ISSN 1981-4364

PNEUMOLOGIA PAULISTA

Publicação Oficial da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Tromboembolismo Venoso (TEV)

Volume 26 | Nº 4 | 2012

sppt
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

DAXAS. USO ORAL. ADULTO. INDICAÇÕES: tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do valor previsto) associada a bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) com histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade ao roflumilaste ou a qualquer dos componentes da formulação. Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), pois não existem estudos sobre o uso do roflumilaste nestes pacientes. PRECAUÇÕES: DAXAS deve ser administrado apenas por via oral. DAXAS não é indicado para melhora de broncoespasmo agudo. Os comprimidos de DAXAS contêm 199 mg de lactose. Perda de peso: nos estudos de 1 ano (M-124, M-125), houve redução mais frequente do peso corporal em pacientes tratados com DAXAS versus placebo. Após a descontinuação de DAXAS, a maioria dos pacientes recuperou o peso corporal após 3 meses. Na ocorrência de perda de peso inexplicada e pronunciada, deve-se descontinuar a administração de DAXAS, se julgado necessário. Intolerância persistente: apesar das reações adversas como diarreia, náuseas, dor abdominal e cefaleia serem transitórias e se resolverem espontaneamente com a manutenção do tratamento, o tratamento com DAXAS deve ser revisto em caso de intolerância persistente. Gravidez e lactação: as informações disponíveis sobre o uso de DAXAS em gestantes são limitadas, mas não indicaram eventos adversos do roflumilaste sobre a gestação ou a saúde do feto/recém-nato. Não são conhecidos outros dados epidemiológicos relevantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos ainda não está estabelecido. DAXAS não deve ser administrado durante a gestação. É possível que o roflumilaste e/ou seus metabólitos sejam excretados no leite materno durante a amamentação; estudos em animais (ratos) em fase de amamentação detectaram pequenas quantidades do produto e seus derivados no leite dos animais. Categoria B de risco na gravidez – este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Idosos: os cuidados com o uso de DAXAS por pacientes idosos devem ser os mesmos para os demais pacientes: não são recomendados ajustes na dosagem da medicação. Pacientes pediátricos (crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade): o produto não é recomendado para este grupo de pacientes, pois não há dados disponíveis sobre a eficácia e a segurança da administração oral de DAXAS nesta faixa etária. Insuficiência hepática: não é necessário ajuste da dosagem para pacientes com insuficiência hepática leve (classe 'A' de Child-Pugh). No entanto, para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), o uso deste medicamento não é recomendado, pois não existem estudos sobre o uso nesses pacientes. Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal crônica. Fumantes com DPOC: não é necessário ajuste da dose. Habilidade de dirigir e operar máquinas: é improvável que o uso desse medicamento cause efeitos na capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas. Pacientes com doenças imunológicas graves, infecciosas graves ou tratados com imunossupressores: deve-se suspender ou não iniciar o tratamento com DAXAS nesses casos. Pacientes com insuficiência cardíaca classes III e IV (NYHA): não existem estudos nessa população de pacientes, portanto não se recomenda o uso nesses pacientes. Pacientes com doenças psiquiátricas: DAXAS não é recomendado para pacientes com histórico de depressão associada com ideação ou comportamento suicida. Os pacientes devem ser orientados a comunicar seu médico caso apresentem alguma ideação suicida. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: estudos clínicos de interações medicamentosas com inibidores do CYP3A4 (eritromicina e cetoconazol) não resultaram em aumento da atividade inibitória total de PDE4 (exposição total ao roflumilaste e ao N-óxido roflumilaste); com o inibidor do CYP1A2 fluvoxamina e os inibidores duplos CYP3A4/1A2 cimetidina, os estudos demonstraram aumento na atividade inibitória total de PDE4. Dessa forma, deve-se esperar aumento de 20% a 60% na inibição total de PDE4 quando o roflumilaste for administrado concomitantemente com potentes inibidores do CYP1A2, como a fluvoxamina, embora não sejam esperadas interações com inibidores do CYP3A4, como cetoconazol. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes. A administração de rifampicina (indutor enzimático de CYP450) resultou em redução na atividade inibitória total de PDE4 de cerca de 60% e o uso de indutores potentes do citocromo P450 (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Não se observou interações clinicamente relevantes com: salbutamol inalado, formoterol, budesonida, montelucaste, digoxina, varfarina, sildenafil, midazolam. A coadministração de antiácidos não altera a absorção nem as características farmacológicas do produto. A coadministração com teofilina aumentou em 8% a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4. Quando utilizado com contraceptivo oral com gestodeno e etinilestradiol, a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4 aumentou 17%. Não há estudos clínicos que avaliaram o tratamento concomitante com xantinas, portanto não se recomenda o uso combinado a esse fármaco. REAÇÕES ADVERSAS: DAXAS foi bem avaliado em estudos clínicos e cerca de 16% dos indivíduos apresentaram reações adversas com o roflumilaste versus 5,7% com o placebo. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram diarreia (5,9%), perda de peso (3,4%), náusea (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,3%). A maior parte dessas reações foram leves ou moderadas e desapareceram com a continuidade do tratamento. Os eventos adversos classificados por frequência foram: Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):perda de peso, distúrbios do apetite, insônia, cefaleia, diarreia, náuseas, dor abdominal. Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade, ansiedade, tremor, vertigem, tontura, palpitações, gastrite, vômitos, refluxo gastroesofágico, dispepsia, erupções cutâneas, espasmos musculares, fraqueza muscular, mal-estar, astenia, fadiga, dor muscular, lombalgia. Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): depressão e distúrbios do humor, ginecomastia, disgeusia, hemotoquezia, obstipação intestinal, aumento de Gama – GT, aumento de transaminases, urticária, infecções respiratórias (exceto pneumonia), aumento de CPK. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: a dose recomendada de DAXAS é de um comprimido uma vez ao dia. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve (classes 'A' de Child-Pugh). DAXAS não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classe 'B' ou 'C' de Child-Pugh). Os comprimidos de DAXAS devem ser administrados com a quantidade de água necessária para facilitar a deglutição e podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. Recomenda-se que o medicamento seja administrado sempre no mesmo horário do dia, durante todo o tratamento. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0639.0057. DX_0710_0211_VPS. *Marca Depositada.

Referências: 1. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Br J Pharmacol. 2011;163(1):53-67.

Antes de prescrever DAXAS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto.

Contraindicações: alergia aos componentes da fórmula e pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. **Interações Medicamentosas:** a administração de indutores do citocromo P450, como rifampicina e anticovulsivantes, pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Não existem estudos clínicos que avaliaram o tratamento concomitante com metilxantinas, portanto seu uso em associação não está recomendado.

Março/2012 - MC 707/11 05-2013-DAX-11-BR-707-J

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.nycomedpharma.com.br

Nycomed Pharma Ltda.
Rua do Estilo Barroco, 731 - CEP 04709-011 - São Paulo - SP
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento Médico ou por meio de nossos representantes.
Produto de uso sob prescrição médica.
A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company

DIRETORIA - BIÊNIO 2012 | 2013

Presidente: Mônica Corso Pereira
Vice-Presidente: Oliver Augusto Nascimento
Secretária Geral: Maria Raquel Soares
1ª Secretário: Igor Bastos Polonio
2º Secretário: Carlos Vianna Poyares Jardim
Diretor de Finanças: Lara Maris Napolis
Diretor de Assuntos Científicos: Elcio dos Santos Oliveira Vianna
Diretor de Divulgação: Hugo Bok Yoo
Diretora Informática: Roberta Pulcheri Ramos

COMISSÕES
Assuntos do Interior: Mauricio Sousa de Toledo Leme
Defesa Profissional: Altair da Silva Costa Júnior
Ensino: Federico Leon Arrabal Fernandes
Promoções: Valéria Cristina Vigar Martins
Assuntos da Grande São Paulo: Mônica Silveira Lapa

DEPARTAMENTOS
Cirurgia Torácica:
Ricardo Mingarini Terra
Roberto Gonçalves
Daniele Cristina Cataneo

Endoscopia Respiratória:
Viviane Rossi Figueiredo
Ascedio Rodrigues
Péricles Barbato

Pediatria:
Marina Buarque de Almeida
Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro
Beatriz Neuhaus Barbisan

Fisioterapia Respiratória:
Adriana Claudia Lunardi
Luciana Dias Chiavegato
Felipe Augusto Rodrigues Mendes

Conselho Fiscal
Efetivos:
Ana Luisa Godoy Fernandes
Carlos Alberto de Castro Pereira
Irma de Godoy
Suplentes:
Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
José Antônio Baddini Martinez
Ricardo Milinavicius

Conselho Deliberativo
Francisco Vargas Suso
Jorge Nakatani
José Eduardo Delfini Cançado
Manuel Lopes dos Santos
Miguel Bogossian
Nelson Morrone
Rafael Stelmach
Ricardo Beyruti
Roberto Stirvulov
Sônia Maria Faresin
Virgílio Alexandre Nunes de Aguiar

PNEUMOLOGIA PAULISTA
Órgão Informativo da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Editor Responsável:
Oliver Augusto Nascimento
Editoração Eletrônica:
Miriam Miranda
Impressão: Gráfica Riopedrense • Tiragem: 1200 exemplares

SUMÁRIO

4 **PALAVRA DA PRESIDENTE**
União pela especialidade

6 **PALAVRA DO EDITOR**
Tromboembolismo Venoso (TEV)

7 *Epidemiologia da Tromboembolia Venosa*

10 *Profilaxia de tromboembolismo venoso – sugestões para melhorar implementação em hospitais*

17 *Profilaxia para TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos: recomendações atuais*

20 *Tromboembolismo venoso e viagens aéreas*

23 *Métodos de imagem na avaliação do tromboembolismo pulmonar*

32 *Mortalidade e papel da trombólise no Tromboembolismo Pulmonar Agudo (TEP)*

36 *Tratamento ambulatorial da Embolia Pulmonar*

39 *Anticoagulação prolongada na tromboembolia venosa (TEV): Duração do tratamento, manejo da varfarina e ajustes da dieta*

42 *Novos anticoagulantes no manejo do tromboembolismo venoso*

47 *Avaliação diagnóstica e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica*

54 *Embolia Pulmonar em gestante*

PRÓXIMA EDIÇÃO:

Terapia Intensiva

União pela especialidade

Prezado associado,

passado um ano, a sensação é de que trabalhamos muito, fizemos um tanto, mas há muito mais coisas a fazer. Longe da impressão de dever cumprido…

Gostaria de dividir com vocês, associados, uma preocupação que tem me assaltado frequentemente.

Participo da SPPT há alguns anos, inicialmente trabalhando pela regional da minha cidade, Campinas, depois fazendo parte da diretoria. Acabei por me envolver nesta atividade pelo que ela representa e abrange, sempre com a preocupação de melhorar a prática da medicina respiratória.

Todos que atuam na área da Pneumologia no Brasil devem ter percebido um certo enfraquecimento da especialidade, traduzido pela redução na procura pela residência na especialidade. Como sabemos, este fato decorre de vários fatores, como o fato de ser uma especialidade na qual muitos profissionais atuam, como os clínicos gerais, cardiologistas, infectologistas, e de ser uma residência que requer dois anos prévios de clínica médica, o que a transforma, necessariamente, num processo de quatro anos.

A não valorização dos procedimentos (poucos) diagnósticos da nossa área contribui para esta desvalorização, uma vez que os ganhos, sobretudo dos profissionais atuantes na área de saúde suplementar, estão atrelados aos procedimentos diagnósticos e não à consulta médica. E ainda, a uma histórica discrição, por assim dizer, dos pneumologistas no cenário público, manifesta pelo desconhecimento de boa parte da população das especificidades da nossa área, bem como de algumas das principais doenças, que calham de ser das mais prevalentes, como asma e DPOC. Ao longo dos últimos anos, tenho participado, junto com alguns profissionais extremamente dedicados ao crescimento da medicina respiratória no estado e no Brasil, de um trabalho constante pela valorização da especialidade, atuando em diversas frentes: valorizar e melhorar a residência na especialidade, divulgar as enfermidades e a importância do pneumologista adulto e infantil e do cirurgião de tórax, divulgar os procedimentos mais comuns para diagnosticar as doenças respiratórias, trabalhar com as entidades de classe na valorização do profissional e dos procedimentos diagnósticos, melhorar as condições de trabalho tanto para o médico vinculado ao SUS quanto para aquele que atua na saúde suplementar. Enfim, são vários lados que devem ser mexidos para que algo de perceptível aconteça.

Caro associado, se você leu o texto até aqui, divido com você o motivo de minha consternação: constato que cada vez menos encontramos pessoas dispostas a ceder um pouco do seu tempo para trabalhar em prol destes pontos. As sociedades de especialidades continuam sendo espaços de discussão dos problemas e de propostas para o enfrentamento deles, e precisamos de cabeças e braços para mudar e melhorar as coisas.

Assim, faço um convite aos associados a participar, discutir, sugerir, criticar dentro da SPTT. E lanço um apelo aos "líderes de opinião", chefes de serviços e universidades para que estimulem seus residentes e alunos a participar das atividades associativas, não apenas daquelas de cunho científico, mas também das voltadas para defesa profissional, condições de ensino e prática profissional.

Estamos em fase de organização do congresso paulista, o segundo maior na nossa área do país, o maior e mais importante dos estaduais. Para este ano, fizemos uma consulta on line com os associados sobre temas de preferência. Teremos vários convidados internacionais (quatro já confirmados), e pretendemos abordar todos os assuntos relevantes na área científica, mas também discutir um pouco do ensino e da residência médica na especialidade. Pela alta prevalência de algumas das enfermidades respiratórias, consideramos prioritária a discussão e elaboração de propostas para atuação, organização do atendimento e valorização do profissional pneumologista na esfera pública de saúde.

Para mais esta empreitada, contamos com a participação e envolvimento de todos!

Abraços,

Mônica Corso
Presidente da SPPT
(biênio 2012-2013)
corso@mpcnet.com.br

Tromboembolismo Venoso (TEV)

O tema central do Pneumologia Paulista desta edição é o Tromboembolismo Venoso (TEV), enfermidade comum e que, muitas vezes, é subdiagnosticada.

O TEV é uma entidade prevenível, mas contribui para a morte de 100.000 a 200.000 pacientes por ano, e a embolia pulmonar continua sendo o terceiro evento agudo mais comum atrás de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Mesmo para os sobreviventes do evento tromboembólico agudo, a morbidade permanece significativa com desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar crônico e grande alteração da sobrevida e qualidade de vida.

O crescimento da pesquisa relacionada à circulação pulmonar têm crescido muito em nosso país. Atualmente, existem grandes Centros de Referência em diversas regiões do Brasil para o manejo das doenças da circulação pulmonar, sendo muitos dos casos relacionados ao tromboembolismo pulmonar crônico. Portanto, a prevenção e o diagnóstico correto e precoce do tromboembolismo é fundamental.

Para esta edição, contamos com a colaboração de autores de centros de referência e com grande experiência no tema TEV. Abordaremos temas relacionados à epidemiologia e prevenção da TEV, além do diagnóstico e tratamento com os medicamentos habituais e dos novos fármacos existentes. Além do mais, contaremos com a abordagem clínica do tratamento do tromboembolismo pulmonar crônico.

Infelizmente, o Pneumologia Paulista não pode contar com a participação de outros colegas e/ou Centros de Referência que haviam sido convidados. Todavia, esta edição conseguiu cumprir o que foi proposto. Agradecemos a todos os autores que participaram desta edição pelo compromisso assumido com a divulgação do conhecimento em nossa especialidade.

Desejamos a todos uma excelente leitura!!

Oliver A. Nascimento
Vice-presidente da SPPT e Editor - Pneumologia Paulista
olivernascimento@yahoo.com.br

Agende-se para o maior encontro de atualização em pneumologia de São Paulo

sppt
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

PALESTRANTES INTERNACIONAIS CONFIRMADOS

Benoit Nemery, MD, PhD (Bélgica)
Jeffrey P. Kanne, M.D. (EUA)
Kazuhiro Yasufuku, MD, PhD (Canadá)
Louis-Philippe Boulet, MD, FRCPC, FCCP (Canadá)

INFORMAÇÕES:

Cerne Eventos

11 3812-4845

pneumo2013@uol.com.br

DATAS IMPORTANTES

15/06/2013 – abertura das inscrições e envio de trabalhos científicos
31/07/2013 – 1º prazo de inscrições
05/08/2013 – data final para envio de trabalhos
01/10/2013 – 2º prazo de inscrições
23/10/2013 – finalização das inscrições pelo site

www.congressosppt.com.br

São Paulo | 2013 14 a 17 | novembro

15º CONGRESSO PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Centro Fecomercio de Eventos

Epidemiologia da Tromboembolia Venosa

Mauri Monteiro Rodrigues[1]

[1]Médico pneumologista do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE/FMO. Médico pneumologista do Hospital de Transplante Euryclides de Jesus Zerbini. Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina

Tromboembolia venosa (TEV) é definida como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), é a terceira doença cardiovascular mais frequente após o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Embora o termo TVP seja abrangente, o trombo que obstrui a circulação arterial pulmonar geralmente se origina nas veias profundas dos membros inferiores. Assim, a TVP é aceita como condição básica e a tromboembolia pulmonar como complicação. Apesar da inter-relação entre as duas afecções, existem diferenças importantes com relação à epidemiologia, diagnóstico e prognóstico.

A cada ano, cerca de 4.000.000 pacientes cirúrgicos e 8.000.000 clínicos, são hospitalizados nos Estados Unidos com risco moderado ou alto de TEV[1]. Embolia pulmonar é responsável por 5% - 10% dos casos de morte intra-hospitalar, causando em torno de 100.000 a 200.000 mortes / ano[2]. Sendo assim, a TEV a principal causa de morte evitável hospitalar[3].

Em um estudo transversal mundial (ENDORSE) de pacientes hospitalizados e com risco para TEV, apenas 58,5% dos pacientes cirúrgicos e 39,5% dos clínicos receberam profilaxia adequada para TEV [4]. Esses resultados mostram a necessidade de uma estratégia intra-hospitalar para avaliação de risco de TEV e indicação de profilaxia apropriada.

De particular importância é a incidência de TEV em pacientes ambulatoriais. Um estudo observacional da população de Worcester identificou 1399 (74%) casos de TEV diagnosticados em ambulatório[5]. A maior parte dos pacientes (60%) tinha história prévia de hospitalização e cirurgia, nos últimos três meses do diagnóstico de TEV, e 43% antecedente de TVP, EP ou ambas. Entre os pacientes previamente hospitalizados, aproximadamente três de cada cinco receberam alguma forma de profilaxia durante a internação. Deste modo, muitos eventos tromboembólicos são diagnosticados meses após alta hospitalar. Medidas para melhorar a profilaxia de TVP em pacientes hospitalizados podem reduzir a incidência de TEV ambulatorial. Além disso, alguns pacientes apresentam fatores de risco que persistem após alta, como por exemplo, câncer em atividade, e que talvez pudessem se beneficiar de profilaxia prolongada.

Dados obtidos do *National Inpatient Sample* (uma fonte de dados que representa 20% de todas as altas hospitalares dos EUA) mostram que o número de pacientes com EP está aumentando, mas a taxa de caso-fatalidade intra-hospitalar de 1998 a 2005 reduziu de 12,3% para 8,2%[2]. Esses dados indicam a conscientização dos médicos em relação ao diagnóstico de EP, além da disponibilidade de testes diagnósticos mais sensíveis e de profilaxia adequada em pacientes de alto risco.

Outro dado de importância é a prevalência de EP silenciosa em pacientes com TVP. No estudo realizado por Stein e colaboradores, EP silenciosa foi diagnosticada em 1665 (32%) pacientes com TVP[6]. Considerando que um terço dos pacientes com TVP não apresentam sintomas de embolia, os autores acreditam que o rastreamento de rotina para EP nesses pacientes pode ser vantajoso. Em contrapartida, o rastreamento com angiotomografia não mudaria a conduta terapêutica, aumentaria o risco de toxicidade renal pelo contraste e de malignidade associada com a radiação, além de onerar o sistema de saúde.

Embolia pulmonar ainda é pouco compreendida, com resultados discrepantes de mortalidade e recorrência em diferentes estudos. De acordo com os dados de literatura, a incidência de EP fatal varia de < 1% a 7% [7]. Esta variabilidade se deve principalmente ao tipo de pacientes estudados, destacando que TEV é uma doença heterogênea com apresentação e prognóstico diferentes. Desta maneira, a estratificação de risco é a conduta mais importante na avaliação do paciente com EP aguda. A partir da estratificação podemos identificar os pacientes de alto risco de morte e instituir uma estratégia terapêutica mais agressiva.

A mortalidade associada à TEV deve ser vista em diferentes aspectos: o de morte precoce, decorrente do evento agudo, e o de morte a partir do evento índice, relacionada principalmente com as condições clínicas de base do paciente.

No Registro Cooperativo Internacional de Embolia Pulmonar (ICOPER), 2454 pacientes consecutivos com EP aguda foram inscritos, sem critérios de exclusão, provenientes de 52 hospitais de sete países da Europa e América do Norte[8]. A taxa de mortalidade por todas as causas em três meses associada a EP foi de 17%. Embolia pulmonar foi responsável por 45% dos casos de morte. Os fatores prognósticos significantes associados com a taxa de

mortalidade em três meses foram: idade maior que 70 anos, câncer em atividade, insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, hipotensão arterial sistólica, taquipnéia e hipocinesia ventricular direita no ecocardiograma.

No Registro Informatizado da Enfermidade Tromboembólica venosa (RIETE), dos 15520 pacientes com TEV aguda, 9008 (58%) tinham TVP isolada e 6512 (42%) tinham EP sintomática sendo que destes 248 (1,6%) EP extensa (PA sistólica < 90 mmHg) [7]. A taxa cumulativa em três meses de mortalidade geral e por EP fatal foi de 8,6% e 1,7% respectivamente. O risco estimado de EP fatal em três meses foi de 0,55% para pacientes com TVP sem EP, 2,99% para aqueles com EP sintomática não extensa e de 9,27% para pacientes com EP extensa. Os preditores clínicos independentes associados com o risco aumentado de EP fatal foram: imobilização por doença neurológica (> 4 dias), idade maior que 75 anos e câncer.

Um estudo realizado na Noruega estimou a incidência e a mortalidade do primeiro evento de TEV na população[9]. A taxa de incidência dos primeiros episódios de TEV foi de 1,43 por 1000 pessoas-ano i.e, 0,93 para TVP e 0,50 para EP. A incidência aumentou exponencialmente com a idade e foi levemente maior nas mulheres. A taxa de caso-fatalidade em 30 dias foi de 9,7% para EP e 4,6% para TVP, e maior nos pacientes com TEV secundária ao câncer (19,1%) comparado com aqueles com TEV sem a doença (3,6%). Nos pacientes sem câncer, não houve aumento da mortalidade após seis meses do evento agudo em relação à população geral. A taxa de mortalidade foi 20% menor nas mulheres.

Em vista dos avanços no conhecimento sobre TEV, podemos considerar a tromboembolia a manifestação da predileção crônica para trombose.

Muitos indivíduos com TEV terão recorrência sendo para alguns o primeiro episódio tromboembólico desconhecido enquanto que para outros a TEV recorre após a interrupção da anticoagulação.

Em um estudo realizado em Pádua, na Itália, uma coorte de 1626 pacientes consecutivos com TEV que foram seguidos por até 10 anos, a taxa de recorrência após o evento agudo foi: 11% após um ano, 20% após três anos, 29% após cinco anos e 40% após 10 anos[10].

O modelo de Previsão de Viena é um monograma elaborado para prever o risco de TEV recorrente [11]. Novecentos e vinte e nove pacientes foram acompanhados por uma mediana de tempo de 43,3 meses após a interrupção da anticoagulação para tratamento do primeiro evento de tromboembolia idiopática, não provocada. Um total de 176 (18,9%) pacientes tiveram recorrência: TVP em 100 pacientes e EP em 76, sendo três fatais. A maior probabilidade de recorrência foi encontrada no sexo masculino, TVP proximal, EP, e níveis elevados de D-dímero

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) e a síndrome pós-trombótica são consequências da TEV.

A HPTEC é definida como pressão média de artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg que persiste seis meses após o diagnóstico de EP. Cerca de 2% a 4% dos pacientes com EP desenvolvem TEV crônica. A obstrução tromboembólica da artéria pulmonar associada à remodelação vascular são as alterações fisiopatológicas determinantes do aumento da resistência vascular pulmonar. A TEV crônica é uma doença progressiva e os pacientes morrem por insuficiência ventricular direita. No entanto muitos pacientes são curados através da tromboendarterectomia pulmonar. Resultados do Registro Internacional Prospectivo de HPTEC mostram que dos 679 pacientes diagnosticados com HPTEC, um paciente foi submetido ao transplante, 384 a tromboendarterectomia pulmonar e 62 morreram[12]. A mediana do tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 14 meses.

A síndrome pós-trombótica (SPT) ocorre em 30% a 50% dos pacientes com TVP. As manifestações clínicas variam de sintomas leves a estados mais graves como dor crônica limitante dos membros inferiores, edema persistente da panturrilha e úlcera cutânea. A SPT ocorre em 15%-25% dos casos de TVP dos membros superiores[13]. Os dois principais mecanismos são a obstrução venosa persistente ou residual e o refluxo valvar[14]. Em um estudo prospectivo de coorte multicêntrico dos 387 pacientes diagnosticados com TVP sintomática dos membros inferiores, 43% desenvolveram a SPT no período de dois anos. A síndrome foi leve em 30% dos casos, moderada em 10% e grave em somente 3%[15].

A TEV e a aterosclerose compartilham fatores de risco e fisiopatologia que incluem inflamação, hipercoagulabilidade e lesão endotelial. Assim uma nova abordagem em relação à TEV está emergindo, considerando como uma doença que contribui para uma síndrome vascular que consiste de doença da artéria coronariana, doença arterial periférica e cerebrovascular. Os fatores de risco para TEV como tabagismo, hipertensão, diabetes e obesidade, sobrepõem aos fatores de risco para aterosclerose[16]. Doenças inflamatórias como vasculite sistêmica e a doença inflamatória intestinal estão associadas com TEV. No estudo ARIC concentrações séricas elevadas de proteína C reativa (PCR), um marcador de atividade inflamatória, acima do percentil 90 foi associado com aumento importante de TEV comparado com percentil inferior[17].

A TEV é uma afecção multifatorial que surge como resultado de fatores genéticos e ambientais que se interagem. Em algumas situações as trombofilias hereditárias devem ser suspeitadas coma a causa da tromboembolia: em pacientes jovens, história familiar de eventos tromboembólicos, TEV idiopática ou recorrente e abortos espontâneos de repetição. As principais trombofilias incluem a mutação do fator V de Leiden, a mutação do gene da protrombina e a deficiência das proteínas C, S ou de antitrombina. A mutação do fator V de Leiden e o gene da protrombina são as mais conhecidas que predispõem a TEV, sendo que o fator V de Leiden está mais relacionado a TVP do que a EP[18]. A prevalência das trombofilias varia com a população estudada.

Os fatores de risco adquiridos para TEV são mais frequentes

do que os hereditários. A idade avançada, câncer, imobilização, trauma recente, cirurgia ou hospitalização prolongada são fatores de risco bem conhecidos de trombose[19, 20]. Entre as neoplasias, os tumores de pulmão, ginecológico, bexiga, testículo e o linfoma são considerados de risco alto para TEV, porém de menor risco em relação ao de estômago e pâncreas considerados altamente trombogênicos.

A TEV é uma preocupação em relação às mulheres principalmente aquelas de meia idade em que o risco de tromboembolia é considerável nas primeiras 12 semanas do pós-operatório[21]. Gravidez, o uso de contraceptivo oral a base de estrógeno e terapia de reposição hormonal são considerados fatores de risco para TEV[22]. Entre as mulheres em idade fértil o uso de contraceptivo oral permanece o fator de risco mais frequente[23].

As doenças crônicas, tais como a insuficiência cardíaca, DPOC e as doenças inflamatórias sistêmicas também contribuem para o risco de TEV[24]. Viagem aérea de trecho longo, definida como pelo menos quatro a seis horas de vôo, está associada com risco quase três vezes maior para TEV[25].

Comparada com a raça branca, americanos da raça negra têm uma incidência 40% maior de TEV. Além disso, uma proporção significativamente maior de EP, incluindo a idiopática, é observada entre as mulheres negras. A prevalência de fatores de risco transitórios para tromboembolia parece ser menor, enquanto que a de TEV idiopática é maior, sugerindo que a hereditariedade pode ser um fator de risco importante na etiologia da TEV entre negros americanos[26].

Referências Bibliográficas

1. Anderson Jr FA, Zayaruzny M, Heit JA, et al. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. Am J Hematol 2007;82:777–82.
2. Park B, Messina L, Dargon P, et al. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. Chest 2009; 136:983–90.
3. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82: 203–05.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371:387–94.
5. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med 2007;167: 1471–5.
6. Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am J Med 2010;123:426–31.
7. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008; 117:1711–6.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386–9.
9. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692–9.
10. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 2007; 92:199–205.
11. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation 2010; 121:1630–6.
12. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from na international prospective registry. Circulation 2011;124:1973–81.
13. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. Hematol Am Soc Hematol Educ Prog 2010;2010:216–20.
14. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. Blood 2009;114:4624–31.
15. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008; 149: 698–707.
16. Sim DS, Jeong MH, Kang JC. Current management of acute myocardial infarction: experience from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. J Cardiol 2010; 56: 1–7.
17. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. Thromb Haemost 2009; 102: 615–19
18. Bounameaux H. Factor V Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. Lancet 2000;356:182–3.
19. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2011;9(Suppl.1):316–24
20. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol 2010;56:1–7
21. Sweetland S, Green J, Liu B, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middleaged women: prospective cohort study. BMJ 2009; 339:b4583.
22. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost 2010; 103:306–11.
23. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2009; 101:478–82.
24. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 2009; 135:786–93.
25. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2009; 151:180–90.
26. Heit JA, Beckman MG, Bockenstedt PL, et al. Comparison of characteristics from White- and Black-Americans with venous thromboembolism: a cross-sectional study. Am J Hematol 2010; 85:467–71.

Mauri Monteiro Rodrigues
maurirodrigues@yahoo.com.br

Profilaxia de tromboembolismo venoso – sugestões para melhorar implementação em hospitais

Ana Thereza Rocha[1]

[1]Professora Assistente do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pneumologista e Intensivista – Duke University (DU), Durham - NC, EUA.
Doutora em Medicina e Saúde – UFBA, Salvador – BA. Mestre em Ciências da Saúde para Pesquisa Clínica – Duke Clinical Research Institute, DU, Durham - NC, EUA. Fellow do American College of Chest Physicians, EUA

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é considerado uma doença nosocomial evitável. De fato, TEV é a causa de morte prevenível mais comum em pacientes hospitalizados. A profilaxia de TEV em hospitais foi apontada como a medida número um para aumentar a segurança dos pacientes hospitalizados pela "Agency for Healthcare Research and Quality", realizado pelo Centro de Práticas Baseadas em Evidência da Universidade de Stanford (http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety). Como embolia pulmonar fatal pode ser a primeira manifestação clínica, levando à morte de 10% dos indivíduos na primeira hora do evento, é inapropriado aguardar o aparecimento de sintomas para diagnosticar e tratar um episódio de TEV.

