

ATUALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

UPDATE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Antonio Cláudio do Amaral Baruzzi¹ Giuliano Generoso¹ Carlos Eduardo Prazeres¹ Renata Hames¹ Fernanda de Andrade Cardoso¹ Valter Furlan¹

 Unidade de Terapia Intensiva,
 Hospital TotalCor - São Paulo, SP -Brasil

Correspondência:
Antonio Claudio do A. Baruzzi
Al. Santos 764 - Cerqueira Cesar São Paulo - SP Brasil CEP: 01418-970
e-mail: abaruzzi@totalcor.com.br

RESUMO

A embolia pulmonar e a trombose venosa profunda são doenças com mesma base fisiopatogênica, denominada tromboembolismo venoso. Em 90% dos casos, os trombos originam-se no sistema da veia cava inferior, especialmente acima dos joelhos e pelve, alojando-se em ramos principais e segmentares dos pulmões, geralmente nos lobos inferiores. Nos Estados Unidos, é a terceira causa de óbito cardiovascular (seguida do infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico), com incidência anual estimada de 500.000 casos e 100.000 óbitos. A mortalidade hospitalar varia de 1% a 30%, dependendo das repercussões hemodinâmicas e da condição clínica do paciente. O diagnóstico e tratamento precoce reduzem a mortalidade hospitalar (disfunção e falência do ventrículo direito/hipoxemia) bem como suas principais complicações tardias: hipertensão pulmonar crônica, síndrome pós-trombótica, *flegmasia alba dolens* e cerulea dolens. O prognóstico poderá ser modificado adotando-se medidas preventivas, identificação e tratamento em tempo hábil, além da anticoagulação oral por período adequado.

Descritores: Embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, fibrinolíticos, anticoagulantes.

ABSTRACT

Pulmonary embolism and deep vein thrombosis are diseases with same physiopathogenic base, called venous thromboembolism. In 90% of cases, thrombi originate in the inferior vena cava system, especially above the knees and pelvis, lodging in the main and segmental branches of the lungs, usually in the lower lobes. In the United States, it is the third leading cause of cardiovascular death (followed by myocardial infarction and ischemic stroke), with estimated annual incidence of 500,000 cases and 100,000 deaths. The hospital mortality rate ranges from 1% to 30%, depending on the hemodynamic effects and clinical condition of the patient. Early diagnosis and treatment reduce hospital mortality (dysfunction and failure of the right ventricle/hypoxemia) and its main late complications: chronic pulmonary hypertension, post-thrombotic syndrome, phlegmasia alba dolens and cerulea dolens. The prognosis may be modified by adopting preventive measures, identification and treatment in a timely manner, as well as oral anticoagulation for an adequate period.

Descriptors: Pulmonary embolism, venous thromboembolism, fibrinolytics, anticoagulants.

FATORES PREDISPONENTES

Vários fatores têm sido identificados, sendo o médico patologista Dr. Rudolf Ludwig Karl Virchow (Universidade de Berlim) o primeiro a descrever, há mais de um século, os principais mecanismos envolvidos no tromboembolismo venoso: estase venosa, estados de hipercoagulabilidade e lesão endotelial, conhecida como tríade de Virchow.¹

O trombo venoso é rico em fibrina, hemácias, plaquetas e neutrófilos, motivo pelo qual alguns autores consideram o tromboembolismo venoso e a doença aterosclerótica uma síndrome cardiovascular sistêmica onde mediadores próinflamatórios, disfunção endotelial, baixa tensão oxigênio e o estresse oxidativo atuam de forma sinérgica na ativação da cascata da coagulação e consequente trombose²

Os fatores predisponentes conhecidos podem ser classificados conforme *odds ratio* (Tabela 1).¹

Mutação homo ou heterozigótica fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência da antitrombina III, proteína C e S, síndrome anticorpo antifosfolípide, elevada concentração fatores VIII, IX e X.

Tabela 1. Fatores predisponentes para o tromboembolismo venoso¹.

noso'.	
Fatores fortes (odds ratio > 10)	,
Fratura dos membros inferiores	Infarto do miocárdio (< 3meses)
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou flutter/fibrilação atrial (<3 meses)	Tromboembolismo venoso prévio
Prótese de joelho ou quadril	Lesão corda espinhal
Traumas graves	
Fatores moderados (odds ratio 2 - 9)	
Artroscopia do joelho	Insuficiência cardíaca e/ou respiratória
Doenças auto-imunes	Eritropoetina
Hemotransfusão	Terapia substituição hormonal
Cateteres centrais, marca-passo, desfi- briladores/CDI	Fertilização in vitro
Quimioterapia	Infecções respiratórias, urinárias e HIV
Doença inflamatória intestinal	Período pós-parto
Câncer	Trombose venosa superficial
Contraceptivos orais	Trombofilias*
Imobilidade após acidente vascular cerebral isquêmico	e-trombose (várias horas sentado frente ao computador)
Fatores fracos (odds ratio < 2)	
Repouso no leito > 3 dias	Cirurgia laparoscópica
Diabetes mellitus	Obesidade
Hipertensão	Gravidez
Idade > 50 anos	Varizes
Poluição/tabagismo	Síndrome nefrótica
Viagens > 4 horas (posição sentado)	Síndrome metabólica

^{*}Mutação homo ou heterozigótica fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência da antitrombina III, proteína C e S, síndrome anticorpo antifosfolípide, elevada concentração fatores VIII, IX e X.

