



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANTONY FERNANDES NOGUEIRA

***PROGNÓSTICO A CURTO E LONGO-PRAZO DA
TROMBOEMBOLIA PULMONAR DE RISCO
INTERMÉDIO A ELEVADO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DR. PEDRO MONTEIRO

DR. RUI BAPTISTA

MARÇO DE 2012

Índice

Índice	2
Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Resultados	13
População	13
Análise dos <i>endpoints</i> durante período de seguimento clínico	15
Discussão	19
Conclusão	23
Agradecimentos	24
Referências Bibliográficas	25

Resumo

Introdução e Objectivos: A tromboembolia pulmonar é uma emergência médica com graves consequências hemodinâmicas. A progressão clínica dos doentes com tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado não é totalmente conhecida, nomeadamente quando estes são tratados predominantemente com fibrinolíticos. Este estudo pretende avaliar o prognóstico a curto e longo-prazo e o impacto da fibrinólise neste grupo de doentes.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva de 213 doentes com tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado, internados numa unidade de cuidados intensivos. Destes, foi adicionado tratamento fibrinolítico à terapêutica com heparina em 183 doentes. Os *endpoints* avaliados foram a nível intra-hospitalar: a mortalidade e complicações hemorrágicas; e durante o seguimento clínico: a mortalidade, a recorrência de tromboembolia pulmonar, as complicações hemorrágicas e a incidência de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.

Resultados: Em 193 doentes (90,6%) a tromboembolia pulmonar estava associada a um ou vários factores de risco. Durante o internamento registaram-se 17 mortes (7,9%), 15 das quais em doentes tratados com fibrinólise, e 27 eventos hemorrágicos (12,7%) decorrentes do tratamento fibrinolítico. No seguimento clínico, ocorreram eventos hemorrágicos em 43 doentes (22,3%) e a recorrência de tromboembolia pulmonar foi de 5,9% (todos os casos registados após um ano de seguimento e apenas um caso no grupo não fibrinolisado). A incidência de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica foi de 12,4% aos 3 anos, e foi registada apenas em doentes tratados com fibrinólise. A taxa de mortalidade total do estudo foi de 17,4%, com uma sobrevida mediana de 1,6 [0,4-3,4] anos.

Conclusão: A fibrinólise, apesar de aumentar o risco hemorrágico intra-hospitalar de forma significativa, parece diminuir o risco de recorrência de tromboembolia pulmonar durante o

follow-up. A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica é uma complicação frequente após tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado.

Palavras-chave: tromboembolia pulmonar, idiopático, fibrinólise, ecocardiografia, pressão sistólica arterial pulmonar, hipertensão pulmonar tromboembólica crónica

Abstract

Introduction and Objectives: Pulmonary embolism is a medical emergency with severe hemodynamic consequences. The clinical course of patients with submassive and massive pulmonary embolism is not fully known, in particular when they are mainly treated with fibrinolytics. This study aims to evaluate the short and long-term prognosis and the impact of fibrinolysis in patients with submassive and massive pulmonary embolism.

Materials and Methods: Retrospective study of 213 patients with submassive and massive pulmonary embolism, admitted to an intensive care unit. In 183 of those, fibrinolytics were added to heparin treatment. The evaluated *endpoints* were mortality and hemorrhagic complications both in-hospital and at follow-up, and pulmonary embolism recurrence and chronic pulmonary thromboembolic hypertension incidence at the follow-up.

Results: In 193 patients (90,6%), pulmonary embolism was associated with one or more risk factors. During hospital stay, 17 deaths (7,9%) were recorded, 15 of them in the fibrinolytic-treated patients. Also, 27 patients presented fibrinolytic-derived hemorrhagic events (12,7%). At follow-up, hemorrhagic events occurred in 43 patients (22,3%) and pulmonary embolism recurrence was of 5,9% (all events happened after one year of follow-up, and only one of them in the patients who were not treated with fibrinolytics). Chronic pulmonary thromboembolic hypertension incidence was of 12,4% at 3 years of follow-up and it was only recorded in fibrinolytic-treated patients. The global mortality rate of the study was of 17,4% with a median survival time of 1,6 [0,4-3,4] years.

Conclusion: Although fibrinolysis causes a significant increase in in-hospital hemorrhagic risk, it seems to diminish pulmonary embolism recurrence risk at follow-up. Chronic pulmonary thromboembolic hypertension is a frequent complication of submassive and massive pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism, idiopathic, fibrinolysis, echocardiography, pulmonary systolic arterial pressure, chronic pulmonary thromboembolic hypertension

Introdução

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma emergência médica que ocorre por oclusão súbita dos vasos arteriais pulmonares, levando ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), condicionando graves consequências hemodinâmicas ¹.

A sua incidência na população em geral varia de 2 a 7 casos por cada 10.000 habitantes por ano ², tendo uma mortalidade intra-hospitalar de 7 a 11% ³. Apesar de estar habitualmente associada a factores de risco para doença tromboembólica, a TEP pode ocorrer sem causa aparente, denominada idiopática ⁴.