A profilaxia com anticoagulantes (exemplos: heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparina) é o modo mais efetivo de prevenir TEV.[1;2] Entretanto, existe ainda extrema variabilidade em sua utilização, refletindo distanciamento entre as recomendações como as da 9a edição da diretriz para prevenção de TEV do American College of Chest Physicians(ACCP)[3] e a prática clínica. Estudos têm demonstrado que a profilaxia de TEV ainda é inadequada, mesmo em países desenvolvidos. Embora a utilização de profilaxia ocorra em pacientes com baixo risco, este é um problema muito menos frequente que a subutilização. O estudo DVT free[4] foi um registro prospectivo em 183 serviços nos Estados Unidos, com 5.451 pacientes que apresentavam TVP confirmada por ultrassonografia. Dos 2.726 que tiveram TVP diagnosticada no hospital, apenas 42% haviam recebido profilaxia enquanto hospitalizados. Achados semelhantes foram observados em oito hospitais na Suíça, nos quais, de 644 pacientes clínicos internados considerados em risco de TEV, 45% não receberam qualquer profilaxia.[5] O estudo IMPROVE[6] avaliou prospectivamente 12.515 pacientes clínicos hospitalizados em 11 países, sendo 605 pacientes no Brasil, quanto à presença de fatores de risco (FR) para TEV e o uso de profilaxia. No Brasil, em comparação ao resto do mundo, foram encontrados mais pacientes sem qualquer FR (14% vs. 7%; p<0,001) e menos pacientes com três a quatro FR (20% vs. 29%; p<0,001). Provavelmente esses achados decorrem da precária avaliação de risco para TEV, já que o registro no prontuário dos potenciais FR para TEV não ocorre regularmente. Em consequência, a proporção de pacientes que receberam profilaxia foi significativamente menor no Brasil que no mundo (36% vs. 51%; p<0,001). Outro estudo revelou que, dentre 208 pacientes clínicos com FR para TEV, internados em quatro hospitais de Salvador, apenas 96 (46%) recebiam algum tipo de profilaxia, não diferindo entre hospitais públicos e particulares.[7] Além disso, ao se avaliar a adequação da profilaxia, de acordo com a Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV[8], apenas um terço dos pacientes recebia heparina em doses consideradas corretas.

Embora pareça evidente a necessidade da prevenção destes eventos trombóticos em todo e qualquer paciente hospitalizado, a utilização de profilaxia adequada de TEV de acordo com critérios da diretriz do ACCP está aquém do recomendado tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos, de acordo com o estudo ENDORSE.[9] Neste estudo, participaram 68.183 pacientes em 358 hospitais de 32 países. Nos 12 hospitais do Brasil, 1.295 pacientes clínicos e cirúrgicos foram avaliados, revelando que a adequação de profilaxia foi semelhante à média mundial e de apenas 51%. Entre os pacientes cirúrgicos, 66% tinham risco de TEV, porém 46% estavam recebendo profilaxia. Já entre os pacientes clínicos, 46% tinham risco de TEV e 59% destes, ou seja, 27% de todos aqueles hospitalizados estavam recebendo a profilaxia, mostrando que a subutilização afeta tanto pacientes clínicos quanto cirúrgicos.

O registro dos FR no prontuário pode servir como alerta para a prescrição de profilaxia. No estudo de Kucher e col.[10], 2506 pacientes foram randomizados para intervenção com

alerta eletrônico dos médicos sobre os FR do paciente, ou controle sem alerta, demonstrando aumento significativo do uso de profilaxia farmacológica (13% vs. 24%; p<0,001) e mecânica (1,5% vs. 10%; p<0,001). Houve concomitantemente a redução da incidência de TEV em 90 dias. No entanto, a adaptação deste estudo para incluir alertas "humanos", quando médicos deixavam de prescrever profilaxia em pacientes com risco de TEV, aumentou ainda mais a adequação.[11]

O Estudo TEV Safety Zone Brasil envolveu 11 hospitais brasileiros que participaram do estudo ENDORSE.[12] Neste estudo, procurou-se avaliar o impacto da implementação do Programa TEV Safety Zone em hospitais randomizados para receber intervenções de formas mais e menos intensivas, estimulando a avaliação do risco de TEV dos pacientes e o uso de profilaxia. A meta era divulgar para o corpo clínico dos hospitais as recomendações da Diretriz Brasileira para Profilaxia de TEV em Pacientes Clínicos[8] através da distribuição de algoritmos de avaliação de risco e palestras de educação continuada. Nos hospitais randomizados para receber intervenções mais intensivas, além da realização de mais palestras, foram criadas comissões para profilaxia de TEV. Ao final do período, foram coletados em um único dia, dados de 400 pacientes nos hospitais com intervenção mais intensiva e 325 nos demais. Mostrou-se um impacto significativo das intervenções no aumento das taxas de adequação da profilaxia, tanto em relação aos resultados obtidos em um momento pré-implementação (59% no estudo ENDORSE no Brasil vs. 73%, p=0,001), quanto em relação ao melhor desempenho quando uma comissão de profilaxia de TEV fez parte das medidas implementadas (50% vs. 73%, p<0,0001). Demonstra-se com isto que medidas para sistematizar a avaliação de risco dos pacientes e para incorporar uma comissão de profilaxia de TEV, como partes da rotina hospitalar são efetivos em melhorar as taxas de profilaxia em hospitais.

Há inúmeras barreiras para a implementação da profilaxia de TEV de um modo adequado em hospitais. Exemplos destas barreiras vão desde o desconhecimento das diretrizes, até dificuldades socioeconômicas, passando por resistência às mudanças de práticas, medo de sangramento com a profilaxia, até falta de política hospitalar exigindo as medidas.[13]. Na Tabela 1 estão listadas as principais barreiras para implementação de profilaxia do TEV e suas possíveis soluções.

Algumas sugestões para implementar um programa de profilaxia de TEV em hospitais são listadas abaixo:

• Obter apoio da direção da instituição, fazendo dos objetivos do programa metas específicas de qualidade do hospital;

• Criar uma comissão para profilaxia do TEV, incluindo minimamente para manutenção dos trabalhos um médico e uma enfermeira, mas de preferência, na etapa de construção do programa (e consenso sobre o protocolo), ter um grupo multidisciplinar que inclui possivelmente cirurgião, fisioterapeuta, membro da qualidade hospitalar e farmacêutico clínico;

• Criar um programa para profilaxia de TEV baseado em passos progressivos para metas de profilaxia e melhoria da qualidade do serviço; Conhecer o estado basal da profilaxia na instituição. Sugere-se uma avaliação em corte-transversal dos prontuários dos pacientes hospitalizados sobre o risco de TEV e a utilização de profilaxia;

• Para a intervenção inicial, três pontos são essenciais: 1) Decidir sobre uma forma padronizada de avaliação de risco para os pacientes clínicos e cirúrgicos para o protocolo, de preferência associada à rotina hospitalar (de enfermagem e do médico assistente); 2) Decidir sobre as opções adequadas de profilaxia para subgrupos de pacientes em risco, colocando-as disponíveis na instituição; 3) Indicar uma lista de contraindicações para profilaxia farmacológica, razões pelas quais os métodos mecânicos ou a não utilização de profilaxia farmacológica estaria justificada em pacientes em risco de TEV, mesmo que temporariamente.

• Usar várias estratégias de implementação adequada à realidade e necessidades locais. Algumas sugestões são: alertas visuais nos prontuários médicos, algoritmos de avaliação de risco de TEV embutidos no processo de prescrição; prescrições padronizadas para pacientes de alto risco de TEV (exemplos: artroplastia de quadril ou joelho e pacientes clínicos com pneumonia); adaptação de algoritmos de avaliação de risco de TEV que possam simplificar a tomada de decisões sobre profilaxia (exemplo: para pacientes clínicos, COM ou SEM risco[8], e, para pacientes cirúrgicos, três níveis de risco[14]; iniciar o processo por unidades de maior risco e gradativamente envolver toda a instituição, tanto quanto possível; criar protocolo institucional formal (por escrito) e fazer adaptações locais, se necessário, para aumentar a aderência às recomendações; perceber que detalhamento de profilaxia para condições de exceção não é tão importante quanto atingir pacientes mais prevalentes (clínicos) e de alto risco; criar sistema para medir os progressos de implementação e divulgar resultados para a diretoria e profissionais atuantes ("feedback").

Sugestões adicionais para melhorar a adequação da profilaxia em hospitais:

• Estratégia rotineira para identificação dos fatores de risco. A indicação de profilaxia mecânica e/ou farmacológica em hospitais depende do tipo de doença (clínica ou cirúrgica), tipo e duração da intervenção cirúrgica, na redução da mobilidade (pela doença ou pelas intervenções ou tratamentos propostos) e na presença de FR para TEV. Uma listagem de FR adicionais para TEV é apresentada na Tabela 2. Na 9a edição da diretriz para prevenção de TEV do American College of Chest Physicians[15] é discutido o Escore de Pádua(16) como forma de avaliação. Este avalia 14 características dos pacientes para as quais são atribuídos pontos conforme a Tabela 3. Com um escore $\geq$ 4 o paciente é classificado como em ALTO risco de TEV, e < 4 como em

Tabela 1. Barreiras para implementação de profilaxia do TEV e possíveis soluções[13]

Barreiras	Sugestões de soluções
Não percepção do risco de TEV	Educação continuada Incidência de TEV no hospital Reinternações por TEV Dados de autópsia Incidência por subgrupos de pacientes Taxas de mortalidade Baixa suspeita clínica de TEV antemortem Levantamento de dados locais Sub e superutilização de prescrição de profilaxia
Descrença na eficácia da profilaxia (resistência a mudanças)	Educação continuada Metanálises sobre eficácia da profilaxia com heparinas Diretrizes
Medo de complicações e sangramento	Educação continuada Metanálises sobre segurança da profilaxia Diretrizes
Dificuldade com métodos de avaliação de risco de TEV (complexidade)	Algoritmos simples Algoritmo para pacientes clínicos Diretriz Brasileira de Profilaxia para TEV Algoritmo para pacientes cirúrgicos Recomendações do ACCP
Desconhecimento das diretrizes	Educação continuada Palestras educativas Material educacional impresso
Dificuldade para lembrar das recomendações sobre profilaxia (foco no tratamento da doença de base)	Padronização das condutas por especialidade Facilitação da avaliação de risco e prescrição Lembretes eletrônicos ou em papel Incorporação de algoritmos na rotina hospitalar Material eletrônico ou em papel Avaliação do risco com os algoritmos por outros especialistas Enfermagem Fisioterapia
Falta de política institucional	Sensibilização da direção da instituição Incorporação do programa de profilaxia à política hospitalar Boa prática médica Acreditação Joint Commission Organização Nacional de Acreditação – ONA Custo-efetividade
Falta de controle da adequação da profilaxia	Criação de Comissão de Profilaxia de TEV (CPTEV) Participação de grupo multidisciplinar Coordenação com atitude pró-ativa Respaldo de atitudes pela diretoria Programação de visitas e avaliações nas enfermarias Identificação de barreiras locais Educação continuada do corpo clínico Suporte para dúvidas sobre o uso de profilaxia Elaboração de relatórios sobre a adequação da profilaxia Divulgação de resultados entre pessoal envolvido Programação de modificações nas condutas
Limitações econômicas	Negociação com fontes pagadoras

BAIXO risco de TEV (Tabelas 2 e 3).

A decisão médica é se o paciente precisa ou não da profilaxia farmacológica para TEV. Nesta deve constar a avaliação de FR para trombose e para sangramento, assim como o contexto clínico, tentando incorporar ainda os valores e preferências dos pacientes quanto às terapias, mas deve ao mesmo tempo ser a mais prática possível. Um algoritmo bastante prático por classificar pacientes internados em COM ou SEM RISCO de TEV (Figura 1) é apresentado pela Diretriz Brasileira para Profilaxia de TEV no Paciente Clínico.[8] Este é baseado em uma revisão sistemática dos FR associados à TEV e que, quando presentes, aumentam o risco do paciente clínico de modo equivalente a pacientes cirúrgicos com risco moderado a alto.[17] O filtro inicial sugere avaliar se os pacientes estão hospitalizados por doenças clínicas, se há redução da mobilidade e a idade do paciente. Pacientes $\geq$ 40 anos e que tenham, devido à doença que motivou a internação clínica, redução da mobilidade, devem ser considerados, como em risco de TEV. Claro que pacientes < 40 anos, mas com outros FR, podem desenvolver TEV, ficando a critério do médico responsável a decisão de instituir a profilaxia.

Tabela 2. Fatores de risco para desenvolvimento do TEV (arquivo pessoal)

Abortamento recorrente
Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico (história atual ou nos últimos 3 meses de acidente vascular cerebral isquêmico que leva a redução da mobilidade e ou paresia / paralisia dos membros inferiores. Inclui também AVCH = hemorragia intra-cerebral primária e aguda com restrição da mobilidade, porém neste caso deve-se avaliar o uso de profilaxia mecânica até 2 a 4 dias do evento com estabilidade clínica e radiológica para adicionar a profilaxia farmacológica de TEV
Anticoncepcional hormonal
Câncer em atividade (pacientes com metástases locais ou distantes e/ou que vem em tratamento com quimioterapia ou radioterapia nos últimos 6 meses)
Cateter venoso central ou cateter de Swan-Ganz
Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa)
Doença respiratória grave (anormalidades de testes de função pulmonar, anormalidades em gasometria arterial, ou ambos, e pelo menos uma das seguintes condições clínicas: perda funcional de dois ou mais segmentos pulmonares, hipertensão pulmonar secundária grave, pneumonia, doença intersticial pulmonar, câncer de pulmão e/ou metástases com expectativa de vida >2 meses, ou exacerbação de DPOC. Pneumonias e bronquites podem ser registradas como "infecções")
Doença reumatológica em atividade (lupus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Behçet)
Gravidez / Puerpério (gravidez ou período pós-parto até 6 semanas)
Idade > 55 anos (nota: pacientes com idade ≥ 40 anos foram aqueles incluídos nos ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR). Entretanto, pacientes < 40 anos, mas com fatores de risco adicionais tem risco de TEV e podem se beneficiar de profilaxia)
Infarto agudo do miocárdio (IAM) atual
Infecção (infecção torácica, pneumonia, infecção grave de pele/subcutâneo, infecção urinária alta/pielonefrite, infecção abdominal, infecção cerebral ou sepse)
Insuficiência arterial periférica
Insuficiência cardíaca (IC) (insuficiência cardíaca descompensada – NYHA classes III ou IV (dispneia aos pequenos esforços ou em repouso)
Internação em unidade de terapia intensiva (UTI)
Obesidade (IMC ≥ 30). *IMC = peso/ altura x altura*
Paresia ou paralisia de MMII (paresia ou paralisia de membros inferiores de qualquer etiologia que limite a mobilidade)
Quimio / Hormonoterapia. Quimioterapia (pacientes recebendo quimioterapia ou inibidores da angiogênese, talidomida e lenalidomida, durante os últimos 6 meses). Hormonoterapia = pacientes recebendo hormonoterapia atualmente ou durante os últimos 3 meses (exemplo: Tamoxifeno, flutamida)
Reposição hormonal / Contraceptivos (uso atual ou até o último mês de terapia de reposição hormonal ou de contraceptivos orais ou injetáveis de depósito)
Síndrome nefrótica (história de síndrome nefrótica em atividade, com proteinúria de 24 horas > 3g/L)
Tabagismo atual
TEV prévio (história pessoal ou familiar)
Trombofilias (conhecida ou antecedente familiar de trombose) = portadores de deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, Mutação do gene G20210A da protrombina, síndrome antifosfolípide
Varizes / Insuficiência venosa periférica (presença de varizes calibrosas e/ou história de insuficiência venosa crônica)

Tabela 3. Proposta de avaliação de risco em pacientes clínicos pelo Escore de Pádua [14].

Características dos pacientes	Escore
Câncer em atividade*	3
História prévia de TEV (excluindo trombose venosa superficial)	3
Mobilidade reduzida**	3
Trombofilia conhecida***	3
Trauma ou cirurgia recente (último mês)	2
Idade avançada (≥70 anos)	1
Insuficiência cardíaca e/ou respiratória	1
Infecções e/ou doenças reumatológicas	1
Infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral	1
Obesidade (IMC ≥ 30)	1
Terapia hormonal atual	1

* pacientes com metástases locais ou distantes e/ou que vem em tratamento com quimioterapia ou radioterapia nos últimos 6 meses;
** probabilidade de redução da mobilidade por limitações causadas pela doença ou tratamento ou por indicação médica, por pelo menos 3 dias;
*** portadores de deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, fator V de Leiden, Mutação do gene G20210A da protrombina ou síndrome antifosfolípide;
IMC, indica índice de massa corporal.

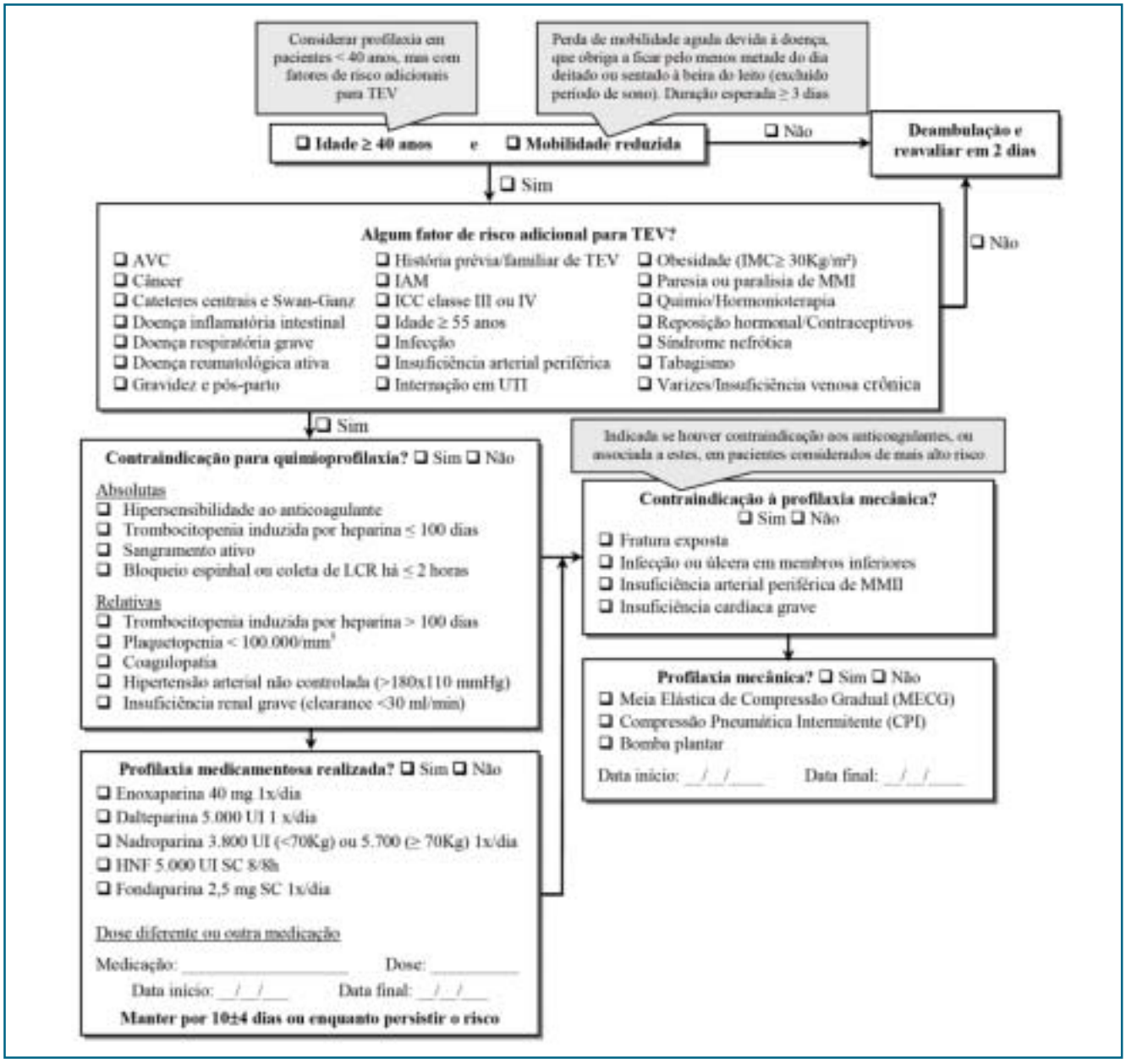


Fig. 1. *Algoritmo de avaliação de risco de Tromboembolismo Venoso no Paciente Clínico. (arquivo pessoal baseado em refência 8)*

• Definição de mobilidade reduzida. A presença de outros FR exerce influência na redução da mobilidade. O motivo pelo qual o paciente apresenta perda da mobilidade também é bastante variável, desde a necessidade de ter um acesso venoso para medicação ou de oxigênio contínuo, até limitação do movimento por astenia intensa, dores, ou ainda dispneia aos mínimos esforços. No estudo MEDENOX[18] a duração da mobilidade de no máximo três dias foi critério de inclusão, ou seja, foram excluídos os pacientes com perda de mobilidade mais prolongada, o que poderia já ter propiciado o desenvolvimento de TEV. No estudo EXCLAIM[19], sobre a extensão de profilaxia com enoxaparina em pacientes clínicos por 4 semanas além do período inicial de 6 a 14 dias, o critério de inclusão foi de imobilização recente, com expectativa de ser mantida por pelo menos três dias. Mas observou-se que a ocorrência de TEV foi maior quando havia grau de mobilidade nível 1 (imobilidade total no leito) ou nível 2 (imobilidade parcial, podendo andar até o sanitário), caso houvesse outros FR para TEV associados, com câncer em atividade, idade > 75 anos e história prévia de TEV. Sugere-se, portanto, considerar o paciente que passe pelo menos metade do tempo (excluído o período de sono) deitado ou sentado à beira do leito, como tendo mobilidade reduzida. Sugere-se assim que o serviço de fisioterapia crie uma sistemática para fazer a avaliação sobre a mobilidade do paciente ajudando na avaliação do risco de TEV.

• Avaliação do risco de sangramento. A incidência de sangramento grave com o uso de profilaxia farmacológica é de menos de 1%. Em um estudo avaliando mais de 10.000 pacientes clínicos hospitalizados, metade dos sangramentos graves ocorreu em 10% daqueles com um escore de sangramento ≥ 7.0. (20) Os FR mais fortes (Odds ratio 3,0)

Tabela 4. Contra indicações absolutas e relativas ao uso de heparinas. (arquivo pessoal)

Absolutas
1. Hipersensibilidade às heparinas
2. TIH com anticorpo anti-plaqueta < 100 dias
3. Sangramento ativo
4. Bloqueio espinhal ou coleta de LCR há < 2 horas
Relativas
1. TIH com anticorpo anti-plaqueta > 100 dias
2. Plaquetopenia < 100.000/mm^3
3. Coagulopatia (RNI >2,0)
4. HAS não controlada (>180 X 110 mmHg)
5. Insuficiência renal com ClCr < 30 ml/min

TIH, indica trombocitopenia induzida por heparina;LCR, líquido cefalo-raquidiano; RNI, razão normatizada internacional; CrCl, Clearance de creatinina = [(peso em Kg) x (140 – idade em anos) x (0,85 se sexo feminino)] / [(72) x (creatinina)].

foram úlcera gastroduodenal ativa, sangramento há menos de três meses da admissão e contagem de plaquetas <50.000/mm3. Outros FR para sangramento foram idade >85 anos, insuficiência hepática, insuficiência renal grave e internação em UTI. Algumas condições representam contraindicações absolutas e relativas ao uso de heparina, são listadas na Tabela 4 e devem ter seu risco pesado contra os potenciais benefícios da profilaxia.

Conclusões

Existem vários desafios para implementar um programa hospitalar, visando melhorar a subutilização de profilaxia de TEV. O suporte da direção da instituição é essencial para garantir a padronização das medidas do programa, gerenciadas pela comissão multidisciplinar para profilaxia. É extremamente importante tornar a avaliação de risco de TEV fácil e alinhada com a rotina hospitalar ("automática"), incluindo a maioria dos pacientes hospitalizados em risco e pesando os riscos e benefícios de recomendações mais específicas para cada paciente versus facilidade de uso e eficiência. Divulgar as medidas do programa para o corpo clínico é necessário para estimular o consenso e a aderência, assim como permitir alertas e dar "feedback" ao longo do processo de implementação. Conhecer o cenário de base e traçar metas específicas para a utilização de profilaxia é necessário para acompanhar o progresso das medidas no hospital. Os esforços de implementação precisam ser contínuos para garantir a adequação da profilaxia de TEV e a segurança dos pacientes hospitalizados.

Referências Bibliográficas

1. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-e277S.9
2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.
4. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. Am J Cardiol 2004 Jan 15;93(2):259-62.
5. Chopard P, Dorffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, Gallino A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. J Intern Med 2005 Apr;257(4):352-7.
6. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest 2007 Sep;132(3):936-45.
7. Rocha AT, Braga P, Ritt G, Lopes AA. [Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients]. Rev Assoc Med Bras 2006 Nov;52(6):441-6.
8. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani Jr R, Cavalheiro-Filho C, Maffei FH. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos - Partes I, II e III. Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/volume_4.php. (http://www projetodiretrizes org br/volume_4 php) 2006IV, partes I,II e III
9. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008 Feb 2;371(9610):387-94.
10. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005 Mar 10;352(10):969-77.
11. Piazza G, Goldhaber SZ. Physician alerts to prevent venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2010 Jul;30(1):1-6.
12. Rocha AT, L.Tandeitnik, Timi J, Macedo AG, Oigman W, Pantoja J, et al. Estudos Antes e Depois do Programa de Implementação da Diretriz Brasileira para Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Pacientes Clínicos através do algoritmo de avaliação de risco e programa de educação continuada: Estudo TEV Safety Zone Brasil. Anais do XXXV Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia 2010[36], R6. 2010. Ref Type: Abstract
13. Paiva EF, Rocha AT. [How to implement a guideline from theory to practice: the example of the venous thromboembolism prophylaxis]. Acta Med Port 2009 Jan;22(1):21-32.

14. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-e277S.
15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e494S.
16. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010 Nov;8(11):2450-7.
17. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R, Jr., Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Vasc Health Risk Manag 2007;3(4):533-53.
18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999 Sep 9;341(11):793-800.
19. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med 2010 Jul 6;153(1):8-18.
20. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest 2011 Jan;139(1):69-79.

Ana Thereza Rocha
Rua Alberto Valença, 148, Apto. 203,
Salvador, Bahia, Brasil, 41810825.
Telefone/Fax: (71) 33440727/ (71) 91219583

Profilaxia para TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos: recomendações atuais

Luis Paulo Tonioli[1], Monica Silveira Lapa[2]

[1]Professora auxiliar de Ensino da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC; Doutora na área de Pneumologia pela Universidade de São Paulo
[2]Medico Pneumologista assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são espectros de um mesmo processo, a tromboembolia venosa (TEV).

A incidência de TVP confirmada por exames de imagem, sem a correta profilaxia, entre pacientes clínicos e cirúrgicos gira em torno de 10 a 40%. Essa incidência sobe para 40 a 80% entre pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de grande porte, politraumatizados e pacientes com traumatismo raquimedular[1-3].

Em um estudo francês realizado em 2010, a incidência de TEV foi de 18,3 casos por 10.000 habitantes por ano, enquanto a de TEP foi de 6 casos por 10.000 habitantes por ano (1/3 dos casos de TEV/ano)[3-5].

Pacientes internados são particularmente susceptíveis, sendo descritas frequências entre 0,1% a 0,4% de TEV em todas as internações, dados que podem ser ainda maiores , pois a doença pode se manifestar após a alta hospitalar ou pode ter manifestação subclínica[1-3].

As reduções da morbidade aguda e crônica, da mortalidade e da utilização de recursos relacionados com o TEV reforçam a necessidade de implantar estratégias de profilaxia pelo menos para pacientes com risco moderado ou alto de TEV.

Classificação do risco[6]

1) Risco Baixo: Cirurgia menor que permite o paciente deambular/ paciente clínico que deambula. Risco de TEV < 10%. Tratamento: Medicamentos não recomendados; deambulação precoce

2) Risco Moderado: Maioria das cirurgias, ginecológica, urológica. Risco TEV: 10-40%. Tratamento: Heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou Heparina não fracionada (HNF).

Paciente clínico acamado ou prostado, TEV de risco moderado mas com risco de sangramento: Tromboprofilaxia mecânica.

3) Risco Alto: Artroplastia de joelho e quadril, cirurgia de fratura de quadril/ politraumatismo, lesão de medula espinhal. Risco de TEV: 40-80%. Tratamento: HBPM ou cumarínicos.

Risco alto de trombose e também de sangramento: profilaxia mecânica

Indicação de profilaxia de TEV em pacientes clínicos

Os principais fatores a serem avaliados para indicar a profilaxia ao TEV, nos pacientes internados são: motivo da internação (ex: neoplasia, AVCI, infecção), idade, antecedentes, nível de atividade e procedimentos realizados.

As medidas disponíveis para a profilaxia da TEV são divididas em métodos mecânicos e farmacológicos[4,6].

Dentre as medidas mecânicas, as que merecem maior destaque são: meia elástica de compressão gradual (MECG) e dispositivos mecânicos de compressão pneumática intermitente (CPI).

As meias de compressão gradual (18mmHg nos tornozelos, 14mmHg nas panturrilhas, 8mmHg no joelho, 10mmHg na porção distal da coxa e 8mmHg na proximal) produz aumento de 36% na velocidade de fluxo da veia femoral. Quando a compressão é uniforme de 11mmHg, este aumento é de apenas 10%. Entre os pacientes de baixo risco, reduz a frequência de TVP em mais de 50% se comparado com aqueles sem profilaxia. É importante ressaltar a necessidade de adequar a pressão exercida pelas meias elásticas as características pessoais de cada indivíduo, permitindo um aumento gradual da pressão exercida no sentido caudal, facilitando o retorno venoso. Caso as meias estejam mal adaptadas pode ocorrer um efeito deletério proveniente a um evento semelhante a ação de um torniquete ao nível do joelho[1,4,7].

Compressão pneumática intermitente do membro inferior pela insuflação sequencial de cuffs: 35, 30 e 20mmHg, respectivamente, no tornozelo, joelho e coxa aumentam em 240% a velocidade de fluxo na veia femoral. Quando somente uma câmara é utilizada, no tornozelo, com pressão de 35mmHg por 12s, este aumento é de 180%.

As contraindicações formais desses métodos de profilaxia seriam**:** fratura exposta, infecção de membros inferiores, insuficiência arterial periférica nos membros inferiores, insuficiência cardíaca grave e úlcera de membros inferiores.

As principais indicações para uso dos métodos profiláticos mecânicos seriam a contraindicação para uso

dos métodos farmacológicos[6].

A profilaxia farmacológica na maioria das vezes é realizada através dos antagonistas da vitamina K, sendo necessária a dosagem laboratorial frequente do INR, devendo manter seu alvo entre 2,0 e 3,0. Recentemente, foi testado um alvo terapêutico mais baixo para o uso dos antagonistas da vitamina K (INR entre 1,5 e 2,0), sendo efetivo em relação ao placebo, mas pior que a coagulação em níveis convencionais para prevenir novos episódios de TEV[2,5,8,9].

A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) inibe o Fator Xa da cascata de coagulação e é tão eficaz quanto os antagonistas da Vitamina K na anticoagulação de longa duração, não necessitando de monitorização laboratorial frequente.