FISIOPATOGENIA

A embolia pulmonar determina uma série de repercussões hemodinâmicas decorrente da sobrecarga pressórica aguda ao ventrículo direito. A depender do percentual da área pulmonar ocluída, liberação de mediadores neuro-humorais (vaso e broncoconstritores), disfunção/dilatação do ventrículo direito e da redução da pré-carga das câmaras esquerdas, poderá haver um efeito cascata que se não revertido, poderá culminar com hipotensão e óbito³ (Figura 1).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas do tromboembolismo pulmonar são inespecíficas e requerem diagnóstico diferencial com outras doenças. Deve ser considerada quando houver dispneia súbita ou de início recente, dor torácica tipo pleurítica e tosse. Os principais sinais e sintomas são:³

Sinais: taquipneia, taquicardia, febrícula, ritmo de galope do ventrículo direito, hiperfonese da segunda bulha no foco pulmonar, insuficiência tricúspide e estase jugular.

Sintomas: dispneia, tosse, dor torácica, dor e edema na panturrilha, hemoptise e síncope.

Dentre os diagnósticos diferenciais, destacam-se: pleurite, pneumonia, pneumotórax, asma brônquica, síndrome coronária aguda, pericardite, insuficiência cardíaca, condrites, fratura de costela, dor musculoesquelética, neoplasia torácica, colecistite, dissecção aguda da aorta, hipertensão pulmonar idiopática, infarto esplênico, sepse e ansiedade.⁴

Ressalte-se que em quase 50% dos casos, os achados clínicos da trombose venosa profunda nem sempre estão presentes, o que dificulta o seu diagnóstico.

EXAMES LABORATORIAIS E MÉTODOS GRÁFICOS³

ELETROCARDIOGRAMA

Os achados eletrocardiográficos são inespecíficos e incluem: alterações do segmento ST e onda T na parede

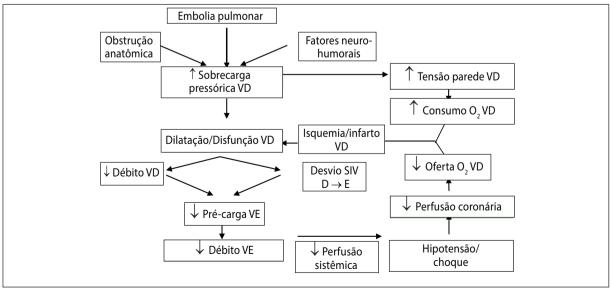


Figura 1. Repercussões hemodinâmicas da embolia pulmonar. VD- ventrículo direito, VE- ventrículo esquerdo, SIV- septo interventricular, D - direito, E- esquerdo

anterior (isquemia do ventrículo direito), arritmias atriais e bloqueio de ramo direito. O padrão clássico de *cor pulmonale* agudo (S₁Q₃T₃, P *pulmonale*) é um achado mais raro⁵ (Figura 2).

RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Inespecífico para o diagnóstico de embolia pulmonar, porém auxilia no diagnóstico diferencial. Os achados mais comuns são a atelectasia laminar, derrame pleural, infiltrado pulmonar e elevação de cúpula diafragmática.

Sinais clássicos: 1. Sinal de Hampton (infiltrado pulmonar em cunha com base pleural o que sugere infarto pulmonar), 2. Sinal de Westermark (oligoemia focal com artéria pulmonar proeminente) e 3. Sinal de Palla (dilatação da artéria pulmonar)⁶ (Figura 3).

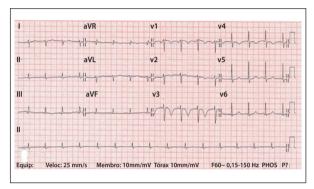


Figura 2. Cor pulmonale agudo — ${\rm SiQ_3T_3}$ e inversão da onda T na parede anterior

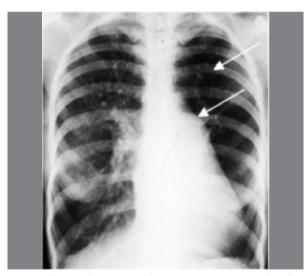


Figura 3. Tronco da artéria pulmonar prominente (Sinal de Palla), hipertransparência e ausência de sombras vasculares no campo pulmonar esquerdo (Sinal de Westermark) - vide setas.

GASOMETRIA ARTERIAL

O padrão típico é a hipoxemia ($PaO_2 \le 90$ mmHg) decorrente do desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e hipocapnia (hiperventilação reflexa). A hipercapnia pode ser observada nos casos de embolia pulmonar maciça. A ausência de hipoxemia não descarta o diagnóstico.

DÍMFRO-D

É um subproduto da degradação da fibrina. Quando acima 500ng/mL FEU (unidades equivalentes de fibrinogênio) apresenta alta sensibilidade (97%) para embolia pulmonar, porém baixa especificidade (42%). Eleva-se em qualquer condição onde há formação e lise da fibrina (gravidez, trauma, pós-operatório, câncer, hospitalizações, estados inflamatórios e sepse).

Um teste negativo apresenta probabilidade de 95% de não haver tromboembolismo venoso (valor preditivo negativo), atingindo 99% quando a probabilidade clínica também for baixa. O método por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) é o de melhor acurácia.