De acordo com as mais recentes recomendações da sociedade europeia de cardiologia¹, considera-se uma TEP de risco elevado aquela que condiciona aparecimento de sinais ou sintomas de instabilidade hemodinâmica na admissão hospitalar, como choque ou hipotensão. A presença de sinais de disfunção ventricular direita e/ou a elevação de marcadores de lesão cardíaca, como a troponina I, em doentes hemodinamicamente estáveis, define uma TEP de risco intermédio. Na ausência destes marcadores, em doentes igualmente hemodinamicamente estáveis, a TEP é definida como de baixo risco.

A terapêutica fibrinolítica em doentes com TEP de risco elevado pode reduzir a sua recorrência e a sua mortalidade intra-hospitalar, de acordo com uma meta-análise ⁵. Em doentes de risco intermédio a elevado, a fibrinólise poderá ter igualmente vantagens na restauração da função vascular pulmonar ⁶. Porém, pelo risco hemorrágico intra-hospitalar associado a sua utilização é ainda bastante controversa em doentes com TEP de risco intermédio ⁷.

A história natural de doentes com TEP de risco intermédio a elevado, tendo em conta as complicações imediatas e a médio-longo prazo, não é ainda totalmente conhecida ⁸, nomeadamente em doentes preferencialmente tratados com fibrinolíticos. Na verdade, as

poucas séries publicadas de doentes de TEP de risco intermédio a elevado apresentam uma percentagem de doentes sujeitos a terapêutica fibrinolítica inferior a 50% ^{7,9-11}.

Além disso, uma pequena proporção de doentes mantém ou desenvolve hipertensão pulmonar a médio-longo prazo após um episódio tromboembólico agudo ¹², sendo esta situação clínica denominada de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Histologicamente, a HPTEC é caracterizada por uma remodelação da vasculatura arterial distal à obstrução intra-luminal por trombos, com conseqüente aumento da RVP e da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Estas alterações na vasculatura pulmonar aumentam significativamente a pós carga, levando à insuficiência cardíaca direita ⁸.

A incidência de HPTEC após um primeiro episódio de TEP em doentes de risco baixo a intermédio é de 0,8% ¹³; em estudos que incluíram doentes com tromboembolismo venoso (TEV) prévio é de 3,8% ¹⁴ a 5,1% ⁹.

Outros autores negam a associação entre HPTEC e TEP, colocando como hipótese para o desenvolvimento de HPTEC a presença de uma arteriopatía pulmonar primária desconhecida associada a trombose *in situ* secundária ¹⁵.

O objectivo deste estudo é a caracterização de uma população de doentes internada por TEP de risco intermédio a elevado numa unidade de cuidados intensivos e o seu seguimento clínico a longo-prazo. Além disso, pretende-se investigar a influência da terapêutica fibrinolítica no prognóstico destes doentes.

Materiais e Métodos

Foi efectuada uma análise retrospectiva de uma coorte doentes internados numa unidade de cuidados intensivos por TEP de risco intermédio a elevado ¹, entre 13 de Maio de 2000 e 15 de Outubro de 2010. Para este estudo, foram considerados como factores de risco a idade avançada (\geq a 80 anos), a obesidade (\geq 30kg.m²), a presença de varizes dos membros inferiores à admissão, o imobilismo recente, a trombofilia conhecida, o TEV prévio, gravidez em curso, a toma de contraceptivos orais, a presença de doença neoplásica conhecida, a insuficiência cardíaca e o traumatismo e/ou cirurgia *major*.

O diagnóstico de TEP, após suspeita clínica e laboratorial, foi confirmado por angiografia tomográfica assistida por computador (angioTAC) e/ou cintigrafia de ventilação/perfusão, seguindo as recomendações da sociedade europeia de cardiologia ¹.

A estratificação do risco de morte, após o episódio de TEP, foi obtida aplicando o sistema de estratificação de risco proposto pela sociedade europeia de cardiologia, utilizando os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos dos doentes à data do diagnóstico (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou necessidade de suporte inotrópico; dilatação ou disfunção sistólica do ventrículo direito à ecocardiografia transtorácica; elevação da troponina I superior a 0,2 ng/mL) ¹.

A coorte de doentes foi dividida em dois grupos consoante o tratamento submetido à admissão, grupo A - fibrinólise com alteplase seguida de heparina e grupo B - apenas heparina.

As decisões relativas à administração de fibrinólise foram da responsabilidade do médico assistente na unidade de cuidados intensivos. Todos os doentes foram submetidos a tratamento intra-hospitalar farmacológico com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e/ou heparina não fraccionada (HNF). Nos doentes a quem foi realizada fibrinólise, o fármaco utilizado foi a alteplase, seguido de perfusão com HNF. O recurso à terapêutica exclusiva com

heparina decorreu da presença de contra-indicações absolutas à fibrinólise (acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquémico há menos de 6 meses, neoplasia do sistema nervoso central, lesão/traumatismo/cirurgia cerebral há menos de 3 semanas, hemorragia digestiva há menos de 1 mês ou hemorragia activa) ¹. A anticoagulação oral foi iniciada nas primeiras 48 horas de internamento e mantida após a alta da unidade de cuidados intensivos, com indicação de controlo do valor de *international normalized ratio* (INR) no domicílio entre 2 e 3. O suporte inotrópico e/ou ventilatório intra-hospitalar foi aplicado de acordo com a avaliação clínica dos doentes à admissão, pelo médico responsável.