No caso de paciente internados, pode ser utilizado também a Heparina Não Fracionada (HNF), que interage com a antitrombina III, promovendo alteração na sua conformação estrutural, acelerando a sua capacidade em inativar várias enzimas da cascata da coagulação: fator XIIa, fator XIa, fator IXa, fator Xa e fator IIa (trombina), entretanto necessita de monitorização periódica (a cada 6 horas) do TTPA[6,8,9].

Recentemente, foi estudada uma nova droga, a Dabigatrana, um anticoagulante oral que inibe diretamente a trombina, à qual se liga com alta afinidade e especificidade, seu pico de ação 2 a 3 horas após uso oral, com meia-vida de 12 a 14 horas, não necessitando de monitorização laboratorial de rotina[6,9]. Outra droga que vem sendo estudada é a Rivaroxabana, um anticoagulante oral, cuja ação decorre da inibição direta do fator Xa, atinge seu pico de ação 2,5 a 4 horas após uso oral e possui uma meia-vida em torno de 9 horas[5,6].

As principais contraindicações de profilaxia medicamentosa de TEV são: sangramento ativo, úlcera péptica ativa, hipertensão arterial não controlada (>180x110 mm Hg), coagulopatia (plaquetopenia <100.000 ou RNI >1,5), cirurgia craniana ou ocular há menos de 2 semanas, coleta de líquido cefalorraquidiano há menos de 24 horas[2,5,6,9].

Paciente Cirúrgico

Os fatores de risco para TEV no paciente cirúrgico podem ser classificados em dois grandes grupos:

Fatores maiores: estão relacionados com maior possibilidade de complicações no pós-operatório, mesmo quando apresentam-se isolados (cirurgias de grande porte, trauma, neoplasias, evento prévio de TVP, dentre outros)[10].

Fatores menores: estão relacionados com eventos tromboembólicos quando associados a outros fatores de risco intrínsecos ou adquiridos.

É inviável tentar estabelecer o risco individual de tromboembolia, pois os fatores isolados são muitos e podem se agrupar em diferentes combinações, sem que se possa quantificar o resultado final sobre aquele paciente. Desse modo, a conduta mais aceita atualmente é a estratificação dos pacientes em três níveis de risco tromboembólico: baixo (Cirurgias de pequeno porte (menos de 30 minutos de anestesia geral), em paciente ativo, com menos de 40 anos), moderado (maioria das cirurgias gerais, torácicas, ginecológicas e urológicas, sendo cirurgias com mais de 30 minutos de anestesia geral, em pacientes com mais de 40 anos ou que não deambule) e alto (Artroplastia de quadril ou joelho, fratura de quadril, politrauma, trauma raquimedualr)[6,10].

A profilaxia em eventos cirúrgicos deve começar o mais rapidamente possível, tendo tempos diferentes para cada droga usada. A HNF deve ser iniciada 2 horas antes da cirurgia, sendo mantida a cada 8 ou 12 horas. A HBPM deve ser iniciada 2 horas antes da cirurgia, sendo mantidas a cada 24 horas e os Anti-vitamina K devem ser iniciados no pré-operatório ou às 18 horas do dia da cirurgia, sendo mantido a cada 24 horas[2,6,10].

As doses recomendadas são:

1) Enoxaparina: risco moderado: 20mg/dia; risco alto: 40mg/dia ou 30 mg 2x dia;

2) Delteparina: risco moderado: 2.500 Ul/dia; risco alto: 5.000 Ul/dia;

Em pacientes submetidos a cirurgia oncologica abdominal ou pélvica, a profilaxia por 4 semanas reduziu a ocorrência de TEV quando comparada a profilaxia de 1 semana. Alem disso, e interessante o uso de métodos mecânicos associados nestes casos.

Em relação a cirurgias videolaparoscópicas, ressalta-se que o aumento da pressão peritoneal durante o ato cirúrgico também aumenta o risco de TEV, sendo que para pacientes sem fatores de risco adicionais está indicado apenas a deambulação precoce. Para os pacientes com algum risco de TEV, as profilaxias farmacológica e mecânica estão indicadas.

A profilaxia em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas deve ser mantida por ate 35 dias apos o ato cirúrgico, enquanto que pacientes que realizaram cirurgia oncológica a profilaxia deve ser por até 25 dias[6].

Síndrome da classe econômica

Indivíduos em viagens aéreas com duração acima de oito horas devem evitar roupas apertadas, manter hidratação constante e manter as panturrilhas com contrações frequentes. Para indivíduos com algum risco de TEV, está indicado o uso de MECG ou usar uma dose profilática única de HBPM antes do vôo[6].

Referências Bibliográficas

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med 2004; 164:963-968
2. Faresin SM. Avaliação Pré-Operatória - Setor de Risco Cirurgico da Pneumologia Unifesp/EPM In: Ltda r, ed. Sao Paulo, 2005; 51 - 61

3. Vitorio P, Silva C. Heparinas no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso. In: Atheneu, ed. Atualização e reciclagem -SPPT. Sao Paulo, 2001; 1-9
4. Excellence NIfHaC. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. www.nice.org.uk/guidance/CG92, 2010
5. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e89S-119S
6. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS. [Recommendations for the management of pulmonary thromboembolism, 2010]. J Bras Pneumol 2010; 36 Suppl 1:S1-68
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110:874-879
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. Circulation 2011; 123:1436-1450
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:381S-453S.

Luis Paulo Tonioli
l_tonioli@yahoo.com.br

Tromboembolismo venoso e viagens aéreas

Adriana Ignacio de Padua[1]

[1]Médica assistente. Doutora em Clínica Médica pela USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Introdução

Nas últimas décadas, o número de indivíduos expostos a viagens aéreas tem aumentado consideravelmente. Anualmente, cerca de dois bilhões de pessoas viajam em vôos comercias e trezentos milhões de pessoas fazem vôos prolongados / ano. [1,2]

Para a maioria das pessoas, o efeito da grande altitude é bem tolerado, entretanto em pacientes com doenças cardiovasculares e certas pneumopatias, podemos observar complicações como hipoxemia, risco de arritmias devido à estimulação simpática, alterações hemodinâmicas devido ao aumento da demanda miocárdica, além de complicações tromboembólicas.[3,4]

Neste capítulo abordaremos o risco das complicações tromboembólicas em viagens aéreas, com ênfase na fisiopatologia, epidemiologia e principais medidas preventivas.

Fisiopatologia

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar representam diferentes manifestações da mesma entidade, o tromboembolismo venoso (TEV).

O TEV é uma entidade relativamente comum, grave, podendo levar a morte, afetando tanto pacientes hospitalizados ou não. Pode ser assintomático, resultando em longo prazo em complicações tais como a hipertensão pulmonar e a síndrome pós-trombótica.

Normalmente ocorre com maior frequência em pessoas portadoras ou submetidas a determinadas condições.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do TEV são:[5]

- Idade avançada – acima de 40 anos.
- Situações de mobilidade reduzida.
- Obesidade.
- Presença de varizes em membros inferiores.
- Período pós-operatório.
- Fase final da gestação e pós-parto.
- Uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal.
- Presença de insuficiência cardíaca.
- Presença de doença maligna (câncer) em atividade.
- História anterior de outra trombose venosa.
- Indivíduos com anormalidade genética do sistema de coagulação (trombofilias).
- Tabagistas.

Quando saímos do nível do mar para grandes altitudes existe uma redução da pressão atmosférica, pressão parcial do oxigênio no ar inspirado em mmHg (PiO_2), umidade e temperatura.

A pressão do oxigênio na atmosfera, ar inspirado, alvéolo e sangue arterial sofrem variações com a altitude conforme mostrado pela tabela 1.

Em aeronaves comerciais a altitude equivalente máxima permitida nas cabines pressurizadas chega até a 2439 metros e a pressão barométrica cai para 564 mmHg (comparado com 760 mmHg ao nível do mar). A PIO_2 é cerca de 108 mmHg, e as pressões alveolar (PAO_2) e arterial (PaO_2) de oxigênio

Tabela 1. Efeitos fisiológicos da mudança de altitude

ALTITUDE(ft)	PRESSÃO BAROMÉTRICA (mmhg)	PO_2 ATMOSFÉRICO (mmHg)	PIO_2(mmHg)	PAO_2(mmHg)	PaO_2(mmHg)
0	760	159	149	103	98
2000	707	148	138	94	90
4000	656	137	128	85	80
5000	632	132	122	81	66
6000	609	127	117	77	64
8000	564	118	108	69	60
10000	523	109	100	61	53

PIO_2:pressão parcial de oxigênio inspirado; PAO_2: pressão parcial de oxigênio alveolar; PaO_2: pressão parcial do oxigênio no sangue arterial.
Adaptado de Tuttle T, Ali A, Filsoof D, Higgins J. High altitude and heart disease. UptoDate *(2013); 18.*

ficam em torno de 69 e 60 mmHg em indivíduos normais. A saturação arterial de oxigênio ao nível do mar normalmente varia entre 99 e 100 % e a 2439 metros de altitude é cerca de 90%.[6]

Normalmente, a altitude equivalente média fica entre 1800 a 2400 metros e a PaO_2 em torno de 72 mmHg em indivíduos normais.[7]

A hipóxia pode ser prejudicial especialmente para pacientes com doenças cardiovasculares ou pneumopatias crônicas[7,8,9] e provavelmente pode ativar o sistema de coagulação durante a viagem.[9,10] Viagens acima de 8 horas aumentam a atividade pró-coagulante em 17% das pessoas saudáveis, em especial nas portadoras de alguma trombofilia, mulheres em uso de contraceptivos orais ou submetidas a terapia de reposição hormonal.[2,11]

Condições de imobilidade prolongada, especialmente nas viagens longas, aumentam a estase venosa e a atividade pró-coagulante. A desidratação e a baixa umidade do ar observada nas cabines das aeronaves aumentam o risco de hipercoagulabilidade, induzindo a hemoconcentração e hiperviscosidade. O consumo de álcool e café pode contribuir para a desidratação, pois aumentam a diurese. Todos estes fatores aliados são responsáveis pela maioria dos casos de TVE, especialmente nos percursos de longa distância.[7]

Epidemiologia

A incidência de TEV em viagens aéreas é relativamente baixa 3.2 casos / 1000 pessoas / ano; porém é cerca de 3.2 vezes maior que na população saudável que não está voando.[12]

Existem três principais dificuldades para se estimar a real incidência do TEV nas viagens aéreas:[7]

1. A maioria dos estudos são baseados nos dados clínicos e não em exames que confirmem o diagnóstico de TEV.

2. Não existe um consenso entre o tempo de aparecimento do evento tromboembólico após a viagem aérea. Alguns estudos consideram até um dia após a viagem de longa distância, enquanto outros consideram até um mês após.[13,14,15]A maioria dos episódios ocorrem nas primeiras 2 semanas, com uma média de 4 dias. [2,11]

3. Os resultados dos estudos diferem, alguns consideram apenas TVP, outros apenas casos de TEP enquanto existem estudos que abrangem ambos.

A incidência aumenta quando o tempo para aterrissagem está incluído no estudo e está diretamente relacionado com a duração do vôo. [8,16]

O risco de TEV pode aumentar até 2 vezes em vôos de longa distância (acima de 8 horas) e é 18% maior para cada 2 horas de aumento na duração do vôo.[16]

Philbrick e colaboradores[8], observaram 126 pacientes com TEV após viagens aéreas, carro, trem ou ônibus e identificaram 7 fatores de risco para o seu desenvolvimento:

1. Tempo da viagem.

Em viagens prolongadas (acima de 6 horas) o risco aumenta de 2 a 3 vezes em relação a viagens curtas.

2. Idade acima de 40 anos (45% dos 126 casos de TEV observados no estudo).

3. Mulheres que usam anticoncepcional oral ou terapia de reposição hormonal (31% dos 126 casos, um risco aumentado de 2 a 4 vezes).

4. Presença de varizes de membros inferiores (19% dos casos).

5. Obesidade (IMC maior que 30).

6. Trombofilia (6% dos casos).

7. Outros fatores de risco tais como pequena ou alta estatura (7% dos casos).

Prevenção do TEV em viagens aéreas

As medidas de prevenção do TEV em viagens aéreas podem ser descritas em duas categorias, profilaxia individual e medidas de proteção ambiental.[7]

As medidas de proteção ambiental incluem manter a pressão da cabine em condições hipobáricas (1,8-2,5 km altitude), evitar a desidratação, adequando a umidade do ar e encorajando os passageiros a ingerirem água e evitarem o uso de café e bebidas alcoólicas.

As medidas de profilaxia individual incluem ações coletivas e específicas para passageiros portadores de situações especiais e encontram-se listadas abaixo:

• Realização de pequenas caminhadas rotineiramente a cada hora no avião, em viagens acima de 4 horas, quando as condições de vôo permitir.

• Movimentação ativa dos pés e pernas durante o período em que estiver sentado.

• Utilização de roupas confortáveis e mais largas durante a viagem.

• Hidratação vigorosa.

• Evitar o uso de bebidas alcoólicas e café durante as viagens, pois elas aumentam a diurese e favorecem a hemoconcentração.

• Evitar o uso de comprimidos para dormir, para impedir períodos longos de imobilização.

• Os pacientes portadores de fatores de risco elevado (cardiopatia, pneumopatia crônica, história anterior de eventos tromboembólicos) devem procurar assistência médica antes da viagem para as devidas recomendações.

Podem ser utilizadas meias elásticas com compressão graduada entre 15 e 30 cmHg, particularmente na presença de varicosidade e edema de membros inferiores.

As medicações anticoagulantes profiláticas são reservadas para os pacientes de alto risco e devem ser prescritas individualmente. A utilização de medicações antiagregantes plaquetárias, tais como aspirina, clopidogrel, não reduz a incidência de TEV em pacientes de alto risco.

A suplementação de oxigênio durante o vôo deve ser realizada nos casos indicados. Pacientes que necessitam de oxigenoterapia domiciliar contínua, devem ser orientados

quanto a suplementação da oxigenoterapia durante o vôo. Habitualmente, pacientes com PaO_2 abaixo de 72 mmHg em ar ambiente ao nível do mar deveriam usar oxigênio suplementar em viagens aéreas.[6]

Conclusão

O risco de TEV durante viagens aéreas está aumentado, principalmente em vôos mais prolongados (acima de 8 horas).

Indivíduos saudáveis não necessitam utilizar medidas terapêuticas profiláticas, porém devem ser orientados quanto a medidas preventivas gerais como evitar períodos de imobilidade prolongada e prevenir a desidratação.

Viajantes com alto risco de desenvolver TEV devem ser orientados por uma equipe médica especializada quanto à necessidade de profilaxia mecânica ou medicamentosa, principalmente em longas viagens.

Referências Bibliográficas

1. Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial fligts. Lancet (2009); 373(9680):2067-2077.
2. Brenner B. Prophylaxis of travel-related thrombosis in women. Thromb Res (2009) ;123(suppl 3):S26-S29.
3. Plant T, Aref-Adib G. Travelling to news heights: pratical high altitude medicine. Br J Hosp Med (Lond) (2008); 69:348.
4. Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient? Am Heart J (2010); 159:25.
5. Bartholomew JR, Schaffer J, McCormick GF. Air travel and venous thromboembolism: Minimizing the risk. Cleveland Clinic Journal of Medicine (2011); 78 (2):111-120.
6. Tuttle T, Ali A, Filsoof D, Higgins J. High altitude and heart disease. UptoDate (2013); 1-20.
7. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. Intern Emerg Med (2011); 6:113-116.
8. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS et al. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. J Gen Intern Med (2007); 22:107-114.
9. Mohr LC. Hipoxia during air travel in adults with pulmonary disease. Am J Med Sci (2008); 335:71-79.
10. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC et al. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. Lancet (2006); 367:832-838.
11. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC et al. Travel-related venous thrombosis:results from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med (2008); 3:e307
12. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S et al. the absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8.755 employees of international organizations. PLoS Med (2007); 4:1508-1514.
13. Lapostolle F, Surget V, Borron Sw et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. N Engl J Med (2001); 345:779-783.
14. Perez-Rodriguez E, Jiménez D, Díaz G et AL. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid Barajas airport. Arch Intern Med (2003); 163:2766-2770.
15. Kelman C, Kortt MA, Becker NG et al. Deep veinthrombosis and air travel: record linkage study. BMJ (2003); 327-1072.
16. Chandra D, pariniE, Mozaffarian D. Meta-analysis:travel and risk for venous thromboembolism. Ann Intern Med (2009); 151:180-190.

Adriana Ignacio de Padua
paduaadri@gmail.com

Métodos de imagem na avaliação do tromboembolismo pulmonar

Pablo Rydz Pinheiro Santana[1], Antonio Carlos Portugal Gomes[1], Gustavo S. P. Meirelles[2]

[1]Médico Radiologista Torácico da Med Imagem – Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil.
[2]Médico Radiologista Torácico do Grupo Fleury - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Os métodos de imagem têm por objetivo, quando indicados a partir de uma conduta clínica adequada, confirmar ou excluir a suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP), e eventualmente estabelecer diagnóstico alternativo ou adicional. Vários métodos de imagem vêm sendo usados para a avaliação da trombose venosa profunda (TVP) e do TEP, incluindo o estudo radiográfico convencional (RX) do tórax, ultrassonografia/ecocardiografia, exames de medicina nuclear, angiografia pulmonar, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

A estratégia na escolha do método de imagem preferencial e a sequência de outros, eventualmente necessários, depende de uma série de fatores como a probabilidade clínica, sinais de TVP, dosagem do D-dímero, a condição clínica do paciente, a disponibilidade do método, os riscos associados à radiação ionizante e aos meios de contraste, além do custo/benefício de cada modalidade.

Estudo radiográfico convencional de tórax

Tem baixas sensibilidade e especificidade, podendo ser normal em cerca de 12% dos pacientes com TEP [1,2]. Apesar da maioria dos pacientes apresentar RX de tórax anormal, os achados tendem a ser variados e não específicos. Mesmo sinais clássicos, como proeminência da artéria pulmonar (Sinal de Fleischner), oligoemia regional (Sinal de Westermark) e a consolidação focal subpleural (corcova de Hampton) (Figura 1) não permitem uma afirmação categórica, com sensibilidades que variam de 10 a 36% e especificidade de 70-92%[1]. Entretanto, o RX de tórax permanece útil nos pacientes com suspeita de TEP por duas razões: excluir diagnóstico de outras causas que podem simular TEP, como pneumonia e pneumotórax e, quando normal, reforçar o recurso da cintilografia pulmonar V/Q [3].

Angiografia Pulmonar

Durante muito tempo foi considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico de TEP, demonstrando diretamente o defeito de enchimento ou a oclusão arterial, sendo no entanto pouco utilizada, mesmo em meios acadêmicos, por ser invasiva, não destituída de complicações, dependente de profissional habilitado e disponível, além do alto custo.

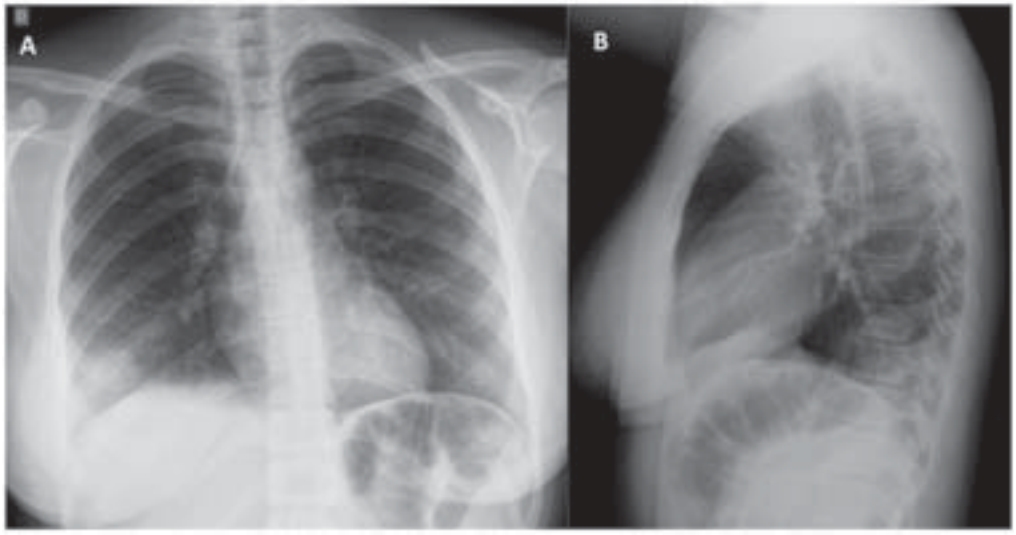


Fig. 1: Estudo radiográfico convencional do tórax nas incidências frontal (A) e perfil (B) evidenciando consolidação periférica de configuração grosseiramente triangular no lobo inferior direito (Corcova de Hampton) em paciente com dor torácica aguda em uso de anticoncepcional oral.

Apresenta algumas vantagens como a visibilização do sistema venoso e a obtenção de dados hemodinâmicos, além de promover a oportunidade de tratamento no mesmo procedimento. Na prática, estas informações podem ser obtidas de forma fidedigna por outros meios, fazendo com que a angiografia pulmonar atue praticamente como método intervencionista terapêutico[3].

Cintilografia ventilação-perfusão (V/Q)

A cintilografia V/Q era o teste de imagem mais utilizado na avaliação do TEP, antes da introdução da angiotomografia computadorizada (ATC). O diagnóstico baseia-se em achados indiretos por ser um teste funcional, em que a correlação entre os estudos da ventilação e da perfusão permite inferir a probabilidade de TEP. (Figuras 2 e 3). Os valores preditivos positivo e negativo da cintilografia V/Q são elevados, em torno de 90%, em pacientes com alta e baixa probabilidade clínica[4]. Lamentavelmente, em dois terços dos casos suspeitos, o resultado é inconclusivo/indeterminado, sendo incapaz de sugerir diagnósticos alternativos[5].

A cintilografia V/Q faz menos diagnósticos que a ATC, pelo alto percentual de resultados inconclusivos/ indeterminados, dependendo de quem interpreta (baixa concordância entre os observadores), diferentemente da ATC. Contudo, tem espaço na avaliação do TEP, principalmente quando o RX é normal,nos casos de alergia ao iodo, insuficiência renal, e na tentativa da redução de dose de radiação.

Existe referência sobre a utilidade da cintilografia V/Q na avaliação prognóstica da hipertensão pulmonar, quando alterações perfusionais persistem na evolução do TEP[6]. A tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT), possui maior acurácia que a Cintilografia V/Q, podendo detectar anormalidades subsegmentares nas porções periféricas pulmonares[7]. Questiona-se apenas o quanto o SPECT poderá diminuir as limitações inerentes de um teste funcional e indireto.

Tomografia computadorizada

A ATC pode ser atualmente considerada o principal método de investigação por imagem na suspeita de TEP, principalmente quando realizada em aparelhos com múltiplas fileiras de detectores (TC multidetectores ou *multislice*)[8]. O TEPapresenta-se na ATC como falha de enchimento ou obstrução completa, que a depender da sua configuração pode inferir TEP agudo ou crônico (Figuras 4 e 5). A aquisição volumétrica dos tomógrafos multidetectores e o uso de ferramentas disponíveis nas estações de trabalho possibilitou uma avaliação pormenorizada da vascularização pulmonar em diferentes planos, utilizando técnica de projeção de intensidade máxima (MIP), reconstruções curvilíneas (*curved*) e em "roda de moinho" (*paddle wheel)* que demonstra o vaso no seu eixo longitudinal (Figura 6). Estes recursos técnicos aumentam a sensibilidade do método e minimizam as armadilhas diagnósticas, reduzindo o número de exames falsos-positivos e falsos-negativos.

O estudo PIOPED II demonstrou valor preditivo positivo para a ATC próximo a 100% para detecção de êmbolos nas artérias pulmonares principais e lobares, sendo menor nos níveis segmentares distais e subsegmentares[9]. Ainda sim,

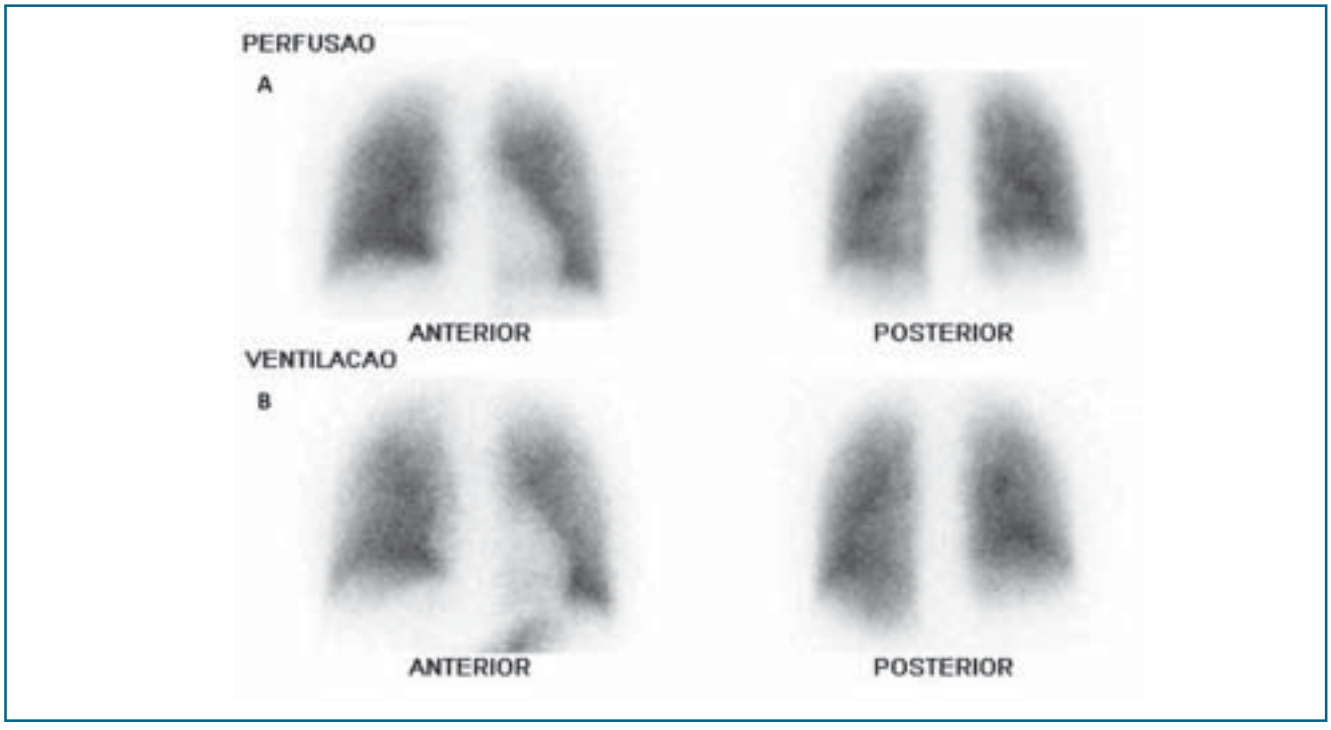


Fig. 2: Cintilografia V/Q normal demonstrando concordância entre os estudos de perfusão (A) e ventilação (B), inferindo baixa probabilidade de tromboembolismo pulmonar.

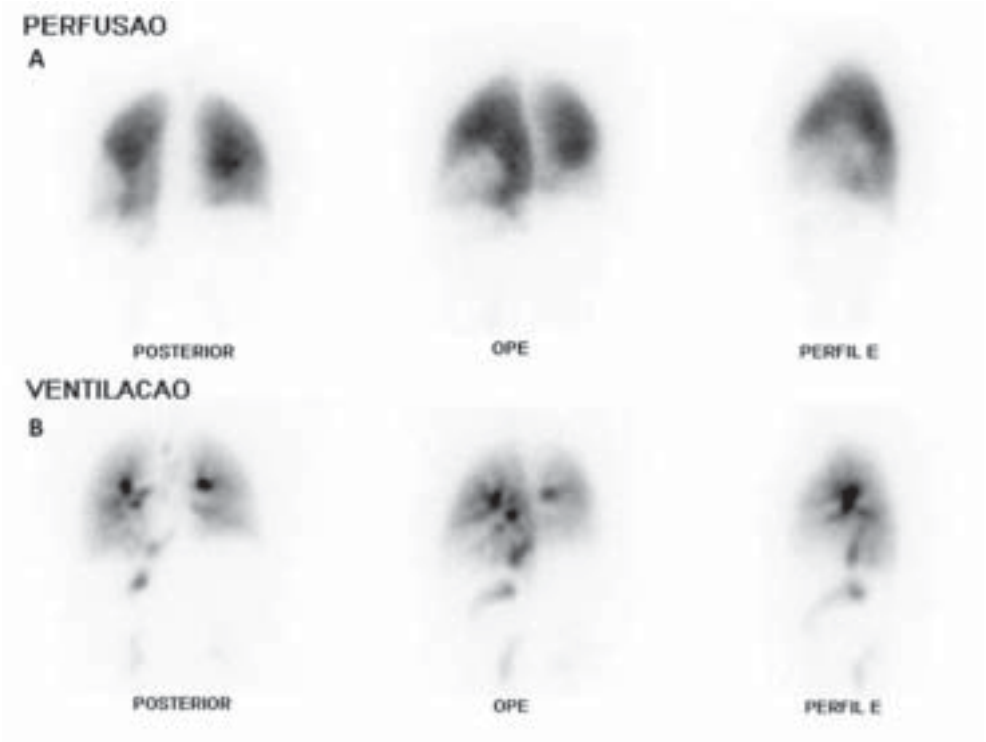


Fig. 3: Cintilografia V/Q demonstrando (A) distribuição heterogênea do radiofármaco pelo parênquima pulmonar bilateral, com áreas subsegmentares de hipoperfusão nos lobos inferiores, principalmente à esquerda. (B) Estudo de ventilação discordante do estudo perfusional sugerindo tromboembolismo pulmonar agudo.

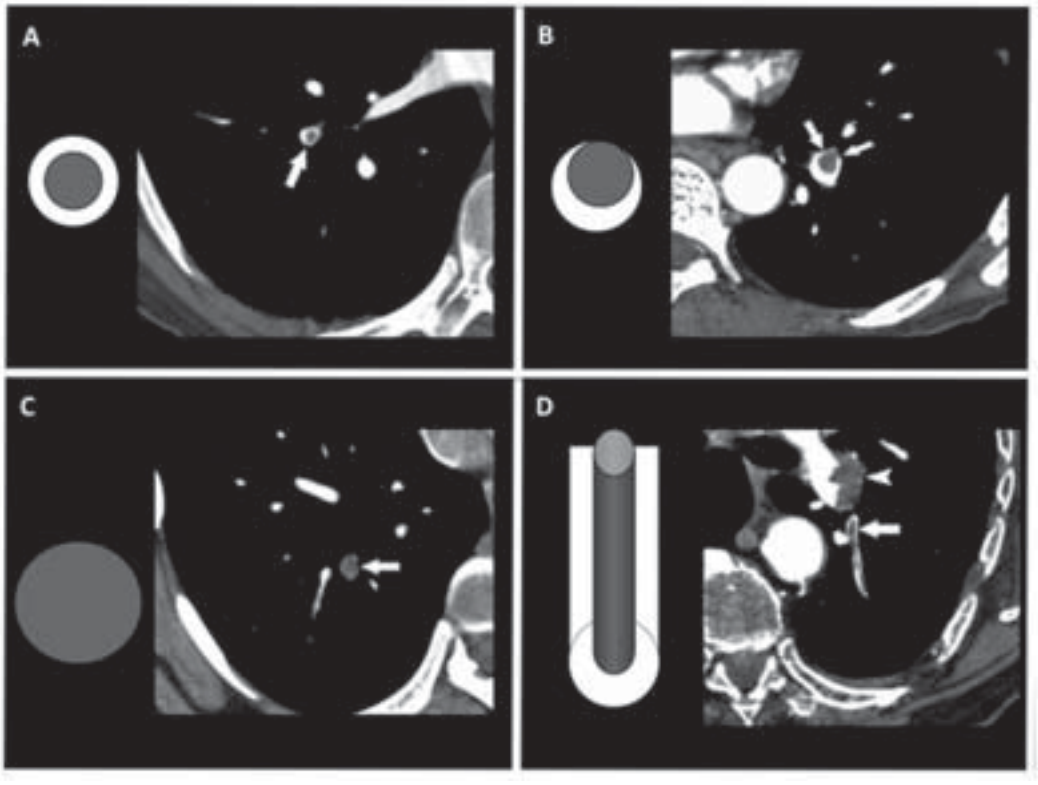


Fig. 4: Esquemas e imagens de ATC Pulmonar demonstrando várias formas de tromboembolismo pulmonar agudo. (A) Defeito de enchimento central (seta), (B) defeito de enchimento excêntrico, mas com ângulos agudos no contato com a parede do vaso (setas), (C) oclusão completa com dilatação do vaso (seta) e (D) falha de enchimento central no eixo longitudinal do vaso (seta).

