

Medicina Interna

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA

PUBLICAÇÃO
TRIMESTRAL
VOL.171 SUP 1
JAN/MAR 2010

**Recomendações para a abordagem
clínica do doente com hipertensão pulmonar**

**Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento
do tromboembolismo venoso no doente médico**



Medicina Interna

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL VOL.17 | Suplemento 1 | JAN/MAR 2010

DIRECTOR: Mascarenhas Araújo

DIRECTOR ADJUNTO: M. Teixeira Veríssimo

EDITOR: João Sequeira

EDITORES ADJUNTOS: António Martins Baptista,
João Araújo Correia, Lelita Santos

EDITOR DO SUPLEMENTO: Abílio Reis

CONSELHO REDACTORIAL: Amanda Alves, Francisco Parente,
Helena Estrada, João Pacheco Pereira, João Paulo
Fernandes, José Ribeiro, Nuno Riso, Olga Gonçalves,
Paula Alcântara

SECRETÁRIAS DE REDACÇÃO: Cristina Azevedo
Adelina Claudino

MAQUETIZAÇÃO E PAGINAÇÃO: Ad Médic, Lda.

Propriedade, Edição e Administração
SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA
R. da Tobis Portuguesa, n.º 8, 2.º sala 7. 1750-292 Lisboa.
Tel.: 217520570 | Fax: 217520579
revista@spmi.webside.pt
secretariado@spmi.webside.pt
www.spmi.pt

IMPRESSÃO: PRINTIPI – Indústrias gráficas, Lda.
Rua Mouzinho de Albuquerque, 6-C
Damaia 2720-390 Amadora

ISSN: 0872-671X

REGISTO DE PUBLICAÇÃO n.º 117777

DEPOSITO LEGAL 175 203/02

PREÇO: 5 €

ASSINATURA ANUAL: 15 €

TIRAGEM: 2350 exemplares

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

CONSELHO CIENTÍFICO NACIONAL

Prof. A. Sales Luís
Dr. Álvaro de Carvalho
Dr. Amaro Lourenço
Dr. António Maria de Meirelles
Dr. António Santos Castro
Dr. António Vital Morgado
Dr. Arlindo Baptista
Prof. Armando Porto
Dr. Ávila Costa
Dr. Barros Veloso
Dr. Borges Alexandrino
Prof. Bráz Nogueira
Dr. Caldeira Ferreira
Dr. Carlos Dias
Prof. Carlos Ferreira
Prof. Carlos Vasconcelos
Dr. Coutinho de Miranda
Dr. D. Antunes de Azevedo
Prof. Ducla Soares
Dr. Eduardo Silva
Dr. F. Drummond Borges
Dr. F. Lacerda Nobre
Prof.ª Fátima Ceia
Dr. Faustino Ferreira
Prof. Fernando Pádua
Dr. Ferreira de Almeida
Prof. Fernando Santos
Prof. Fonseca Ferreira
Dr. Freire Soares
Prof. Jacinto Simões
Dr. João Alberto Saavedra
Dr. João Sá
Prof. Jorge Cotter
Dr. Jorge Crespo
Dr. Jorge Nóbrega Araújo
Prof. José Alves de Moura
Prof. José Manuel Silva
Dr. José Poole da Costa
Prof. Levi Guerra
Dr. Luís Campos

Dr. Luís Dutschmann
Dr. Luís Pires Gonçalves
Dr. M. M. Camilo Sequeira
Dra. Manuela Melo
Prof.ª Maria Helena Saldanha
Dr. Mário Rui Ferreira
Dr. Mello e Silva
Dr. Miguel de Sousa
Prof. Nascimento Costa
Dr. Nelson Rocha
Dr. Oliveira Soares
Dr. Pastor Santos Silva
Prof. Pedro Abecasis
Dr. Pimenta da Graça
Prof. Políbio Serra e Silva
Prof. Rafael Ferreira
Dr. Rui Proença
Prof. Rui Vitorino
Prof. Sousa Guerreiro
Prof. Tomé Ribeiro
Dr. Valente Fernandes
Dr. Vaz Riscado