O seguimento clínico foi efectuado a 187 doentes (95,4%) com um tempo mediano de 3,2 [2,0 - 5,5] anos e máximo de 11,4 anos; perderam-se 9 doentes durante o mesmo (figura 1).

Os *endpoints* estudados foram divididos em intra-hospitalares (morte e hemorragia *major* e *minor*) e seguimento clínico a longo-prazo (morte por todas as causas, recorrência de TEP, desenvolvimento de HPTEC e hemorragias). As mortes intra-hospitalares foram classificadas de acordo com o tempo ocorrido após a admissão no serviço de urgência (SU) (\leq 24 horas e $>$ 24 horas) e os episódios hemorrágicos foram registados de acordo com os critérios estabelecidos pelo grupo de estudo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) ¹⁶ em *major* (hemorragia intra-craniana, diminuição do valor de hemoglobina \geq 5g/dL ou hematócrito \geq 15%) ou *minor* (hematúria macroscópica, hemorragia digestiva alta, diminuição do valor de hemoglobina \geq 3g/dL e $<$ 5g/dL).

O diagnóstico de HPTEC foi obtido com recurso a ecocardiografia transtorácica, com um intervalo mínimo de 3 meses após o episódio agudo de TEP nos doentes que apresentavam valores de PSAP \geq 40 mmHg, utilizando como método de cálculo o recomendado nas últimas recomendações da sociedade europeia de cardiologia ¹. Todas as ecocardiografias transtorácicas foram realizadas no serviço de cardiologia. Em doentes com

mais de um ecocardiograma efectuado durante o período de seguimento clínico optou-se por considerar, apenas o resultado mais recente.

Os dados obtidos foram apresentados de acordo com o número de casos e percentagem, no caso de serem variáveis categóricas; as variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de mediana e intervalo interquartil ou média \pm desvio-padrão caso representem uma distribuição não normal ou normal, respectivamente.

A análise de sobrevivência e da incidência cumulativa de recorrência de TEP, dos pacientes em estudo, foi obtida pelo método de Kaplan-Meier, com intervalo de confiança de 95%. Foi utilizado o software SPSS 20.0 para a análise estatística.

