

Hospital do Servidor Público Municipal

**HIPERTENSÃO PULMONAR POR TROMBOEMBOLISMO
CRÔNICO SECUNDÁRIO A HIPER-HOMOCISTEINEMIA –
RELATO DE CASO**

BEATRIZ DALCOLMO DE ALMEIDA LEÃO

São Paulo

2012

BEATRIZ DALCOLMO DE ALMEIDA LEÃO

**HIPERTENSÃO PULMONAR POR TROMBOEMBOLISMO
CRÔNICO SECUNDÁRIO A HIPER-HOMOCISTEINEMIA –
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital do
Servidor Público Municipal, para
obter o título de Residência Médica

Área: Clínica Médica

Orientador: Dr. José Antonio dos
Santos Freire

**São Paulo
2012**

BEATRIZ DALCOLMO DE ALMEIDA LEÃO

**HIPERTENSÃO PULMONAR POR
TROMBOEMBOLISMO CRÔNICO SECUNDÁRIO A
HIPER-HOMOCISTEINEMIA – RELATO DE CASO**

Banca Examinadora:

Dr. Claudio Capuano

Dr. Carlos Saraiva Martins

Dr. Artur Antonio Pereira

**São Paulo
2012**

**Autorizo a divulgação total ou parcial deste trabalho,
por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins
de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.**

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

Resumo:

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma doença complexa de causa multifatorial caracterizada pelo aumento pressórico sustentado nos capilares pulmonares, gerando proliferação e remodelamento da vasculatura local, causando insuficiência cardíaca (IC) direita levando o paciente a morte. É classificada em cinco grupos distintos, dependendo da causa precipitante, neste caso classificada como HP por tromboembolismo crônico (HPTEC - grupo 4).

A Hiper-homocisteinemia é um fator predisponente para Tromboembolismo Venoso (TEV) elevando o risco em até cinco vezes devido a vários mecanismos, como o aumento do estresse oxidativo na vasculatura pulmonar e da reação inflamatória local e diminuição do relaxamento das células endoteliais.

A HPTEC é causa rara de HP e o tratamento padrão ainda é a tromboendartectomia, entretanto nem todos os pacientes podem ser submetidos a este procedimento. O tratamento clínico não invasivo ainda é discutível e existem poucos consensos na literatura. A anticoagulação deve ser mantida continuamente para evitar novos episódios de TEV, sem, entretanto, alterar a progressão natural da doença. No tratamento farmacológico os derivados da prostaciclina, os antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase têm sido utilizados e em alguns estudos foi demonstrado melhora clínica considerável, porém sem alterar significativamente a sobrevida ou os exames complementares.

Este trabalho tem como objetivo relatar o de caso de uma paciente em acompanhamento regular no ambulatório de pneumologia do Hospital do Servidor Público Municipal, que apresentou múltiplos episódios de Tromboembolismo Venoso (TEV) nos anos de 2004, 2006, 2008 e em 2009 foi diagnosticada como portadora de trombofilia devido hiper-homocisteinemia.

Descritores: Hipertensão Pulmonar; Tromboembolismo Pulmonar; Hiper-homocisteinemia.

Abstract:

Pulmonary Hypertension is a complex disease caused by multiple factors characterized by sustained high pressure at lung small vessels, leading to a change in pulmonary blood vessels, which causes Cardiac Heart Failure and death. It is organized in 5 distinct groups according to its main cause, and in this report, it's classified as Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTPH – group 4).

Hyper-homocysteinemia is a disease that increases the risk of venous thromboembolism in up to 5 times by several mechanisms as the elevation of the oxidative stress in pulmonary vessels, local inflammatory reaction and the decrease of relax of endothelial cells.

CTPH is a rare cause of PH and the gold standard treatment is the thromboendarterectomy, although not all patients can be submitted to this procedure. Non invasive clinical treatment is still a controversy and there are few protocols in the medical literature. Its known that anticoagulation should be maintained for life-time to avoid new episodes of venous thromboembolism, but it doesn't change the progression of the disease. Some drugs as prostaciclins, endothelin receptors antagonist and phosphodiesterase inhibitors have been used in some trials showing clinical improvement, but didn't altered life expectancy.

The aim of this paper is to report a case of a patient whom had multiples venous thromboembolism episodes in the years 2004, 2006, 2008 and in 2009 was diagnosed with hyper-homocysteinemia.

Key-Words: Pulmonary Hypertension, Pulmonary Thromboembolism, Hyperhomocysteinemia.

Sumário

INTRODUÇÃO:	7
RELATO DE CASO:	10
DISCUSSÃO:	13
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

Introdução:

Historicamente, sabemos que em 1793 Baillie talvez tenha sido o primeiro a notar a importância da redução do fluxo sanguíneo como causa de trombose e em 1852 Rokitansky relatou ocorrência de trombose venosa em locais de injúrias ou adjacentes a inflamação. Quatro anos após, em 1856, Virchow publicou um estudo detalhado em que conclui haver três fatores necessários para a ocorrência de trombose: estase, hipercoagulabilidade e lesão vascular. Até hoje esses fatores etiológicos são aceitos e conhecidos como “Tríade de Virchow”.