CONSELHO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Prof. J.F. Blicklé (Estrasburgo)
Prof. Ugo Carcassi (Roma)
Prof. A. Coutinho (Paris)
Dr. C. Davidson (Brighton)
Prof. J.W.F. Elte (Roterdão)
Prof. J. Guardia (Barcelona)
Dr. Graham Hughes (Londres)
Prof. Ph. Jaeger (Berna)
Prof. J. Merino (Alicante)
Prof. J. M. Martínez Vázquez
(Santiago de Compostela)
Prof. Munther Khamashta (Londres)
Dr. David D'Cruz (Londres)



SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA

DIRECÇÃO

PRESIDENTE: Dr. Ávila Costa

VICE-PRESIDENTES: Dr. António Martins Baptista, Prof. M. Teixeira Veríssimo, Dra. Olga Gonçalves

SECRETÁRIO GERAL: Dr. Jorge Crespo

SECRETÁRIOS ADJUNTOS: Prof. Armando Carvalho, Dr. José Barata, Dr. Narciso Oliveira

TESOUREIRO: Dr. João Araújo Correia

RECOMENDAÇÕES *RECOMMENDATIONS*

05 **Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar**

Recommendations for the clinical approach to the pulmonary hypertension patient

Abílio Reis e Nelson Rocha (Coordenadores), Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro e Ana Agapito

NORMAS *GUIDELINES*

40 **Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico**

Guidelines the prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in the medical patient

Abílio Reis e Nelson Rocha (Coordenadores), Mafalda Santos, Fabienne Gonçalves, André Soares, Irene Marques, Rui Barros, Arlindo Matos, Ifredo Martins

Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar*

Recommendations for the clinical approach to the pulmonary hypertension patient

Abílio Reis^{1,3}, Nelson Rocha¹ (Coordenadores), Rui Barros¹, Alfredo Martins¹, Filomena Oliveira⁵, António Nunes Diogo², António Marinho da Silva², Sílvia Alvares⁴, Teresa Shiang^{2,3}, Graça Castro² e Ana Agapito²

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) era, até há bem pouco tempo, uma entidade obscura, frequentemente não identificada, porque omissa nos processos comuns de diagnóstico e não considerada nas intenções de tratamento.

Os anos mais recentes, fruto da evolução considerável no conhecimento da sua patogénese e dos mecanismos básicos da lesão vascular, testemunham um interesse crescente da comunidade científica, em torno desta entidade, materializado em progressos sensíveis na sua caracterização clínica, nas estratégias de diagnóstico e no desenvolvimento de terapêuticas efectivas, tudo convergindo para modificar favoravelmente o sombrio prognóstico a que os doentes estavam condenados.

Uma tal evolução arrastou consigo a necessidade de racionalizar a utilização dos meios disponíveis, reclamando organização dos circuitos assistenciais e definição de normas de boa gestão clínica, aspectos que têm merecido igual interesse da comunidade científica, patente em abundante literatura de cariz clínico e organizativo e despertando a atenção das autoridades sanitárias para a introdução de mecanismos de regulação.

Atento a esta evolução e consciente dos benefícios que estas orientações podem aduzir à qualidade assistencial e à organização da prestação dos cuidados no domínio da HP, o Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) em conjunto com o Grupo de Estudos de Hipertensão Pulmonar (GEHP) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, a direcção da Sociedade Portuguesa de Pneumologia e a Sociedade Portuguesa de Cardiologia Pediátrica, reuniram um grupo de trabalho interdisciplinar que, baseando-se na abundante documentação científica disponível e na própria experiência, produziu o presente documento que agora se publica sob o título “Recomendações para a abordagem clínica da Hipertensão Pulmonar”.

É propósito dos subscritores que este documento, e todas as iniciativas que se lhe associem, sirvam a divulgação das boas práticas na abordagem clínica e terapêutica do doente com HP e constituam elementos de orientação no processo de organização assistencial, que se afigura indispensável, tendo em vista a utilização equilibrada e racional dos meios disponíveis e a potenciação da qualidade de cuidados prestados ao doente com HP.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar; recomendações para o diagnóstico e tratamento; centros de referência.

INTRODUCTION

Pulmonary Hypertension (PH) was, until some decades ago, an obscure entity frequently unidentified and without a precise diagnostic strategy. It was not considered amenable to treatment.