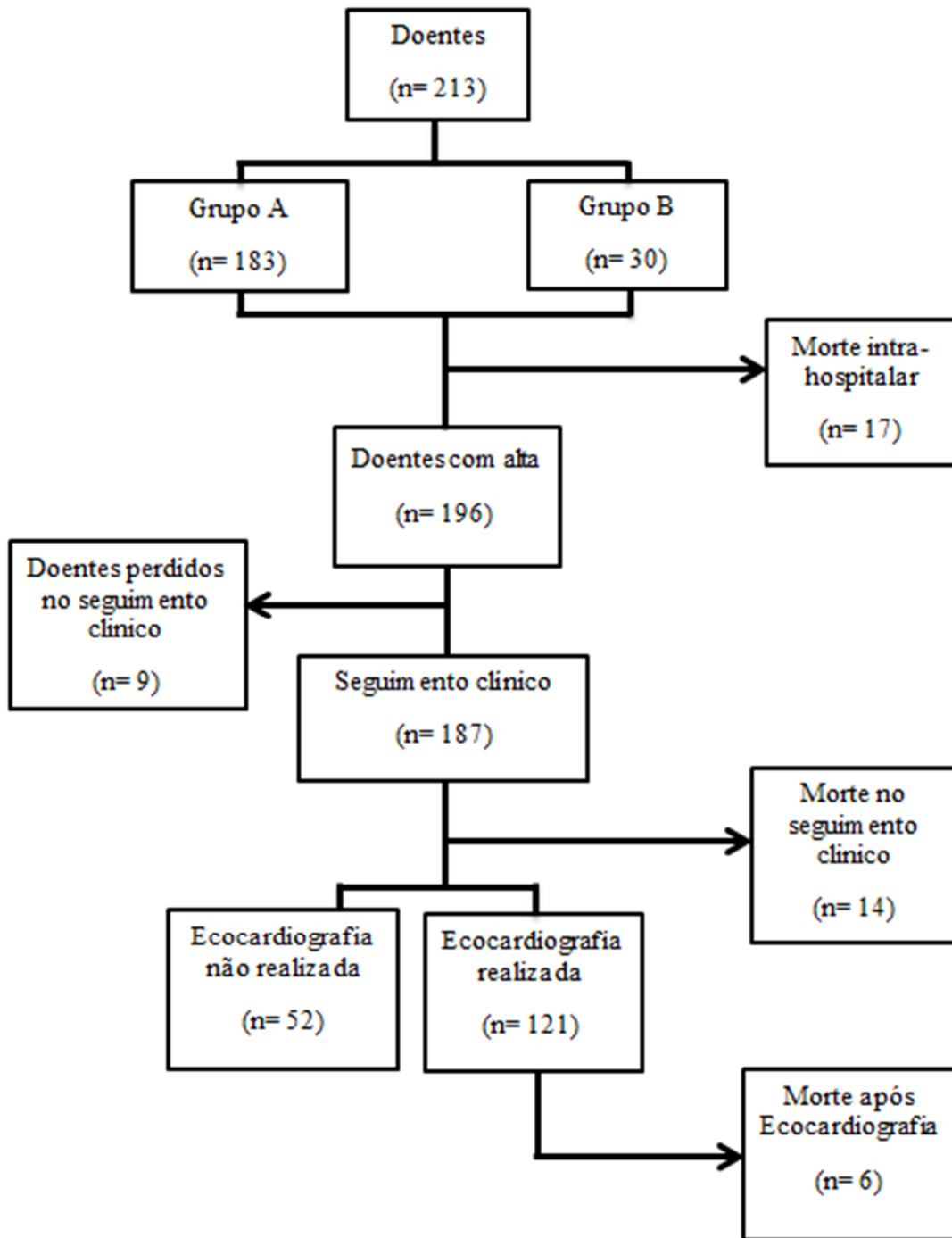


Figura 1 - Diagrama da análise retrospectiva efectuada aos doentes internados com TEP de risco intermédio a elevado na unidade de cuidados intensivos

Resultados

População

Foram incluídos no estudo 213 doentes com diagnóstico de TEP de risco intermédio a elevado, 61,5% dos quais eram mulheres. A média de idades dos doentes foi de $61,1 \pm 18,1$ anos (grupo A - $60,4 \pm 17,9$ anos vs. grupo B - $65,5 \pm 18,2$ anos, $p = 0,153$). A tabela I apresenta os dados de acordo com o tratamento intra-hospitalar efectuado.

A TEP foi idiopática em 20 doentes (9,4%), enquanto que em 61 doentes (28,6%) identificou-se como factor de risco um episódio prévio de TEV, de forma isolada ou associado a outros factores de risco. A dispneia foi a principal queixa referida pelos doentes à admissão no SU; os doentes do grupo A apresentavam um aumento significativo de casos de síncope e tosse à admissão (tabela I).

Tabela I - Características dos doentes, à admissão no SU, internados na unidade de cuidados intensivos com diagnóstico de TEP

	Grupo A (n= 183)	Grupo B (n= 30)	Total (n= 213)	Valor <i>p</i>
Demografia				
Idade (média \pm desvio padrão anos)	60,4 \pm 17,9	65,5 \pm 18,2	61,1 \pm 18,1	0,153
Género Feminino, n (%)	113 (61,8%)	18 (60%)	131 (61,5%)	0,843
Factores de Risco				
≥ 1 , n (%)	167 (91,2%)	26 (86,7%)	193 (90,6%)	0,495
TEV prévio, n (%)	50 (27,3%)	11 (36,7%)	61 (28,6%)	0,286
Clínica				
Dispneia, n (%)	124 (67,8%)	19 (63,3%)	143 (67,1%)	0,677
Dor pleurítica, n (%)	61 (33,3%)	13 (43,3%)	74 (34,7%)	0,306
Síncope, n (%)	64 (34,9%)	4 (13,3%)	68 (31,9%)	0,020
Tosse, n (%)	20 (10,9%)	10 (33,3%)	30 (14,1%)	0,003

Tabela II- Indicadores de estratificação do risco de TEP dos doentes internados na unidade de cuidados intensivos

	Grupo A (n= 183)	Grupo B (n= 30)	Total (n= 213)	Valor <i>p</i>
Clínica				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	126 ± 25	27 ± 25	126 ± 26	0,854
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg, n (%)	10 (5,5%)	2 (6,7%)	12 (5,6%)	0,679
Frequência cardíaca, bpm	96 ± 19	88 ± 19	95 ± 19	0,092
<i>Shock index</i> *	0,79 ± 0,24	0,73 ± 0,23	0,78 ± 0,24	0,183
Bioquímica				
D-Dímeros (µg/mL)	6,6 [3,8-13,1]	4,6 [2,6-8,2]	6,1 [3,5-12,3]	0,097
Troponina I (ng/mL)	0,23 [0,06-0,53]	0,19 [0,01-0,49]	0,23 [0,05-0,52]	0,322
Troponina I > 0,2 ng/mL, n(%)	70/131 (53,4%)	8/21 (38,1%)	78/152 (51,3%)	0,242
Ecocardiografia Transtorácica				
Disfunção ou dilatação VD, n (%)**	87/148 (58,8%)	14/23 (60,9%)	101/171 (59,1%)	1,000
Imagiologia				
Eco-doppler Membros Inferiores, n (%)***	38/78 (48,7%)	4/10 (40%)	38/88 (43,2%)	0,742
AngioTAC (oclusão ramos principais), n (%)	120/153 (78,4%)	17/22 (77,3%)	137/175 (78,3%)	1,000
Tratamento suplementar				
Suporte inotrópico, n (%)	17 (9,3%)	1 (3,3%)	18 (8,5%)	0,479
Ventilação mecânica, n (%)	12 (6,4%)	1 (3,3%)	13 (6,1%)	0,699

*Frequência cardíaca/pressão arterial sistólica; **Ventrículo direito; ***Presença de trombos

A gravidade do estado clínico, à admissão hospitalar, dos doentes incluídos na nossa análise é suportada pela elevada proporção de doentes com marcadores de lesão miocárdica positivos (valor de troponina I > 0,2ng/mL em 51,3% dos doentes) e/ou disfunção ou dilatação ventricular direita (59,1%). Além disso, estes doentes sofreram na sua maioria, tromboembolias anatomicamente extensas, com trombos identificados nos ramos principais da artéria pulmonar em 78,3% (tabela II).