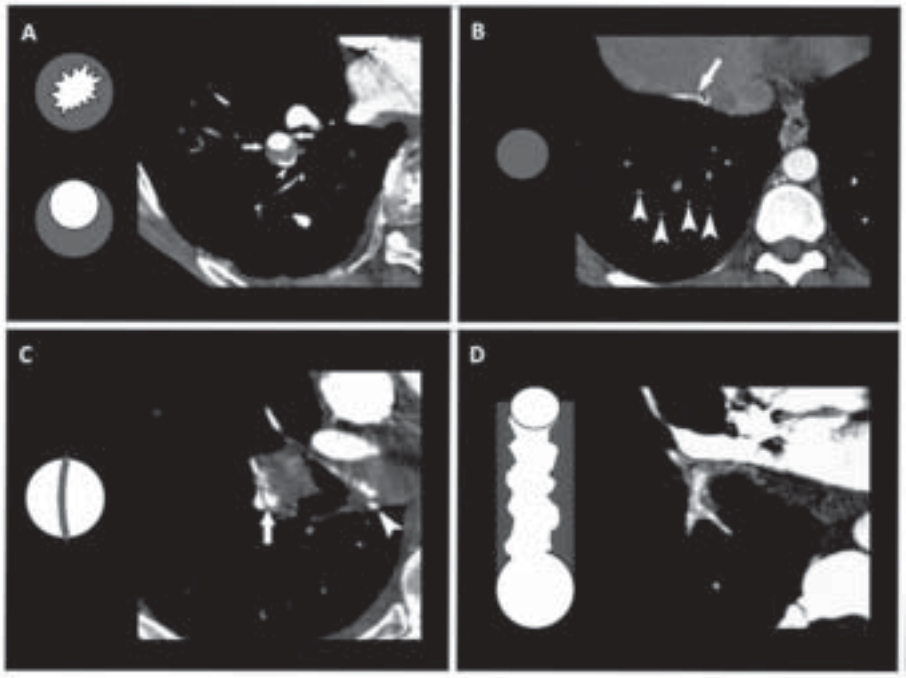


Fig.5: Esquemas e imagens de ATC Pulmonar demonstrando várias formas de tromboembolismo pulmonar crônico. (A) Defeito de enchimento com recanalização irregular ou excêntrica do vaso (setas), (B) oclusão completa com redução do calibre do vaso (setas), (C) defeito de enchimento linear com configuração de septo (seta) e falhas de enchimento excêntricas e irregulares no eixo longitudinal do vaso.

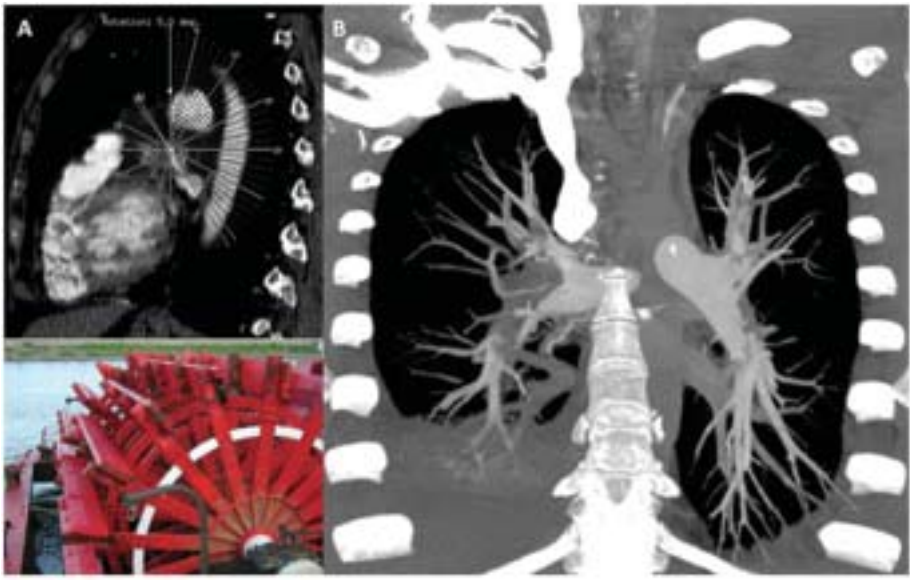


*Fig. 6: Reconstrução usando técnicas de projeção de intensidade máxima (MIP) e "em roda de moinho" (*paddle wheel*), demonstrando extensas falhas de enchimento nos ramos arteriais pulmonares bilateralmente, mais extensas à direita, caracterizando tromboembolismo pulmonar.*

apresenta índices bastante satisfatórios em exames realizados sem limitações técnicas nos equipamentos a partir de 64 fileiras de detectores. Nos casos de exames falsos-positivos, as maiores causas são impacção mucoide brônquica, identificação equivocada/confusão com veia, bifurcação vascular arterial, linfonodos, artefatos de fluxo determinados por aumento localizado da resistência vascular pulmonar, além dos artefatos de movimento causados pela pulsação cardiovascular e pela respiração. A ATC negativa, na ausência de limitações técnicas, tem valor preditivo negativo de 96-99%[9,10]. Apesar disto, falsos-negativos podem ocorrer, geralmente decorrentes de alterações arteriais mais periféricas (vasos de menor calibre) e do nível de experiência do radiologista, sendo que nestes casos específicos o grau de suspeita clínica é fundamental.

Os exames inconclusivos dependem do nível tecnológico

do equipamento utilizado e das condições do paciente, tais quais incapacidade de apneia adequada e obesidade. A maioria dos exames inconclusivos decorre de artefatos causados por movimentos respiratórios do paciente ou da não contrastação adequada das artérias pulmonares [11,12].

Além da demonstração da lesão, a ATC permite avaliar as dimensões dos ventrículos direito (VD e esquerdo (VE), sua razão (VD/VE), a posição do septo interventricular, o calibre da artéria pulmonar e da veia ázigos e ainda detectar derrame pleural e infarto pulmonar[13.] Consolidação periférica com lucências centrais são altamente sugestivas de infarto pulmonar[14]. Além destes achados, podemos acrescentar formato triangular com contato nítido com o plano pleural. Tendo em vista estas características, algumas vezes a suspeita do TEP parte da imagem do infarto pulmonar detectada numa TC de tórax, muitas vezes sem contraste, realizada com outra finalidade ou suspeita diagnóstica (Figuras 7 e 8).

Deste modo, a ATC tornou-se o principal método de imagem na avaliação do TEP por ser disponível, de rápida execução, boa relação custo/benefício, elevada concordância interobservador, além de possibilitar diagnóstico alternativo ou adicional e pesquisa de TVP[15].

A perfusão pela TC apresenta limitações, especialmente no TEP agudo, sendo que a TC de dupla energia abre espaço

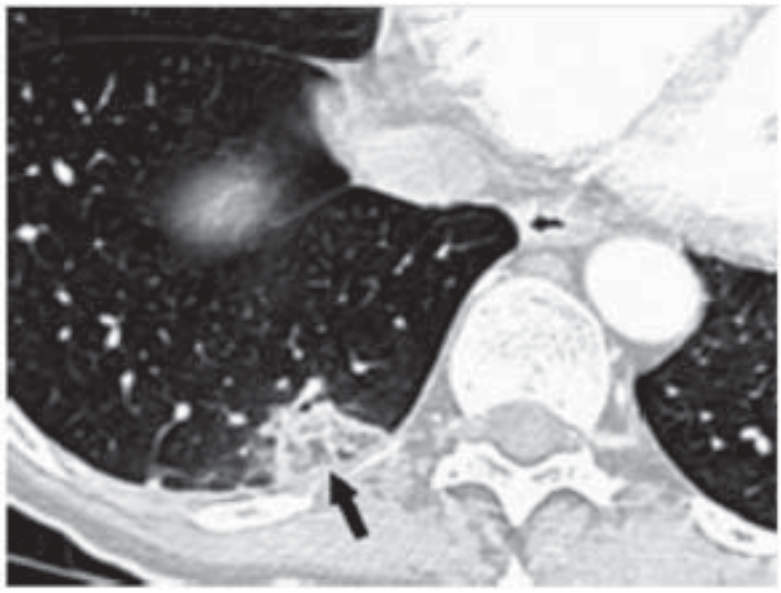


Fig. 7: Imagem axial de tomografia computadorizada com janela pulmonar evidenciando foco de consolidação com lucências centrais, de formato triangular, localizado na periferia do lobo inferior direito, estabelecendo contato com o plano pleural, sugestivo de infarto pulmonar (seta).

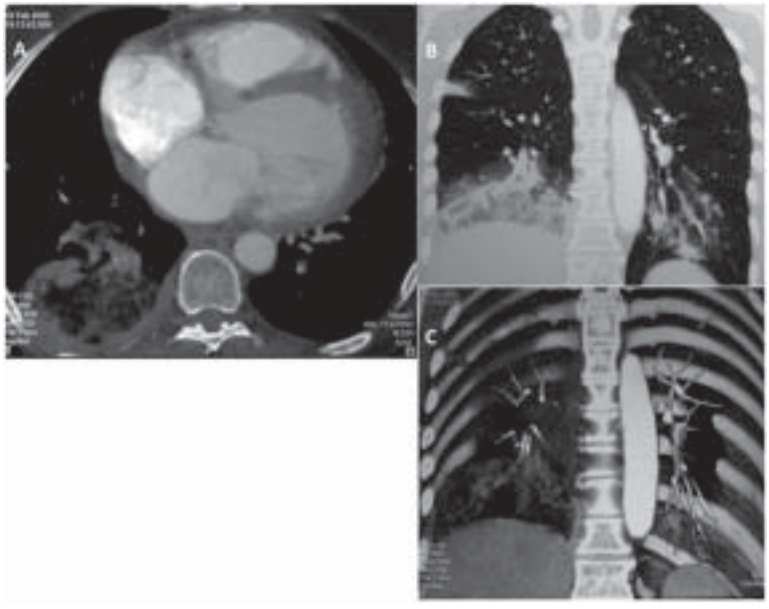


Fig. 8: Imagens axial (A) e coronal (B) demonstrando área de consolidação com lucências centrais, com formato de cone truncado localizada na periferia do lobo inferior direito, estabelecendo amplo contato com o plano pleural, e reconstrução tridimensional (C) demonstrando as falhas de enchimento nos ramos arteriais correspondentes, caracterizando tromboembolismo pulmonar com consequente infarto.

futuro para esta avaliação, principalmente quando existe oclusão completa vascular, assim como para o estudo da ventilação[16].

Ressonância nuclear magnética

A RM pulmonar está em fase de progresso técnico, utilizando sequências com tempo de aquisição mais curtos, possibilitando que os pacientes tolerem o tempo de apneia, embora o tempo de realização do exame ainda seja considerado longo, especialmente quando comparada a ATC. Outra desvantagem da RM é a resolução espacial que não atinge o nível da ATC. Entretanto, é um recurso importante por não utilizar radiação ionizante e no caso de pacientes com alergia ao iodo.

Um protocolo de avaliação básica do TEP consiste de imagens de RM em tempo real, perfusão pela RM e angioressonância magnética (ARM) arterial pulmonar, podendo facilmente ser estendido para satisfazer demandas individuais como a avaliação da função cardíaca direita e esquerda ou a visibilização das veias abdominopelvicas e dos membros inferiores, com tempo de exame estimado em até 20 minutos[17].

O estudo multicêntrico PIOPED III, realizado para avaliar o papel da ressonância magnética no diagnóstico de TEP, concluiu que o seu uso deve ser considerado apenas em centros onde é rotineiramente utilizada e quando os exames padrões estão contra-indicados[18].

Ultrassonografia / Ecocardiografia

A ultrassonografia Doppler venosa de membros inferiores (US MMII) com compressão está dentro do contexto da doença tromboembólica e pode ser incluída no algoritmo da avaliação da TVP [15,19]. Em pacientes com suspeita de TVP, a US MMII é o primeiro teste para excluir a doença. A US MMII negativa está associado a baixo risco da trombose venosa nos três meses seguintes[19]. A ecocardiografia transtorácica e transesofágica têm papel importante na avaliação da função cardíaca para estimar a gravidade do TEP [7].

Situações especiais

TEP incidental

Houve um aumento do número de detecção de TEP em pacientes assintomáticos realizando a TC por outras razões. Pacientes internados têm incidência maior (4-5%) de TEP, já que muitos têm fatores de risco como neoplasia, cirurgias recentes e distúrbios de coagulação[7]. A incidência de TEP em pacientes com neoplasia conhecida é estimada em cerca de 4%, o que torna fundamental a busca objetiva deste achado nos exames realizados com contraste.

TEP subsegmentar

O verdadeiro entendimento das consequências de um TEP pequeno é difícil [7]. A detecção do TEP subsegmentar isolado aumentou com a evolução tecnológica. Existe uma concordância da maioria dos autores de que este achado deve ser valorizado nos pacientes que apresentam TVP concomitante, reserva cardiopulmonar inadequada ou história de TEP recorrente por trombofilia [20].

Gravidade

A sobrecarga cardíaca direita aguda pode ser inferida na ATC pelas dimensões das câmaras cardíacas direitas e o desvio do septo interventricular, com abaulamento no sentido do VE. Outros achados que indicam disfunção são o aumento do calibre da veia cava superior e da veia ázigos, dilatação da veia cava inferior e refluxo do contraste para a mesma [7]. A razão VD/VE é proporcional à sobrecarga, estando alterada quando maior que 1,0, e inferindo alta gravidade quando maior que 1,5 [21], sendo associada com mortalidade a curto prazo[22]. Alguns autores sugerem ainda que a razão VD/VE associada ao diâmetro da ázigos é um preditor importante de mortalidade no TEP grave [23] (Figura 9).

A carga trombótica (quantificação da obstrução arterial pulmonar) através de escores também pode ser usada para acessar a magnitude ou gravidade da embolia. Entretanto, sua utilidade clínica é incerta. A decisão de anticoagulação é baseada na presença do êmbolo, mais do que a carga trombótica[7]. O índice de obstrução maior que 40% está presente em mais de 90% dos pacientes com dilatação do VD [24].

A ATC sincronizada com os batimentos cardíacos do paciente (*ECG-gated*) permite a avaliação da função cardíaca, inclusive estimando as frações de ejeção dos ventrículos [7].

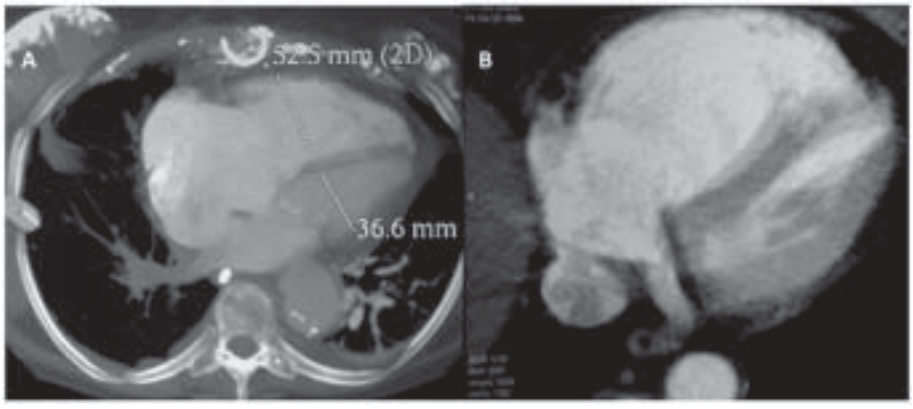


Fig. 9: Aumento da razão VD/VE (A) e inversão do septo interventricular (B) que encontra-se abaulado no sentido do ventrículo esquerdo, inferindo sobrecarga das câmaras esquerdas e possível mau prognóstico.

Atc Arterial + Venosa MMII

Uma parte integrante do diagnóstico da TVP era a venografia convencional, que foi substituída pela US MMII[15]. Na suspeita clínica de TVP, o US MMII tem sensibilidade e especificidade maiores que 90%. Nos casos de menor suspeita, em pacientes assintomáticos ou em pacientes com TVP não oclusiva, a US MMII é menos fidedigna[15]. Em 1998, *Loud e cols* realizaram a venografia por TC e concluiram que esta demonstrava as alterações com concordância entre os métodos[25]. O PIOPED II mostrou concordância de 95% entre o US e a ATC venosa[26]. Entretanto, a ATC venosa dos MMII gera maiores tempo de exame, custo e dose de radiação, enquanto que a US é bem aceita por ter menor custo e não usar radiação ionizante[15].

O uso combinado da ATC arterial pulmonar com a venosa pélvica e de MMII apresenta como vantagens aumento no diagnóstico da doença tromboembólica e aumento de 5 a 27% do número de pacientes com necessidade de anticoagulação. Dos pacientes com doença tromboembólica, 8% apresentam apenas TVP de membros inferiores, sem TEP[26].

Argumentos contra o uso combinado da ATC arterial e venosa são que menos de 1,5% dos pacientes com ATC pulmonar negativa ou mesmo cintilografia V/Q negativa desenvolvem evidência clínica de TEP nos três meses seguintes e, destes, menos de 0,5% têm embolia pulmonar fatal[27].

Em resumo, a US e a ATC venosa MMII têm sensibilidade e especificidade semelhantes, sendo que a US é mais barata e não usa radiação. A vantagem da ATC venosa é que no mesmo momento avaliam-se as artérias pulmonares e as veias dos MMII, devendo ser usada quando há necessidade objetiva da avaliação venosa e quando a preocupação com a radiação for secundária. Caso contrário, recomenda-se o uso da US MMII.

Dose

Atualmente, existe uma grande preocupação sobre os possíveis danos a longo prazo decorrentes da radiação proveniente de exames de diagnóstico por imagem[28-31]. A dose de radiação de uma ATC pulmonar pode variar de 0,8 a 40,0 mSv. Seguindo o princípio que tem como objetivo minimizar as doses de radiação nos pacientes, sem prejuízo da acurácia diagnóstica (ALARA - *As Low As Reasonably Achievable*), vários trabalhos vem sendo publicados propondo protocolos otimizados com baixa dose para várias finalidades, incluindo a avaliação do TEP[32,33]. Existe uma preocupação ainda maior nos jovens, especialmente mulheres, com alguns trabalhos propondo a utilização de proteção das mamas com bismuto para ATC pulmonar[34].

Nas gestantes, deve-se levar em consideração possíveis danos ao feto determinados pela exposição à radiação ionizante e ao iodo, sendo que todos os recém-nascidos devem ser submetidos à avaliação de função tireoidiana pelo risco de hipotireoidismo. Sabe-se que a gestação está associada a uma prevalência cinco vezes maior de TEV e TEP, sendo uma das principais causas de morte materna. Apesar do diagnóstico por imagem ter papel fundamental neste cenário, não existem atualmente, no Brasil, orientações amplamente aceitas. Os modelos britânico e americano divergem na sequência dos exames de imagem a serem empregados [35-37]. No modelo britânico, as pacientes com baixa probabilidade pré-teste e d-dímero normal não são submetidas a exames de imagem subsequentes. As demais pacientes, de moderado e alto risco, devem ser submetidas à US Doppler MMII. Caso o exame seja positivo, institui-se a terapia. Caso seja negativo, recomenda-se a realização de ATC pulmonar, com cuidados com a dose e volume de contraste.[36]

Alergia ao iodo

Nos pacientes com risco alérgico leve, preconiza-se preparo anti-alérgico. Nos demais, podem-se utilizar outros recursos como a RM e a cintilografia V/Q. Outra opção seria a realização da ATC com gadolínio[38].

Nos pacientes com insuficiência renal, a avaliação parte da dosagem sérica da creatinina e do seu clearance. Na contra-indicação da ATC, a cintilografia V/Q pode ser empregada. Considerando também que o uso do gadolínio é contra-indicado, uma alternativa que vem sendo desenvolvida é a aquisição das imagens em sequências, voltadas para avaliação dos ramos de grande calibre (*Bright Blood*)[21].

A incidência de TEP e TVP em pacientes de Unidades de Tratamento Intensivo é estimada em 13-30%. De modo geral, não é seguro transportá-los até o departamento de Radiologia, além da alta taxa de exames tecnicamente insatisfatórios por suas condições clínicas [7,15]. A dosagem do d-dímero tem menor valor diagnóstico nestes pacientes, apresentando-se elevada por uma série de outros fatores. As recomendações do PIOPED II e da Sociedade Fleischner para estes pacientes é a ecocardiografia e o US-Doppler MMII no leito[4,7,15]. Se negativos, sugere-se ATC pulmonar, que também pode ser útil para diagnósticos alternativos ou adicionais.

Apesar da disponibilidade de tecnologia médica sofisticada, o atendimento adequado ao paciente ainda depende da história clínica e do exame físico, evitando assim solicitações de exames de imagem sem indicações precisas, transformando métodos de confirmação diagnóstica em exames de triagem.

Referências Bibliográficas

1. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JTT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest Radiographic Findings in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Observations from the PIOPED Study. Radiology 1993; 189:133-136.
2. Kluetz PG, White CS. Acute Pulmonary Embolism: Imaging in the Emergency Department. Radiol Clin North Am 2006; 44:259-271.
3. Smith TP. Pulmonary Embolism: What's Wrong with This Diagnosis? AJR 2000; 174:1489-1497.
4. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute Pulmonary Embolism: Sensitivity and Specificity of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in PIOPED II Study. Radiology 2008; 246(3):941-946.
5. Araújo Neto CA, Pereira-Silva JL. Tromboembolia Pulmonar Aguda. In: Silva CIS, Müller NL. Tórax. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p.161-172.

6. Tunariu N, Gibbs SJR, Zarni W, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy is more Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. J Nucl Med 2007; 48(5):680-684.
7. Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Chalenges, Controversies and Hot Topics in Pulmonary Embolism Imaging. AJR 2011; 196:497-515.
8. Miller AC, Boldy DAR. Pulmonary Embolism Guidelines: Will They Work? Thorax 2003; 58:463.
9. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. NEJM 2006; 354:2317-2327.
10. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P, Goldhaber, SZ, et al. Clinical Validity of a Negative Computed Tomography Scan in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. JAMA 2005; 293:2012-2017.
11. Jones SE, Wittram C. The Indeterminate CT Pulmonary Angiogram: Imaging Characteristics and Patient Clinical Outcome. Radiology 2005; 237:329-337.
12. Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JAO, McLoud TC. CT Angiography of Pulmonary Embolism: DIagnostic Criteria and Causes of Misdiagnosis. RadioGraphics 2004; 24:1219-1238.
13. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT Pulmonary Angiography Quantification of Pulmonary Embolism as a Predictor of Patient Outcome - Initial Experience. Radiology 2004; 230:831-835.
14. Revel MP, Triki R, Chatellier G, Couchon S, Haddad N, Hernigou A, et al. Is It Possible to Recognize Pulmonary Infarction on Multisection CT Images? Radiology 2007; 244:875-882.
15. Remy-JardinM, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in the Era of CT Angiography: A Statement from the Fleischner Society. Radiology 2007; 245:315-329.
16. Kang MJ, Park CM, Lee CH, Goo JM, Lee HJ. Dual-Energy CT: Clinical Applications in Various Pulmonary Diseases. RadioGraphics 2010; 30:685-698.
17. Hochhegger B, Ley-Zaporozhan, Marchiori E, Irion K, Souza Jr AS, Moreira J, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Acute Pulmonary Embolism. BJR 2011; 84:282-287.
18. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism - A Multicenter Prospective Study (PIOPED III). Ann Intern Med 2010; 152:434-443.
19. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of Deep Vein Thrombosis Following a Single Negative Whole-Leg Compression Ultrasound - A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2010; 303(5):438-445.
20. Goodman LR. Small Pulmonary Emboli: What Do We Know? Radiology 2005; 234:654-658.
21. Araoz PA, Haramati LB, Mayo JR, Barbosa Jr EJM, Rybicki FJ, Colletti PM. Panel Discussion: Pulmonary Embolism Imaging and Outcomes. AJR 2012; 198:1313-1319.
22. Furlan A, Aghayev A, Chang CCH, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Clot Burden and Signs of Right Heart Dysfunction at CT Pulmonary Angiography. Radiology 2012; 265:283-293.
23. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, et al. Severe Pulmonary Embolism: Pulmonary Artery Clot Load Scores and Cardiovascular Parameters as Predictors of Mortality. Radiology 2006; 239:884-891.
24. Qanadli SD, Hajjam ME, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism: Comparison with Angiographic Index and Echocardiography. AJR 2001; 176:1415-1420.
25. Loud PA, Grossman ZD, Klippenstein DL, Ray CE. Combined CT Venography and Pulmonary Angiography: A New Diagnostic Technique for Suspected Thromboembolic Disease. AJR 1998; 170:951-954.
26. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull, RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2006; 354:2317-2327.
27. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F, Paillard S, Tonnel AB, Remy J, et al. Risk of Pulmonary Embolism after a Negative Spiral CT Angiogram in Patients with Pulmonary Disease: 1-year Clinical Follow-up Study. Radiology 2002; 223:461-467.
28. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation Dose Associated with Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. Arch Intern Med 2009; 169(22):2078-2086.
29. Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 Years of Individual: How We Have Forgotten the Evidence. Radiology 2012; 264:627-631.
30. Hendee WR, O'Connor MK. Radiation Risks of Medical Imaging: Separating Fact from Fantasy. Radiology 2012; 264:312-321.
31. Bankier AA, Kressel HY. Through the Looking Glass Revisited: The Need for More Meaning and Less Drama in the Reporting of Dose and Dose Reduction in CT. Radiology 2012; 266:4-8.
32. Fanous R, Kashani H, Jimenez L, Murphy G, Paul NS. Image Quality and Radiation Dose od Pulmonary CT Angiography Performed Using 100 and 120 kVp. AJR 2012; 199:990-996.
33. Szucs-Farkas Z, Schibler F, Cullmann J, Torrente JC, Patak MA, Raible S, et al. Diagnostic Accuracy of Pulmonary CT Angiography at Low Tube Voltage: Intraindividual Comparison of a Normal-Dose Protocol at 120 kVp and a Low-Dose Protocol at 80 kVp Using Reduced Amount of Contrast Medium in a Simulation Study. AJR 2011; 197:W852-W859.
34. Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, Nelson RC, Toncheva G, Nguyen GB, et al. Radiation Dose Savings for Adult Pulmonary EMbolus 64-MDCT Using Bismuth Breast Shields, Lower Peak Kilovoltage, and Automatic Tube Current Modulation. AJR 2009; 192:244-253.
35. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism. Thorax 2003; 58:470-484.
36. Matthews S. Imaging Pulmonary Embolism in Pregnancy: What is the Most Appropriate Imaging Protocol? BJR 2006; 79:441-444.
37. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society Documents: An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline - Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. Radiology 2012; 262:635-646.

38. Remy-Jardin M, Dequledt P, Eertzblschoff O, Tillie-Leblond I, Bruzzi J, Duhamel A, et al. Safety and Effectiveness of Gadolineum-enhanced Multi-Detetector Row Spiral CT Angiography of the Chest: Preliminary Results in 37 Patients with Contra-indications to Iodinated Contrast Agents. Radiology 2005; 235:819-826.

Gustavo S. P. Meirelles
gmeirelles@gmail.com

Mortalidade e papel da trombólise no Tromboembolismo Pulmonar Agudo (TEP)

Lívia Gibertoni[1], Carina queiroz Pereira[1], Igor Bastos Polonio[2]

[1]Residentes R4 de Pneumologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
[2]Médico Assistente da Clínica de Pneumologia do Departamento de Medicina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor Instrutor de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) faz parte de uma condição clínica que, associada à trombose venosa profunda (TVP), é denominada tromboembolismo venoso (TEV)[1].

O tromboembolismo venoso (TEV) tem uma incidência anual de casos 1-2 / 1000 pessoas, que aumenta 1% por ano em maiores de 75 anos. Um terço dos pacientes com TEV cursam com TEP que é a manifestação mais grave, com uma mortalidade de 30%. O TEP muitas vezes é subdiagnosticado devido a sua apresentação clínica variável e inespecífica. O reconhecimento de sinais e sintomas do TEP pode reduzir o atraso diagnóstico e com isso reduzir a morbimortalidade associada, uma vez que o diagnóstico correto e o tratamento imediato reduzem a mortalidade.[1,2,3]

A incidência real do TEP no Brasil e no mundo está provavelmente subestimada. Os estudos epidemiológicos no Brasil são raros e mostram uma prevalência entre 3,9% a 16,6%, dados estes similares aos Estados Unidos da América (EUA) com prevalência entre 3,4% a 14,8%.[1]

Devido, provavelmente, à melhoria dos recursos diagnósticos e do tratamento, a mortalidade por TEP tem diminuído nas últimas décadas (redução de 0,8% na prevalência e 3,5% nos casos de TEP fatal).[1] Cabe ressaltar que em estudos de autópsias a taxa de TEP sem suspeita clínica antes do óbito é ainda elevada (67% a 91%), aumentando as taxas da doença não diagnosticada e portanto não tratada, refletindo na alta mortalidade do TEP.[1]

O Papel da Trombólise no TEP Agudo

Os trombolíticos são agentes que aceleram a lise de trombos e êmbolos, através da ativação do plasminogênio em plasmina, promovendo a hidrólise da fibrina.[3]

O uso de trombolíticos no TEP agudo induz a rápida resolução dos êmbolos pulmonares, com consequente melhora da perfusão pulmonar, detectadas através de angiografia, cintilografia pulmonar e por parâmetros hemodinâmicos como a disfunção do ventrículo direito.[1] Há também, melhora rápida dos sintomas como dispnéia, dor torácica, tolerância ao exercício, prevenção de recorrência do embolismo pulmonar e diminuição da mortalidade [3,4]. Apesar dos benefícios relatados, os trombolíticos podem causar danos fatais, como hemorragia, sendo a intracraniana considerada a principal complicação.[3,5]

A decisão do uso do trombolítico além do uso da heparina no TEP agudo necessita de uma avaliação individualizada dos riscos.[6,7]

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou choque, o uso de trombolíticos é recomendado (salvo contraindicações) principalmente devido à alta mortalidade neste grupo. Os pacientes com pressão arterial normal e função de ventrículo direito preservada apresentam bom prognóstico com a anticoagulação sistêmica, não sendo portanto indicado trombólise.[3, 8]

Enquanto a anticoagulação sistêmica com heparina previne a recorrência do TEP, a trombólise leva a remoção parcial do êmbolo com consequente redução da sobrecarga e a reversão da dilatação do ventrículo direito (VD)[1].