In recent years there has been an extraordinary improvement in the knowledge of the pathogenesis and mechanism of the vascular lesions of PH, leading to

¹Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

²Grupo de Estudos de Hipertensão Pulmonar da Sociedade Portuguesa de Cardiologia

³Sociedade Portuguesa de Pneumologia

⁴Sociedade Portuguesa de Cardiologia Pediátrica

⁵Cardiologista do CHP – HSA

*Recomendações aprovadas pelas Sociedades Portuguesas de Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Medicina Interna e Pneumologia

an increasing interest from the scientific community in this area. Progress in the understanding of the clinical characterization, the strategy of diagnosis, and the development of new effective drugs has been fundamental in changing the unfavourable prognosis of this disease

Such an evolution imposes the need to rationalize the use of the available resources through the organization of the health services, defining the role of each level of care and developing norms for disease management in keeping with good medical practice guidelines. The interest of the scientific community in both aspects is patent in the literature, and has driven the attention of the health authorities to introduce regulatory mechanisms.

In order to improve clinical practice, the Study Group of Pulmonary Vascular Disease (NEDVP) of the Portuguese Society of Internal Medicine, the Study Group of Pulmonary Hypertension of the Portuguese Society of Cardiology (GEHTP), the Board of the Portuguese Society of Pneumology and the Portuguese Society of

Paediatric Cardiology, have joined to create the present consensus document entitled “Recommendations for the Clinical Approach of Pulmonary Hypertension”, which is based on review of the Pulmonary Hypertension patient literature and clinical expertise of the authors.

These guidelines aim to present all the relevant evidence on the diagnostic and therapeutic strategy of Pulmonary Hypertension and the definition of requirements for referral centres. The process of organization of care is fundamental for an adequate and rational use of the available resources and for the better care of the patient

Key- words: Pulmonary hypertension; guidelines for diagnosis and treatment; referral centres.

DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E TERMINOLOGIA

Definição

A Hipertensão Pulmonar define-se, por consenso, pela

GLOSSÁRIO

ACC - Antagonistas dos Canais de Cálcio

ALK-1 - Actine-Receptor-Like Kinase 1

AP - Artéria Pulmonar

ARE - Antagonistas dos Receptores da Endotelina

AU - Ácido Úrico

CCD - Cateterismo Cardíaco Direito

CF - Classe Funcional

CP - Cintigrafia Pulmonar

CR - Centro de Referência

DCC - Doença Cardíaca Congénita

DL_{co} - Difusão pulmonar do monóxido de carbono

DTC - Doença do Tecido Conjuntivo

DVP - Doença Vasculiar Pulmonar

EAP - Endarterectomia Pulmonar

ECG - Electrocardiograma

ECR - Estudos Controlados Randomizados

ESAT - Excursão Sistólica do Anel Tricúspide

ET1 - Endotelina 1

FE - Fracção de Ejecção

FVD - Função Ventricular Direita

FVE - Função Ventricular Esquerda

GEHTP - Grupo de Estudo de Hipertensão Pulmonar

HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar

HAPH - Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária

HAPI - Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática

HP - Hipertensão Pulmonar

HTPP - Hipertensão Portopulmonar

HPS - Hipertensão Pulmonar Secundária

HPTEC - Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica

HTPRN - Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido

IEVE - Índice de Excentricidade do Ventrículo Esquerdo

IT - Insuficiência Tricúspide

NEDVP - Núcleo de Estudos de Doença Vasculiar Pulmonar

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAD - Pressão na Aurícula Direita

PADm - Pressão Média da Aurícula Direita

PAPd - Pressão Diastólica Arterial Pulmonar

PAPm - Pressão Média Arterial Pulmonar

PAS - Pressão Arterial Sistémica

PECP - Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar

PFR - Provas Funcionais Respiratórias

PSAP - Pressão Sistólica Arterial Pulmonar

PVD - Pressão no Ventrículo Direito

RVP - Resistência Vasculiar Pulmonar

SIV - Septo Interventricular

SPMI - Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

TCAR - Tomografia computadorizada de Alta Resolução

TE - Tromboembolismo Pulmonar

TEV - Tromboembolismo Venoso

TH - Transplante hepático

THH - Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

TSM - Teste Seis Minutos Marcha

TVRA - Teste de Vasorreatividade Aguda

ULS - Unidade Local de Saúde

VCI - Veia Cava Inferior

VD - Ventrículo Direito

VE - Ventrículo Esquerdo

VLAT - Velocidade Lateral do Anel Tricúspide

VNI - Ventilação Não Invasiva

QUADRO I

Definição de Hipertensão Pulmonar

		PAPm	PECP	Grupo clínico*
Normal		14		
Limite superior		20		
Hipertensão Pulmonar	Arterial (pré-capilar)	≥ 25	≤ 15	1, 3, 4 e 5
	Venosa (pós-capilar)	≥ 25	≥ 15	2