Não podemos deixar de mencionar que em 1917 Homans estabeleceu a relação TVP e TEP, aconselhando realização de ligação venosa como prevenção do tromboembolismo pulmonar. Por fim, em 1939 Oschner e DeBakey relataram que a TVP era comum após procedimentos cirúrgicos, e que deveria ser tratado por ligação venosa ou anticoagulantes para prevenir TEP. ¹

Conceitualmente, de acordo com Bogliolo² “trombose é o processo patológico caracterizado pela solidificação do sangue dentro dos vasos ou do coração, no indivíduo vivo. Trombo é a massa sólida formada pela coagulação do sangue”. Já embolia, ainda segundo Bogliolo² “consiste na existência de um corpo sólido, líquido ou gasoso (êmbolo) transportado pelo sangue capaz de obstruir um vaso”. Desta forma percebemos que a TVP e o TEP são espectros de uma mesma doença, chamada de tromboembolismo venoso (TEV).

Sabemos que a trombose resulta da ativação patológica do processo fisiológico da coagulação, e para sua ocorrência é necessário estar presente a Tríade de Virchow: estase, hipercoagulabilidade e lesão vascular.³

A lesão endotelial pode sozinha desencadear a trombose, já que a perda do revestimento endotelial permite contato direto do sangue com o conjuntivo subendotelial, levando a adesão e a ativação plaquetária, além de redução dos fatores anticoagulantes e aumento da síntese dos fatores pró-coagulantes.

Hoje sabemos que não necessariamente a estase, mas sim qualquer alteração no fluxo sanguíneo normal (laminar) é importante para a ocorrência de trombose, isso porque um fluxo sanguíneo turbilhonar aumenta o estresse na parede endotelial, podendo causar lesões nos vasos, além disso, a lentificação do fluxo sanguíneo (estase) também promove maior contato das plaquetas com o endotélio, bem como um aumento na concentração local de fatores oxidantes, pró-coagulantes e radicais livres, o que também facilita a ocorrência de lesão endotelial.⁴

A hipercoagulabilidade tem um papel importante, já que altera as vias de coagulação, predispondo a trombose, podendo ser uma disfunção primária (genéticas, como hiper-homocisteinemia, deficiência da Antitrombina III, mutação do gene do fator V, deficiência de Proteína C e S, etc.) ou disfunção secundária (adquirida, como IAM, fibrilação atrial, neoplasia maligna, imobilidade prolongada, Síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAAF), síndrome nefrótica, dentre outras).⁴

A hiper-homocisteinemia é uma alteração no metabolismo da Metionina, em que níveis elevados deste metabólito no plasma estão relacionados a doenças vasculares. McCully em 1969 foi o primeiro a notar e descrever essa correlação.⁵ Vários estudos sugerem que a trombogenicidade da hiper-homocisteinemia seja causada por uma disfunção endotelial, favorecendo lesões vasculares, tanto arteriais quanto venosas.⁶

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma doença complexa de causa multifatorial⁷ caracterizada pelo aumento sustentado da pressão nos capilares pulmonares, gerando proliferação e remodelamento circulação pulmonar, causando insuficiência cardíaca (IC) direita levando o paciente a morte.⁸

Relato de caso:

CCMA, 57 anos, solteira, sem filhos, natural e residente em São Paulo, do lar.

Paciente sabidamente HIV há 10 anos, em uso regular de Terapia Anti-Retro Viral nos últimos anos, com múltiplos episódios de Tromboembolismo Venoso (TEV) nos anos de 2004, 2006 e 2008.

Ainda no ano de 2008 já apresentava um Eco-Cardiograma Transtorácico que evidenciava aumento importante de Átrio Direito (AD) e moderado de Ventrículo Direito (VD), disfunção sistólica de VD de grau moderado, Hipertensão Pulmonar importante, como Pressão Sistólica de Ventrículo Direito (PSVD) de 76mmHg, ausência de trombos ou vegetações em cavidades cardíacas. No mesmo ano também realizou Cintilografia de Ventilação/Perfusão que mostrava deficiência de ventilação e perfusão em ambos os campos pleuro-pulmonares, sugerindo Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

Em 2009 após um novo episódio de TVP foi avaliada pela equipe de hematologia onde foi diagnosticada como portadora de trombofilia devido à hiper-homocisteinemia. Após esse diagnóstico foi orientada a iniciar tratamento com ácido fólico e anticoagulação com cumarínico.

Além disso, também apresentava como comorbidades Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e dislipidemia. Acompanhava regularmente nos ambulatórios de Pneumologia, Cardiologia e Infectologia.

Em Março de 2011 apresentou descompensação clínica importante, com quadro de dispnéia progressiva iniciada aos grandes esforços, passando a ocorrer aos pequenos/médios esforços associada à dessaturação (75% em ar ambiente), sendo submetida à internação hospitalar para investigação diagnóstica.