A pressão arterial sistólica era inferior a 90 mmHg em 12 doentes (5,6%) à admissão hospitalar, dos quais 10 do grupo A. Os doentes do grupo A apresentavam no SU uma pressão arterial sistólica mais baixa do que os doentes do grupo B. Além disso, tinham frequências cardíacas mais elevadas, bem como valores mais altos de *shock index* (quociente entre frequência cardíaca e pressão arterial sistólica), d-dímeros e troponina I. Cerca de 60% dos doentes pertencentes ao grupo A apresentavam um valor de troponina I > 0,2ng/mL.

Análise dos *endpoints* durante período de seguimento clínico

Dos 213 doentes admitidos por TEP, 17 doentes morreram durante o internamento na unidade de cuidados intensivos, 15 (8,2%) doentes do grupo A e 2 (6,6%) doentes do grupo B ($p = 1,000$). Destes, 10 (4,7%) faleceram nas primeiras 24 horas, 9 doentes do grupo A e 1 doente do grupo B. Foram documentados 27 eventos hemorrágicos intra-hospitalares (12,7%) todos ocorridos nos doentes do grupo A. Destes, 22 (10,3%) foram classificados como *minor* (tabela III).

Os 196 doentes (92,0%) que tiveram alta da unidade de cuidados intensivos tiveram na sua maioria ($n = 153$) alta para o domicílio; os restantes foram transferidos para outros serviços, pertencentes ou não ao hospital. Todos os doentes que tiveram alta foram medicados com anticoagulação oral e indicação para a sua manutenção *ad eternum*.

O conjunto de doentes que realizou seguimento clínico ($n = 187$) registou uma taxa de mortalidade de 10,7% ($n = 20$), sendo que 14 destes faleceram antes da realização da

ecocardiografia; 45% apresentaram causa cardiovascular (2 dos casos após recorrência de TEP, que acabou por ser mortal). No seguimento clínico a sobrevida mediana foi de 1,6 (0,4-3,4) anos após o episódio agudo de TEP.

A taxa de mortalidade (intra-hospitalar e durante o período de seguimento clínico) por todas as causas foi de 17,4 %. A mortalidade cumulativa foi de 8,5% no primeiro mês de seguimento clínico, 10,5% aos 6 meses, 11,5% aos 12 meses, 14,9% aos 24 meses e 20,2% aos 5 anos (figura 2)

Registaram-se eventos hemorrágicos durante o período de seguimento clínico em 43 doentes (22,3%).

Após o primeiro episódio tromboembólico, a incidência cumulativa de recorrência de TEP foi de 0% aos 12 meses, 3,7% aos 24 meses e 6,4% aos 5 anos (figura 3). Dez dos 11 doentes que tiveram recorrência de TEP (5,9%) pertenciam ao grupo A; o tempo mediano até à recorrência foi de 1,8 [1,2 – 3,2] anos. A mortalidade no seguimento clínico por recorrência de TEP foi de 18,2% (2/11).

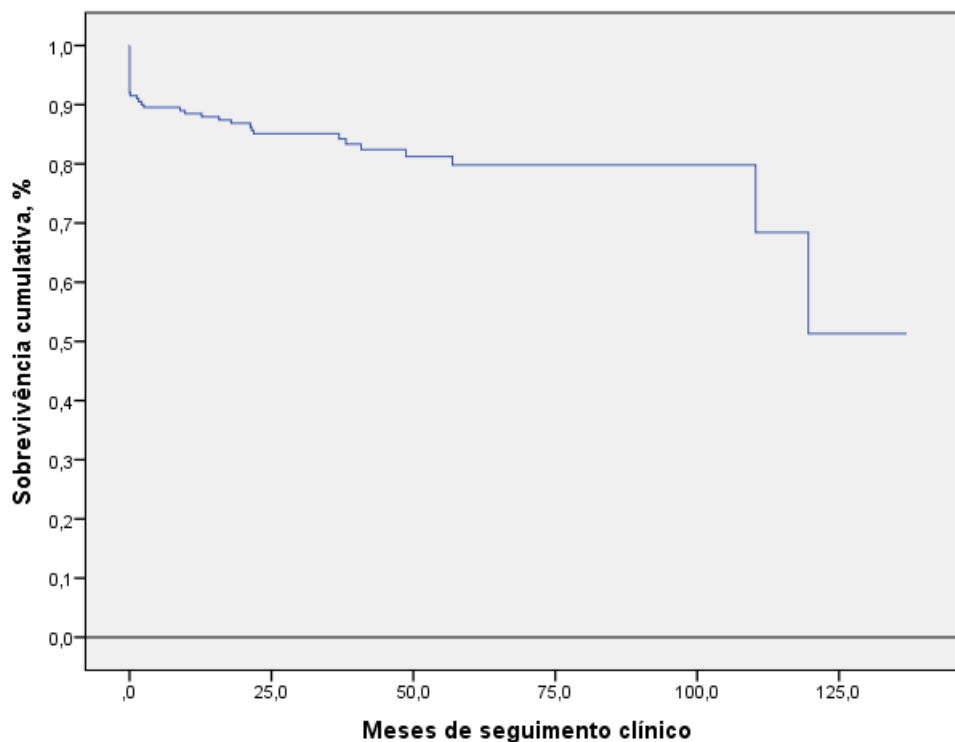


Figura 2 - Análise de sobrevivência ao longo do estudo dos doentes internados na unidade de cuidados intensivos