*De acordo com o Quadro 2

constatação de uma Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPm) igual ou superior a 25 mmHg em repouso, determinada por cateterismo cardíaco direito (CCD). Este valor de *cut-off* tem sido utilizado na selecção de doentes para estudos controlados randomizados (ECR) e assumido em todas as bases de registo de HP.^{1,2,3} O valor normal da PAPm em repouso é 14 ± 3.3 mmHg e o limite superior do normal 20.6 mmHg; são necessários mais estudos epidemiológicos para que se possa definir o significado e a evolução de PAPm situadas no intervalo 21 a 24 mmHg.

A definição de HP com o exercício, como PAPm superior a 30 mmHg no CCD, não tem suporte na literatura publicada já que há indivíduos normais que atingem valores superiores aos referidos durante o exercício.⁴

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) define-se pela presença de HP, sendo a Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP) ≤ 15 mmHg e a Resistência Vascular Pulmonar (RVP) ≥ 240 dynes/s/cm⁵ ou a 3 mmHg/l/min (Unidades de Wood).^{5,6}

Classificação clínica da HP – Etiologia

A HP pode ocorrer na forma isolada ou associada a diferentes entidades clínicas. Originalmente, a HP foi classificada como primária (HPP) ou secundária (HPS) conforme se identificava ou não uma causa ou factor de risco. Em 1998, no 2º Symposium Mundial

- A definição de HP baseia-se em critérios hemodinâmicos.
- A definição de HAP implica confirmação de PECP normal por cateterismo direito excluindo assim hipertensão venosa pulmonar.

QUADRO II

Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point 2008)

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Idiopática (HAPH)

Hereditária (HAPF)

BMPR2

ALK-1, endoglin (com ou sem THH)

Desconhecida

Induzida por drogas e toxinas

Associada a

Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)

Infecção pelo VIH

Hipertensão portal (HTPP)

Doenças cardíacas congénitas (DCC)

Shistosomiase

Anemia hemolítica crónica

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar

Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda

Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Doença valvular

Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia

Doença pulmonar obstrutiva crónica

Doença intersticial pulmonar

Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo

Patologia respiratória do sono

Hipoventilação alveolar

Exposição crónica a alta altitude

Anomalias do desenvolvimento

Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica**Hipertensão pulmonar por mecanismo multifactorial ou desconhecido**

Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia

Doenças sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites

Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiróide

Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor)

ALK-1: Activin receptor-like Kinase 1 gene, THH: telangiectasia hemorrágica hereditária

QUADRO III

Classificação clínica da HP associada a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos**Síndrome de Eisenmenger**

Doentes com *shunts* sistémico-pulmonares associados a grandes defeitos, a nível auricular, ventricular ou aorto-pulmonar, condicionando comunicação ampla entre a circulação sistémica e a circulação pulmonar e levando a um aumento marcado da RVP com a consequente inversão ou bi-direcionalidade do shunt. Apresentam cianose, eritrocitose secundária e envolvimento multiorgânico.

HAP associada a *shunts* sistémico-pulmonares

Doentes com defeitos grandes a moderados em que o aumento da RVP é ligeiro a moderado, mantendo-se o shunt predominantemente sistémico-pulmonar e não apresentando cianose em repouso.

HAP com pequenos defeitos septais

Doentes com pequenos defeitos septais (auriculares < 2cm e ventriculares < 1cm de maior diâmetro) em que o quadro clínico é muito semelhante ao da HAPI.