Durante esta última internação foi diagnosticado novo episódio de TEV mesmo com anticoagulação adequada. Realizou Tomografia de Tórax com protocolo para TEP em Março/2011 que mostrou grande êmbolo em tronco de artéria pulmonar.





Em Abril/2011 realizou Ecocardiograma-Transtorácico que evidenciou aumento moderado de AD e VD e PSVD=92 mmHg. Em Maio/2011 foi submetida à colocação de filtro de veia cava, pois a paciente continuava a apresentar episódios tromboembólicos apesar do uso de anticoagulante.

Paciente permaneceu internada até o mês de julho, quando recebeu alta hospitalar após ser avaliada pela equipe de Cirurgia cardiovascular, que contraindicou a realização de trombendarterectomia devido às muitas comorbidades da paciente e de já ser um quadro crônico com deterioração clínica importante. Foi para casa com necessidade de oxigênio domiciliar para minimizar a dispnéia e a dessaturação, entretanto ainda com bastante limitação física.

Discussão:

A Trombose venosa profunda (TVP) é a terceira doença cardiovascular mais freqüente nos EUA. Anderson *et al.*⁹ fizeram um estudo em que as estimativas giravam em torno de 170.000 casos novos de TVP ou tromboembolismo pulmonar (TEP) por ano, e 90.000 recidivas no mesmo período, resultando em pelo menos 13.000 mortes a cada ano.⁹ Em trabalho de revisão utilizando meta-análise, Fowkes *et al.*¹⁰ estimaram que a incidência mundial de TEV fosse de 0,5 casos por 1.000 habitantes/ano.

A TVP está presente em 20 a 35% dos óbitos intra-hospitalares e associada à TEP em 10 a 20% dos casos, em trabalhos científicos baseados em necropsias.^{11,12} Esses números são semelhantes aos encontrados no Brasil em trabalho realizado por Maffei *et al.*¹³ em seu estudo que avaliou pacientes submetidos à necropsia, e que em 19,1% dos pacientes foi evidenciado TEP, entretanto em apenas 3,7% dos casos o TEP foi evidenciado como causa básica de morte.

O risco de fenômeno tromboembólico em um paciente não depende apenas de sua doença, trauma ou procedimento cirúrgico planejado, mas também de variáveis pré existentes relacionadas ao paciente e a sua história que aumentam a chance de desenvolver TEV.^{14,15} Diversos estudos já demonstraram que o risco de TVP aumenta exponencialmente com a idade, sendo muito raro em adultos jovens e com inúmeros casos em pacientes acima dos 60 anos, porém ainda não está claro se isso ocorre por alteração nos

mecanismos de coagulação ou pela presença de comorbidades trombogênicas.¹⁶

As manifestações clínicas clássicas de TVP são: dor súbita e espontânea no membro acometido (câimbra, sensação de peso, impressão anormal de calor ou frio), que piora a palpação, além de edema unilateral e hiperemia local.¹⁷ Quando acomete a panturrilha podemos também encontrar o Sinal de Homans (dor na panturrilha quando realizada dorsiflexão do pé), bem como diminuição do balanço e da saliência da panturrilha.^{17,18} Em alguns casos também é possível palpar o cordão venoso e observar cianose e circulação colateral ao redor da área acometida, além disso, é muito freqüente que o paciente apresente aumento da temperatura corporal e aceleração do pulso como manifestações iniciais, devendo o médico ficar sempre atento a esses sinais vitais do paciente.^{18,19} Deve-se lembrar, entretanto, que a TVP pode ser totalmente silenciosa, podendo apresentar como primeira manifestação um episódio de TEP de grandes proporções.

As manifestações clínicas de um episódio embólico dependem primariamente da magnitude do êmbolo, e, em menor escala, das condições cardiopulmonares do paciente.¹⁹ Menos de 33% dos pacientes com diagnóstico confirmado de TEP apresentam sinais de TVP. Os sinais são inespecíficos e por isso, a maior parte dos casos não são diagnosticados, o que pode levar a sérias conseqüências para o paciente, como óbito e hipertensão pulmonar.^{20, 21}

Em apenas aproximadamente 15% dos casos há suspeita clínica de TEP antes do óbito, e entre esses pacientes 48% apresenta caso de TEP fatal, sendo que o tamanho e a localização do êmbolo são características cruciais na

determinação de um evento fatal (maior mortalidade quanto maior e se localizado nas artérias pulmonares principais ou no tronco da artéria pulmonar).

Nas Tabelas 4 e 5 podemos observar os sintomas e os sinais, respectivamente, com sua frequência de ocorrência.