Como nos pacientes > 50 anos é comum observar-se elevação natural dímero-d, alguns autores sugerem aumento do *cut-off* multiplicando-se a *idade* x 10ng/mL FEU, com incremento da especificidade entre 30% a 40% e sensibilidade acima 97%.⁷

TROPONINA, BNP/PRÓ-BNP

Elevações de troponina I ou T e do peptídeo natriurético cerebral (BNP), são biomarcadores que relacionam-se, respectivamente, com graus variados de necrose e disfunção e do ventrículo direito. Níveis elevados conferem pior prognóstico.

Outros biomarcadores têm sido estudados, porém sem aplicação prática (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cistatina C, HFABP – heart-type fatty acid-binding protein).

TOMOGRAFIA HELICOIDAL DO TÓRAX

Após infusão endovenosa de contraste (90 a 120ml), realizam-se cortes seriados para detecção de falhas de enchimento nos diversos segmentos da luz arterial (vasos até sexta ordem). A sua sensibilidade é de 80% e especificidade 95%.

O mesmo exame pode detectar trombos no sistema venoso profundo dos membros inferiores, pélvis e veia cava inferior (Figura 4).

A relação dos diâmetros diastólicos dos ventrículos direito e esquerdo: $DV_D/DV_E > 0.9$ na imagem de quatro câmaras estratifica os pacientes com maior risco de óbito em 30 dias⁸ (Figura 5).

CINTILOGRAFIA PULMONAR (VENTILAÇÃO/ PERFUSÃO)

Macroagregados de albumina marcadas com tecnécio^{99m} são injetados em veia periférica, combinado com a inalação gás xenônio¹³³ ou partículas de aerossóis marcadas com tecnécio^{99m}. O diagnóstico é baseado na presença de áreas hipoperfundidas, porém normoventiladas, particularmente se a radiografia do tórax for normal.

A sua especificidade é de 97% e sensibilidade de 41% naqueles com alta probabilidade clínica de embolia pulmonar. Quando a probabilidade clínica é baixa e a cintilografia normal, exclui-se embolia pulmonar. Nos casos intermediários, outros exames complementares auxiliarão no diagnóstico.9

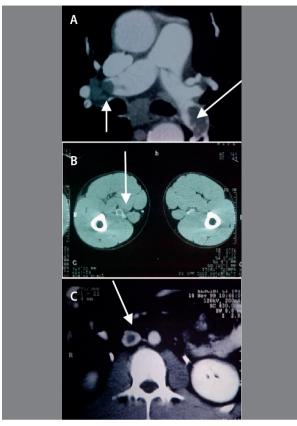


Figura 4. Tomografia helicoidal. A. Trombos em ambas as artérias pulmonares, B. Veia femoral esquerda e C. Veia cava inferior (setas) detectadas no mesmo exame.

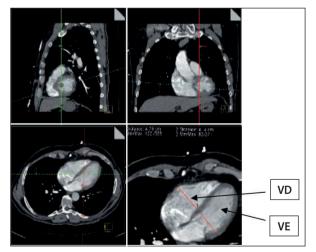


Figura 5. Tomografia helicoidal (quatro câmaras) - mensuração axial das cavidades ventriculares (plano valvar). VD – ventrículo direito, VE – ventrículo esquerdo.

ANGIOGRAFIA PULMONAR

A angiografia confirma ou exclui o diagnóstico de embolia pulmonar com acurácia praticamente plena. É o padrão ouro para tal diagnóstico. Com os recursos atuais, tornouse um procedimento seguro, recomendando-se cautela naqueles com hipertensão pulmonar moderada a importante, devido o risco de agravar a hipoxemia e causar arritmias. A

angiografia com subtração digital utiliza menor volume de contraste e detecta falhas de enchimento em vasos periféricos de até 1 a 2mm.

É reservado quando o diagnóstico não pode ser afastado ou confirmado com exames menos invasivos (Figura 6).

ULTRASSOM DOPPLER VENOSO DOS MEMBROS

Exame não-invasivo, considerado positivo na presença de trombos ou redução da compressibilidade das veias pelo transdutor. Tem sensibilidade e especificidade acima de 90% quando a trombose venosa é proximal e certa limitação para o diagnóstico de trombose venosa distal (abaixo dos joelhos) pela dificuldade anatômica (Figura 7).



Figura 6. Extenso trombo artéria pulmonar direita.

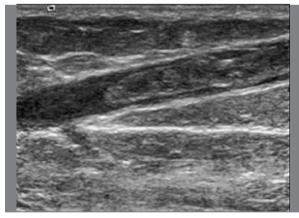


Figura 7. Trombo venoso em segmento não compressível ao transdutor.

ECOCARDIOGRAMA DOPPLER COLORIDO

Realizado à beira-do-leito, capaz de aferir os níveis pressóricos da artéria pulmonar e sinais de disfunção do ventrículo direito: dilatação, alteração da contratilidade, desvio do septo interventricular da direita para a esquerda (efeito Boerheim inverso), regurgitação da valva tricúspide, dilatação da veia cava inferior e sua ausência de colapso inspiratório. Por vezes identificam-se trombos intracavitários e nos ramos proximais da artéria pulmonar (Figura 8).