HAP persistindo após correcção de defeito septal

Doentes em que a HAP persiste apesar da correcção do defeito septal.

de HP (Evian-França), foi proposta uma classificação clínico-diagnóstica, identificando 5 grupos que partilhavam semelhanças em termos patológicos, fisiopatológicos, expressão clínica e abordagem terapêutica.⁷ Em 2003, no 3º Symposium Mundial de HP (Veneza-Itália) foram feitos novos ajustamentos, nomeadamente o abandono da designação HPP que foi substituída por Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI) e proposta uma classificação patológica-fisiopatológica para os *shunts* sistémico-pulmonares congénitos.⁸ No 4º Symposium Mundial de HP, ocorrido em Fevereiro de 2008, em Danna Point-Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Evian-Veneza e corrigir alguns tópicos específicos considerados imperfeitos e menos claros.⁹

Na nova classificação (*Quadro II*), a alteração mais importante aconteceu no Grupo 1, onde se abandonou o termo HAP familiar substituindo-o por HAP hereditária (HAPH). Esta designação inclui os doentes com mutações genéticas identificadas, sendo a mais conhecida a do BMPR2, e seus familiares com ou sem mutação identificada. Esta proposta não visa

recomendar a realização de estudo genético a todos os doentes com HAPI ou HAPH, mas sim identificar um factor de risco específico para os membros da família. Tem-se observado que estas formas hereditárias de HAP incluem um subgrupo de doentes com formas mais graves da doença. Ainda no Grupo 1, foi proposta uma nova classificação clínica para as Doenças Cardíacas Congénitas (*Quadro III*). A Shistosomiase pulmonar foi introduzida neste grupo e foram retiradas, para um subgrupo específico designado 1', a Doença Veneno-oclusiva e a Hemangiomasose Capilar Pulmonar.

Os grupos 2 e 3 não sofreram alterações substanciais. Pelo contrário, o grupo 4 foi substancialmente alterado tendo sido abandonada a distinção entre tromboembolismo (TE) distal e proximal, adoptando-se a designação única de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC). De facto, a distinção entre TE proximal e distal é arbitrária e subjectiva, e de escassa utilidade para a prática clínica. Os doentes com HPTEC suspeitada ou confirmada devem ser avaliados quanto à exequibilidade de endarterectomia em centros médico-cirúrgicos especializados, já que este procedimento pode significar a cura da doença.

O último grupo da classificação de Danna Point é constituído por um conjunto heterogéneo de doenças que cursam com HP, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifactorial.

A classificação actual, tal como as anteriores, agrupa as doenças por mecanismo fisiopatológico, funcionando assim como guia orientador para o tratamento (*Quadro IV*).

Classificação funcional modificada da HP (OMS)

A HP deve ser caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional. A OMS propôs, em 1998, uma classificação em 4 classes funcionais, baseada na classificação da New York Heart Association para a insuficiência cardíaca (*Quadro V*). A avaliação funcional, por estar directamente relacionada com o

- A HP deve ser caracterizada quanto à etiologia ou doença associada, segundo a classificação de Evian-Veneza, revista em Danna Point em 2008.
- Todos os doentes devem ser classificados funcionalmente segundo a classificação da NYHA/WHO.

QUADRO IV

Classificação clínica da HP e relação com estratégia terapêutica

Classificação	Tratamento
Hipertensão Arterial Pulmonar	Terapêutica farmacológica específica
HP devida a doença cardíaca esquerda	Terapêutica médica da insuficiência cardíaca; Correção cirúrgica de doença valvular, coronária ou pericárdica.
HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia	Oxigénio; VNI; Terapêutica dirigida à doença pulmonar (ex. broncodilatadores); Terapêutica específica a ponderar quando a HP é desproporcional à esperada para a doença pulmonar*.
HP tromboembólica crónica	Endarterectomia pulmonar (EAP) se exequível; Terapêutica farmacológica específica na doença não operável ou persistência de HP pós EP*.
HP por mecanismo multifactorial ou desconhecido	Terapêutica dirigida à doença de base

*Definida e discutida em situações especiais

prognóstico, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Suspeita clínica – Identificação

Os sinais e sintomas da HP são inespecíficos, estão muitas vezes mascarados, sendo frequentemente interpretados como pertencendo ao quadro clínico da doença de base associada.¹⁰ O diagnóstico exige, por isso, um baixo limiar de suspeita e uma abordagem sistematizada das manifestações clínicas.