Sintomas	% pacientes
Dispneia	73
Dor Pleurítica	66
Tosse	37
Edema perna	28
Dor na perna	26
Hemoptise	13
Palpitação	10
Chiado no peito	9
Dor tipo angina	4

Tabela 4. Sintomas de TEP

Adaptado de: Goldman: Cecil Medicine, 23rd Edition, 2007. Chapter 99

Sinais	% pacientes
Taquipnéia ($\geq 20/\text{min}$)	70
Sibilos	51
Taquicardia ($\geq 100/\text{min}$)	30
B4	24
P2 hiperfonética	23
TVP	11
Diaforese	11
Temperatura $> 38,5^\circ$	7
Chiado no peito	5
Sinal de Homans	4
Atrito plural	3
B3	3
Cianose	1

Tabela 5. Sinais de TEP

Adaptado de: Goldman: Cecil Medicine, 23rd Edition, 2007. Chapter 99

Por fim, caso haja suspeita de TEP existe um algoritmo clínico o qual define a probabilidade de evento tromboembólico por um sistema de pontuação de acordo com as manifestações clínicas e características particulares do paciente (Tabela 6 e 7), e a partir daí, são definidas condutas a serem tomadas para confirmar ou afastar TEP a partir da suspeita clínica (Figura 4).^{18, 21}

Variável	Pontos
Sinais e Sintomas de tromboembolismo venoso	3.0
Outro diagnóstico é menos provável que TEP	3.0
Frequência cardíaca > 100 bpm	1.5
Imobilização > 3 dias ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1.5
TVP ou TEP prévio	1.5
Hemoptise	1.0
Câncer (tratamento atual ou nos últimos 6 meses ou paliativo)	1.0

Tabela 6 – Escore para a decisão clínica de suspeição de TEP – Escore de Wells
 Adaptado de: Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al: Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006;295:172–179.

≤ 4 pontos	Pouco provável
> 4 pontos	Provável

Tabela 7 - Probabilidade clínica de TEP de acordo com pontuação obtida:
 Adaptado de: Goldman: Cecil Medicine, 23rd Edition, 2007. Chapter 99

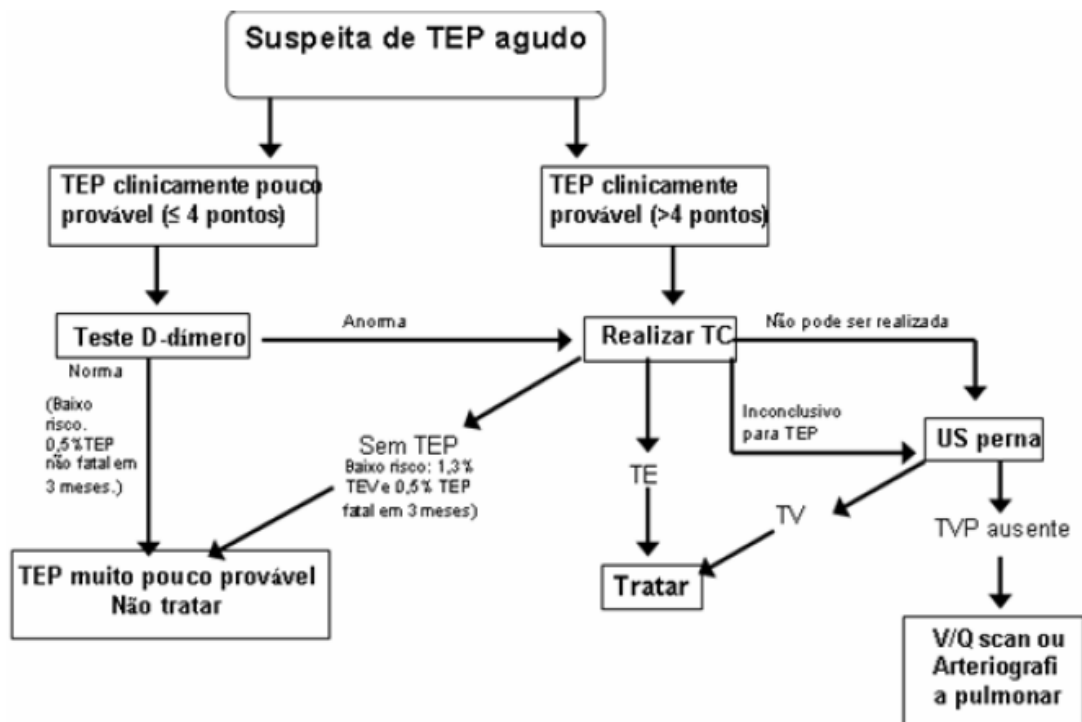


Figura 4. Algoritmo de Manejo na suspeita de TEP agudo.
 Adaptado de: Goldman: Cecil Medicine, 23 edition, 2007.

É importante ressaltar que após a confirmação diagnóstica de um evento tromboembólico é necessário iniciar tratamento imediato para prevenir a propagação (aumento) do trombo, evitar ou minimizar o risco de TEP, impedir dano valvar e venoso (que pode levar a síndrome do membro pós trombótico, com insuficiência venosa e todas as suas complicações envolvidas), bem como evitar recorrência do fato.²²

Além disso, vale à pena lembrar que a infecção pelo HIV provoca uma ativação do processo inflamatório sistêmico, aumentando os níveis circulantes de interleucinas (IL-6) e fatores pró coagulantes (TNF-alfa), além de favorecer a disfunção endotelial, causando, por fim, um estado de hipercoagulabilidade, que também eleva o risco de episódios de TEV.