Indicações de Trombólise

Conforme descrito por Jaff et al. (American Heart Association 2011) para julgar a necessidade de trombólise, dois critérios podem ser utilizados [3]:

1) Evidência de comprometimento circulatório (qualquer episódio de hipotensão ou choque persistente), insuficiência respiratória (hipoxemia com saturação de O2 menor que 95%, desconforto respiratório avaliado pela escala de Borg).

2) Evidência de lesão moderada a grave de ventrículo direito (qualquer grau de hipocinesia, retificação de septo interventricular, ou pressão sistólica do ventrículo direito maior que 40 mmHg).

O American College of Chest Physicians (ACCP), em 2012, recomenda as seguintes diretrizes para a realização da terapia trombolítica, de acordo com os níveis de evidência [9]:

(1) Em pacientes com embolia pulmonar aguda associado à hipotensão (por exemplo, PAS <90 mmHg), sem risco de sangramento, é indicada a terapia trombolítica sistêmica (grau 2C).

(2) Na maioria dos pacientes com embolia pulmonar aguda não associada à hipotensão, não é recomendado a terapia trombolítica sistêmica (grau 1C).

(3) Em pacientes selecionados com embolia pulmonar aguda, sem hipotensão, com baixo risco de sangramento, mas com um risco elevado para o desenvolvimento de hipotensão, está indicada a terapia trombolítica (grau 2C).

TABELA 1: Agentes fibrinolíticos no TEP.

FIBRINOLÍTICOS	APROVADO FDA	ATIVADOR DIRETO DO PLASMINOGÊNIO	DOSE	ESPECIFICIDADE FIBRINA
Estreptoquinase	Sim	Não	250000 UI bolus 100000/h 12-24H	(-)
Uroquinase	Sim	Não	4400/kg bolus 4400/kg 12-24h	(-)
Alteplase	Sim	Sim	100mg IV 2h	(++)
Reteplase	Não	Sim	1 bolus 10/U e repetir 30 min	(+)
Tecneteplase	Não	Sim	30-50mg bolus	(+++)

Adaptado: American Heart Association 2011[3]

(4) A administração do trombolítico deve ser realizada em curtos períodos de infusão (por exemplo, uma infusão de 2h) (grau 2C).

(5) Em pacientes com embolia pulmonar aguda, quando um agente trombolítico é indicado, a administração deve ser realizada através de uma veia periférica. Administração central não é considerada necessária (grau 2C).

(6) Em pacientes com embolia pulmonar aguda associado à hipotensão e que tenham contraindicações à trombólise, ou falha desta, indica-se a remoção do trombo por cateter em centros especializados (grau 2C).

(7) Em pacientes com embolia pulmonar aguda associada à hipotensão, está indicada embolectomia pulmonar cirúrgica (caso haja contraindicações para trombólise, ou se a trombólise ou a embolectomia por cateter falharem), desde que em centro cirúrgico competente e com recursos disponíveis (grau 2C).

Conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) em sua publicação sobre Recomendações para o manejo de TEP 2010, os pacientes com diagnóstico de TEP estáveis hemodinamicamente, com disfunção de ventrículo direito, salvo contraindicações, poderiam beneficiar-se do uso de trombolíticos (grau B). Porém, não há estudos que comprovem a redução da recorrência e mortalidade, não sendo portanto, indicado em todos os casos [1,3].

Os trombolíticos utilizados no TEP são: estreptoquinase (250.000UI dose inicial, seguida de 100.000UI/h por 24hs, uroquinase (4.400UI/kg de peso em dose inicial seguida de 2.200 UI/Kg por 12 horas, Alteplase (rtPA) 100mg em 2 horas (Tabela 1).

A heparina pode ser utilizada juntamente com a Alteplase, porém não pode ser associada à estreptoquinase ou uroquinase.[1]

A administração precoce do trombolítico permite maior probabilidade de reperfusão. No caso de reanimação cardiorrespiratória, está indicada uma dose de 50 mg de Alteplase em infusão rápida , no caso de forte suspeita de TEP maciça e risco de morte eminente. Naqueles que não responderam à administração de trombolíticos, pode-se utilizar uma segunda dose de outro trombolítico diferente da primeira infusão.[1]

Estratificação de risco

A American Heart Association, em 2011, publicou uma estratificação de risco para pacientes com embolia pulmonar aguda.

Os fatores a serem considerados na estratificação de risco são:[9]

· Sinais vitais (taquicardia, taquipnéia, hipotensão com indicação de vasopressores).

· Ecocardiograma (aumento de ventrículo direito, hipocinesia).

· Biomarcadores (BNP, troponina).

· Presença de comorbidades e reserva cardiopulmonar.

· Oxigenação e risco de sangramento.

Contraindicações aos trombolíticos

As contraindicações da terapia trombolítica devem ser analisadas individualmente e baseadas quanto aos riscos e benefícios gerados a cada paciente.

Mortalidade associada à trombólise no TEP Agudo

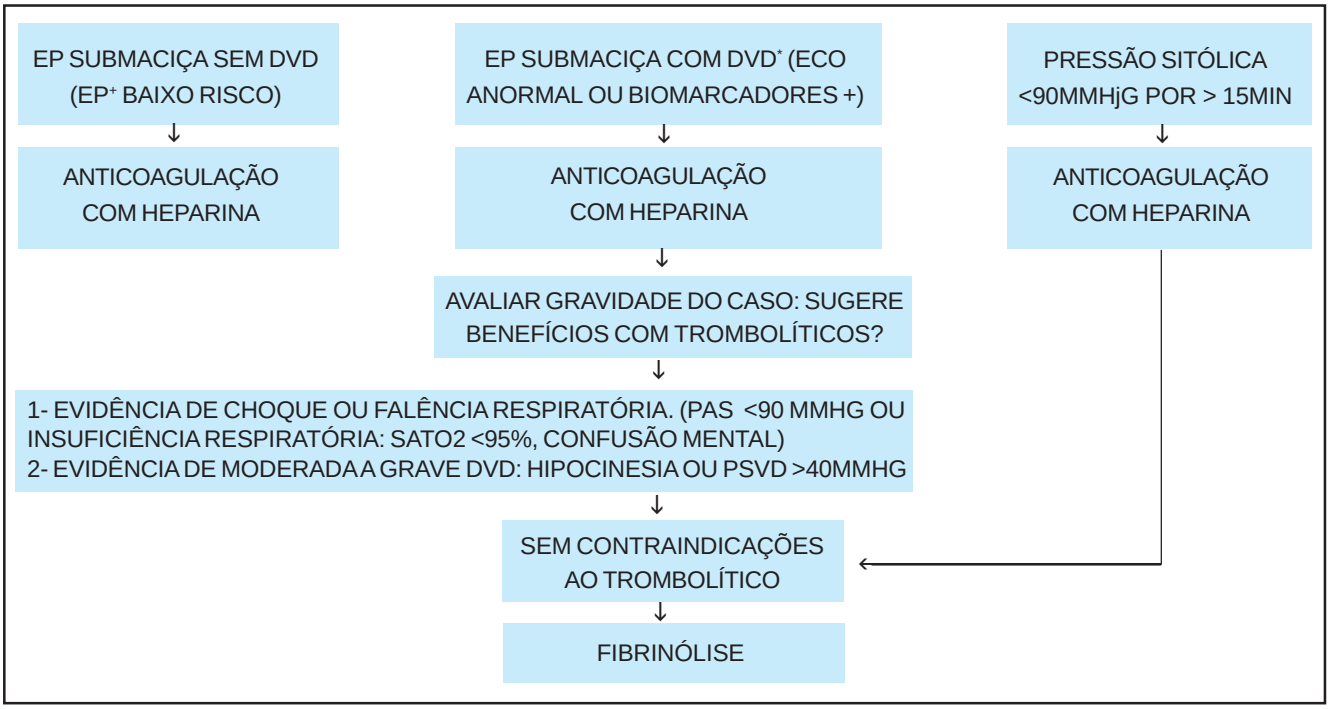
A mortalidade intra-hospitalar por TEP atinge 30% em pacientes com eventos agudos associado à instabilidade hemodinâmica.[1]

Os altos níveis de troponina I e peptídeo natriurético cerebral (BNP), também estão relacionados à maior risco de mortalidade em pacientes com TEP.[10] Qualquer elevação nos níveis da troponina aumenta em cinco vezes o risco de morte.[4,11]

Um grande estudo realizado pelo International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), demonstrou que pacientes normotensos que apresentavam disfunção do ventrículo direito, tinham duas vezes mais chances de morrer. A dilatação do ventrículo direito (razão do diâmetro do ventrículo direito sobre o diâmetro do ventrículo esquerdo >0,9) detectada pela tomografia de tórax, é encontrada em 64% dos pacientes com TEP e está associada a aumento da mortalidade por TEP em 30 dias.[1]

Apesar da anticoagulação, a mortalidade dobra no TEP submaciço com pressão arterial sistêmica preservada e

ALGORITIMO DE TRATAMENTO PARA EMBOLIA PULMONAR



Adaptado de AHA, publicado em 2011[3]
DVD: DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA
EP EMBOLIA PULMONAR

CONTRAINDICAÇÕES:

ABSOLUTAS:

· Hemorragia intracraniana prévia, AVC isquêmico dentro de 3 meses.

· Defeitos estruturais vasculares cerebrais conhecidos (malformação arteriovenosa por exemplo).

· Neoplasia maligna intracraniana conhecida. Cirurgia recente cerebral ou invadindo o canal espinhal e TCE fechado ou trauma facial recente com evidência radiológica de fratura.

· Suspeita de dissecção de aorta, sangramento ativo ou diátese hemorrágica.

RELATIVAS:

· Idade maior que 75 anos; demência; AVC isquêmico remoto (mais que 3 meses).

· Uso atual de anticoagulação; gravidez; punção vascular em vaso não compressível; reanimação cardiopulmonar prolongada (mais que 10 min); sangramento interno recente (2-4 semanas); cirurgia de grande porte dentro de 3 semanas; história de hipertensão arterial crônica mal controlada.

disfunção de ventrículo direito. A taxa de mortalidade é ainda maior em pacientes que apresentam hipotensão grave.[12]

No registro multicêntrico japonês de TEP agudo, no TEP submaciço, não houve diferença significativa na taxa de mortalidade hospitalar entre pacientes com trombólise (8%) e sem trombólise(4%)[13]. Em outro estudo japonês, não houve benefícios significativos na taxa de mortalidade quando a trombólise foi comparada com a anticoagulação entre casos de TEP submaciço[14].

Um estudo com 2392 pacientes com TEP agudo do registro ICOPER foi realizado com 108 (4,5%) pacientes com TEP maciço (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg) e 2284 (95,5%) pacientes com TEP não maciço (pressão sistólica > 90 mm Hg). As taxas de mortalidade em 90 dias foram de 52,4% e 14,7% respectivamente. Trombólise foi realizada em 33 pacientes, embolectomia em 3 pacientes e embolectomia por cateter em 1 paciente. Taxas recorrentes de tromboembolismo pulmonar em 90 dias foram semelhantes nos pacientes com ou sem a terapia trombolítica (12% para ambos). A terapia trombolítica não reduziu a mortalidade nos pacientes com TEP maciço em 90 dias, que foi de 46,3% em pacientes que receberam terapia trombolítica e 55,1% nos pacientes sem trombólise.[12]

A insuficiência ventricular direita aguda é o mecanismo principal de óbito em pacientes com TEP. A reposição hídrica agressiva pode piorar a disfunção ventricular. O manejo da instabilidade hemodinâmica é importante, devendo ser individualizada para cada caso. [1]

Em outro estudo, publicado em 2012, com 353 pacientes com TEP confirmado, os pacientes foram classificados como alto risco para mortalidade precoce (instabilidade hemodinâmica, hipotensão e má perfusão tecidual),risco intermediário (pacientes normotensos com disfunção de ventrículo direito) e baixo risco (pacientes normotensos sem disfunção de VD) de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia ,sendo 23 pacientes classificados no alto risco, 146 pacientes com risco intermediário e 184 pacientes classificados com baixo risco. A maioria dos pacientes (91,8%) foram anticoagulados somente com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, e trombólise foi usada em 24 pacientes, incluindo 39,1% nos pacientes de alto risco, 8,9% nos pacientes de risco intermediário e de 1% em pacientes com baixo risco. A taxa de mortalidade hospitalar foi de 7% no total, 65,2% no grupo de alto risco, de 6,2% no risco intermediário e de 2,2% no grupo de baixo risco. No entanto, quatro dos nove pacientes de alto risco tratados com trombólise morreram (taxa de mortalidade de 44,4%), enquanto a mortalidade entre os pacientes de alto risco não tratados com trombólise alcançou 73,3%. Devido a alta mortalidade entre os não trombolisados em pacientes de alto risco, o tratamento deve ser mais agressivo e as contra-indicações para a trombólise devem ser menos restritivas segundo o autor.[15]

Conclusões

A terapia trombolítica deve ser indicada na embolia pulmonar maciça, observando devidamente as contraindicações.

Muitos outros estudos são necessários, principalmente quando se trata da indicação de trombolíticos na embolia pulmonar submaciça, visto o benefício na disfunção grave de ventriculo direito, em novos quadros de hipotensão e na piora do padrão respiratório.[3]

No momento, nenhum grande estudo controlado ou metanálise demonstrou que a terapia trombolítica, em comparação com a anticoagulação, melhore a mortalidade dos pacientes com diagnóstico de TEP agudo.

Visto que muitos estudos ainda estão em andamento, hoje cabe a avaliação individualizada para cada caso, apoiando-se sobre as principais evidências médicas, e principalmente sobre as considerações clínicas na tentativa de um melhor manejo do embolismo pulmonar.

Referências Bibliográficas

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – Recomendações para o Manejo da Tromboembolia Pulmonar 2010. J Bras Pneumol. 2010; 36 (supl. 1): S1- S68.
2. Garcia-Sanz MT, Pena-Alvarez C, Gonzáles-Barcala FJ. Trombo-embolismo pulmonar: necesitamos sospecha clínica . An Sist Sanit Navar. 2012; 35(1): 115-120.
3. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg M, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Ileofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(16): 1788-1830.
4. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized contolled trials. Circulation. 2004;110(6): 744-9.
5. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. Chest 1997; 111(5):1241-5.
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e419-e494S.
7. Tapson VF. Fibrinolytic: (thrombolytic) therapy in acute pulmonary embolism and lower extremity deep vein thrombosis. Up To Date 2012. [Literature review current through August 2012; last updated 25 May 2012].
8. Schreiber D, Lin B, Liu G, Briese B, Hiestand B, Slatter D, et al. Variation in therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry (EMPEROR).Acad Emerg Med. 2009; 16(S77).
9. Tapson VF. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. Current Opinion Cardiol 2012; 27(6): 585-91.
10. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26(20):2166-72.
11. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007; 116(4):427-33.
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S.Z. Massive Pulmonary Embolism. Circulation. 2006;113(4):577-82.
13. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: Results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Clin Cardiol 2001; 24(2): 132 -8.
14. Niwa A. Nakamura M, Harada N, Musha T. Observational Investigation of Thrombolysis With the Tissue-Type Plasminogen Activator Monteplase for Acute Pulmonary Embolism in Japan. Circ J. 2012; 76(10): 2471-80.
15. Labyk A, Ciuzynski M, Jankowski K, Kostrubiec M, Lichodeziejewska B, Bienias P. Acute pulmonary embolism: analysis of consecutive 353 patients hospitalised in a single centre. A 3"year experience.Kardiologia Polska, 2012; 70(1): 15-22.

Lívia Cristina França Gibertoni
liviagibertoni@hotmail.com

Tratamento ambulatorial da Embolia Pulmonar

Patrícia Kittler Vitório[1]

[1]Médica pneumologista do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE/FMO e do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini.

Embolia Pulmonar (EP) é uma condição comum, muitas vezes de difícil diagnóstico pela variabilidade clínica com que se manifesta apenas uma dor torácica inespecífica, até EP fatal. Além desta variabilidade clínica, existem dois cenários possíveis na EP. O primeiro é o paciente que desenvolve EP como complicação a uma admissão hospitalar clínica ou cirúrgica. Uma segunda possibilidade são os pacientes ambulatoriais que em seu acompanhamento apresentam EP[1].

Nos casos de EP pouco sintomáticas e em pacientes ambulatoriais, surgem dúvidas quanto à melhor abordagem terapêutica: Há necessidade de internação hospitalar no início do tratamento? Quais pacientes são candidatos para o tratamento ambulatorial? É segura a anticoagulação domiciliar? Qual a melhor estratégia para garantir uma boa aderência e minimizar riscos de hemorragias e recorrências?

Alguns argumentos são favoráveis e outros nem tanto para o tratamento ambulatorial da EP [2]. O tratamento da trombose venosa profunda (TVP) em regime domiciliar é aceito em pacientes de baixo risco, nestes casos, estudos mostram que 30% cursam com EP silenciosa, sendo a TVP e a EP duas variáveis de uma mesma entidade clínica a tromboembolia venosa (TEV) o sucesso na abordagem ambulatorial da TVP poderia ser extrapolado para a EP [3,4]. Em contrapartida, o maior número de mortes por EP ocorre nos primeiros cinco dias de internação para anticoagulação, e recentes estudos sugerem um risco duas vezes maior de recorrência de TEV em pacientes com TVP do que naquelas com EP, com risco de morte similar, corroborando para uma abordagem inicial intra-hospitalar dos pacientes com TEV (TVP e/ou EP)[5]. Por outro lado, o manejo ambulatorial reduz custo hospitalar e complicações relacionadas à hospitalização, como infecções nosocomiais. Mas questões legais com segurança profissional, ainda levam muitos especialistas em optar exclusivamente pelo tratamento hospitalar da EP.

Considerando o tratamento ambulatorial da EP, aproximadamente 50% das EP sintomáticas preencheriam critérios de baixo risco de complicações, assim escores clínicos para categorização de risco são fundamentais na avaliação inicial destes pacientes[6]. O modelo mais utilizado é o PESI (Índice de gravidade da Embolia Pulmonar), onde os pacientes são classificados em cinco categorias de risco de morte pela EP, baseados em 11 parâmetros clínicos, sem a necessidade de avaliação gasométrica e ecocardiográfica (tabela 1). Alguns autores sugerem, além dos achados clínicos, observar a ausência de disfunção ventricular direita ao ecocardiograma e biomarcadores cardíacos, BNP (peptídeo natriurético cerebral) baixo e troponina negativa, para considerar o tratamento ambulatorial [7].

Tabela 1: Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar (PESI)

	Escore
Idade	+ 1 por ano
Masculino	+ 10
Câncer	+ 30
Insuficiência Cardíaca	+ 10
Doença Pulmonar Crônica	+ 10
FC ≥ 110 bpm	+ 20
Pressão Sistólica < 100 mHg	+ 30
FR ≥ 30 irpm	+ 20
Temperatura < 36 °C	+ 20
Alteração estado mental	+ 60
Saturação arterial O2 < 90%	+ 20
Classe I: < 66	
Classe II: 66 – 85	
Classe III: 86 – 105	
Classe IV: 106 – 125	
Classe V: > 125	

Ainda no final dos anos 90, no estudo Columbus, vários pacientes com EP foram tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e antagonistas da vitamina K (AVK) em regime ambulatorial com sucesso[8]. O grupo canadense, liderado por Kovacs e Wells, em 2000 e 2005 publicaram estudos favoráveis ao manejo ambulatorial da EP. O primeiro com 108 pacientes em uso de HPBM e varfarina mostrou razão de recorrência de TEV de 5,6% e sangramento maior de 1,9%, sem mortes por EP. O segundo comparou o uso de duas HBPM, a deltaparina e a tinzaparina, mostrando segurança no uso destas, com razão de recorrência de 2,2% e sangramento maior ausente [2,9].

Em 2010, Kovacs e colaboradores publicaram uma coorte retrospectiva, onde os candidatos, para tratamento ambulatorial de EP apresentavam sinais clínicos de

Tabela 2: Tratamento ambulatorial EP com HBPM e/ou AVK e complicações

Estudo	N	Seguimento(m)	Recorrência(%)	Sangramento Maior(%)	Mortalidade EP(%)
Kovacs 2000	108	3	5,6	1,9	0
Wells 2005	90	3	2,2	0	0
Kovacs 2010	314	3	1,4	1,4	0
Hestia 2010	297	3	2	0,67	0
Erkens 2010	260	3	3,8	1,5	0
Aujesky 2011	163	3	0,6	1,8	0

estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de suplementação de oxigênio, dor controlada sem uso de opióides endovenosos e ausência de riscos para sangramento maior. Trezentos e quatorze pacientes foram considerados para o tratamento ambulatorial e 325 para o tratamento hospitalar. No grupo ambulatorial ocorreram três recorrências todas por EP ao longo dos três meses de seguimento, e três casos de sangramento maior. Nenhuma morte relacionada à recorrência da EP ou ao sangramento maior. Ocorreram nove mortes relacionadas com a doença de base (câncer em atividade), todas após os sete dias iniciais da anticoagulação com HBPM exclusiva ou HBPM e AVK, demonstrando segurança na condução ambulatorial de pacientes com EP de baixo risco [10].

Erkens e colaboradores, acompanhando 260 pacientes com EP em tratamento ambulatorial com HBPM e/ou AVK por três meses, observou razão de recorrência e de sangramento maior, semelhante aos de Kovacs, com ausência de morte relacionada à EP [11].

Na Europa, o estudo Hestia, uma coorte retrospectiva, considerou o tratamento ambulatorial em 297 pacientes com EP, que não apresentavam pressão sanguínea sistólica igual ou abaixo de 100 mmHg, saturação de oxigênio igual ou superior a 92% em ar ambiente, ausência de contra-indicação para o uso de HBPM e sem necessidade de internação devido comorbidades relevantes como: câncer, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva. A razão de recorrência encontrada foi de 2% e de sangramento maior de 0,67% [12]. Resultados semelhantes foram obtidos em estudo radomisado prospectivo, realizado na Suíça entre 2007 e 2010, que avaliou 163 pacientes com EP classe I e II do PESI em regime ambulatorial de anticoagulação [13].

Para minimizar os riscos é importante excluir do tratamento ambulatorial, além dos pacientes com sinais de instabilidade hemodinâmica, necessidade de suplementação de oxigênio e história recente de sangramentos digestivo ou de sistema nervoso central, aqueles com obesidade extrema (> 150 kg), insuficiência renal (clearence creatinina < 30 ml), hepatopatias, gestantes, antecedente de trombocitopenia induzida por heparina, algum transtorno de origem psicológica, uso abusivo de álcool e drogas ilícitas [13,14]. Talvez em nosso país as condições sociais também devam ser consideradas antes de optar pelo regime ambulatorial.

A anticoagulação ambulatorial não é diferente da hospitalar, utiliza-se HBPM em dose única ou dividida em duas aplicações ao dia por via subcutânea. Profissional habilitado deve orientar o paciente ou responsável sobe a aplicação da medicação subcutânea e efeitos adversos devem ser notificados. Doses recomendadas no tratamento TEV:

- Enoxaparina 1mg/kg 12/12h ou 1,5 mg/kg 1x/dia.
- Deltaparina 100 UI anti-Xa/kg 12/12h ou 200 UI anti-Xa/kg 1x/dia.

O uso do AVK inicia-se no primeiro dia, concomitantemente com a HBPM, um mínimo de cinco a sete dias de HBPM deve ser realizado e a HBPM é suspensa quando INR atingir faixa terapêutica entre 2 e 3. Orientações sobre interações medicamentosas e alimentares com os AVK são realizadas no início do tratamento e de forma pontual em cada retorno. O fácil acesso do paciente ao serviço de saúde que o assiste é imprescindível para a eficácia e segurança do tratamento. Em casos particulares, de doença maligna, o uso exclusivo de HBPM deve ser considerado juntamente com a equipe oncológica, nestes pacientes, a aferição seriada de plaquetas é necessária para monitorar possível trombocitopenia [15].

A Dabigatrana é um inibidor direto da trombina de administração oral. Estudo comparando seis meses de anticoagulação com varfarina dose ajustada (INR: 2-3) com Dabigatrana 150 mg 2x/d em mais de 2000 pacientes com TEV tratados com heparina na fase aguda, mostrou resultados similares nos dois grupos, quanto a recorrência da TEV e efeitos adversos [16]. A Rivaroxabana é um inibidor seletivo do fator Xa administrado por via oral. Após administração oral em dose fixa, apresenta pico de ação rápido (2 horas). Estudo recente com aproximadamente 3000 pacientes com TEV, comparou por 12 meses Rivaroxabana, com anticoagulação clássica (enoxaparina seguida de varfarina dose ajustada – INR: 2-3) e mostrou eficácia e segurança semelhante nos dois grupos [17,18].

Os novos anticoagulantes orais são mais convenientes que os AVK por serem pouco suscetíveis a interações medicamentosas e alimentares, o que permite sua administração em dose fixa e dispensa controle laboratorial. A vantagem da Rivaroxabana é a facilidade de ser administrado como único anticoagulante desde o início do tratamento, em dose fixa preconizada.

Em conclusão, há um grande número de pacientes com

EP que podem se beneficiar com o tratamento ambulatorial. O regime ambulatorial é eficaz e seguro desde que os pacientes não apresentem comorbidades, não necessitem de oxigênio suplementar, estejam hemodinamicamente estáveis, possuam fácil acesso ao serviço de saúde e condições sociais favoráveis.

Referências Bibliográficas

1. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008; 358:1037-52.
2. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. Thromb Haesmost 2000; 83:209-11.
3. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am J Med 2010; 123(5):426-31.
4. Levine M, Gent M, Hirsch J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionat heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334:667-81.
5. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent enous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2010; 8: 1926-32.
6. Aujesky D, Hughes R, Jimenez D. Short term prognosis of pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2009; 7: S318-S321.
7. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of pulmonary embolism severity index. J Thromb Haemost 2010; 8:1509-14.
8. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 337:657-62.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D et al. A randomized trial comparing 2 low molecular weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 2005; 165:733-8.
10. Kovacs MJ, Hawell JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. J Thromb Haemost 2010; 8:2406-11.
11. Erkens PMG, Gandara E, Wells P, Shen AYH, Bose G, Le Gal G et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2010; 8:2412-17.
12. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: Hestia Study. J Thromb Haemost 2010; 9:1500-7.
13. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M et al. Outpatient versus inpatient treatment fot patients with acute pulmonary embolism: an international, open label, randomized, non inferiority trial. Lancet 2011; 378:41-8.
14. Baglin T. Fifty per cent of patients with pulmonary embolism can be treated as outpatients. J Thromb Haemost 2010; 8:2404-5.
15. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszezyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29:2276-315.
16. Schulman S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361:2342-52.
17. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499-510.
18. The Einstein – PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287-97.

Patrícia Kittler Vitório
kittler@uol.com.br

Anticoagulação prolongada na tromboembolia venosa (TEV): Duração do tratamento, manejo da varfarina e ajustes da dieta

Caroline Araújo Torres[1], Talita Jacon Cezare[1], Hugo Hyung Bok Yoo[2]
[1]Médica residente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)
[2]Professor Assistente Doutor e Responsável pela Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Introdução

A tromboembolia venosa (TEV) é uma doença vascular de patogênese multifatorial que resulta em duas manifestações clínicas principais: a trombose venosa profunda (TVP) e a tromboembolia pulmonar (TEP).

A TEV é doença de grande importância clínica, podendo evoluir com complicações como hipertensão pulmonar, síndrome pós-trombótica de membros inferiores e óbito. Em muitas circunstâncias, é considerada como uma doença crônica, similar à doença arterial coronariana e ao diabetes mellitus, visto sua elevada recorrência[1].

O tratamento depende da adequada suspeição diagnóstica, sendo necessário início precoce de terapia anticoagulante, que compreende a administração parenteral de heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) na fase aguda, associada aos antagonistas da vitamina K via oral como prevenção secundária e tratamento de manutenção [2,3].

Os objetivos do tratamento incluem alívio sintomático, prevenção de recorrência do evento trombótico e diminuição da incidência de síndrome pós-trombótica. A estratégia de tratamento deve ser prolongada, tendo em vista que o melhor entendimento de epidemiologia desta condição clínica leva a crer que a alta taxa de recorrência deva ser considerada.

É provável que após descontinuação do tratamento, alguns pacientes se apresentem em estado hipercoagulável[1] com risco considerável de recorrência de TEV, o que faz com que a duração adequada da anticoagulação deva ser discutida para cada caso.

Duração do tratamento

Varfarina é o anticoagulante oral mais usado na América do Norte[4] e tem eficácia bem estabelecida na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fatores de risco, como doença arterial coronariana, fibrilação atrial, válvulas cardíacas protéticas e TEV.

Este fármaco é uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos ativos – R e S enantiômeros[6] – com elevada hidrossolubilidade, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, apresenta elevada biodisponibilidade, alcançando nível sérico após 90 minutos de administração.

Tem meia-vida de 36 a 42 horas[6], circulando no plasma ligado a proteínas (principalmente albumina), e acumulando-se no fígado, onde é metabolizado por enzimas do citocromo P450. A relação entre dose administrada e resposta terapêutica é determinada por fatores genéticos e ambientais, os quais influenciarão diretamente sua farmacocinética e farmacodinâmica.

Seu mecanismo de ação se dá por interferência no ciclo de conversão da vitamina K em vitamina K epóxido[3] e subsequente modulação da gama-carboxilação das regiões terminais das proteínas da vitamina K. Seu efeito resulta em redução na produção dos fatores da coagulação II, VII, IX e X e na inibição da carboxilação das proteínas C e S, propiciando maior efeito pró-coagulante durante a terapia.

A duração da anticoagulação permanece controversa, mas deve ser ditada pelo equilíbrio entre o risco de recorrência de TEV com e sem tratamento, o impacto clínico do tratamento e pelo risco de sangramento induzido pela medicação[2, 5].

É necessário avaliar o risco de recorrência de TEV para cada paciente. Caso o evento tromboembólico tenha sido secundário a fator de risco conhecido, manter a anticoagulação por pelo menos 3 meses é consenso na literatura[5, 6] . Após esse período, a medicação pode ser interrompida se o fator desencadeante tenha sido resolvido.

No estudo PROLONG[7], Palareti e colaboradores sugerem a dosagem de D-dímero 1 mês após finalizar anticoagulação. Índices elevados nessa fase sugerem maior propensão à recorrência de TEV, porém se em baixos níveis, não descarta esse risco[5]. Assim, a dosagem de D-dímero deve ser associada a outros fatores clínicos na decisão do período de anticoagulação.

Baglin e colaboradores mostrou que a dosagem de D-dímero deve ser considerada na avaliação individual, associada a fatores de risco clínicos como sexo, idade e se o

primeiro evento tromboembólico foi provocado ou não[2, 8].

Os fatores de risco que devem ser considerados na decisão do tratamento incluem: imobilização, neoplasia, doença pulmonar obstrutiva crônica, sexo masculino, sobrepeso/obesidade, história familiar, baixa dosagem de colesterol HDL, TEP sintomática, trombofilias (anticorpo anticardiolipina positivo, deficiência de proteínas C e S), dosagem elevada de D-dímero após descontinuação da anticoagulação e recanalização incompleta de veias dos membros inferiores após anticoagulação em casos de trombose venosa profunda[1, 2, 5].