A dilatação/disfunção ventrículo direito é caracterizada por:

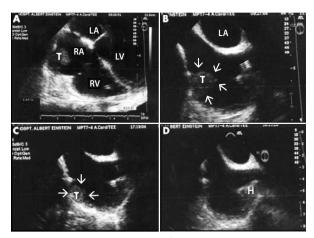


Figura 8. Ecocardiograma transesofágico em portador de cateter venoso central de longa permanência. A e B. Trombo átrio direito. C e D. Lise do trombo pós-trombólise.

AD – átrio direito, AE – átrio esquerdo, VD – ventrículo direito, AV – ventrículo esquerdo, T - trombo.

- Relação dos diâmetros diastólicos dos ventrículos: DV_D/DV_E > 0,9 em imagem de quatro câmaras ou > 0,6 na imagem no maior eixo paraesternal;
- Hipocinesia e dilatação do ventrículo direito (>30mm);
- Hipertensão pulmonar: velocidade de regurgitação tricúspide > 2.8 m/s;
- Tempo de aceleração ejetivo do ventrículo direito < 90 ms;
- Gradiente-pico da insuficiência tricúspide (GPIT) > 30mm.
 Quando realizado a intervalos regulares (24/24 horas),

permite monitorar a queda dos níveis pressóricos da artéria pulmonar, especialmente quando é utilizada a terapia fibrinolítica. Auxilia também no diagnóstico diferencial do infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, pericardite, tamponamento, valvopatias e doenças da aorta. 10,11

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Como a apresentação clínica e os exames laboratoriais iniciais, tais como o ECG, radiografia do tórax e a gasometria arterial são inespecíficos para o diagnóstico de TEV, Wells e cols. 12 elaboraram e posteriormente simplificaram um rápido escore de probabilidade pré-teste a ser aplicado naqueles com suspeita desta doenca.

Os pacientes são classificados de acordo com a pontuação aferida: probabilidade não elevada (0-2 pontos) e probabilidade elevada (≥ 3 pontos) (Tabela 2).

O uso combinado da história clínica, exame físico, radiografia do tórax, ECG, escore de Wells, d-dímero e tomografia helicoidal do tórax aumentam a acurácia diagnóstica¹³ (Figura 9).

Embora os algoritmos auxiliem no diagnóstico, não devem subestimar o raciocínio clínico. A doença apresenta elevada letalidade e a sua confirmação ou exclusão são de suma importância.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco baseia-se em três componentes chaves: 1) critérios clínicos, 2) biomarcadores séricos e 3) função do ventrículo direito. O objetivo é identificar pacientes com elevado risco de óbito em 30 dias e instituir o tratamento mais apropriado. A estratificação é dividida em: alto risco e baixo risco¹⁴ (figura 10).

Tabela 2. Escore de Wells simplificado.

Parâmetros	Pontos
Não há diagnóstico alternativo mais provável que TEP	11
Sinais e sintomas de TVP (edema, dor)	11
Taquicardia (FC >100bpm)	1
Imobilização >2 dias ou cirurgia recente (< 4 semanas)	1
História de TEV	1
Hemoptise	1
Câncer ativo < 6 meses ou metástases	1
Embolia pulmonar pouco provável: 0-2 pontos	
Embolia pulmonar provável: ≥ 3pontos	

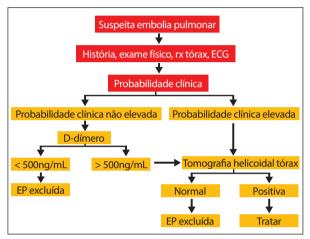


Figura 9. Algoritmo baseado no escore de Wells simplificado. D-dímero e tomografia helicoidal. EP – embolia pulmonar.

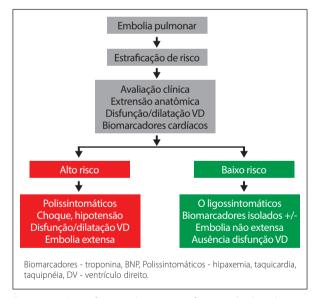


Figura 10. Estratificação de risco conforme achados clínicos, biomarcadores e imagem.

ALTO RISCO

Pacientes polissintomáticos, apresentam-se com hipotensão arterial e/ou choque obstrutivo, definido PAS < 90mmHg ou sua queda > 40mmHg em intervalo de tempo superior a 15 minutos e não relacionada à hipovolemia, sepse, arritmia ou medicamentos, sinais disfunção/dilatação do ventrículo direito (ecocardiograma ou tomogra-

fia computadorizada) e extenso comprometimento arterial. O risco de óbito em 30 dias varia de 10 a 25%.

BAIXO RISCO

Pacientes oligossintomáticos, ausência disfunção/dilatação do ventrículo direito, embolia pulmonar segmentar ou periférica, biomarcadores (troponina e/ou BNP) positivos de forma isolada ou mesmo negativos. O risco de óbito em 30 dias é abaixo 2%.

Pelo caráter dinâmico e recorrente do TEV, um determinado paciente poderá ser inicialmente classificado de baixo risco e evoluir para um estado de alto risco. Neste caso, a conduta terapêutica será de acordo com esta nova condição clínica.

Alguns autores propõem a estratificação conforme o risco de óbito em 30 dias adotando-se o escore PESI - *Pulmonary Embolism Severity Index*¹⁵ (Tabela 3).