Falamos em Tromboembolismo Crônico quando ocorre organização do trombo após uma obstrução aguda, levando a uma alteração no fluxo sanguíneo que persiste por mais de 6 meses sem mudanças substanciais após as medidas iniciais.²³ Os pacientes podem evoluir com oclusão de diversos ramos da artéria pulmonar, causando Hipertensão Pulmonar Secundária a Tromboembolismo Crônico (HPTEC), que será discutida mais adiante.

É muito importante lembrar que depois de realizado o diagnóstico de TEV o tratamento deve ser instituído o mais rapidamente durante a fase aguda para que ocorra uma melhor resposta. Além disso, após a estabilização hemodinâmica o paciente deve ser cuidadosamente acompanhado para evitar a recorrência do evento tromboembólico, que pode ser fatal. Inicialmente o paciente deve receber monitorização contínua para avaliação cardio-pulmonar de parâmetros como saturação periférica de O₂, frequência cardíaca e pressão

arterial. Caso sejam verificadas alterações nesses quesitos eles devem ser prontamente corrigidos com medidas específicas como oxigenoterapia e drogas vasoativas.

O principal componente do tratamento da fase aguda de um TEV é a terapia anticoagulante, que preferencialmente deve ser feita com Heparina Não Fracionada, pois existe um antídoto específico que é a protamina, e não é contra-indicada em idosos ou pacientes com doença renal crônica. Deve ser iniciada o mais rápido possível em todos os pacientes, a menos que exista alguma contra-indicação absoluta para a não realização da heparinização.²⁴ Deve-se lembrar que a heparinização plena deve ser feita em pacientes estáveis hemodinamicamente. A Terapia trombolítica é realizada com o intuito de melhorar a circulação pulmonar por dissolução do êmbolo, e é feita em casos de TEP central com instabilidade hemodinâmica ou que um ecocardiograma evidencie aumento acentuado de ventrículo direito.²⁵

Após essa fase inicial de tratamento já deve ser pensado no tratamento de manutenção que inclui anticoagulação oral com compostos cumarínicos. A dosagem e o tempo de uso dessa medicação devem ser individualizadas, entretanto o tratamento não deve ser inferior a 3 meses, e deve ser mantido por períodos muito mais longos em pacientes com coagulopatias, neoplasia maligna e TEP recorrente.²⁶

A Hiper-homocisteinemia é um fator predisponente para TEV elevando o risco em até 5 vezes²⁷ devido a vários mecanismos, como o aumento do estresse oxidativo no sistema circulatório, aumento da reação inflamatória

local, diminuição do relaxamento das células endoteliais e aumento da produção de tromboxano plaquetário.^{28, 29}

Apesar de vários estudos já identificarem esta condição como fator de risco independente para doenças vasculares, ainda são poucos os laboratórios que realizam a dosagem desse metabólito da metionina, o que dificulta o diagnóstico.³⁰

Geralmente devemos pensar nesta trombofilia em pacientes que desenvolvem episódios de TEV em idade jovem ou aqueles que apresentam doença tromboembólica de repetição, sendo justificado realizar a investigação de Hiper-homocisteinemia nestes casos,³⁰ já que o intervalo médio entre o primeiro episódio de TEV e o teste que confirma trombofilia é geralmente de 12 anos, levando a um diagnóstico tardio, fazendo com que o paciente já tenha diversas sequelas no momento da constatação da doença.³¹

A homocisteína é um produto intermediário do metabolismo da metionina, formada por meio de inúmeras reações químicas. Algumas dessas reações são dependentes de Vitamina B6, Vitamina B12 (co-fatores) e do nível sérico de homocisteína. A hiper-homocisteinemia pode ser resultante, portanto, de alterações genéticas ou adquiridas, como déficit vitamínico. O metabolismo da homocisteína é exemplificado de forma resumida na figura abaixo.