O risco de sangramento é maior no início do tratamento com varfarina, quando ainda não foi estabelecida dose de manutenção. Na avaliação desse risco, deve-se considerar 1 episódio prévio de sangramento, idade avançada (>75 anos), doença renal ou hepática, uso abusivo de álcool, anemia, malignidade, hipertensão arterial não controlada, risco de queda da própria altura, acidente vascular encefálico (AVE) prévio e plaquetopenia [2].

Pesar o risco de recorrência de tromboembolia e o risco de sangramento é sempre difícil, pois são situações de diferentes naturezas, sendo o primeiro uma "fatalidade" e o segundo, usualmente, iatrogênico.

Em resumo, sugere-se:

Tromboembolia Pulmonar (TEP) ou Trombose Venosa Profunda (TVP) Agudas:
Provocada: anticoagulação por 3 a 6 meses
Zona cinzenta: estratégia de tratamento individualizada – considerar história familiar ou pessoal de TEV, sexo, sintomas de TEP versus TVP, recanalização de veias em membros inferiores à ultrassonografia, estado de hipercoagulabilidade e preferência do paciente.
Idiopática: considerar anticoagulação perene

Manejo da Varfarina

Nos eventos agudos de TEV, sugere-se iniciar antivitamina K (AVK) precocemente, de preferência no mesmo dia da anticoagulação parenteral[6]. Após a introdução da AVK, um efeito inicial no RNI ocorre normalmente nos primeiros 2 ou 3 dias após, dependendo da dose administrada. Um efeito antitrombótico ocorre dentro dos próximos dias[9, 10].

A resposta à medicação varia conforme a idade do paciente, tratamentos concomitantes, regime ambulatorial ou hospitalar e comorbidades[9,11,12].

Sendo assim, doses menores que 5mg são preferíveis em idosos, desnutridos, hepatopatas, pacientes com IC e naqueles com alto risco de sangramento. Após 5 dias de anticoagulação parenteral e via oral e uma vez que o RNI esteja no intervalo terapêutico por no mínimo 2 medidas com diferença de 24h, a terapia parenteral pode ser suspensa[6].

A frequência de monitoramento em pacientes hospitalizados, é normalmente feita diariamente até o nível terapêutico ter sido atingido e mantido por pelo menos 2 dias.

Em pacientes ambulatoriais iniciando terapia com AVK, monitorização pode ser feita uma vez com intervalo de alguns dias até atingir dose adequada. Se ajustes da dose forem necessários, então o ciclo de monitoração mais frequente deve ser repetido até a dose adequada[6].

A frequência ótima de monitoramento do RNI em pacientes tratados a longo prazo é influenciada pela adesão do paciente, flutuações transitórias na severidade das comorbidades, a adição ou descontinuação de outras medicações, mudanças na dieta, qualidade das decisões de dose ajustada e se o paciente demonstra uma resposta estável a dose.

Os pacientes que apresentam valores de RNI mantidos ao longo do tempo podem ser seguramente reavaliados com intervalos de 4 semanas ou mais [13,14].

Interações da dieta

Fatores genéticos, medicações, alimentos e doenças podem potencializar ou inibir os efeitos da varfarina através de vários mecanismos.

Entre os fatores genéticos, um número variável de pacientes apresenta mutação em genes da cadeia do citocromo P450, responsável pelo metabolismo do isômero S, levando à diminuição do seu *clearance* e aumentando sua meia vida, predispondo a sangramentos. Mutações também podem ocorrer em genes que codificam a enzima vitamina K-oxiredutase, que afeta a inibição de efeito da varfarina, culminando em resistência aumentada a este fármaco[6].

A maioria dos alimentos que afetam a ação da varfarina, apresentam alto teor de vitamina K em sua composição e os indivíduos com tratamento a longo prazo estão sujeitos a flutuações dos níveis desta vitamina na dieta derivada das filoquinonas (vitamina K1 encontrada principalmente nos vegetais)[15,16]. Vide tabela 1.

Tabela 1. Interações entre alimentos e varfarina

Nível da causalidade	Potencializa	Inibe
Alta probabilidade	Álcool (se hepatopatia concomitante) [22]	Alimentos com alto teor de vitamina K [25,26] Grande quantidade de abacate [27]
	Óleo de peixe [23]	
	Mango [24]	
Provável		Suplementos vitamínicos com vitamina k [28]
		leite de soja [29]

É importante orientar os pacientes a manter a ingestão de vitamina K tão consistente quanto possível, limitando o consumo de pequenas porções de alimentos com alto teor da mesma, como vegetais verdes escuros (espinafre, brocolis, couve), chá verde[17], os quais reduzem o efeito da varfarina.

Em geral, a ingestão regular de alimentos contendo vitamina K é aconselhável, mas nenhuma restrição específica, nem adição, parecem ser necessárias em pacientes com controle estável da anticoagulação.

Suplementos nutricionais e produtos naturais são particularmente problemáticos nos pacientes tratados com varfarina. Frequentemente, os pacientes deixam de informar aos médicos sobre seu uso, bem como estes, raramente perguntam a respeito deles. Há pouca ou nenhuma padronização do conteúdo de tais produtos, especialmente os fitoterápicos e não existem estudos de boa qualidade a respeito dessas interações[18-21].

Portanto, alterações da dieta devem sempre ser questionadas e as interações conhecidas devem ser orientadas.

Referências Bibliográficas

1. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. Circulation, 2011; 123 (6): 664-667.
2. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008:252-8.
3. Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulant therapy. Am Fam Physician, 2007 Apr 1;75(7):1031-1042.
4. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drugs and food interactions. Arch Intern Med, 2005 May 23;165(10):1095-106
5. Garcia D. Duration of anticoagulant therapy for patients with venous thromboembolism. Thromb Res, 2008; 123 Suppl 1:S62-4.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-88S.
7. Palareti, G.; Cosmi, B.; Legnani, C; et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Eng J Med. 2006; 355: 1780-1789.
8. Baglin, T.; Palmer, C. R.; Baglin, C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimerand clinical risk factors. J Thromb Haemost. 2008;6:577-582.
9. Harrison L , Johnston M , Massicotte MP , Crowther M , Moffat K , Hirsh J . Comparison of 5-mg and 10-mg loading
10. doses in initiation of warfarin therapy . Ann Intern Med . 1997 ; 126 (2): 133 - 136 .
11. O'Reilly RA , Aggeler PM . Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose . Circulation . 1968 ; 38 (1): 169 - 177 .
12. Crowther MA , Ginsberg JB , Kearon C , et al . A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses . Arch Intern Med . 1999 ; 159 (1): 46 – 48
13. Kovacs MJ , Rodger M , Anderson DR , et al . Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial . Ann Intern Med . 2003; 138(9): 714-719.
14. Witt DM , Delate T , Clark NP , et al ; Warfarin Associated Research Projects and other EnDeavors (WARPED) Consortium . Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy . Blood . 2009 ; 114 (5): 952 - 956 .
15. Witt DM , Delate T , Clark NP , et al ; Warped Consortium . Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users . J Thromb Haemost . 2010; 8 (4): 744 - 749 .
16. O'Reilly RA , Rytand DA . "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation . N Engl J Med. 1980 ; 303 (3): 160 - 161 .
17. Suttie JW , Mummah-Schendel LL , Shah DV , Lyle BJ , Greger JL . Vitamin K defi ciency from dietary vitamin K
18. restriction in humans . Am J Clin Nutr . 1988 ; 47 (3): 475 - 480 .
19. Holbrook AM , Pereira JA , Labiris R , et al . Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med . 2005 ; 165 (10): 1095 - 1106 .
20. Wittkowsky AK . Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation . J Thromb Thrombolysis . 2001 ; 12 (1): 67 - 71 .
21. Greenblatt DJ , von Moltke LL . Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods . J Clin Pharmacol . 2005 ; 45 (2): 127 - 132 .
22. Samuels N . Herbal remedies and anticoagulant therapy . Thromb Haemost . 2005 ; 93 (1): 3 - 7 .
23. Izzo AA , Di Carlo G , Borrelli F , Ernst E . Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction . Int J Cardiol . 2005 ; 98 (1): 1 - 14 .
24. Duursema L, Muller FO, Hundt HK, Heyns AD, Meyer BH, Luus HG. Model to detect warfarindrug interactions in man. Drug Investig. 1992; 4:395-402.
25. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. Ann Pharmacother. 2004; 38:50-53.
26. Monterrey-Rodriguez J. Interaction between warfarin and mango fruit [letter]. Ann Pharmacother. 2002;36:940-941.
27. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weightreducing diet. Arch Intern Med. 1981;141:507-509.
28. Parr MD, Record KE, Griffith GL, Zeok JV, Todd EP. Effect of enteral nutrition on warfarin therapy. Clin Pharm. 1982;1:274-276.
29. Blickstein D, Shaklai M, Inbal A. Warfarin antagonism by avocado [letter]. Lancet. 1991; 337:914-915.
30. Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S,Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptiblepatients. Ann Pharmacother. 2003;37:1603-1606.
31. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. Ann Pharmacother. 2002;36: 1893-1896.

Caroline Araújo Torres
caroltorres20@yahoo.com.br

Novos anticoagulantes no manejo do tromboembolismo venoso

Paula Catarina Caruso[1], Mônica Corso Pereira[2]

[1]Residente de Pneumologia Disciplina de Pneumologia – Depto. de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP
[2]Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia – Depto. de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

Como já discutido em outros artigos desta publicação, o tromboembolismo venoso (TEV), incluindo a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, são causas importantes de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Ambas as situações têm na anticoagulação a principal ferramenta terapêutica. No contexto do paciente agudo, o objetivo da anticoagulação é estabilizar o processo trombótico para que organismo se encarregue de processar a dissolução do trombo (fibrinólise). Após estabilização do quadro agudo, entra a premência de prevenir as complicações de longo prazo, que incluem a síndrome pós-flebítica, que pode ocorrer entre 20 e 50% dos pacientes até dois anos após o evento trombótico (ou tromboembólico)[1] e a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica que pode ocorrer em até 5% dos doentes que tem embolia de pulmão[2].

O uso da heparina (fracionada e de baixo peso molecular) e da warfarina é antigo e consagrado dentro do manejo terapêutico do TEV, tanto para prevenção quanto para o tratamento deste. Não por serem medicações de fácil controle ou sem efeitos colaterais. Longe disto... Na verdade, o fato é que até pouco tempo atrás não havia muitas outras opções, e em termos de eficácia, existem evidências científicas mais do que suficientes quanto à capacidade destas medicações na prevenção de novos tromboembolismos venosos.

Quais as características são desejáveis em um anticoagulante que precisa ser usado por tempo prolongado? Que ele seja seguro, ou seja, que suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas garantam uma previsibilidade em sua biodisponibilidade, e consequentemente em seus efeitos (esperados e colaterais); que possua uma ampla janela terapêutica; que tenha antídotos conhecidos, para que sua ação possa ser revertida rapidamente se houver necessidade. Que possa ser ingerido e preferencialmente utilizado com posologia única diária - ou no máximo por duas vezes ao dia - garantindo maior adesão ao tratamento.

Vários fármacos têm sido pesquisados, desenvolvidos e testados em diversas situações clínicas que requerem anticoagulação. Não apenas nos episódios de TEV, mas também em pós-operatórios de cirurgias (principalmente ortopédicas), em portadores de fibrilação atrial crônica, em usuários de válvulas cardíacas.

Os novos anticoagulantes são mais específicos do que os que dispomos atualmente, como a warfarina. Estes novos agentes são anticoagulantes diretos, e atuam em uma enzima específica da coagulação, como o fator Xa ou a trombina, portanto inibindo a produção ou a atividade da trombina. Ao contrário, a warfarina é um anticoagulante indireto com múltiplos alvos. Ela não tem uma atividade própria, intrínseca, e sua ação anticoagulante decorre da redução dos níveis funcionais das proteínas pró-coagulantes dependentes de vitamina K, como a protrombina, os fatores VII, IX e X, assim como de proteínas anticoagulantes que dependem da Vitamina K, como as proteínas C,S e Z.

O fator Xa participa das vias intrínseca e extrínseca da coagulação, e várias das novas medicações o tem como alvo, como o fondaparinux (inibidor indireto), o rivaroxaban e o apixaban (inibidores diretos).

A outra substância alvo para os novos anticoagulantes é a própria trombina: a dabigratana é um inibidor direto da trombina.

Inibidor indireto do fator Xa – Fondaparinux

O *fondaparinux* , inibidor indireto do fator Xa tem uma sequência de pentassacarídeos análoga à da heparina. Sua ação indireta se faz por meio de uma ligação de grande afinidade (maior que a heparina fracionada e a de baixo peso molecular) com a antitrombina[3]. Por não se ligar ou interagir com outras proteínas plasmáticas, nem com plaquetas ou com o fator plaquetário 4, não se observa a trombocitopenia induzida pela heparina, fenômeno comum e temido no início da heparinização[3,4]. Sua biodisponibilidade é de 100% após a administração por via subcutânea, com pico de concentração plasmática de 1,7 hs e uma meia vida de 17 hs, em média. A meia vida mais longa que a das heparinas (fracionada e baixo peso molecular) permite sua utilização com posologia única diária[4].

Ainda não há um antídoto conhecido para esta substância; a protamina não é capaz de inativá-la, mas há relatos de que o uso de fator VII recombinante pode melhorar o prolongamento do TTPA em pacientes que utilizem 10 mg de fondaparinux[5]. Em testes de rotina, no entanto, não costumam ser observados alterações no tempo de tromboplastina parcial ativado, no tempo de protrombina, no tempo de sangramento, na função plaquetária ou na fibrinólise.

Muitos ensaios clínicos têm sido feitos para avaliar o papel do fondaparinux na profilaxia de TEV em pacientes cirúrgicos, em geral comparando-a com as heparinas de baixo peso molecular.

Na tabela 1 pode-se ver alguns deles.

Tabela 1: Ensaios clínicos que comparam fondaparinux com outras medicações ou placebo para avaliar a segurança e eficácia.

Autores/ referência	Tipo de estudo	N	Objetivo	Droga/dose usada para comparação	Dose de fondaparinux	Resultados
Turpie et al[3]	Fase II	933	Determinar dose do fondaparinux (eficácia/ segurança)	Enoxiparina 30 mg SC 12/12h	Dose única SC de 0,75mg ou 1,5mg ou 3mg ou 6mg ou 8mg	A dose entre 1,5-3mg/d foi suficiente para aumentar a prevenção de TEV, e bem tolerada
PENTATHLON trial[6]	Fase III	2275	Comparar fondaparinux com enoxiparina em pacientes submetidos à cirurgia de prótese de quadril	Enoxiparina 30 mg SC 12/12h, iniciado 12-24 hs após a cirurgia	2,5mg SC 1x/dia, iniciada 4-8hs após o fim da cirurgia	Fondaparinux foi mais efetivo que a enoxaparina na prevenção de TEV no período pós-operatório(6% x 8%).
EPHESUS trial[7]	Fase III	2309	Comparar fondaparinux com enoxiparina em pacientes submetidos à cirurgia de prótese de quadril	Enoxiparina 40 mg SC 12h antes e 12-24 hs após a cirurgia	2,5mg SC 1x/dia, iniciada ± 6 hs após o fim da cirurgia	Fondaparinux foi mais efetivo que a enoxiparina na prevenção de TEV no período pós-operatório (4% x 9%).
PENTHIFRA[8]		1711	Comparar fondaparinux com enoxiparina em pacientes com fratura de 1/ 3 superior de fêmur	Enoxiparina 40 mg SC iniciada 12h antes da cirurgia	2,5mg SC 1x/dia, iniciada ± 6 hs após o fim da cirurgia	Redução de ± 56% no risco de TEV nos pacientes que usaram fondaparinux que nos que usaram enoxiparina (8,3 % X 19,1%), sem diferença na mortalidade ou sangramentos maiores
PENTAMAKS[9]		1049	Comparar fondaparinux com enoxiparina em pacientes submetidos à cirurgia de joelho	Enoxiparina 30 mg SC 12/12h, iniciado 12-24 hs após a cirurgia	2,5mg SC 1x/dia, iniciada ± 6 hs após o fim da cirurgia	Redução da freqüência de TEV em pacientes que usaram fondaparinux versus os que usaram enoxiparina (12,5% X 27,8%); maior taxa de sangramento total (grupo fondaparinux), sem diferença para sangramentos clinicamente relevantes
PEGASUS[10]		2927	Comparar fondaparinux com dalteparina em pacientes submetidos à cirurgia abdominal sob anestesia geral	Dalteparina 2.500 U 2hs antes da cirugia, 5.000 U/ dia iniciado 6 hs após		Redução da freqüência de TEV em pacientes que usaram fondaparinux versus os que usaram dalteparina (4,6% X 6,1%), sem diferença para sangramentos maiores
ARTEMIS[11]	Fase III	849	Comparar fondaparinux com placebo em pacientes clínicos com evento agudo			Redução da freqüência de TEV em pacientes que usaram fondaparinux versus placebo (5,6% X 10,5%); freqüência de sangramentos maior foi 0,2% (igual entre os grupos)
APOLLO[12]		1309	Comparar o uso do fondaparinux associado a compressão pneumática intermitente vc compressão pneumática intermitente com placebo na profilaxia de TEV na cirurgia abdominal			Redução da freqüência de TEV em pacientes que usaram fondaparinux versus placebo (1,7% x5,3%); frequência de sangramentos maior no grupo que usou o fondaparinux (1,6% x 0,2%)

Uma metanálise de quatro estudos multicêntricos randomizados para a prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia de quadril ou joelho [13] que compararam o uso de fondaparinux com enoxiparina mostrou uma diminuição de 55% no risco de TEV nos pacientes que usaram fondaparinux *versus* os que usaram enoxiparina (6,8% *vs* 13,7%). Os pacientes que usaram fondaparinux tiveram maior risco de sangramento (2,7% *vs* 1,7%), porém sem diferença significante em relação ao risco de eventos clinicamente relevantes, como óbito por hemorragia, sangramento em órgão crítico ou que tenha necessitado de transfusão ou intervenção cirúrgica. Aparentemente, o risco de sangramentos maiores esteve associado com início precoce do uso de fondaparinux. (menos de 6 hs após a cirurgia).

No Brasil, o fondaparinux está sendo comercializado sob o nome de Arixtra ® e a bula pode ser visualizada no link: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf.

Anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais têm algumas características em comum, de modo que têm sido considerados uma nova classe de drogas; no entanto, há algumas diferenças.

O rivaroxaban e o apixaban (inibidores diretos do fator Xa) são compostos ativos com uma biodisponibilidade maior que 50%. Começam a agir rapidamente, com concentração plasmática máxima em 1 a 4 hs após a administração oral. O etesilato de dabigratan, agente oral inibidor de trombina é uma prodroga que requer ativação metabólica. Tem também um rápido início de ação e o pico de concentração plasmática ocorre em 1 a 2 hs da administração oral. Todas as três drogas diferem muito da warfarina, antagonista de vitamina K, principal medicação atualmente usada na anticoagulação crônica. Esta tem um início de ação bastante lento, pois demora diversos dias até que ocorra o rebaixamento dos níveis séricos dos fatores procoagulantes vitamina K-dependentes. Assim, é provável que não seja necessária a associação de anticoagulantes parenterais com estes novos anticoagulantes orais de início rápido no período mais crítico do tratamento de TEV, procedimento rotineiramente usado no início da anticoagulação com a warfarina.

Os novos anticoagulantes são excretados em alguma extensão via renal, porém há diferenças entre as drogas. Apenas 33% do rivaroxaban e 25% do apixaban são excretados pelos rins na forma inalterada. Ao contrário, 88% do dabigratan é excretado na urina. Assim, pacientes com redução significativa da função renal (clearance < 30mL/min) podem ter um acúmulo sérico importante da droga. Este problema em potencial é mais relevante para o dabigratan que para os inibidores do fator Xa. Aqui também se sobressai a diferença com a warfarina, cujo efeito farmacológico não é afetado na insuficiência renal, uma vez que apenas metabólitos inativos são eliminados por esta via.

Outro ponto importante na diferenciação entre a warfarina e os novos anticoagulantes é a interação medicamentosa. Os efeitos da warfarina são muito influenciados pela interação com outras drogas, por fatores ligados à dieta e ingesta de alimentos ricos em vitamina K, por polimorfismos genéticos comuns. Todos estes fatores dificultam a manutenção da anticoagulação com warfarina em níveis terapêuticos e seguros, e acabam por impor a realização frequente de monitorização laboratorial e ajustes das doses da droga.

A não interferência de fatores ligados à dieta e de interação com outras drogas torna mais fácil a administração dos novos anticoagulantes, para os quais são utilizadas doses fixas, e sem a necessidade de controle laboratorial. É esperado que tal fato melhore a adesão dos pacientes.

Não existe antídotos específicos para essas novas drogas.

As propriedades farmacológicas estão resumidas na tabela 2 .

Muitos estudos clínicos têm sido realizados com os novos anticoagulantes, a maioria *versus* warfarina, com o objetivo de demonstrar não inferioridade em relação a esta. Muito tem sido produzido em pesquisas com pacientes com fibrilação atrial crônica, estudos com grande número de doentes em geral mais idosos e com perfil semelhante ao da maioria dos sujeitos vulneráveis a fenômenos tromboembólicos crônicos venosos[15,16]. Além disso, alguns trabalhos com tratamento de TEV também têm fornecido suporte científico ao uso para tais situações[17,18,19].

Destes estudos clínicos, alguns efeitos de classe podem ser mencionados[14]. Um dado importante é que as três drogas passaram no teste da não inferioridade, ou seja, rivaroxaban,

Tabela 2: Comparação da Farmacologia. Adaptado de Weitz JI et al[14].

Característica	Warfarina	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigratan
Alvo	VKORC1	Fator Xa	Fator Xa	trombina
Pró-droga	Não	Não	Não	Sim
Biodisponibilidade	100%	60-80%	60%	6%
Dose	1x/dia	1x/dia(2x/dia)	2x/dia	2x/dia(1x/dia)
Pico de ação	4-5 dias	2-4h	1-2h	1-3h
Meia vida	40h	7-11h	12h	8-15h
Clearance Renal	Não	33%	25%	80%
Monitorização	Sim	Não	Não	Não
Interações	Múltiplas	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp

VKORC1 (subunidade C1 da vitamina K enzima epoxide reductase); 3A4 (enzima 3A4 do citocromo P450); P-gp (glicoproteína-P).

apixaban e dabigratan são claramente (com evidências científicas robustas) tão eficazes quanto a warfarina para prevenção de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) e embolia sistêmica. Todas as três drogas novas têm menos associação com sangramento em sistema nervoso central que a warfarina, e risco igual ou menor de sangramentos maiores. Ainda, observou-se redução de 10% na mortalidade dos pacientes anticoagulados (taxa semelhante a da warfarina), e, para as três substâncias mencionadas acima não há evidência até o momento de toxicidade hepática significativa.

No tratamento e prevenção de TEV trabalhos com rivaroxaban e dabigratan foram comparados com warfarina[17,18,19]. Nestes estudos as duas drogas foram não inferiores a warfarina na prevenção de TEV recorrente e ambas associadas com menos sangramento. No trabalho de Schulman[17] com dabigratan a redução de sangramento foi tanto para sangramentos maiores quanto os menores e clinicamente relevantes. Este estudo duplo cego comparou dabigratan com warfarin após anticoagulação parenteral (heparina fracionada, de baixo peso ou fondaparinux) em pacientes com TVP ou com embolia pulmonar.

O rivaroxaban foi avaliado em dois estudos *open-label*, um com pacientes com TVP sem embolia de pulmão[18] e outro com doentes com embolia de pulmão confirmada[19]. Os pacientes randomizados eram inicialmente tratados com rivaroxaban duas vezes por dia por 3 semanas e depois dose única diária, ou com anticoagulação parenteral seguida de warfarina. Também se observou eficácia na prevenção de recorrência em menos sangramentos.

Para o apixaban um estudo duplo-cego em andamento o compara como monoterapia com tratamento convencional de anticoagulação, em pacientes com TVP ou embolia de pulmão[14.]

Algumas diferenças específicas têm sido descritas entre as três medicações. Por exemplo, o dabigratan esteve associado com maior taxa de eventos coronarianos que a warfarina[15,20], porém é possível que a razão para isso seja que a warfarina é mais eficaz na proteção contra infarto agudo do miocárdio. Houve mais sangramento gastrointestinal com rivaroxaban e dabigratan que com a warfarina, principalmente nos pacientes com idade acima de 75 anos[14].

No Brasil, a rivaroxabana é comercializada com o nome fantasia Xarelto®, e a bula pode ser encontrada on-line. (http://www.bayerpharma.com.br/html/bulas/publico_geral/Xarelto.pdf).

Comercializada desde 2009 no Brasil (indicado para prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte de membros inferiores) em dezembro de 2011 foram aprovadas as concentrações de 15 e 20 mg para prevenção de acidente cerebrovascular e de embolia sistêmica em pacientes com arritmia cardíaca. A nova indicação incluiu também o tratamento e prevenção de trombose nas veias profundas e embolia pulmonar recorrentes.

Como escolher qual anticoagulante utilizar?

O uso dos novos anticoagulantes representa um grande passo para a substituição da warfarina. Além de serem mais seguros, com menor risco de sangramento intracraniano, apresentam evidências de serem mais efetivos.

Ao avaliar o paciente com necessidade de anticoagulação por tempo prolongado, temos que ver se o paciente já está em tratamento com a warfarina e apresenta estabilidade com RNI em níveis terapêuticos. Nessa situação recomenda-se que esse medicamento não seja trocado. Pacientes com fibrilação atrial, válvulas cardíacas mecânicas e insuficiência renal devem receber preferencialmente a warfarina já que esse grupo de pacientes foi excluído dos ensaios clínicos[14].

Em pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 50ml/min a escolha seria o rivaroxaban ou apixaban. No caso de dispepsia ou sintomas gastrintestinais é recomendado o uso de rivaroxaban ou apixaban, já que há relatos de 10% de dispepsia nos que usaram o dabigratan. Pacientes com acidente vascular encefálico(AVE) em vigência de warfarina devem receber o dabigratan, que tem menor risco de AVE. E nos pacientes com síndrome coronariana recente, a opção de tratamento seria o rivaroxaban e apixaban[14].

Referências Bibliográficas

1 Kahn SR. Frequency and determinants of the postthrombotic syndrome after venous thromboembolism. Curr Opin Pulm Med.2006;12:299-303.

2 Kearon C. Natural history of thromboembolism. Circulation. 2003; 107:122-130.

3 Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA et al. A syntheticpentassacharide for the prevention of deep-vein thrombosis aftertotal hip replacement. N Engl J Med, 2001; 344(9):619-25.

4 Gallus AS, Coghlan DW. Heparin pentasaccharide. Curr Opin Hematol. 2002; 9:422-429.

5 Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinuxin healthy volunteers. Circulation. Turpie AG, Bauer KA, Erikson BI et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. Lancet 2002 ; 359:1721-26,2002.

6 Turpie AG, Bauer KA, Erikson BI et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. Lancet 2002 ; 359:1721-26,2002.

7 Lassen MR, Bauer KA, Erikson BI. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359(9319):1715-20.

8 Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med. 2001; 345:1298 –304.

9 Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med. 2001; 345:1305–1310.

10 Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg. 2005;92:1212–1220.

11 Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2006; 332:325–329.
12 Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression versus intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. J Thromb Haemost. 2007;5:1854 –1861.
13 Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double- blind studies. Arch Intern Med. 2002; 162(16):1833-40.
14 Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:536-40
15 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf F, et al. Dabigratan versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51
16 Patel MR, Mahaffey Kw, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation N Engl J Med. 2011;365(10):883-91
17 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361(24):2342-52
18 EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010 ; 363(26):2499-510
19 EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 ;366(14):1287-97.
20 Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012 Mar 12;172(5):397-402.

Paula Catarina Caruso
paulaccaruso@bol.com.br

Avaliação diagnóstica e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

Roberta Pulcheri Ramos[1], Jaquelina Sonoe Ota Arakaki[2], Eloara Vieira Machado Ferreira[3], Carlos Teles[4]

[1]Pós-graduanda do Grupo de Circulação Pulmonar da UNIFESP
[2]Coordenadora do Grupo de Circulação Pulmonar da UNIFESP
[3]Doutora em Ciências, médica assistente do grupo de Circulação Pulmonar da UNIFESP
[4]Médico assistente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP

Introdução

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma entidade clínica que se caracteriza, primariamente, pela obstrução da rede vascular pulmonar decorrente da falha de recanalização de trombos oriundos de eventos embólicos prévios. Além disso, é possível que a trombose *in situ* também seja um mecanismo envolvido em sua patogênese[(1)]. A maioria dos pacientes com tromboembolia pulmonar (TEP) aguda apresenta resolução progressiva e completa do evento inicial devido à ação do sistema fibrinolítico do organismo que favorece a desobstrução dos vasos sanguíneos acometidos. Cerca de 4% desses pacientes[(2)], entretanto, evoluem para cronicidade, mantendo as lesões trombóticas aderidas à parede vascular, progredindo com organização e fibrose. Em decorrência disso, há aumento da resistência vascular pulmonar e consequente falência progressiva da função ventricular direita. É uma doença potencialmente curável por meio de tratamento cirúrgico[(3)] e, portanto, recomenda-se que deve sempre ser excluída em pacientes com hipertensão pulmonar (HP)[(4)].

Avaliação diagnóstica

Conforme citado anteriormente, um determinante na patogênese da HPTEC é a presença de evento embólico prévio cuja resolução ineficaz culmina em organização das lesões trombóticas. Mais de 70% dos portadores de HPTEC apresentam episódio embólico prévio documentado[(5)]. Nos demais pacientes, é possível que episódios agudos tenham ocorrido com manifestações oligossintomáticas ou tenham recebido um diagnóstico equivocado (Figura 1). Nesse contexto, reforçamos que é importante, na história clínica, buscar evidências de início abrupto dos sintomas que possam sugerir TEP aguda não diagnosticada previamente.

Na maioria das vezes, o diagnóstico de HPTEC é feito durante investigação diagnóstica de pacientes com história de dispneia que apresentam ecocardiograma com sinais de HP[(5)]. Após a exclusão de causas mais comuns de aumento da pressão sistólica de artéria pulmonar, como doenças pulmonares parenquimatosas e doenças de câmaras esquerdas[(6)], recomenda-se a exclusão de HPTEC por cintilografia de inalação-perfusão pulmonar, por ser considerado um exame de alto valor preditivo negativo. Exame com perfusão normal é suficiente para descartar a doença, devendo-se prosseguir a investigação para outras causas de HP. Mesmo com a superioridade da tomografia de tórax com múltiplos detectores no diagnóstico de TEP aguda, a cintilografia ainda é o exame mais indicado para excluir HPTEC[(7)].

Apesar de importante na investigação inicial, a cintilografia pode subestimar o grau de acometimento pela doença. Sua utilização na avaliação de tratamento cirúrgico,

Fig. 1. *Paciente de 22 anos com diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Dois anos antes, houve início abrupto de dispneia e dor torácica, sintomas tratados como "pneumonia". Radiografia realizada à época evidencia opacidade de formato triangular em lobo inferior direito. Tal achado provavelmente corresponde a área de infarto pulmonar/embolia não diagnosticada.*

portanto, precisa ser complementada por exames que possibilitem melhor avaliação anatômica e morfológica das lesões.