Tabela 3. Pulmonary Embolism Severity Index – risco óbito em 30 dias.

Parâmetro	* Versão original	** Versão simplificada	
idade	Idade em anos	1 ponto (>80 anos)	
Sexo masculino	+ 10 pontos	-	
Câncer	+ 30 pontos	1 ponto	
Insuficiência cardíaca crônica	+ 10 pontos	- 1 ponto	
Doença pulmonar crônica	+ 10 pontos		
Frequência cardíaca > 100bpm	+ 20 pontos	1 ponto	
Pressão arterial sistólica < 100mmHg	+ 30 pontos	1 ponto	
Frequência respiratória > 30/min	+ 20 pontos	-	
Temperatura < 36.C	+ 20 pontos	-	
Estado mental alterado	+ 60 pontos	-	
Saturação hemoglobina < 90%	+ 20 pontos	1 ponto	

*Versão original: risco de óbito tem 30 dias; Classe I (≤ 65 pontos) – muito baixo = 0 a 1,6%; Classe II (66 – 85 pontos) – baixo = 1,7 a 3,5%; Classe III (86 – 105 pontos) – moderado = 3,2 a 7,1%; Classe IV (106 – 125 pontos) – elevado = 4 a 11,4%; Classe V (> 125 pontos) – muito elevado = 10 a 24,5% **Versão simplicada: risco de óbito tem 30 dias; Baixo risco (zero pontos) = 1%; Alto risco (≥ 1 ponto) = 10,9%

TRATAMENTO

O tratamento do TEV baseia-se na anticoagulação, seja com uma das modalidades de heparina (não-fracionada, baixo peso molecular ou pentassacarídeo) ou algum dos anticoagulantes orais. Dentre estes, temos a varfarina (utilizada há décadas) ou a opção de um dos novos anticoagulantes orais (rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana). 16

Os pacientes de alto risco são inicialmente tratados com fibrinolíticos (estreptoquinase, alteplase ou tenecteplase). A embolectomia percutânea ou cirúrgica estão indicadas para os que não apresentam melhora clínica ao fibrinolítico ou na vigência de contraindicação (p.ex. cirurgia recente).

Os de baixo risco são medicados com heparina e/ou anticoagulação oral. A decisão baseia-se na estratificação do risco (Figura 11).

Segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para o tratamento da embolia pulmonar, os pacientes também podem ser classificados:¹⁷

Alto risco (choque ou hipotensão) – administrar fibrinolíticos.
 Moderado-alto risco (ausência hipotensão, porém há

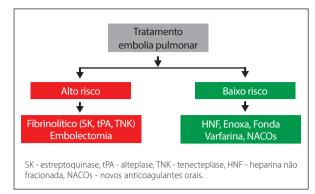


Figura 11. Tratamento da embolia pulmonar conforme estratificação de risco.

disfunção VD e aumento troponina/ BNP) – administrar fibrinolíticos.

- 2b. Moderado-baixo risco (ausência hipotensão, porém associada a somente um dos seguintes: disfunção isolada VD ou aumento isolado troponina/BNP ou ambos negativos) administrar heparina, anticoagulação oral.
- Baixo risco administrar heparina, anticoagulação oral.
 Alguns pacientes necessitam de assistência ventilatória, drogas vosoativas e expansores volêmicos. O rápido restabelecimento da perfusão pulmonar deve ser prioritária.

HEPARINA NÃO FRACIONADA (HNF)

A heparina é uma mistura heterogênea de cadeias de polissacarídeos com pesos moleculares variando entre 3.000 e 30.000 dáltons e extraída do intestino suíno. Ao ativar a antitrombina, inibe a ação dos fatores II, VII, IX, X e XI.

A infusão é endovenosa, dose ajustada mantendo-se TTPa (Tempo de tromboplastina parcial ativada) entre 1,5 e 2,5 vezes o controle. Valores < 1,5x aumentam recorrência de eventos embólicos. Nomograma baseado no peso do paciente auxilia no ajuste da dose¹⁸ (Tabela 4).

Nos casos de sangramento grave, o antídoto é a protamina EV (1mg para neutralizar 100 UI HNF), acompanhandose com TTPa, para avaliar a resposta de reversão. Seu nível terapêutico baseia-se na atividade anti-Xa (0,3 - 0,7UI/ml).

Tabela 4. Dose da heparina ajustada ao peso.

Dose inicial	80 U/Kg (<i>bolus</i>), seguido de 18U/Kg/h
TTPa < 35 s (< 1,2 x controle)	80 U/Kg em <i>bolus</i> , aumentar infusão em 4U/Kg/h
TTPa 35-45 s (1,2 – 1,5 x controle)	40 U/Kg em <i>bolus</i> , aumentar infusão em 2U/Kg/h
TTPa 46-70 s (1,5 – 2,3 x controle)	Não alterar
TTPa 71-90 s (2,3 – 3,0 x controle)	Diminuir infusão em 2U/Kg/h
TTPa > 90 s (< 3,0 x controle)	Parar infusão por 1 hora, di- minuir infusão em 3 U/Kg/h

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)

As HBPM são fragmentos da heparina não fracionada, produzidas por processos enzimáticos ou despolimerização química, com peso molecular entre 4.000 e 6.000 dáltons.