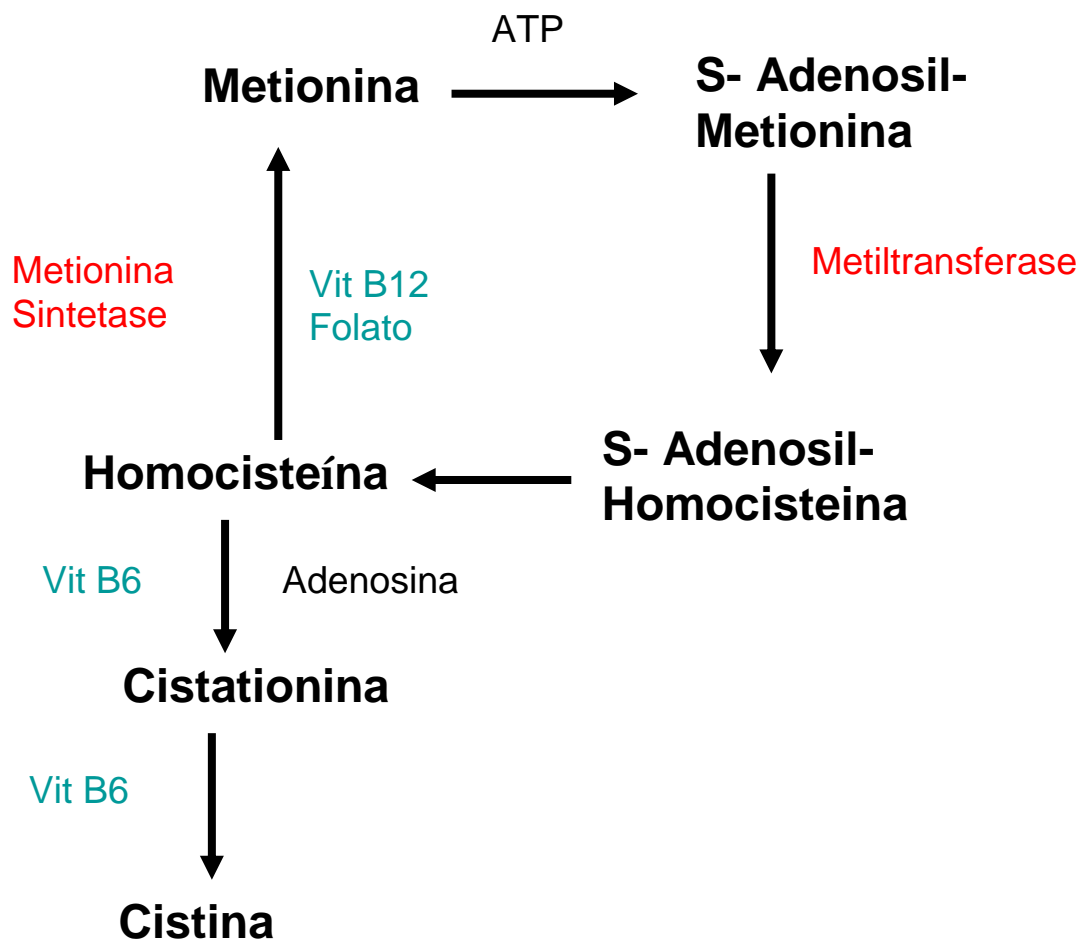


Figura 5. Metabolismo da Metionina

Adaptado de Kamat GV. A Cross-Sectional Study to Detect the Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Cases of Deep Vein Thrombosis Indian J Surg (July–August 2010) 72(4):323–326.

Como a conversão de homocisteína em metionina é realizada por enzimas dependente de Vitamina B12, Vitamina B6 e Folato, pensou-se que a suplementação vitamínica pudesse tratar ou ao menos diminuir a concentração plasmática de homocisteína³⁰, pois a deficiência vitamínica também poderia causar acúmulo de homocisteína no plasma, e, por isso, com a suplementação haveria correção do problema e possibilidade de diferenciação diagnóstica (déficit vitamínico X deficiência na enzima conversora).

Entretanto, ainda existe bastante divergência se o tratamento com suplementação vitamínica é efetivo, já que diversos estudos chegaram a resultados discordantes, sendo que em alguns nenhuma modificação no risco de TEV foi evidenciada³² enquanto em outros foi observado de fato uma queda no risco de eventos tromboembólicos.³⁰

A HP é uma doença da circulação pulmonar definida por parâmetros hemodinâmicos que se caracterizam por apresentar uma pressão de artéria pulmonar média maior ou igual a 25 mmHg em repouso.³³ Pode ser idiopática ou associada a diferentes entidades clínicas, sendo classificada em 5 grupos distintos, dependendo de sua causa precipitante, neste caso relatado é classificada como HP por tromboembolismo crônico (HPTEC - grupo 4),³⁴ conforme pode ser visto na tabela abaixo.

Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Dana Point 2008)

1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
2. Hipertensão Pulmonar devida a Doença cardíaca Esquerda
3. Hipertensão Pulmonar devida a Doença Pulmonar e/ou Hipoxemia
4. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
5. Hipertensão Pulmonar por mecanismo multifatorial ou desconhecido

Tabela 8 – Classificação HP

Adaptado de Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, USA.

O diagnóstico correto e a avaliação da gravidade da HP é fator fundamental para a abordagem inicial do paciente e programa terapêutico. Entretanto, independente da etiologia da HP algumas medidas de suporte são semelhantes para todos os tipos de HP, visando à melhora dos sintomas e da

qualidade de vida, além do retardo na progressão da doença e da redução na mortalidade. São exemplos de medidas gerais: dieta restrita em sódio para evitar retenção hídrica, suplementação com oxigênio para evitar um estado de hipóxia o que piora a vasoconstrição pulmonar, exercícios físicos moderados não extenuantes e acompanhamento psicológico.