Na HP devida a doença cardíaca ou pulmonar (grupos 2 e 3), a clínica é dominada pela patologia de base. Na HAP (grupo 1) a suspeita é eminentemente clínica e baseia-se na conjugação de sinais e sintomas (fadiga, dispneia, aperto torácico, síncope ou pré-síncope com o esforço), sobretudo quando em contexto de doença potencialmente associada a HAP e na ausência de patologia cardíaca esquerda ou pulmonar que, por si mesmas, justifiquem a clínica. Na HPTEC (grupo 4), a história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso ou de factores de risco para o mesmo, é fundamental para a suspeita clínica.

Dispneia de esforço e fadiga estão presentes na maioria dos doentes, decorrendo da incapacidade para responder ao esforço com aumento do débito cardíaco.¹¹ Dor torácica relacionada com o esforço (angina) e síncope aparecem com o desenvolvimento de falência ventricular direita. A angina reflecte hipoperfusão miocárdica causada por sobrecarga

do ventrículo direito e aumento das necessidades de oxigénio. Em alguns casos, pode ser secundária a compressão dinâmica do tronco da coronária esquerda por uma artéria pulmonar dilatada, sobretudo quando o diâmetro da artéria pulmonar é superior a 40mm. A congestão hepática passiva, por insuficiência ventricular direita, pode causar anorexia e dor no hipocôndrio direito.

O sinal mais precoce de HP é o aumento da in-

QUADRO V

Classificação Funcional da Hipertensão Pulmonar modificada (OMS 1998)

Classe I: Doentes com HP, mas sem limitação da actividade física. A actividade física habitual não provoca dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope

Classe II: Doentes com HP e limitação ligeira da actividade física. Confortáveis em repouso. A actividade física habitual causa dispneia, fadiga dor torácica ou pré-síncope.

Classe III: Doentes com HP e limitação marcada da actividade física. Confortáveis em repouso. A mínima actividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

Classe IV: Doentes com HP e incapazes de executar qualquer actividade física sem sintomas. Podem apresentar dispneia e/ou fadiga mesmo em repouso. O desconforto aumenta com a mínima actividade física. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita.

tensidade do componente pulmonar do segundo som (S2p).¹³ Com o desenvolvimento de falência ventricular direita ou bloqueio de ramo direito, o desdobramento de S2 torna-se progressivamente mais amplo. Pode aparecer um sopro de ejeção sistólico ou, na doença avançada, um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. O aparecimento de um S4 ventricular direito e de lift para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu, traduz o desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita. A falência ventricular direita leva a hipertensão venosa sistémica que se manifesta por distensão venosa jugular patológica, hepatomegalia, pulsatilidade hepática, edemas periféricos e ascite. Podem ainda estar presentes um sopro de regurgitação tricúspide e um S3 ventricular direito. A cianose central só surge nas fases avançadas da doença, excepto na HP associada a *shunts* sistémico-pulmonares, onde pode aparecer precocemente.

A telerradiografia (Rx) do tórax e o electrocardiograma (ECG) são anormais em 80-90% dos casos e podem reforçar a suspeita clínica.^{11,12}

Os sinais radiológicos mais comuns de HP são o alargamento das áreas correspondentes às artérias pulmonares centrais e a atenuação da rede vascular periférica, resultando em campos pulmonares oligo-émicos. O alargamento do bordo direito da silhueta cardíaca traduz dilatação da aurícula direita. Nas incidências de perfil, pode observar-se diminuição do espaço retrosternal por dilatação do ventrículo direito. As alterações radiológicas descritas, embora específicas, são pouco sensíveis. A sua ausência não exclui a presença de HP e a sua presença não se correlaciona com gravidade ou prognóstico.¹⁴ O Rx de tórax pode, no entanto, ajudar a determinar a etiologia, quando mostra alterações sugestivas de doença pulmonar crónica (enfisema ou fibrose pulmonar).