Vantagens sobre a HNF:

- O efeito anticoagulante (atividade anti-Xa) correlacionase com o peso, permitindo efeito previsível após administração de dose fixa.
- Monitoração laboratorial do TTPa desnecessária;
- Baixa ligação às proteínas plasmáticas e células endoteliais;
- > biodisponibilidade;
- > duração do efeito, permitindo uma ou duas administrações diárias;
- Raro risco de plaquetopenia auto-imune;

Em nosso meio utilizamos a enoxaparina, na dose 1 mg/Kg 12/12 horas SC ou 1,5mg/Kg 24/24 horas SC. Não deve ser utilizado naqueles com *clearance* da creatinina < 30mL/min. A atividade sérica anti-Xa, em amostra obtida 4 horas após a última administração, auxilia na monitorização terapêutica em casos selecionados. Essa atividade varia conforme a dose: 0,6-1,0Ul/mL (1mg/Kg 12/12 h) e 1,0-2,0Ul/mL (1,5mg/Kg 24/24 h).¹⁹

Antídoto: 1mg protamina neutraliza 1mg enoxaparina quando esta for aplicada < 8 horas da última dose. Se entre 8-12 horas, utilizar 0,5mg para cada 1mg enoxaparina.

PENTASSACARÍDEO (FONDAPARINUX)

Fondaparinux é uma heparina sintética, composto por uma cadeia de pentassacaride, sítio ativo das heparinas. Inibe o fator Xa, apresenta meia-vida longa (17 horas) e não causa plaquetopenia. É administrada em dose única diária, conforme o peso do paciente: < 50Kg = 5mg, 51-100Kg = 7,5mg, > 100Kg = 10mg SC/dia. Não deve ser utilizada com *clearance* da creatinina < 20mL/min e entre 20-50mL/min, reduzir a dose 1,5mg/SC/dia.²⁰

ANTICOAGULANTES ORAIS

O anticoagulante oral mais utilizado é a varfarina, o qual inibe a síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X). É administrado na dose diária de 5 a 15mg mantendo-se o RNI (relação internacional normalizada) entre 2,0 - 3,0 durante dois dias consecutivos antes de suspender qualquer uma das modalidades de heparina. A primeira dose deve ser concomitante

com a heparina, e mantida a heparina até atingir o pico terapêutico (3-5 dias), para então retirar a heparina.

Alimentos ricos em vitamina K reduzem o seu efeito anticoagulante, devendo-se orientar os pacientes para que a ingestão dos mesmos se dê de maneira regular. Quando houver risco de sangramento grave pela varfarina, a infusão de complexo protrombínico (50UI/Kg) em 30 minutos, reverterá tal ação.

A variabilidade da dose da varfarina, observada com certa frequência, tem sido atribuída a dois genes: citocromo CYP2C9 e epóxido redutase. Esta análise genética é reservada em casos selecionados e carece de ampla aplicação prática.²¹

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os novos anticoagulantes orais inibem diretamente o fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) ou a trombina (dabigatrana). Quando comparadas à varfarina, apresentam rápido início de ação, curta duração, não necessitam de controle laboratorial, não-inferiores quanto a eficácia e menor risco de sangramentos maiores (segurança), especialmente do sistema nervoso central, embora estas observações tenham sido descritas para pacientes com fibrilação atrial. Estas drogas devem ser utilizadas com cautela com *clearance* creatinina < 30mL/min e contraindicadas se < 15mL/min^{22,23} (Tabela 5).

Estas drogas foram testadas em diferentes estudos, sendo rivaroxabana e apixabana administradas sem uso prévio à enoxaparina ou fondaparinux. A duração do tratamento variou de 3 a 12 meses e prolongado por mais 6 a 12 meses conforme o risco de recorrência (Figura 12).

Nos casos de reversão do efeito anticoagulante, preconiza-se:39

- Complexo protrombínico ativado (FEIBA®) para a reversão dabigatrana
- Complexo protrombínico (Prothromplex®, Beriplex®) para a reversão rivaroxabana, apixabana, edoxabana.

Antídotos específicos têm sido desenvolvidos para a dabigatrana (idarucizumab) e para os demais inibidores fator X (alfa-andexanet). Embora se preconize terapêuticas para reversão dos efeitos anticoagulantes, sua utilização é ainda motivo de debate na literatura.

Tabela 5. Novos anticoagulantes orais.

	warfarina	rivaroxabana	apixabana	edoxabana	dabigatran
Fator inibido	Síntese hepática II, VII, IX, X	Xa	Xa	Xa	lla
Pró-droga	Não	Não	Não	Não	Sim
Biodisponibilidade	95%	80%	65%	50%	6%
Pico de ação (horas)	72 - 96	2 - 4	3	1 - 3	1 - 2
Meia-vida (horas)	40	7 - 11	8 - 15	9 - 11	9 - 13
Controle laboratorial	Sim	Não	Não	Não	Não
Administração diária	Ajustada RNI	1x	2x	1x	2x
Absorção com alimentos	Interferência alimentos ricos Vitamina K	Aumento 40%	Não interfere	Não interfere	Não interfere
Eliminação renal	Não	35%	25%	35%	80%
Ligação proteica	90%	90%	90%	90%	5%
Dispepsia	Não	Não	Não	Não	5 - 10%
	Citocromo P3A	Citocromo P3A	Citocromo P3A	Citocromo P3A	Glicoproteína
Interação	Citocromo 1A2	Glicoproteína		Glicoproteína	
	Citocromo 2C9				