A HPTEC é causa rara de HP e as alterações anatomopatológicas encontradas são caracterizadas por trombos organizados ligados a camada média das artérias e/ou arteríolas pulmonares, substituindo a camada íntima, levando a obstrução do leito vascular, gerando alterações hemodinâmicas secundárias devido à organização intraluminal do trombo causando fibrose e estenose dos capilares, além de alteração da sua arquitetura e remodelamento endoetial. Além disso, também podem ser identificadas alterações estruturais em segmentos arteriais não acometidos pela obstrução, muito semelhantes às alterações encontradas na hipertensão arterial pulmonar (HAP), em que podem ser identificados arteriopatia de pequenos vasos com hipertrofia da camada média, proliferação da camada íntima, trombose micro vascular e lesões plexiformes. Essas alterações promovem um aumento da resistência vascular e posteriormente uma elevação sustentada da pressão da artéria pulmonar, muitas vezes desproporcional ao evento tromboembólico, e, conseqüentemente alterações cardíacas,^{35,36} tornando o prognóstico desta condição muito ruim, acarretando em sobrevida baixa em pacientes não tratados ou tratados exclusivamente com anticoagulação.^{37,38} Apesar disso, é considerada uma forma grave de HP, porém é a única forma que pode ter um tratamento curativo.³⁹ A HPTEC se difere da HAP pelo maior acometimento e participação dos vasos pulmonares proximais no remodelamento vascular.⁴⁰

Acredita-se que a HPTEC ocorra em aproximadamente 0,5% a 3,8% dos indivíduos que sobreviveram a um evento agudo de TEP,^{41,42} por isso os médicos devem ficar atentos a esta possível evolução caso um paciente apresente-se com episódio prévio de embolia pulmonar. Os mecanismos para desenvolver a HPTEC ainda não foram totalmente elucidados, e um estudo japonês mostrou que dos pacientes acompanhados apenas 28% tinham história prévia de TVP e aproximadamente 43% dos pacientes não apresentavam fatores de risco habituais para esta condição, como coagulopatias, tumores malignos e problemas cardíacos.⁴³ Entretanto, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da HPTEC são: sexo feminino, antecedente de doença tromboembólica, grandes defeitos de perfusão, idades mais jovens e antecedentes de neoplasia maligna.^{41,44} Porém vale lembrar que diversos consensos mencionam que todo paciente com HP inexplicada deve ser avaliado para HPTEC, mesmo sem história de TEV prévio.

Geralmente os pacientes se apresentam com sintomas pouco específicos, como dispnéia aos esforços, tosse seca e dor torácica. Pacientes com quadro mais graves que já apresentam insuficiência cardíaca direita pela HP podem relatar distensão abdominal, ganho de peso e edema de membros inferiores. Na maioria dos casos existe uma fase de “lua de mel” entre o evento tromboembólico e o início dos sintomas, podendo durar meses, ou até mesmo anos, em que o paciente apresenta-se assintomático ou com poucos sintomas, fato que muitas vezes retarda o diagnóstico, uma vez que o paciente não apresenta queixas clínicas.

O diagnóstico de HPTEC é feito por meio de exames como a Angio-Tomografia Computadorizada, Cintilografia de Ventilação/Perfusão, Ecocardiograma, gasometria arterial, prova de função pulmonar e estudo hemodinâmico pulmonar. Entretanto a angiografia pulmonar é considerada o padrão ouro, sendo necessária para determinar se o tratamento é cirúrgico ou não.^{45,46}

O tratamento padrão ouro da HPTEC é realizado por meio de procedimento cirúrgico denominado trombendarterectomia, em que o objetivo consiste em retirar o êmbolo parcial ou totalmente para normalizar a circulação pulmonar e diminuir a pressão deste sistema, apresentando-se como uma opção com potencial de cura. Entretanto nem todos os pacientes podem ser submetidos a este procedimento, o qual é indicado apenas em pacientes com TEP central,⁴⁵ como resultado HPTEC é considerada inoperável em 10-30% dos casos.

Quanto ao tratamento clínico, o assunto ainda é discutível e existem poucos consensos na literatura. A anticoagulação deve ser mantida continuamente, com alvo de INR entre 2-3, para evitar novos episódios de TEV, sem, entretanto, alterar a progressão natural da doença. No tratamento farmacológico os derivados da prostaciclina,⁴⁷ os antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase⁴⁸ têm sido utilizados e em alguns estudos foi demonstrado melhora clínica considerável, porém sem alterar significativamente a sobrevida.

Conclusão

O Tromboembolismo pulmonar é um evento frequente, porém sub-diagnosticado, fazendo com que ainda ocorram diversas complicações do evento primário. Sempre devemos estar atentos para a possibilidade de coagulopatias em pacientes que desenvolvem TEV repetidos ou em idade mais jovem, prevenindo os novos eventos primários e minimizando as seqüelas dos que já aconteceram com o tratamento específico.