A sensibilidade (55%) e especificidade (70%) do ECG são insuficientes para o recomendar como método de rastreio¹¹. As alterações mais frequentemente

- O diagnóstico de HP deve ser considerado em todos os doentes com sintomas sugestivos (dispneia, fadiga, dor torácica e síncope ou pré-síncope) sem doença cárdio-respiratória que os justifique.
- O ECG e o Rx do tórax são habitualmente anormais e podem reforçar a suspeita clínica; a sua normalidade não exclui, no entanto, a presença de HP.

encontradas são sinais de sobrecarga e/ou hipertrofia ventricular direita e dilatação auricular direita (desvio direito do eixo, R>S em V1, bloqueio completo ou incompleto de ramo direito e aumento da amplitude da onda P em DII). A presença destas alterações obriga a despistar HP. Independentemente do seu baixo valor diagnóstico, o ECG pode ter valor prognóstico, a presença de sinais de dilatação auricular direita ($P \geq 0.25\text{mV}$) faz aumentar em 2.8 vezes o risco de morte aos 6 anos.¹²

Detecção

O ecocardiograma é o exame complementar de diagnóstico de eleição para a detecção de HP. É um exame não invasivo, de fácil realização, reproduzível e pouco incómodo para o doente. Permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar, avaliar o tamanho das cavidades cardíacas, estudar a função ventricular e caracterizar situações que cursam com elevação das pressões nas cavidades direitas (patologia valvular, doença miocárdica e pericárdica primárias, e cardiopatias congénitas). Apesar de dependente de limitações técnicas e da população estudada, é considerado um exame sensível e específico para o diagnóstico, avaliação da gravidade e prognóstico da HAP.¹⁵

Achados ecocardiográficos

Pressões cronicamente elevadas na circulação pulmonar condicionam dilatação das cavidades direitas, hipertrofia ventricular direita e, posteriormente, disfunção ventricular direita. O septo interventricular (SIV) pode apresentar-se aplanado, com movimento anormal ou hipertrofiado, com uma relação SIV/parede posterior > 1. O ventrículo esquerdo (VE) adquire uma forma em D, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos, mas com função sistólica global preservada. A presença de derrame pericárdico é consequência da deficiente drenagem linfática causada pelo aumento das pressões nas cavidades direitas. O prolapso da válvula mitral está relacionado com a redução do tamanho do VE. Os folhetos da válvula mitral podem apresentar alterações morfológicas (espessamento ou calcificação), na HP associada a doença do tecido conectivo.

Metodologia do estudo ecocardiográfico

Pode ser sistematizada em três etapas sequenciais: estudo do coração direito, que consiste essencialmente na avaliação das dimensões das cavidades

direitas, função ventricular direita e cálculo da PSAP e PAPm; estudo do coração esquerdo que deve incluir caracterização das estruturas valvulares, avaliação da espessura das paredes ventriculares, dimensões e morfologia das cavidades e avaliação da função ventricular (sistólica e diastólica se possível); despiste de defeitos congénitos e doenças do pericárdio.

Os *shunts* sistémico-pulmonares devem ser sistematicamente despistados, podendo ser útil complementar o exame com a administração de contraste endovenoso (soro fisiológico ou gelofusine agitados)¹⁶ e efectuar ecocardiograma transesofágico .

Dimensões das cavidades direitas e artéria pulmonar

Para uma visualização completa do VD é necessário realizar múltiplas incidências, nomeadamente para-esternal (eixo longo, curto, cavidades direitas), apical de quatro cavidades e subcostal.

As dimensões das cavidades direitas podem ser estimadas de forma qualitativa. Considera-se que há dilatação do VD quando, em para-esternal eixo longo, o seu diâmetro é $> 2/3$ do VE e em apical de quatro cavidades quando as cavidades direitas são iguais ou superiores às esquerdas (este principio é válido apenas quando as cavidades esquerdas são de dimensões normais; quando estão dilatadas, a relação pode estar conservada e as cavidades direitas estarem dilatadas).

A câmara de saída do VD, o tronco e ramos principais da artéria pulmonar (AP) são avaliados na janela para-esternal (eixo curto). Na presença de HP grave, o tronco da AP e seus ramos estão dilatados (diâmetro superior a 2.8 cm).

Função ventricular direita

Pelas características complexas da geometria do ventrículo direito (VD), e ao contrário do que acontece na avaliação da função ventricular esquerda (FVE), os métodos padronizados internacionais para a quantificação da função ventricular direita (FVD) estão menos estabelecidos.

A determinação da fracção de ejeção (FE) pela regra de Simpson modificada não é adequada para a avaliação da FVD. O primeiro passo na avaliação da FVD é a sua análise qualitativa em normal ou ligeira, moderada ou gravemente comprometida.