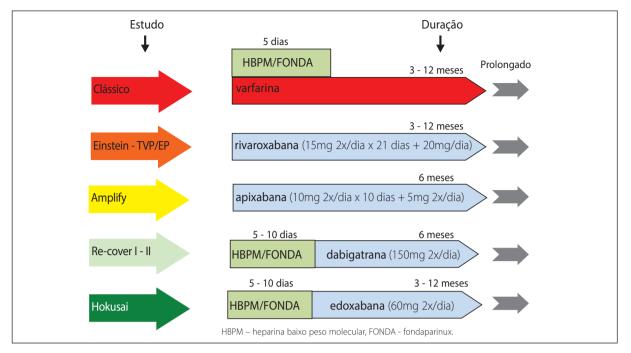


Figura 12. Esquemas terapêuticos utilizados nos diferentes estudos.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Nos pacientes com TEV cujo fator etiológico é identificado e reversível a duração do tratamento preconizado é de três meses. Nos casos idiopáticos ou recorrentes e portadores de neoplasias, o tratamento será postergado por anos ou por tempo indeterminado.²³

Alguns autores recomendam a mensuração ambulatorial seriada do dímero-d para a manutenção ou não da anticoagulação em portadores de eventos tromboembólicos de causa não identificada. A elevação de seus níveis após a suspensão do anticoagulante é forte recomendação para seu uso continuado.⁴¹

Aqueles que não toleram ou há alguma contraindicação para anticoagulação oral, pode-se utilizar a aspirina 100mg/dia, com redução 30 a 40% de eventos em quatro anos.

FIBRINOLÍTICOS

Indicado para o paciente de alto risco, o objetivo é reverter a pressão sistólica da artéria pulmonar para níveis ≤ 40mmHg, estimado a intervalos regulares de tempo pelo ecocardiograma à beira-leito.^{24,25}

Quanto mais recente o evento, ou seja, trombos não organizados, maiores as chances de sua lise. Os pacientes com horas ou dias do evento, poderão beneficiar-se com qualquer um dos esquemas propostos. Quando a história de tromboembolismo venoso situa-se entre uma e quatro semanas, preconizamos a estreptoquinase em infusão contínua por até 120 horas, promovendo a lise lenta e progressiva do trombo.

Os fibrinolíticos aumentam o risco de sangramento, inclusive os fibrino-específicos (alteplase e TNK-tenecteplase), especialmente naqueles > 75 anos. Quando for utilizado tenecteplase, a dose poderá ser reduzida em 50% para esta faixa etária, conforme estudo PEITHO²⁶ (Tabela 6).

Tabela 6. Dose dos fibrinolíticos.

Fibrinolítico	Ataque	Manutenção
Estreptoquinase (Streptase®)	250.000 UI X 30min ou 1.5000.000 UI X 2 h	100.000 UI/h x 24 a 120 h
rt-PA (Actylise®)	10 mg <i>bolus</i>	90 mg x 2 h
TNK (Metalyse®)	30 a 50 mg <i>bolus</i> * ajustados ao peso	
< 60kg = 30mg ≥ 60kg < 70mg = 35mg ≥ 70kg < 80mg = 40mg ≥ 80kg < 90mg = 45mg ≥ 90kg = 50mg		

^{*} Pacientes > 75 anos, reduzir a dose em 50%.

Punções vasculares e passagem de sondas desnecessárias deverão ser evitadas, minimizando-se os riscos de sangramento.

Ao término da trombólise, a anticoagulação é iniciada com heparina seguida de varfarina ou com um dos novos anticoagulantes orais, assegurando-se níveis TTPa < 1,5x controle e o fibrinogênio > 100mg/mL.

Pacientes sexo feminino, peso \leq 50Kg, idade \geq 75 anos apresentam maior risco hemorrágico cerebral (1-3%). A redução em 50% da dose tem sido sugerida, bem como a não administração concomitante de heparina.

Embora rara, as complicações hemorrágicas graves devem ser precocemente identificadas e tratadas:

- 1. Criopreciptado 10 unidades EV (rico em fibrinogênio)
- 2. Plasma fresco 4 unidades EV (rico fatores da coagulação)
- 3. Ácido épsilon-aminocapróico (Ipsilon®) 4 g EV 60 min
- 4. Reposição hemácias controle da anemia

As contraindicações dos fibrinolíticos são:

Absolutas: acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico < 6 meses, neoplasia sistema nervoso central, trauma ou cirurgia < 3 semanas, sangramento interno ativo < 4 semanas.

Relativas: hipertensão arterial não controlada (PAS > 180mmHg), cirurgia, biópsia ou punção de vasos não compressíveis < 10 dias, plaquetas < 100.000/mm,³ alergia aos fibrinolíticos, doença hepática avançada, ressuscitação traumática, endocardite infecciosa.

FILTRO DE VEIA CAVA INFERIOR

O filtro é posicionado na veia cava inferior, abaixo das veias renais via punção femoral ou jugular, dificultando a migração de tromboêmbolos provenientes do sistema cava inferior²⁷ (Figura 13).