Por fim, a HPTEC é uma condição grave, com altas taxas de morbimortalidade, com poucas possibilidades terapêuticas, e que se não for devidamente acompanhada e manejada evolui para uma IC direita grave, causando sintomas importantes que limitam as atividades diárias, levando a morte em alguns anos.⁴⁹

Referências Bibliográficas

1. Hobson/Wilson/Veith: Vascular Surgery: Principles and Practice, 3rd Edition, 2004. Chapter 65.
2. Bogliolo BFG. Patologia Geral, 3ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2004. Capítulo 6.
3. Franco RM et al.: Profilaxia para tromboembolismo venoso. J Vasc Brás 2006; 5(2): 131-138.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran. Bases Patológicas das Doenças, 7ª. Edição, Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005. Capítulo 4.
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-28.
6. W.M. Lijfering et al. Hyperhomocysteinemia linked with elevated FVIII. The hematology journal 2007;92:1703-06.
7. McLaughlin et al. Expert Consensus Document/Pulmonary Hypertension. Circulation. 2009;119:2250-2294.
8. Fukumoto Y et al. Recent Progress in the Management of Pulmonary Hypertension. Circ J 2011; 75: 1801 – 1810.
9. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, 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; 151:933-8.
10. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:1-5.

11. Lindblad B, Sternby NH, Berqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302:709-11.
12. Yoo HH, Paiva SA, Silvaira LV, Queluz TT. Logistic regression analysis of potential factor for pulmonary thromboembolism. *Chest* 2003;123:813-21.
13. Maffei FHA, Falleiros ATS, Venezian LA, Franco MF. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Ass Méd Brás.* 1980;26:7-10.
14. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis of venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992, Vol. 305, 567- 574.
15. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos – Parte I. Projeto Diretrizes 2005.
16. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos – Parte III. Projeto Diretrizes 2005.
17. Leger, *Semiologia Cirúrgica*. 6ª Edição, 2004, por P. Boutelier.
18. Goldman: *Cecil Medicine*, 23rd Edition, 2007.
19. Schwartz: *Principles of Surgery*, 7th Edition, 1999.
20. Chan TK. Deep vein thrombosis. *Hong Kong Med J* 2002;8(6):Editorial.
21. Diretriz de TVP. *J Vasc Br* 2005;4(Supl.3):S205-S220.
22. Kaboli PJ et al.: Prevention of venous thromboembolism in medical and surgical patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Vol 72, Supl 1 (S7-13), April 2005.

- 23.** Daily PO et al. Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:221-223.
- 24.** Ota M et al. Association between antithrombotic treatments and prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Circ J* 2003; 67: 612-616.
- 25.** Kearon C et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133(6suppl): 454S-545S.
- 26.** Ridker PM et al. Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434.
- 27.** Köktürk N et al. Hyperhomocysteinemia Prevalence Among Patients With Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Aug 10.
- 28.** Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77(12):911-918.
- 29.** Marcucci et al. Role of Cysteine in Thrombotic Disease. *AM J Clin Pathol* 2001;116:56-60.
- 30.** A. D'angelo et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Haematologica* 1997;82:211-19.
- 31.** W.M. Lijfering et al. Hyperhomocysteinemia linked with elevated FVIII. *The hematology journal* 2007;92:1703-06.

- 32.** den Heijer M et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):139-44.
- 33.** Jamieson SW et al. *Curr Probl Surg*. 2000; 37: 165-262.
- 34.** McLaughlin et al. Expert Consensus Document/Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2009;119:2250-2294.
- 35.** Altuntaş M et al. Serum Asymmetric Dimethylarginine, Nitrate, Vitamin B12, and Homocysteine Levels in Individuals with Pulmonary Embolism. *Mediators Inflamm*. 2011; 2011: 215057.
- 36.** Peacock A et al. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thoracic Soc*. 2006; 3: 608-614.
- 37.** Quincoces AB et al. Aspectos epidemiológicos de La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(Supl 6):2-5.
- 38.** Kunieda T et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38: 543-546.
- 39.** Barberà JÁ. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(Supl6):1.
- 40.** Moser KM et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 1735-1743.
- 41.** Jamieson SW et al. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 35: 165-252.
- 42.** Pengo V et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.

- 43.** Tanabe N et al. Survey on chronic pulmonary thromboembolism with pulmonary hypertension. MHW Specific Disease Respiratory Failure Study Group Research Report in 1997. 1998; 129-131.
- 44.** Liu P et al. Predictors of long term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. Chin Med J. 2003; 116: 503-509.
- 45.** JCS Joint Working Group. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis. Circ J 2001; 75: 1258-1281.
- 46.** Blanco I et al. Arch Bronconeumol. 2009; 45(Supl6): 15-20.
- 47.** Nagaya N et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2005; 128: 2363-2367.
- 48.** Reichenberger F et al. Long term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 922-927.
- 49.** Klok FA et al. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Neth J Med. 2010 Sep;68(9):347-51.