A arteriografia pulmonar é ainda considerada o melhor exame na avaliação pré-operatória desses doentes, mas tem sido substituída em alguns centros pela tomografia computadorizada diante dos recentes avanços nessa técnica[8]. A disponibilidade de múltiplos detectores possibilita estudo minucioso da vasculatura pulmonar através de projeções multiplanares (Figura 2), tornando-se possível adequada avaliação especialmente de trombos murais bem aderidos à parede dos vasos. Além disso, alguns sinais tomográficos podem indicar a presença de HPTEC, tais como a perfusão em mosaico, opacidades periféricas e assimetria vascular (Figura 3). O aumento da circulação colateral brônquica também é marcante (Figura 4).

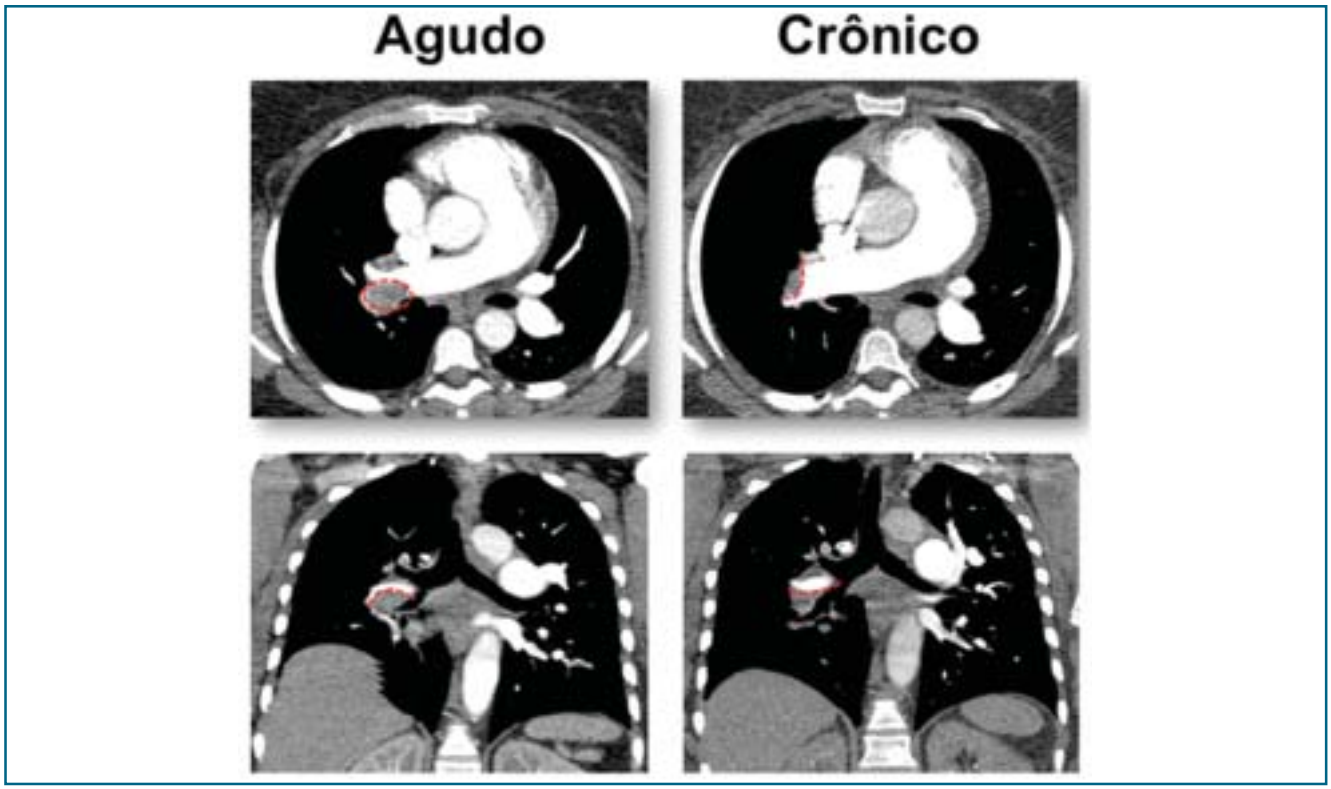


Fig. 2. *Aspectos tomográficos da tromboembolia pulmonar aguda e crônica. Nos quadros à esquerda notam-se trombos de aspecto agudo, com projeção em ângulo agudo em relação à parede do vaso, em paciente feminina de 42 anos. Após 6 meses de anticoagulação, a paciente permanecia com dispneia e ecocardiograma mostrava sinais de HP. TC de tórax (quadros à direita) demonstra as mesmas lesões anteriores, agora de aspecto crônico, caracterizadas pelo ângulo obtuso em relação à parede da artéria pulmonar.*

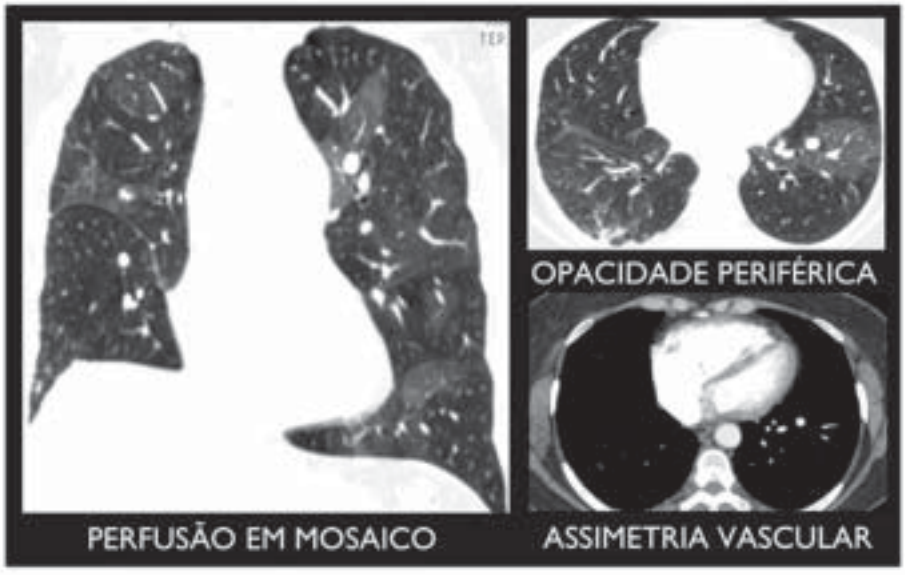


Fig. 3. *Aspectos tomográficos do hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Além da perfusão em mosaico, a presença de opacidades periféricas e assimetria vascular também podem sugerir o diagnóstico.*

Fig. 4. *A presença de circulação colateral brônquica é característica marcante da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, sendo mais frequentemente encontrada em pacientes com lesões obstrutivas proximais.*

A angiorressonância de tórax é outro exame que pode ser utilizado na avaliação pré-operatória. Além da avaliação anatômica e morfológica das lesões, é possível associá-la a técnicas de estudo da perfusão pulmonar e avaliação funcional do ventrículo direito[9,10]. Além disso, medidas de fluxo também podem ser realizadas, como o cálculo do grau de shunt pela circulação colateral brônquica[11]. Na maioria dos centros, entretanto, a avaliação operatória é feita principalmente com arteriografia e tomografia de tórax, correlacionando-se seus achados com o grau de acometimento hemodinâmico avaliado por cateterismo cardíaco direito.

Tratamento cirúrgico

Os pacientes com HPTEC devem ser encaminhados para avaliação em centros que realizam endarterectomia pulmonar, principal tratamento desta doença. Avaliação multidisciplinar é essencial para a seleção correta dos pacientes, utilizando-se critérios clínicos, radiológicos e hemodinâmicos (Tabela 1).

Na Universidade de San Diego, encontra-se o grupo mais experiente nesse tipo de cirurgia, responsável pela realização de mais da metade das cirurgias descritas em todo o mundo. A mortalidade neste centro é menor que 5%, enquanto que em centros com menor experiência pode chegar a 30%.

O maior fator de risco para mortalidade é a presença de RVP elevada no pós-operatório, que pode ocorrer devido à presença de lesões trombóticas em pequenos vasos não acessíveis pelo cirurgião e à presença de arteriopatia periférica secundária ao remodelamento vascular. Assim, pacientes com RVP > 500 dinas·s^{-1}·cm^{-5} após a cirurgia apresentam mortalidade de 5 a 30%, enquanto que em pacientes com RVP pós-operatória <500 dinas·s^{-1}·cm^{-5} é menor que 2%. Atualmente não existem exames que predizem com clareza o grau de acometimento periférico em pacientes com lesões proximais e o quanto da RVP pré-operatória é decorrente dessas lesões.

A cirurgia é realizada após esternotomia que permite acesso aos vasos pulmonares proximais de ambos os pulmões, permitindo a realização de endarterectomia bilateral. O procedimento caracteriza-se não apenas pela retirada do trombo, mas de toda a lesão fibrótica presente na túnica interna das artérias acometidas (Figura 5). Devido à necessidade de perfeita visualização do lúmen arterial e à presença de rica circulação colateral, é necessária a realização do ato cirúrgico com circulação extra-corpórea (CEC) e parada cardíaca total (PCT) sob hipotermia profunda para a garantia de bons resultados. Após a instalação do circuito de circulação extra-corpórea inicia-se o processo de PCT que deve durar em torno de 20-30 minutos para se evitar lesão cerebral irreversível. Após esse período, restabelece-se o fluxo da CEC com retorno da perfusão corporal. Após um tempo aproximado de 15 a 20 minutos, pode-se repetir a PCT para que seja realizada endarterectomia contralateral.

Tratamento clínico

Conforme salientamos anteriormente, a presença de lesões trombóticas obstrutivas é o principal fator que desencadeia a HP nestes pacientes. É importante destacar, entretanto, que o aumento da RVP na HPTEC não é consequência apenas da oclusão dos vasos acometidos por embolia pulmonar prévia: alguns pacientes, de fato, apresentam RVP desproporcional ao grau de obstrução vascular visualizada nos exames de imagem, sugerindo a presença de outros fatores que contribuam para sua patogênese. Estudos de anatomia patológica confirmam essa hipótese, ao demonstrarem a presença de arteriopatia periférica nestes pacientes, com lesões semelhantes às encontradas naqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). Interessantemente, tais alterações são constatadas tanto em regiões pulmonares sem lesões trombóticas proximais quanto em vasos distais a um ponto obstrutivo. Na primeira situação, as regiões pulmonares que recebem o fluxo sob alta pressão, desviado das áreas obstruídas, podem apresentar disfunção endotelial pela tensão de cisalhamento nessas áreas. Na última, o mecanismo envolvido provavelmente está relacionado à liberação de mediadores

Tabela 1. Critérios de seleção para edarterectomia pulmonar.

Critério clinic	Classe funcional NYHA II - IV
Critério anatômico	Lesões acessíveis
Critério hemodinâmico	RVP* > 300 dinas·s^{-1}·cm^{-5}
Contraindicações	Comorbidades graves, doenças parenquimatosas
Avaliação multidisciplinar	Correlação com gravidade hemodinâmica

**RVP: resistência vascular pulmonar.*

Fig. 5*. À esquerda, corte coronal de tomografia computadorizada de tórax de paciente de 32 anos, evidenciando falha de enchimento de aspecto crônico em artéria pulmonar direita e ramos lobares à esquerda. Na figura da direita, material removido após endarterectomia pulmonar bilateral.*

inflamatórios locais, desencadeada pelo hipofluxo regional[12].

Devido às semelhanças anatomopatológicas com a HAPI, relativas ao desenvolvimento de arteriopatia distal progressiva nos vasos pré-capilares, conforme descrito acima, os pacientes com HPTEC têm sido foco de estudos com medicações vasodilatadoras e antiproliferativas, embasados no crescente avanço farmacológico no tratamento da HAP.

Nesse contexto, apesar da endarterectomia pulmonar ser inegavelmente a melhor opção terapêutica, estima-se que 36% dos pacientes com HPTEC não recebem indicação de tratamento cirúrgico, após avaliação multidisciplinar em centros de referência[5] e, ainda, 10-15% dos pacientes operados permanecem com HP residual no pós-operatório[13]. A presença de arteriopatia periférica, explicada anteriormente, juntamente com a presença de lesões trombóticas distais não acessíveis cirurgicamente, são os principais responsáveis por estas situações desfavoráveis, motivando o estudo de medicações vasodilatadoras e antiproliferativas nesse grupo de doentes.

Assim, algumas séries de casos foram publicadas, mostrando melhora hemodinâmica, da classe funcional da *New York Heart Association* (CF NYHA) e da distância no teste de caminhada de 6 minutos (DC6M) com medicações atualmente comprovadas como eficazes no tratamento de HAP. O uso de sildenafila durante 1 ano, por exemplo, demonstrou melhora da DC6M após 12 meses de tratamento em 104 pacientes com HPTEC, porém num estudo unicêntrico e sem grupo controle[14].

No entanto, apenas 3 estudos randomizados placebo-controlados foram publicados para esta população de pacientes, até a presente data. Medicações das 3 classes atualmente disponíveis para tratamento da HAP foram testadas. Apesar de suas limitações, a DC6M foi o desfecho primário nos principais estudos (Figura 2):

Iloprost[15]. Estudo clínico com iloprost para pacientes com HAP incluiu 57 pacientes com HPTEC. Apesar da melhora hemodinâmica e da DC6M ter sido demonstrada no grupo HAP, o mesmo não foi detectado no subgrupo de pacientes com HPTEC.

Sildenafila[16]. O primeiro estudo duplo cego e controlado realizado especificamente para a população de HPTEC demonstrou melhora hemodinâmica e da CF NYHA após 12 semanas de sildenafila na dose de 40mg 08/08h em 19 pacientes. Não ocorreu melhora na tolerância ao exercício, avaliada pela DC6M.

Bosentana[17]. O estudo BENEFiT (*Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*), primeiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo para tratamento clínico de pacientes com HPTEC, recrutou 157 pacientes (80 para placebo e 77 para bosentana) e avaliou o acometimento hemodinâmico por cateterismo cardíaco direito e a capacidade funcional por teste da caminhada de 6 minutos (TC6M), após 16 semanas de tratamento. A melhora hemodinâmica foi evidenciada pela diminuição da RVP e aumento do débito cardíaco (DC). Entretanto, ao contrário do que se poderia esperar, e, em conformidade com o estudo anterior, tal melhora não se refletiu em maior tolerância ao exercício.

A inesperada discrepância entre a melhora hemodinâmica e a capacidade de exercício foi justificada, nos estudos publicados, pelo pouco tempo de acompanhamento ou pela idade dos pacientes - que, em geral, são mais idosos que os pacientes com HAPI. Entretanto, tais resultados revelam, de fato, o pouco entendimento da fisiopatologia da doença em questão. O delineamento dos diversos trabalhos foi baseado em dados e desfechos obtidos de ensaios clínicos para pacientes com HAP. Contudo, apesar das semelhanças anatomopatológicas, diversos evidências reforçam o conceito de que se tratam de duas entidades clínicas com características distintas. Já está definido, por exemplo, que as duas populações de pacientes apresentam diferenças demográficas e genéticas, sugerindo o acometimento de grupos específicos em cada tipo de doença[18]. Além disso, também foi observado que os pacientes com HPTEC, mesmo apresentando parâmetros hemodinâmicos semelhantes ou de menor gravidade, comparativamente à HAPI, revelam pior tolerância ao exercício, avaliada pelo TC6M[19]. Apesar da maior idade média no grupo de HPTEC, tal fato não parece ser o único responsável pela pior tolerância ao exercício,

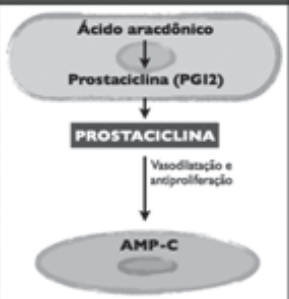
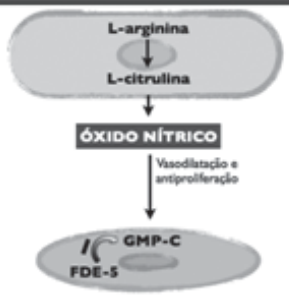
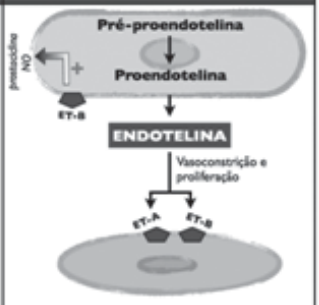
VIA	Prostaciclina	Óxido nítrico	Endotelina
Mecanismo de ação			
SÉRIES	Beraprost, Epoprostenol, Iloprost	Sildenafila, Riociguat*	Bosentana
Resultados	Melhora hemodinâmica, CF NYHA, TC6M	Melhora hemodinâmica, CF NYHA, TC6M	Melhora hemodinâmica, CF NYHA, TC6M
ECR	Iloprost	Sildenafila	Bosentana
Desenho específico	Não	Sim	Sim
Pacientes (n)	57	19	157
Tempo de estudo	12 semanas	12 semanas	16 semanas
Melhora hemodinâmica	Sim	Sim	Sim
Melhora TC6M	Não	Não	Não

Fig. 6. Estudos clínicos em pacientes com HPTEC. Séries de casos e estudos não controlados foram publicados com beraprost, epoprostenol, iloprost, sildenafila e bosentana. Existem 3 ensaios clínicos randomizados placebo-controlados: iloprost, sildenafila e bosentana. **Estudo de fase II com riociguat já foi publicado; fase III ainda não publicado, mas com resultados apresentados em congresso.*

Abreviaturas: AMP-C: monofosfato cíclico de adenosina; GMP-C: monofosfato cíclico de guanosina; FDE-5: fosfodiesterase 5; NO: óxido nítrico; ET-A: receptor de endotelina tipo A; ET-B: receptor de endotelina tipo-B; CF NYHA: classe funcional da New York Heart Association; TC6M: teste da caminhada de 6 minutos; ECR: ensaio clínico randomizado.

considerando-se a significativa melhora da DC6M que os pacientes apresentam após a cirurgia[20-22].

Assim, a despeito do benefício das medicações vasodilatadoras e anti-proliferativas na circulação pulmonar, deve-se lembrar que a manutenção de lesões trombóticas, mesmo que distais, pode manter um estado hemodinâmico desfavorável, principalmente durante o exercício. A heterogeneidade da arteriopatia periférica também deve ser considerada ao se tentar entender os motivos para a ausência de melhora da capacidade de exercício com o tratamento clínico em pacientes com HPTEC. Diferentemente da homogeneidade das lesões nos pacientes com HAPI, os pacientes com HPTEC apresentam arteriopatia periférica de distribuição heterogênea, com gravidade variável, podendo-se encontrar lesões graves e áreas sem alterações importantes na mesma região do parênquima pulmonar. A indisponibilidade de exames que quantifiquem o grau de acometimento por arteriopatia periférica torna difícil prever ou estimar possível desequilíbrio perfusional com o uso de drogas na circulação pulmonar.

Em síntese, portanto, acreditamos que os resultados negativos dos estudos podem ser decorrentes de: a) *ineficácia da droga nessa população* (ou em alguns subgrupos, visto que a heterogeneidade das lesões de arteriopatia periférica pode levar a diferentes fenótipos cuja resposta ao tratamento clínico pode variar de acordo com a preponderância das lesões vasculares proliferativas sobre as lesões trombóticas); b) *alterações de trocas gasosas* (pouco avaliada nos estudos, pode ser responsável pela intolerância ao esforço apesar de melhora hemodinâmica, decorrente de desequilíbrio de ventilação-perfusão consequente à presença de lesões heterogêneas de arteriopatia periférica associadas a lesões trombóticas proximais que podem desencadear "roubo de fluxo"); c) *delineamento inadequado dos estudos* (o tempo de seguimento e desfechos foram baseados em estudos com pacientes com HAP – sabe-se, entretanto, que são pacientes com características demográficas, clínicas e funcionais distintas); d) *variações na definição de inoperabilidade* (em geral, definidas por centros com grande experiência envolvidos nos estudos. As avaliações, na maioria das vezes, são subjetivas e dependem da experiência da equipe cirúrgica).

Apesar dos resultados iniciais pouco promissores, existem novos estudos sendo finalizados. Estudos de fase II com uma droga da via do óxido nítrico, riociguat - um estimulador direto da guanilato ciclase solúvel, demonstraram boa

tolerabilidade e melhora hemodinâmica em pacientes com HPTEC[23, 24]. Os resultados do estudo de fase III (CHEST-1) foram divulgados recentemente numa conferência internacional, indicando melhora hemodinâmica e também da distância caminhada[25].

Destacamos que a definição de inoperabilidade nestes estudos era confirmada por cirurgiões experientes, o que pode não corresponder aos mesmos pacientes considerados inoperáveis em centros com menor experiência no procedimento. Interessantemente, houve predomínio significativo do sexo feminino nos estudos BENEFiT e CHEST-1, enquanto que os pacientes considerados inoperáveis por centros de um registro internacional apresentaram distribuição mais homogênea entre os sexos[5].

Reitera-se que o tratamento clínico não deve ser indicado sem avaliação prévia de indicação cirúrgica. Com isso, evita-se que um tratamento curativo seja negado ou postergado a um paciente. De fato, o tratamento clínico antes da cirurgia não melhorou o status hemodinâmico e a evolução pós-operatória num grande centro de referência em endarterectomia pulmonar. Tal conduta culminou apenas num indesejado encaminhamento tardio de pacientes a centros com experiência na cirurgia[26].

Até o momento, portanto, a maioria dos dados sobre tratamento clínico em pacientes com HPTEC provêm de estudos não-controlados e avaliações retrospectivas. Os dois ensaios clínicos publicados, realizados especificamente para essa população de pacientes, não demonstraram evidências de melhora na tolerância ao exercício – considerado, ainda, o principal desfecho nestes estudos clínicos. Estudo recente, divulgado em congresso, mostra resultados promissores com o uso de riociguat por 16 semanas. Reforçamos, entretanto, que a definição de operabilidade ainda é mais importante que a indicação indiscriminada de tratamento clínico para essa população de pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. [Review]. 2010 Mar 1;19(115):59-63.
2. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2004 May 27;350(22):2257-64.
3. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Manecke G, Thistlethwaite P, Kerr K, Channick R, Fedullo P, Auger W. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. The Annals of Thoracic Surgery. 2003;76(5):1457-64.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. [Guideline]. 2009 Dec;34(6):1219-63.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
6. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1):S85-S96.
7. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. J Nucl Med. 2007;48(5):680-4.
8. Mayer E. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Swiss medical weekly. [Review]. 2006 Aug 5;136(31-32):491-7.
9. Ley S, Kauczor H. MR Imaging/Magnetic Resonance Angiography of the Pulmonary Arteries and Pulmonary Thromboembolic Disease. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2008;16(2):263-73.
10. Ley S, Kauczor H-U, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner K-F. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2003;13(10):2365-71.
11. Ley S, Kreitner KF, Morgenstern I, Thelen M, Kauczor HU. Bronchopulmonary shunts in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with helical CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2002 Nov;179(5):1209-15.
12. Galie N. Pulmonary Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006;3(7):571-6.
13. Auger W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cardiol Clin. 2004;22(3):453-66.
14. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007 Nov;30(5):922-7.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W, Aerosolized Iloprost Randomized Study G. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):322-9.
16. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Chest. 2007;134(2):229-36.
17. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2127-34.

18. Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, Toshner MR, Sheares KK, Hughes RJ, Jenkins DP, Trembath RC, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax. 2007;62(7):617-22.
19. Sandoval J GA, Palomar A, Cueto G, Martínez-Guerra ML, Santos E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Clinical characterization, hemodynamics, and survival. Neumología y Cirugía de Tórax. 2003;62(2):75-82.
20. Petrucci L, Carlisi E, Ricotti S, Klersy C, D'Armini AM, Vigano M, Dalla Toffola E. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: short-term functional assessment in a longitudinal study. Europa medicophysica. 2007 Jun;43(2):147-53.
21. Reesink H, Vanderplas M, Verhey N, Vansteenwijk R, Kloek J, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007;133(2):510-6.
22. Freed DH, Thomson BM, Tsui SSL, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Jenkins DP. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy&. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(3):525-30.
23. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bolkow D, Weissmann N, Muck W, Unger S, Wensing G, Schermuly RT, Ghofrani HA. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009 Apr;33(4):785-92.
24. Kim NH. Riociguat: an upcoming therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. [Review]. 2010 Mar 1;19(115):68-71.
25. Ghofrani* H, Grimminger F, Hoeper M, Kim N, Mayer E, Neuser D, Pena J, Simonneau G, Wilkins M. Riociguat for the Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (CHEST-1). CHEST Journal. 2012;142(4_MeetingAbstracts):1023A-A.
26. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, Auger WR. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. Circulation. 2009 Sep 29;120(13):1248-54.

Roberta Pulcheri Ramos
robertapulcheri@gmail.com

Embolia Pulmonar em gestante

Patrícia Kittler Vitório[1], Mauri Monteiro Rodrigues[2]

[1,2]Médico pneumologista do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE/FMO e do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini

Relato do Caso

Mulher 38 anos, gestante de 26 semanas. Refere dispneia aos médios esforços há 30 dias, acompanhada de edema em membros inferiores e dor em panturrilhas. Há dois dias da admissão, houve piora da dispnéia. Ao exame, PA: 110 x 70 mmHg, FC: 120 bpm, FR: 24 irpm, saturação de O2 95% em ar ambiente e repouso, ausculta respiratória sem alterações, edema +2/+4 em membros inferiores e panturrilhas livres. Eletrocardiograma e RX de tórax, sem alterações. Hemograma e eletrólitos normais, CPK: 44, CKMB: 0,5, troponina: 0,06, BNP: 196, D-dímero: 3,9, gasometria arterial: pH: 7,5; PaCO2: 20,9; PaO2: 71,5; SaO2: 96%.

A hipótese diagnóstica inicial foi de embolia pulmonar (EP). Iniciou-se a investigação com Doppler venoso de membros inferiores que não evidenciou trombose venosa profunda (TVP). O ecocardiograma transtorácico mostrou: FE: 80%, aumento moderado de câmaras direitas, PSAP: 59 mmHg. Devido alta probabilidade clínica e presença de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma, iniciou-se enoxaparina subcutânea em dose plena. Diante da necessidade em confirmar a causa da hipertensão pulmonar, secundária a EP ou hipertensão arterial pulmonar idiopática, foi realizada tomografia com protocolo para TEV e proteção do feto que confirmou EP aguda em tronco de artérias pulmonares (Figura 1). A paciente evolui com melhora clínica, queda de BNP e PSAP: 39 mmHg após 15 dias tratamento.

Discussão

O risco de tromboembolia venosa na mulher é 10 vezes maior na gestação. A incidência geral é baixa em torno de 0,5 – 1 em 1000, mas a mortalidade materna é alta, sendo a maior causa nos EUA (20%). Há vários fatores de risco para EP na gestante: o útero gravídico comprime a veia cava inferior e a artéria ilíaca direita pressionada comprime a veia ilíaca esquerda, provocando estase sanguínea. Na gestante, 88% das TVP acometem a perna esquerda, sendo 64% por comprometimento das veias ilíacas e/ou femoral esquerda. Ocorre um estado de hipercoagulabilidade devido à maior liberação de fatores protrombóticos e queda nos níveis séricos de proteína C. A injúria tecidual decorrente do parto cesareana aumenta em cinco vezes o risco de EP após este procedimento. Outros fatores de risco são: Raça negra, doença cardíaca, anemias hemolíticas, diabetes, LES, tabagismo, gestações múltiplas, idade > 35 anos e obesidade. Em relação as trombofilias, as de maior relevância são: mutação homozigótica do Fator V Leiden e mutação homozigótica da protrombina, nestes casos a tromboprofilaxia medicamentosa deve ser iniciada precocemente[1].

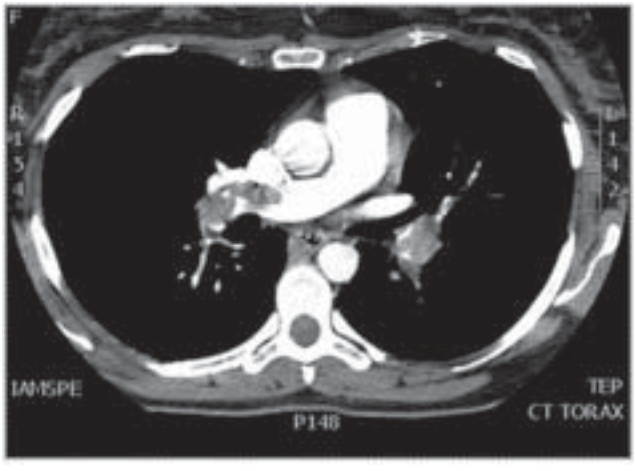


Fig. 1: *TC tórax com protocolo TEV.*

Queixas comuns, como dispnéia e edema de membros, necessitam de uma maior atenção, e o diagnóstico diferencial com EP deve ser considerado. Níveis de D-dímeros séricos variam muito com o decorrer da gestação, portanto não deve ser utilizado como exame de exclusão diagnóstica. O Doppler de membros inferiores apresenta menor sensibilidade e especificidade na gestante, principalmente quando trombo isolado em veias ilíacas, mas é o exame inicial de escolha por ser inócuo para a mãe e o feto. Nas últimas décadas vários estudos têm comprovado o baixo risco para o feto da realização da tomografia em qualquer período gestacional [2]. O mapeamento ventilação-perfusão também é uma opção, mas apresenta limitações técnicas (Figuras 2 e 3) [3,4] .

O início precoce da heparinização reduz a morbi-mortalidade. Os dicumarínicos são contra-indicados no primeiro e terceiro trimestre, devido à teratogenicidade e complicações hemorrágicas, respectivamente. O tratamento de escolha é a heparinização até o parto seguido de anticoagulação oral [5].