As principais indicações são:

- 1. Contraindicação absoluta aos anticoagulantes,
- Embolia pulmonar recorrente em paciente sob adequada anticoagulação.
- 2. Trombose do filtro e mal posicionamento são algumas complicações descritas.

EMBOLECTOMIA

A embolectomia percutânea ou cirúrgica está indicado nos pacientes com embolia pulmonar de alto risco na vigência de alguma contraindicação ao fibrinolítico ou mesmo nos casos de insucesso terapêutico.^{27,28}

Dentre os dispositivos percutâneos disponíveis, citam-se: **Pronto**® - cateter siliconizado, onde o trombo é aspirado sob pressão negativa de uma seringa;

Aspirex® - aspiração do trombo sob alta rotação;

Trombólise ultrassônica e infusão fibrinolítico;

Angiojet® - aspiração do trombo sob efeito Venturi e infusão concomitante de fibrinolítico (Figuras 14 e 15).

Nas tromboses iliofemorais a fibrinólise *in locus* via cateterização seletiva percutânea ou embolectomia (Angiojet $^{\text{(B)}}$) tem sido preconizado.

A embolectomia cirúrgica é reservada como resgate nos casos de falha da terapia fibrinolítica ou da embolectomia percutânea. Indicação precoce e equipe cirúrgica habilitada são fatores de melhor prognóstico.

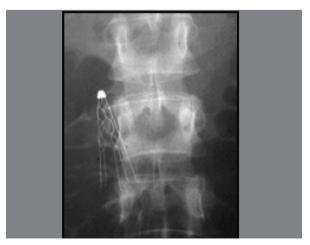


Figura 13. Filtro de Greenfiled na veia cava inferior

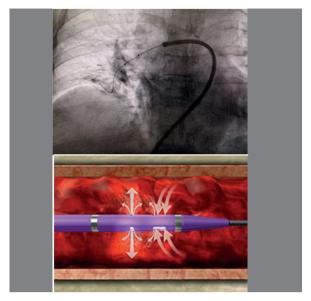


Figura 14. Angiojet®. Cateter posicionado na artéria pulmonar direita: aspiração e fibrinólise química concomitante.



Figura 15. Trombólise mecânica - sala radiologia intervencionista

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tromboembolismo venoso é a terceira causa de óbito cardiovascular em ambiente hospitalar. O seu diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, elevação dímero-d e angiotomografia pulmonar.

A presença de choque ou hipotensão arterial, disfunção do ventrículo direito e elevação de BNP/troponina correlacionam-se com pior prognóstico. Nos casos mais graves, preconiza-se a administração de fibrinolíticos ou lise mecânica na vigência de alguma contraindicação.

Os novos anticoagulantes orais apresentam eficácia similar à varfarina e maior segurança quanto aos eventos hemorrágicos. Apresentam meia-vida curta, não há interferência com os alimentos e nem necessidade de controle laboratorial de seu efeito anticoagulante.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1-3
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, Zippes, editor. Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (15th edition). New York: Elsevier, 2015:1664-8.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Lancet. 2012;379:1835-46.
- Agnelli G, Becattini C. Current concepts: acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2010;15:266-74.
- Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. Am J Med. 2009;122:257-64.
- Shiva S, Bennett S, Parfitt VJ. Images in cardiovascular medicine. Westermak's and Palla's signs in acute pulmonary embolism. Circulation. 2007;115:e211
- Penaloza A, Roy PM, Kline F, Verschuren F, LE Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted d-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2012:10:1291-6.
- Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. Eur Heart J. 2011;32:1657-62.
- Bajc M, Olssen B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. J Intern Med. 2008;264(4):379-87.
- 10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for echocardiography assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Ecchocardiography, a registred branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685-713.
- Campos PC, Baruzzi AC, Vieira ML, Knobel E. Successful treatment of colon cancer related right heart thromboemboli with prolonged intravenous streptokinase during serial TOE monitoring. Heart. 2005;91:390.
- Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;99(1):229-34.
- 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.
- Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. Am Respir Crit Care Med. 2010;181(2):168-73.
- 15. Donze J, Le Gal G, Taneja A, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the pulmonary severity index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemostat. 2008;100:943-50.

- 16. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014;12(3):320-8.
- Konstandinidis SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.. Eur Heart J 2014; 35:3033-69.
- Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. Arch Intern Med 1996;156(15):1645-9.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JL, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice. Chest. 2012;141(Suppl 2):e24S-e43S.
- Buller 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):1695-1702.
- Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. N Engl J Med. 2013;369(24):2283-93.
- 22. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. Blood. 2014;124(70):1020-8.
- Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants current therapeutic option and treatment recommendations for bleeding complications. Thromb Haemost. 2012;108:625-32.
- 24. Marti C, John G, Konstantinidis S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systematic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and mata-analysis. Eur Heart J. 2014;35:332-45.
- 25. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage. A meta-analysis. JAMA. 2014;311(23):2414-21.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et a. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Investigators. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.
- 27. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y.Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. Ann Thorac Surg. 2012;94(3):785-91.
- Kuchert N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014;129(4):479-86.
- 29. Faria R, Oliveira M, Ponte M, Pires-Morais G, Sousa M, Fernandes P. Trombectomia percutânea reolítica no tratamento de tromboembolismo pulmonar de alto risco: experiência inicial de um centro. Rev Port Cardiol. 2014;33:371-7.