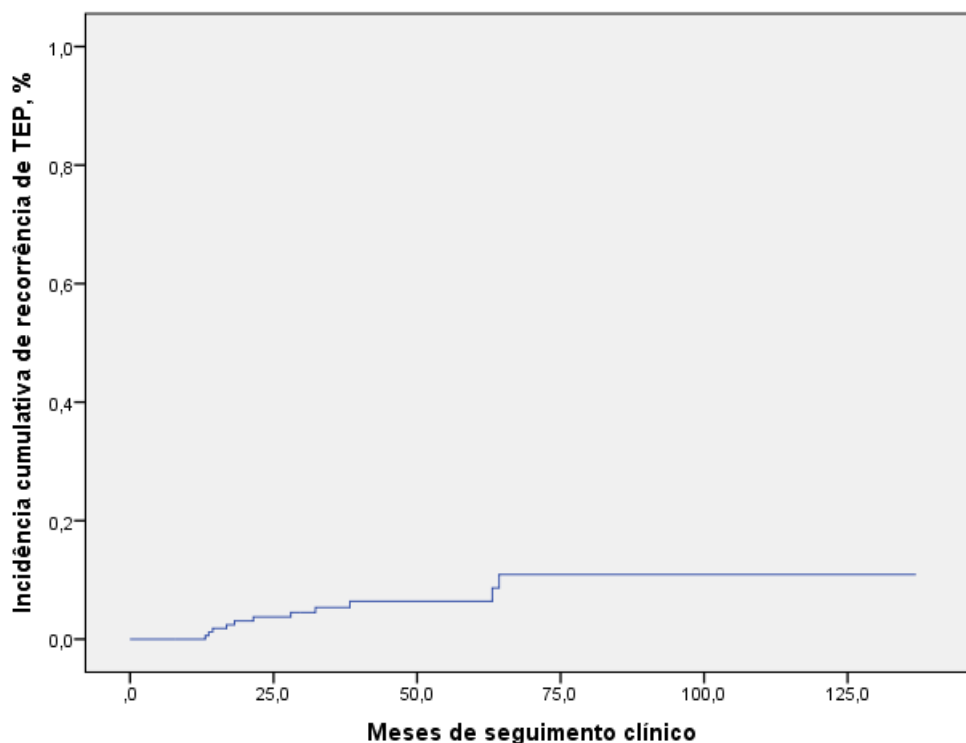


Figura 3 - Recorrência de TEP, após o primeiro episódio.

Durante o período de seguimento clínico realizaram-se 121 ecocardiografias transtorácicas, 114 das quais nos doentes do grupo A, correspondendo a uma taxa de realização de 62,3% e 50% no grupo B. O diagnóstico de HPTEC (PSAP \geq 40mmHg) foi realizado a 12,4% dos doentes (15/121) do grupo A; a nenhum dos doentes do grupo B que realizaram ecocardiografia foi detectada PSAP \geq 40 mmHg.

A grande maioria (14 em 15) dos casos de HPTEC ocorreram em doentes que apresentavam um factor de risco para doença tromboembólica (temporário e/ou permanente). Apenas um dos doentes tinha antecedentes de TEV prévio (no caso, uma trombose venosa profunda). Num doente (1/20), a HPTEC ocorreu após TEP idiopática (5%) Nenhum caso de HPTEC ocorreu após a recorrência de TEP durante o período de seguimento clínico.

Tabela III- Complicações intra-hospitalares e durante o seguimento clínico dos doentes com TEP

	Grupo 1 (n=183)	Grupo 2 (n=30)	valor <i>p</i>	Total
Intra-hospitalar				
Hemorragia, n (%)*	27 (14,8%)	0 (0%)	0,018	27 (12,7%)
<i>major</i> , n (%)	5 (2,8%)	0 (0%)	1,000	5 (2,4%)
<i>minor</i> , n (%)	22 (12%)	0 (0%)	0,05	22 (10,3%)
Morte	15 (8,2%)	2 (6,6%)	1,000	17 (7,9%)
≤ 24 horas, n (%)	9 (4,9%)	1 (3,3%)	1,000	10 (4,7%)
>24 horas, n (%)	6 (3,3%)	1 (3,3%)	1,000	7 (3,3%)
Seguimento Clínico				
Hemorragias, n (%)**	37/159 (8,3%)	6/28 (21,4%)	1,000	43/187 (22,3%)
Recorrência TEP, n (%)	10/159 (6,3%)	1/28 (3,6%)	1,000	11/187(5,9%)
Morte***	15/159 (9,5%)	5/28 (17,8%)	0,190	20/187 (10,7%)
CV, n (%)	6/159 (3,8%)	3/28 (10,7%)	0,136	9/187 (4,8%)
nCV, n (%)	9/159 (5,7%)	2/28 (7,1%)	0,671	11/187 (5,9%)
HPTEC, n (%)	15/114 (14,2%)	0/15 (0%)	0,358	15/121 (12,4%)

*De acordo com os critérios do grupo de estudo TIMI¹⁶; *** CV: cardiovascular, nCV: não Cardiovascular

Discussão

Neste trabalho procurou-se esclarecer a história natural da TEP de risco intermédio a elevado a curto e longo-prazo e a interacção da fibrinólise no prognóstico destes doentes.