Referências Bibliográficas

1. Simpson EL. Venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:56-60.

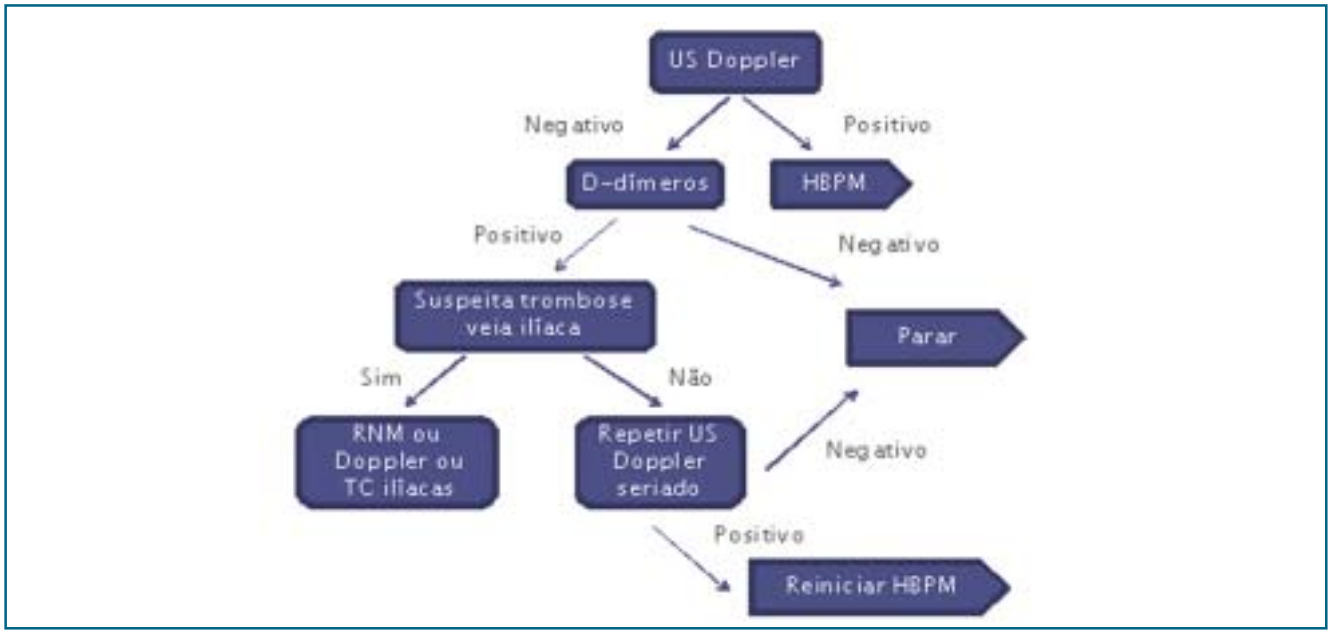


Fig. 2: *Algoritmo para investigação de TVP na Gestante.*

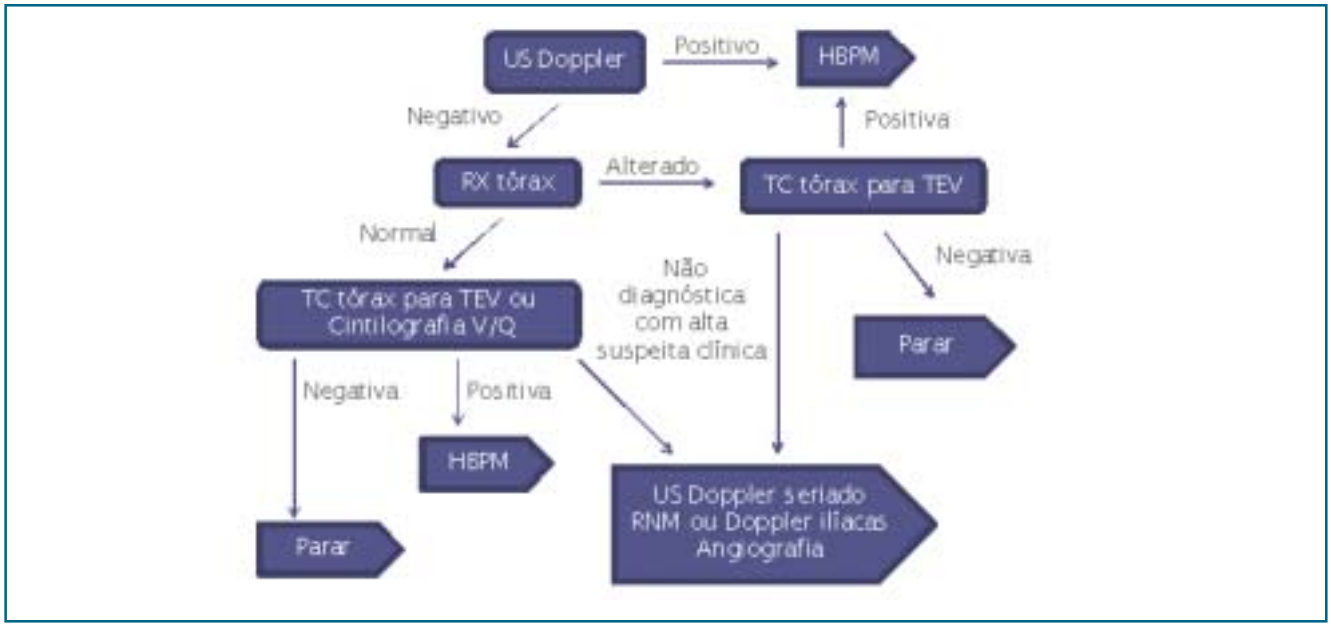


Fig. 3: *Algoritmo para investigação de EP na gestante.*

2. Hurwitz LM. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(3):871-6.
3. Marik PE, Plante LA. Current concepts: venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008; 359:2025-33.
4. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM et al. An official American Thoracic Society / Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1200-08.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszezyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29:2276-315.

Patrícia Kittler Vitório
kittler@uol.com.br

Referências Bibliográficas: 1. NATHAN, RA. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol, 113(1): 59- 65, 2004. **2.** SERETIDE® Diskus (xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona). Bula do produto. **3.** GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention. 2009. Disponível em: <www.ginasthma.com/download.asp?intId=411>. Acesso em: 6 jan. 2012. **4.** SERETIDE® Spray (xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona). Bula do produto. **5.** CALVERLEY, PMA. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 356(8): 775-89, 2007. **6.** CELLI, BR. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med, 178:332-8, 2008. **7.** JENKINS, CR. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo- controlled TORCH study. Respir Res, 10(1): 59-68, 2009. **8.** WOODCOCK, AA. et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. Prim Care Respir J, 16(3): 155-61, 2007.

Apresentações: Seretide® é apresentado em dois inaladores distintos: **Seretide® Diskus** e **Seretide® Spray,** ambos para inalação oral apenas. **Seretide® Diskus** é apresentado na forma de pó, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 60 doses. O Diskus é lacrado em um invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez. **Possui as seguintes apresentações:** 50/100 mcg; 50/250 mcg; 50/500 mcg. **Composição:** cada dose contém: Seretide® Diskus 50/100 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 100 mcg. Seretide® Diskus 50/250 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 mcg. Seretide® Diskus 50/500 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 500 mcg. Excipiente: lactose qsp 1 dose. **Seretide® Spray** é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134A (sem CFC). A suspensão está contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses. **Possui as seguintes apresentações:** 25/50 mcg; 25/125 mcg; 25/250 mcg. **Composição:** cada dose contém: Seretide® Spray 25/50 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 50 mcg; propelente HFA134A qsp 75 mg. Seretide® Spray 25/125 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 125 mcg; propelente HFA 134A qsp 75 mg. Seretide® Spray 25/250 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 mcg; propelente HFA 134A qsp 75 mg. **Indicações:** Seretide® está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças, e no tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar, e foi demonstrado que reduz a mortalidade resultante de todas as causas. **Doses recomendadas:** Seretide® deve ser utilizado regularmente, mesmo quando os pacientes estejam assintomáticos. Pacientes devem ser reavaliados regularmente a fim de manter a concentração de Seretide® na faixa ótima. **Adultos e adolescentes acima de 12 anos: Seretide® Diskus:** uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) na dose 50 mcg/500 mcg, duas vezes ao dia, foi demonstrado que o Seretide® reduz a mortalidade por todas as causas. **Seretide® Spray:** duas inalações de 25/50, 25/125 ou 25/250 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Crianças acima de 4 anos: Seretide® Diskus:** uma inalação de 50/100 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Seretide® Spray:** duas inalações de 25/50 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Contraindicações:** o uso de Seretide® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **Precauções:** Seretide® não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, deve ser utilizado um broncodilatador de ação rápida (salbutamol, por exemplo). O paciente deve ser avisado para manter sua medicação de alívio sempre disponível. Quando a dose usual de Seretide® torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de corticosteroides e/ou antibióticos, em casos de infecção, deve ser efetuada. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa e deve ser avaliada a necessidade de aumento da dose de corticosteroide. O tratamento com Seretide® não deve ser suspenso abruptamente. Como com toda e qualquer medicação que contenha corticosteroides, Seretide® deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa ou quiescente. Broncodilatadores adrenérgicos devem ser prescritos com cautela a pacientes portadores de tireotoxicose. Verificou-se um aumento da notificação de pneumonia em estudos de pacientes com DPOC que receberam salmeterol/propionato de fluticasona. Efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados. Pode ocorrer uma diminuição passageira do potássio sérico. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteroides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. No entanto, esses efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com o uso de corticosteroides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes, diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. Pacientes sob transferência de terapia com esteroides orais para via inalatória necessitam de cuidado especial e de monitorização regular da função adrenocortical. A suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual e pacientes podem necessitar de terapia complementar com corticosteroides em caso de crise. Houve relatos raros de aumento nos níveis de glicose sanguínea. Foi demonstrado um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam xinafoato de salmeterol (estudo SMART). **Interações medicamentosas:** sob circunstâncias normais, baixas concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona são alcançadas após inalação. Portanto, é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas. O uso concomitante com ritonavir deve ser evitado. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol), pois pode aumentar a exposição sistêmica à fluticasona. Da mesma forma, pode haver aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. A segurança do uso de salmeterol e de propionato de fluticasona durante a gravidez não foi estabelecida. **Reações adversas:** candidíase de boca e garganta, pneumonia em pacientes com DPOC, cefaleia, irritação na garganta, rouquidão, reações cutâneas de hipersensibilidade, angioedema, sintomas respiratórios e reações anafiláticas, síndrome de Cushing, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais. Arritmias cardíacas, como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles, podem ocorrer, normalmente em pacientes suscetíveis. Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento na dificuldade de respirar, após a dose. Esse quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida e o uso de Seretide® deve ser interrompido. **Superdosagem:** não existem relatos de superdosagem com o uso de Seretide®. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, enxaqueca e taquicardia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar à supressão temporária da função adrenal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS 1.0107.0230. mBL_Seretide_disk_spra_GDS 26 IPI12_v1 e GDS24_IPI12_v3.

Seretide®
xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona
Faça mais hoje

Alguns pacientes com asma e DPOC não sabem como a vida pode ser melhor.[1]

Componentes
Parcerias confiáveis[1]

Seus pacientes podem se beneficiar com uma ação anti-inflamatória e broncodilatadora por 12 horas, que é uma opção terapêutica segura, inclusive para crianças de 4 a 11 anos.[2]

A dosagem
certa para cada paciente[1]

A escolha de dosagem possibilita dar passos acima ou abaixo no tratamento da asma, se necessário. No tratamento da DPOC, tem a força que o Doutor precisa para cada paciente.[2,3]

Dispositivo
fácil de usar[2]

O Doutor pode oferecer aos seus pacientes uma dose consistente num dispositivo fácil de usar, com opção de spray com contador de doses.[2,4]

Dados
definindo padrões de tratamento[3]

Um corpo extenso de evidências no qual o Doutor pode basear-se. Eficácia que definiu o padrão no tratamento da asma e da DPOC.[3]

Reduz a mortalidade e a progressão da DPOC, mesmo em pacientes moderados.[6,7]

Seretide® é a terapia combinada que provou alcançar e manter o controle da asma a longo prazo.[3]

Ajude-os a sentir como a vida pode ser melhor.[5,8]

O uso de Seretide® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol).

Material de distribuição exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto, antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição, sob solicitação do Serviço de Informação Médica (0800 701 2233 ou http://www.sim-gsk.com.br). Minibula do medicamento na próxima página desta edição.

REPENSE BR/SFC/0080/11 – FEV/12

SIM
SERVIÇO DE INFORMAÇÃO MÉDICA
0800 701 2233 www.sim-gsk.com.br

www.gsk.com.br
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 • Jacarepaguá
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110
CNPJ 33247743/0001-10

gsk GlaxoSmithKline

ALCANÇA e TRATA TODO O PULMÃO,[1-8] CONTROLANDO A ASMA.[1-8]

FOSTAIR®

beclometasona+formoterol

FOSTAIR®
100/6µg
1 ou 2 doses
2X ao dia
(a cada 12h)*

FOSTAIR® permite um tratamento uniforme da inflamação e da broncoconstrição, tanto nas grandes quanto nas pequenas vias aéreas.[1-8]

Referências Bibliográficas: 1) Huchon, G. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. Respiratory Medicine, 2009; 103(1): 41-49. **2)** Fabbri, L. M. et al. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. Expert. Opin. Pharmacother. 2008; 9(3): 479-490. **3)** Nicolini, G. et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008; 4(5): 1-11. **4)** Contoli, M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. Allergy. 2010; 65(2): 141-151. **5)** Papi, A. et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy, 2007; 62(10): 1182-1188. **6)** De Backer, W. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(3): 137-148. **7)** Scichilone, N. et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. Allergy 2010; 65(7): 897-902. **8)** Van den Berge, M. et al. Small Airway Disease in Asthma and COPD: Clinical Implications. CHEST. 2011; 139(2): 412-423. **9)** Bula Profissional da Saúde FOSTAIR®.

Fostair® dipropionato de beclometasona fumarato de formoterol. **USO INALATÓRIO (Oral). USO ADULTO. COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Solução pressurizada para inalação (aerosol). Aerosol dosimetrado contendo 120 doses (jatos). Cada dose (jato) de **Fostair®** contém 100 mcg dipropionato de beclometasona e 6 mcg de formoterol. Acompanhado de bocal (dispositivo para aplicação oral em forma de L). **INDICAÇÕES: Fostair®** é indicado no tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação e corticosteroide inalado) é considerado adequado: - pacientes não controlados adequadamente através de inalação de corticosteroides e agonistas beta-2 de ação rápida, quando necessário, ou - pacientes controlados adequadamente com inalação de corticosteroides e agonista beta-2 de ação prolongada. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida a dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e/ou qualquer dos excipientes. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS: Fostair®** deve ser usado com precaução e somente sob condições estritas de indicação em pacientes com bloqueio atrioventricular de terceiro grau, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, cardiomiopatia severa, especialmente infarto agudo do miocárdio, cardiopatia coronária, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares oclusivas, especialmente arteriosclerose, hipertensão arterial e aneurisma, hipertireoidismo, especialmente tireotoxicose, diabetes mellitus refratária e feocromocitoma. Deve haver precaução ao tratar pacientes com prolongamento do intervalo de QTc, p.ex., induzido pelo medicamento ou congênito (QTc > 0,44 segundos). Formoterol pode induzir o prolongamento do intervalo de QTc. **Fostair®** pode ser usado somente com precauções especiais (p.ex. monitoria) em pacientes com arritmia taquicárdica (batimentos do coração acelerados e/ou irregulares). Hipocalemia potencialmente grave pode resultar da terapia com agonista beta-2. Precaução especial é aconselhada na asma severa uma vez que este efeito pode ser potencializado pela hipóxia e tratamento concomitante. É recomendado que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações. A inalação de altas doses de formoterol pode causar elevação dos níveis de glicemia. Esse parâmetro deve, por isso, ser atentamente monitorado em pacientes diabéticos. Se a anestesia com anestésicos halogenados for planejada, **Fostair®** não deve ser administrado por no mínimo 12 horas antes do início da anestesia. **Risco de morte relacionada à Asma:** Pacientes com asma devem ser informados que formoterol, um dos princípios ativos presentes em **Fostair®**, pode aumentar o risco de morte relacionada à asma. Assim como com toda medicação inalada contendo corticosteroides, **Fostair®** deve ser administrado com cuidado em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. É recomendado que a descontinuação do tratamento com **Fostair®** não seja feita abruptamente. Caso o paciente considere o tratamento ineficaz, deve-se buscar atenção médica. O uso crescente de broncodilatadores de resgate indica piora da condição clínica e requer uma reavaliação da terapia para asma. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma representa uma ameaça à vida potencial e o paciente deve ser submetido a uma avaliação clínica urgente para modificação da terapia. Para o tratamento de ataques asmáticos agudos, os pacientes devem ser aconselhados a manter o broncodilatador de ação rápida sempre disponível. Os pacientes devem ser lembrados de administrar **Fostair®** diariamente como prescrito, mesmo quando estiverem assintomáticos. A terapia não deve ser iniciada durante uma exacerbação. Assim como com outras terapias de inalação, o broncoespasmo paradoxal pode ocorrer com aumento imediato da respiração ofegante após a administração. **Fostair®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e uma terapia alternativa instituída, se necessário. Podem ocorrer efeitos sistêmicos com qualquer corticosteroide inalado, especialmente em altas doses prescritas por períodos longos. Esses efeitos têm probabilidade menor de ocorrência com corticosteroides inalados em comparação a orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem: supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, redução da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma. Portanto, **é importante que o paciente seja avaliado regularmente e que a dose de corticosteroide inalado seja reduzida à dose mais baixa na qual o controle eficaz da asma seja mantido.** O tratamento prolongado de pacientes com doses altas de corticosteroides inalados pode resultar em supressão adrenal e crise adrenal aguda. Situações que podem desencadear a crise adrenal aguda incluem trauma, cirurgia, infecção severa ou qualquer redução rápida da dose. Os sintomas apresentados são tipicamente vagos e podem incluir anorexia, dor abdominal, perda de peso, cansaço, cefaleia, náusea, vômito, hipotensão, nível reduzido de consciência, hipoglicemia e ataques convulsivos. A cobertura adicional de corticosteroide sistêmico deve ser considerada durante períodos de estresse ou cirurgia eletiva. Deve haver precaução na transferência de pacientes para a terapia com **Fostair®**, especialmente se houver qualquer motivo para supor que a função adrenal está comprometida por conta de terapia sistêmica prévia com esteroides. Pacientes em transição da terapia oral para corticosteroides inalados podem permanecer sob risco de insuficiência adrenal por um período de tempo considerável. Pacientes que exigiram terapia de emergência de altas doses de corticosteroides no passado também podem estar sob risco. Essa possibilidade de insuficiência residual deve sempre ser considerada em situações de emergência e eletivas, passíveis de produzir estresse, e um tratamento com corticosteroide adequado deve ser considerado. A extensão do comprometimento adrenal pode exigir conselho de especialistas antes da realização de procedimentos eletivos. Os pacientes devem ser orientados a enxaguar a boca com água após inalar a dose prescrita para minimizar o risco de infecção orofaríngea por candida. **Fostair®** contém uma pequena quantidade de álcool (etanol). Existe a possibilidade teórica de uma interação com dissulfiram ou metronidazol, em pessoas que são particularmente sensíveis ao tratamento com esses medicamentos. **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO. Uso em crianças: Fostair®** não é recomendada para crianças. **Uso em idosos:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Gravidez e lactação:** Não há dados clínicos sobre mulheres usando o **Fostair®** durante a gravidez ou amamentação. **Nota: Fostair® não é apropriado para o tratamento de ataques asmáticos agudos. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento pode causar doping. Interações Medicamentosas:** Beta-Bloqueadores devem ser evitados por pacientes asmáticos. Caso sejam administrados por motivos maiores, o efeito do formoterol será reduzido ou extinto. Por outro lado, o uso concomitante de outros medicamentos beta-adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos. O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, anti-histamínicos, inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos pode prolongar o intervalo de QTc e elevar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-Dopa, L-tiroxina, ocitocina e álcool podem comprometer a tolerância cardíaca à β2 simpatomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como furazolidona e procarbazina, podem precipitar reações hipertensivas. Há um risco elevado de arritmia em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonos halogenados. A hipocalemia pode elevar a disposição à arritmia em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos. Há um potencial teórico de interação particularmente em pacientes sensíveis utilizando dissulfiram ou metronidazol, pois **Fostair®** contém álcool e sua interação com dissulfiram pode causar vermelhidão e com metronidazol pode ocorrer vermelhidão, vômitos e taquicardia. Os pacientes devem ser avisados que o medicamento contém pequena porcentagem de álcool. Em doses normais, não há risco para os pacientes. **Reações Adversas/Efeitos Colaterais:** Reação muito comum (> 1/10): Não foram relatadas reações muito comuns até o momento. Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Faringite, Cefaléia, Rouquidão. Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/10): gripe, infecção fúngica oral, candidíase faríngea e esofágica, candidíase vaginal, gastroenterite, sinusite, granulocitopenia, dermatite alérgica, hipocalemia, tremor, otossalpingite, palpitações, intervalo prolongado e corrigido de qt em eletrocardiograma, alteração em eletrocardiograma, hiperemia, rubor, disfonia, rinite, tosse, tosse produtiva, irritação na garganta, crise asmática, diarréia, boca seca, dispepsia, disfagia, sensação de queimação nos lábios, câimbra muscular, proteína c-reativa elevada e contagem de plaquetas elevada. Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): Não foram relatadas reações raras até o momento. Reação muito rara (< 1/10.000): Não foram relatadas reações muito raras até o momento. **POSOLOGIA: Doses Recomendadas: Uso adulto:** Uma ou duas inalações (jato), duas vezes ao dia. Os pacientes devem ser reavaliados regularmente por um médico, de modo que a posologia de **Fostair®** permaneça sendo a ideal. A dose deve ser titulada à dose mais baixa na qual o controle eficaz dos sintomas é mantido. Quando o controle dos sintomas é mantido com a dose mais baixa recomendada, o passo seguinte inclui testar o uso de corticosteroide inalatório isolado. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Não há dados disponíveis sobre o uso de **Fostair®** em pacientes com comprometimento hepático ou renal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Reg. M.S: 1.0058.0114. SAC: 0800-114525. www.chiesi.com.br

Produzido em Março/2012

Anúncio Pequeno

Contraindicações: hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. Interação medicamentosa: possibilidade teórica de uma interação com dissulfiram ou metronidazol.

Chiesi Line
0800-114525

www.chiesi.com.br

Chiesi

SINAL VERDE PARA O TRATAMENTO DA HAP

A terapia específica para HAP mais prescrita no mundo,[1] agora muito mais acessível no estado de São Paulo.

Tracleer® BOSENTANA USO ORAL

- Redução de até **90%** no custo do tratamento
- Tracleer® comprovadamente retarda a progressão da HAP[1,2]
- 97% dos pacientes estabilizam em CF II ou melhoram com Tracleer®[2]
- 40% dos pacientes experimentam redução de pelo menos uma CF após 16 semanas de tratamento com Tracleer®[1,2]
- Perfil de segurança e tolerabilidade estabelecido em mais de 96.000 pacientes do mundo[3]
- Único tratamento oral de HAP aprovado pelo Ministério da Saúde para crianças a partir de 3 anos[4]

HAPPY
Programa de Apoio ao Paciente com HAP[5]
0800 770 4480

ADVERTÊNCIAS:

Tracleer® é contraindicado em casos de gravidez e uso concomitante à ciclosporina A. É necessário realizar testes de função hepática, antes do início e mensalmente, durante o tratamento.

Referências: 1- Rubin LJ et al, NEJM 2002;346:896-903; 2- Galie et al, Lancet 2008; 371: 2093–100; 3- Data on file, Actelion Pharmaceuticals Ltd.; 4 - Barst RJ et al. Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-82; 5 - Para pacientes em uso de Tracleer®.

Tracleer® (bosentana). Forma Farmacêutica e Apresentações: Comprimidos de 62,5 e 125 mg de bosentana. Frasco plástico contendo 60 comprimidos revestidos. **USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDICAÇÃO:** Tracleer® é indicado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) - Grupo 1 em pacientes de classe funcional II, III e IV, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO), para melhorar a habilidade do exercício e reduzir a taxa de piora clínica. Tracleer® também é indicado para reduzir o número de novas úlceras dos dedos, úlceras digitais que geralmente surgem em pessoas com uma doença chamada esclerodermia. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Tracleer® é contra-indicado em casos de: • Hipersensibilidade à bosentana ou a qualquer um dos componentes da formula; • Uso concomitante de ciclosporina A; • Uso concomitante de glibenclamida (glibutida); • Se você apresentar problemas de fígado (recidiva com seu médico); • Gravidez; • Mulheres em idade fértil que não adotem protocolo métodos anticoncepcionais seguros (o uso de somente anticoncepcionais hormonais como método contraceptivo não é efetivo no tratamento à base de Tracleer®); • Pacientes Child-Pugh classes B e C. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O início do tratamento com Tracleer® deve ser realizado cuidadosamente em pacientes com pressão sistólica menor que 85 mmHg. É necessário realizar testes de função hepática antes do início do tratamento e mensalmente durante o período de tratamento com Tracleer®. Adicionalmente, os níveis de aminotransferases hepáticas devem ser medidos 2 semanas após cada aumento de dose. Recomendações em caso de aumento dos níveis de ALT/AST.
Níveis de ALT/AST. Recomendações de tratamento e monitorização: > 3 e ≤ 5 x ULN - Confirmar através de outro teste de função hepática; caso se confirme, reduzir a dose diária ou interromper o tratamento (consultar Proctologia), monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Caso os níveis de aminotransferase retornem aos valores obtidos antes do tratamento, continuar ou reiniciar o tratamento, conforme posologia. > 5 e ≤ 8 x ULN - Confirmar através de outro teste de função hepática; caso se confirme, interromper o tratamento (consultar Proctologia) e monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Caso os níveis de aminotransferase retornem aos valores obtidos antes do tratamento, reiniciar o tratamento, conforme posologia. > 8 x ULN - Deve-se interromper o tratamento; não sendo possível reiniciar o tratamento com Tracleer®. Caso se observem sintomas sugestivos a lesão hepática, tais como: náusea, vômito, febre, dor abdominal, letargia ou fadiga, síndrome de gripe (artralgia, mialgia, febre), associados aos aumentos dos níveis de aminotransferases, o tratamento deve ser interrompido, não sendo possível a reinicio com Tracleer®. ULN = Acima dos valores de referência. Considerações da hemoglobina: Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam verificadas antes do início do tratamento e monitoradas trimestralmente durante os quatro primeiros meses de tratamento, e, a seguir, trimestralmente. Caso ocorra uma redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, devem ser realizados exames complementares e investigação para determinar a causa e necessidade de tratamento específica. No período pós-marketing, foram registrados casos de anemia que requereram transfusão de hemácia. Uso em mulheres em idade fértil: O tratamento com Tracleer® não deve ser iniciado em mulheres férteis a não ser que as mesmas utilizem métodos contraceptivos seguros (ver Interações Medicamentosas) e, que o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo (ver Gravidez & Lactação). Antes do início do tratamento com Tracleer® em mulheres em idade fértil, deve-se certificar a inexistência de gravidez; recomendar um método contraceptivo adequado e seguro e, iniciar a contraconcepção segura. Pacientes e prescritores devem estar cientes que, devido ao potencial de interação farmacocinética, Tracleer® pode tornar o anticoncepcional hormonal ineficaz (ver Interações Medicamentosas). Gravidez e Aleitamento: Gravidez: estudos realizados em animais mostraram a presença de toxicidade para a reprodução (teratogenicidade e embriotoxicidade). Existem poucos dados sobre o uso de Tracleer® em mulheres grávidas. O potencial de risco em humanos ainda é desconhecido. Tracleer® está contra-indicado na gravidez. Portanto, mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (oral, injetável, transdérmal e implantes), como único método contraceptivo, mas devem usar um método adicional ou alternativo de contracepção. Caso haja alguma dúvida quanto a melhor escolha de contracepção para um determinado paciente, recomenda-se uma consulta a um ginecologista. Aleitamento: não se sabe se bosentana é excretada no leite humano. Amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tracleer®. A categoria de risco de medicamentos destinados as mulheres grávidas: categoria X. Doença veno-oclusiva pulmonar: deve ser considerada a possibilidade de doença veno-oclusiva associada a HAP se sinais de edema pulmonar ocorrerem durante o tratamento com Tracleer®. Pacientes com hipertensão arterial pulmonar e falência ventricular esquerda: devem ser monitorados através dos sinais de retenção hídrica (ex.: ganho de peso), especialmente, se ocorrerem concomitantemente de disfunção sistólica grave. Caso isso ocorra, recomenda-se o tratamento inicial com diuréticos ou aumento da dose do diurético administrado. O tratamento com diuréticos deve ser considerado nos pacientes com evidência de retenção hídrica antes do início do tratamento com Tracleer®. Hipertensão Arterial Pulmonar associada a infecção por HIV: Devido ao potencial de interações medicamentosas entre bosentana e anti-retrovirais, especialmente, relacionadas ao efeito de indução de bosentana no CYP450 (ver Interações Medicamentosas), que poderia diminuir a eficácia da terapia anti-retroviral, estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao controle de suas infecções por HIV. Um aumento no risco de toxicidade hepática e reações adversas hematológicas não podem ser excluídas quando bosentana for administrada em combinação com medicamentos anti-retrovirais. **EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS:** Os efeitos de Tracleer® sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas não foram estudados, porém deve-se levar em consideração que podem ocorrer tonturas com a administração de Tracleer®. "Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas." **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Tracleer® não deve ser administrado concomitantemente a ciclosporina A. Devido ao fato de anticoncepcionais hormonais não serem efetivos como único método de contracepção quando se administra Tracleer®, seu médico e/ou ginecologista estabelecerá um método contraceptivo apropriado para você. Consulte seu médico a respeito das interações medicamentosas com glibenclamida, varfarina, simvastatina, nebivolol, fluconazol, itraconazol, ritonavir, voriconazol, contraceptivos hormonais, lisinopril, sinvastina, rifampicina, epoprostenol, sildenafila e digoxina. A ingestão concomitante de alimentos não interfere na absorção do medicamento. Não foram realizados estudos sobre eventuais riscos do uso de álcool durante o tratamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais frequentes constatadas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar tratados com bosentana em um estudo clínico controlado por placebo, foram: cefaleia, infecção do trato respiratório superior, vasodilatação, rubor, alterações na função hepática, edema dos membros inferiores, hipotensão. "Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis ainda poderão ocorrer. Neste caso, informe seu médico." "Ao se tratar de um medicamento novo, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer, informe o médico ou farmacêutico." **POSOLOGIA:** O tratamento deve ser iniciado com a dose de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, elevando-se para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. Os comprimidos de Tracleer® devem ser administrados pela manhã e pela noite, com ou sem a ingestão de alimentos. Tracleer® pode melhorar ligeiramente a capacidade física do paciente com o aumento da dose de 125 mg para 250 mg duas vezes ao dia. Deve-se fazer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, levando-se em consideração os indícios de que as alterações da função hepática são dose-dependente. Pacientes idosos: pacientes com insuficiência renal/diálise, pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A): não é necessário ajuste de dose. Tracleer® é contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classes B, C (vide Advertências e Contra-indicações). Crianças e pacientes com baixo peso corporal: Esquema de dose adotado em estudo clínico com pacientes em uso de Tracleer® entre 3 e 15 anos de idade, baseado no peso corporal (para crianças e doses): Peso corporal: Dose inicial (4 semanas): Dose de manutenção: 10 a 20: 31,25 mg (1 x dia); 31,25 mg (2 x dia) / 20 < a ≤ 40: 31,25 mg (2 x dia); 62,5 mg (2 x dia) / > 40 kg: 62,5 mg (2 x dia); 125 mg (2 x dia). Não há dados clínicos em crianças abaixo de 3 anos de idade. A experiência em pacientes com peso corporal abaixo de 40 kg é limitada. Número do Registro no Ministério da Saúde: 1.3.0330.0001. Farmacêutica responsável: Fernanda Mendes – CRF-RJ 7807. Empresa fabricante: Hauptf Wuffing Pharma GmbH. Endereço: Berliner Landstrasse 16, 31028 Gronau/Leine – Alemanha. Industria importadora e distribuidora: Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda. Industria Brasileira. Praia de Botafogo, 501 – Bloco Corcovado - 1º andar, Rio de Janeiro, RJ – CEP 22250-040 – CNPJ 05.240.939/0001-47. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** TRA0240B3869

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

ACTELION

Praia de Botafogo, 501 - 1º andar - Bl. Corcovado
CEP 22250-040 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
www.actelion.com.br

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-7270207

© 2012 Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda. Todos os direitos reservados. Material destinado a classe médica. TRA_083_03.2012