁽³⁾

Quando houver evidência de insuficiência cardíaca (episódio de hipotensão ou choque), insuficiência respiratória (satu-

ração de oxigênio menor que 95%) ou ainda grave disfunção ventricular direita evidenciada pelo ecocardiograma (hipocinesia do VD, sinal de McConnell e deslocamento do septo interventricular), o uso de alteplase é possível, na ausência de contraindicações.⁽²⁾ No mecanismo de fibrinólise, as células endoteliais secretam o ativador de plasminogênio tecidual nos locais de lesão, o qual se liga à fibrina e converte o plasminogênio em plasmina, responsável pela digestão da fibrina. Os fibrinolíticos são variantes recombinantes do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), como a alteplase, a reteplase e a tenecteplase. Quando usados com sucesso, os medicamentos fibrinolíticos revertem a insuficiência cardíaca direita, ao promoverem uma dissolução física do trombo responsável pela obstrução da artéria pulmonar. Os trombolíticos reduzem a sobrecarga de pressão do VD, previnem a liberação contínua de serotonina e outros fatores neuro-humorais, que podem piorar a hipertensão pulmonar, e dissolvem trombos nas veias profundas da pelve ou membros inferiores – e, assim, teoricamente reduzem o risco de TEP recorrente. A trombólise pode também melhorar o fluxo sanguíneo nos capilares pulmonares e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Os medicamentos fibrinolíticos são mais eficazes que a heparina para dissolverem trombos. Apesar do alto custo, o melhor desfecho clínico com seu uso pode ser associado a menores períodos de hospitalização e reabilitação, absenteísmo e morte prematura, tendo impacto positivo do aspecto socioeconômico.

No presente caso, a significativa melhora clínica devido à dissolução física do trombo, intensificada pelo uso do trombolítico com a associada reversão da insuficiência cardíaca direita, pôde ser evidenciada por exames de imagem (angiotomografia de tórax) realizados antes e depois do tratamento com tenecteplase – com um intervalo de 3 meses. Em recente estudo multicêntrico, foi verificado que a administração de tenecteplase em único bólus intravenoso foi capaz de diminuir índices de descompensação hemodinâmica (1,6% grupo teste/5% em uso do placebo) e de morte prematura em pacientes (2,4% grupo teste/3,2% em uso do placebo) com TEP de risco moderado. No entanto é exigida cautela nesta conduta, já que foi encontrado aumento significativo de sangramentos importantes, incluindo eventos intracranianos.⁽¹¹⁾

REFERÊNCIAS

1. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1760-8.
2. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363(3):266-74.
3. erra-filho M, Menna-Barreto SS, Rocha AT, Marinho J, Gazzana MB, Soçva KC, et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2010;36(Supl.1):1-68.
4. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;13(9):691-700.
5. EINSTEIN-PE Investigators., Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
6. Sen HS, Abakay Ö, Cetinckmak MG, Sezgi C, Yilmaz S, Demir M, et al. A single imaging modality in the diagnosis, severity, and prognosis of pulmonary embolism. *Biomed Res Int.* 2014;2014:470295.
7. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism, I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108(22):2726-9.
8. Rodrigues AC, Guimaraes L, Guimaraes JF, Monaco C, Cordovil A, Lira E, et al. Relationship of clot burden and echocardiographic severity of right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(3):509-15.
9. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefaovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
10. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle 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.
11. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830. Erratum in: *Circulation.* 2012;126(7):e104. *Circulation.* 2012;125(11):e495.