A análise efectuada permitiu determinar uma incidência cumulativa de HPTEC de 12,4% a cerca de 3 anos. Além disso, a mortalidade por todas as causas foi relativamente elevada (17,4%) e a incidência de eventos hemorrágicos, quer intra-hospitalares, quer durante o período de seguimento clínico, foi significativa. Este facto é contrabalançado pelo baixo número de recorrências de TEP durante o mesmo período.

A incidência de hipertensão pulmonar pós-TEP calculada neste estudo é superior ao reportado nas coortes actualmente disponíveis na literatura ^{9,13,14}.

Esta maior incidência poderá ser justificada, por um lado (1) por diferenças entre as características basais dos doentes à admissão, e por outro (2) por diferentes protocolos de seguimento clínico adoptados pelos vários investigadores.

A população analisada nos estudos anteriormente citados é essencialmente de baixo risco a risco intermédio e conseqüentemente com nenhuma ou baixa utilização de fármacos fibrinolíticos ^{9,13,14}. Além disso, Pengo *et al* ¹⁴ excluiu doentes com antecedentes de TEV, o mesmo acontecendo com Becattini *et al* ¹³, que associa ainda aos seus critérios de exclusão factores de risco permanentes para doença tromboembólica, como por exemplo: doença neoplásica ou trombofilia conhecida.

Estes factores têm necessariamente impactos na recorrência dos episódios de TEP. No nosso estudo, a HPTEC foi diagnosticada em apenas um doente com TEP idiopática (5%), um número que se aproxima das séries publicadas ¹³.

Tendo em conta que a incidência de HPTEC a longo-prazo na nossa série foi significativa, apesar do fibrinolíticos terem a capacidade de reduzir a PSAP em cerca de 50% quando administrados agudamente a doentes com TEP de risco intermédio a elevado ^{10,17,18}, a

utilização de fibrinolíticos em 80% dos nossos doentes poderá ter tido impacto no desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Contudo, uma vez que não é possível demonstrar uma relação inequívoca entre TEP de risco intermédio a elevado e HPTEC, a sua elevada incidência durante o período de seguimento clínico suporta a necessidade de estudos prospectivos nesta população de doentes,

Deste modo, os nossos resultados sugerem, tal como em estudos anteriores ¹⁴, que a HPTEC não é uma complicação rara após um episódio agudo de TEP, e que a recorrência de episódios não diagnosticados e/ou tratados incorrectamente podem ser factores de risco para um aumento da sua incidência ¹⁹. A razão para um acréscimo de TEP sub-diagnosticadas, no seguimento clínico destes doentes, advém das manifestações clínicas pouco específicas de alguns episódios ²⁰, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica e comparação com exames imagiológicos anteriores.

Ocorreram neste estudo 17 mortes como complicação imediata da TEP. As diferenças encontradas entre os diferentes grupos de tratamento não foram significativas ($p = 1,000$). Tendo em conta que (1) a população por nós estudada é maioritariamente composta por doentes de risco intermédio, (2) que as séries publicadas ⁷ não demonstraram diminuição da mortalidade intra-hospitalar em doentes de risco intermédio com administração de fibrinolíticos e (3) que o número de doentes tratados apenas com HNF é muito reduzido pode justificar a ausência de diferenças significativas entre os grupos de tratamento. A mortalidade intra-hospitalar registada na nossa série, cerca de 8%, foi inferior à reportada em estudos que incluíram doentes com TEP de risco intermédio a elevado (8,6% ⁹ e 12,5%¹⁷). Porém nestes estudos o número de doentes de risco elevado era superior ao nosso e o recurso à fibrinólise inferior (cerca de 40%). Em comparação com uma população seleccionada de um ensaio clínico aleatorizado que apenas incluiu doentes com TEP de risco intermédio ⁷, a mortalidade intra-hospitalar por nós registada foi superior (8,0% vs. 2,7% ⁷). O facto desta taxa de

mortalidade intra-hospitalar ter sido registada após as 24 horas de admissão (no nosso estudo foi de 3,3%), uma vez que não ocorreram mortes nas primeiras 24 horas, demonstra que se as diferenças encontradas, levando em consideração a gravidade clínica dos doentes, são devidas ao perfil de utilização mais intensa de fibrinolíticos será uma questão que só poderá ser esclarecida por uma avaliação prospectiva. Relativamente ao prognóstico a longo-prazo após o episódio agudo, a mortalidade no seguimento clínico de 20,0% a 5 anos obtida no nosso estudo é ligeiramente inferior a outros estudos com doentes com TEP de risco intermédio a elevado (21,8%⁹). As duas mortes ocorridas no seguimento clínico durante a recorrência de TEP podem sugerir casos de TEP de maior risco comparativamente ao primeiro episódio. Estes dados sugerem mais uma vez o eventual impacto da fibrinólise no prognóstico a longo-prazo da tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado. Mais uma vez esta questão poderá ser investigada em estudos prospectivos.

Relativamente a recorrências de TEP, foram menos frequentes (5,9%) relativamente a outras séries publicadas (7,7%⁹ a 26,1%¹⁷) em doentes após TEP de risco intermédio a elevado. Em estudos que apenas incluíram doentes com TEP de risco intermédio a recorrência de TEP foi de 3,1%⁷ a 30 dias, muito superior à recorrência obtida no nosso estudo (0% a 12 meses). O inadequado controlo do INR¹² ou durações mais curtas de anticoagulação oral^{9,17} após o evento agudo poderão condicionar uma maior susceptibilidade à recorrência de TEP a médio e longo-prazo. Deverá ser salientado que a estratégia de anticoagulação oral que foi habitualmente seguida na nossa população privilegiava, como referido anteriormente, a manutenção *ad eternum* do antagonista da vitamina K.

Não obstante a vantagem na redução do risco de morte e recorrência de TEP nos doentes com TEP de risco elevado, a fibrinólise está associada a um aumento muito significativo do risco hemorrágico⁷. No nosso estudo foram registados 27 eventos hemorrágicos intra-hospitalares (12,7%), 5 dos quais classificados como *major*. As diferenças

encontradas entre os dois grupos de tratamento são significativas na totalidade dos eventos hemorrágicos ($p = 0,018$) e nas hemorragias *minor* ($p = 0,05$). A elevada incidência de hemorragias no nosso estudo com doentes com TEP de risco intermédio a elevado em comparação com outros estudos (2,3%⁷) indica que o recurso à fibrinólise neste tipo de doentes não é ausente de efeitos secundários intra-hospitalares. Paradoxalmente, a prevalência total de hemorragias *major* e *minor* intra-hospitalares e durante o seguimento clínico na nossa série (32,9%) foram muito inferiores às documentadas em outros estudos (60,9%⁷). Estes dados consubstanciam a necessidade de um controlo adequado da anticoagulação oral no domicílio.

Este estudo tem algumas limitações. Os dois grupos de tratamento são muito semelhantes entre si; entre as várias variáveis analisadas, as diferenças consistiram na presença de contra-indicações absolutas à fibrinólise e uma maior necessidade de suporte inotrópico e ventilação mecânica nos doentes submetidos a fibrinólise, facto que poderá eventualmente sinalizar uma maior gravidade clínica neste grupo. Todavia, o pequeno número de doentes que não realizou fibrinólise diminuiu a potência estatística. A ausência de ecocardiografia transtorácica em parte dos doentes durante o seguimento clínico poderá justificar uma maior incidência de HPTEC nesta coorte, pois a probabilidade de doentes assintomáticos fazerem ecocardiogramas é menor. Por último, o desconhecimento da data de diagnóstico de HPTEC impediu determinar qual o tempo médio para a sua incidência após um episódio agudo de TEP.

Conclusão

A TEP de risco intermédio a elevado condiciona uma significativa redução do prognóstico vital, quer a curto quer a longo-prazo. Além disso, a utilização de fibrinolíticos para o seu tratamento esteve associado a um risco hemorrágico intra-hospitalar significativo, mas poderá eventualmente diminuir o risco de recorrência de TEP a curto e longo-prazo, não tendo nesta série impacto sobre a mortalidade. Anteriormente considerada uma complicação rara, na população a incidência de HPTEC a 3 anos foi de 12,4% após uma TEP.

Serão necessários mais estudos para avaliar o impacto da fibrinólise quer no prognóstico vital, quer no desenvolvimento de complicações a longo prazo de doentes com TEP

Agradecimentos

Neste momento, gostaria de mostrar o meu apreço pela orientação do Dr. Rui Baptista, que me orientou pelos caminhos intrincados do processo de investigação científica, permitindo-me aprender sobremaneira, e passar de um aluno para quem investigação era apenas uma palavra para um que a toma agora como uma maneira de pensar. Agradeço a disponibilidade, a dedicação e os conselhos sagazes.

Agradeço ao Prof. Doutor Pedro Monteiro, um modelo de rigor e exigência, que me levou a querer fazer cada vez mais e melhor, inspirando a minha evolução na investigação médica, dando-me uma ferramenta importante para o meu quotidiano médico no futuro.

Uma palavra de agradecimento ao meu colega André Barros, uma ajuda preciosa em todos os momentos deste estudo, permitindo que o trabalho ao início aparentemente impossível fosse facilmente executado.

Agradeço igualmente às secretárias clínicas Cristina Almeida e Sónia Cancela, cujo trabalho voluntário permitiu uma maior facilidade na recolha de informação.

À minha família, pelo apoio fornecido nos momentos mais difíceis e à minha namorada, Angélique, pela paciência e compreensão nas horas dedicadas a este trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
3. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197-9.
4. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I9-16.
5. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
6. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. 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;123:1788-830.
7. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
8. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.

9. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
10. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
11. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
12. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000;15:435-7.
13. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.
14. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
15. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440-8.
16. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1-11.
17. Sharma GV, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000;5:91-5.

18. Schwarz F, Stehr H, Zimmermann R, Manthey J, Kubler W. Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 1985;71:117-23.
19. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
20. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007;120:871-9.