O grau de Excursão Sistólica do Anel Tricúspide (ESAT) em direcção ao apex, permite estimar a FVD,

uma excursão inferior a 1.5 cm traduz compromisso da FVD.

A avaliação por eco-Doppler tecidual (TDI) permite calcular a Velocidade Lateral do Anel Tricúspide (VLAT), uma velocidade inferior a 10cm/s indica FVD comprometida.

O Índice de Tei Ventricular Direito é outro parâmetro útil na avaliação da FVD e calcula-se através da seguinte fórmula: Tempo de contracção isovolumétrica + Tempo de relaxamento isovolumétrico/Tempo de ejeção. Quando há compromisso da FVD o tempo de ejeção está encurtado e o tempo de relaxamento isovolumétrico aumenta. Um índice de TEI superior a 0.40 indica FVD anormal.

Pressão sistólica da artéria pulmonar

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é estimada através do jacto de insuficiência tricúspide (IT), presente em cerca de 75% dos doentes com HP. Na ausência de estenose pulmonar ou obstrução na câmara de saída do VD, a PSAP pode ser calculada pela equação de Bernoulli: $PSAP = V_{max}^2 \times 4 +$ Pressão média na Aurícula Direita (PADm).¹⁷ A V_{max} é a velocidade máxima do jacto de IT obtida por CW-Doppler e a P_{mAD} é determinada indirectamente tendo em conta o diâmetro e variabilidade respiratória da veia cava inferior (VCI) (*Quadro VI*).

O limite superior normal da PSAP é de 37.2 mmHg. PSAP superior a 40 mmHg ocorre em 6% da população com mais de 50 anos e 5% dos doentes com IMC superior a 30 kg/m². Há uma forte correlação entre a PSAP estimada por ecocardiografia e por cateterismo direito. No entanto, o número significativo de falsos positivos obriga a confirmação do diagnóstico por cateterismo direito.

Avaliação do coração esquerdo

O grau de distorção do VE provocado pela dilatação do VD pode ser quantificado através do Índice de Excentricidade do VE (IEVE). No eixo curto, o VE normal é redondo com diâmetros transversais e longitudinais iguais. Na presença de dilatação do VD, o diâmetro do VE perpendicular (D_1) ao septo interventricular (SIV) é menor que o diâmetro paralelo (D_2). O IEVE representa a razão D_2/D_1 , sendo considerado anormal quando > 1.2 .

Confirmação

O cateterismo cardíaco direito é obrigatório para a

QUADRO VI

Estimativa da PADm

Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução >50% e cavidades direitas de dimensões normais	5 mmHg
Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução >50% e cavidades direitas dilatadas	10 mmHg – 15 mmHg
Diâmetro da VCI > 20 ou <25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro	15 mmHg
Diâmetro da VCI ≥ 25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro.	20 mmHg

confirmação de HP. Faculta, além disso, um conjunto de parâmetros hemodinâmicos indispensáveis para o diagnóstico etiológico, estratificação da gravidade, definição do prognóstico e decisão terapêutica (*Quadro VIII*)¹⁸. É ainda útil na identificação, caracterização e decisão terapêutica dos *shunts* sistémico-pulmonares. Em doentes com PSAP ≤50 mmHg, estimada por ecocardiografia, a realização de cateterismo direito deverá ser ponderada consoante a idade, suspeita clínica e comorbilidades. Em nenhuma circunstância deve ser introduzido tratamento farmacológico específico para a HAP sem realização de cateterismo direito e teste de reactividade vascular aguda.

O cateterismo direito deve ser complementado com um teste de vasoreactividade aguda (TVRA) em todos os doentes com HP e com PECP normal. Quando esta está aumentada ou há suspeita clínica de

- O ecocardiograma é o meio auxiliar de diagnóstico de eleição para detecção de HP
- Ajuda mas não assegura o diagnóstico diferencial entre HP e HAP
- Deve ser complementado com injeção de contraste e com abordagem transesofágica para despiste de shunt sistémico-pulmonar
- Permite avaliar função VD e obter parâmetros de gravidade e prognóstico
- Deve integrar os exames de seguimento do doente com HAP

QUADRO VII

Parâmetros recomendados na avaliação ecocardiográfica

Avaliação global

Dimensões do VE
Função sistólica e diastólica do VE
Estruturas valvulares
Presença de cardiopatia congénita (shunt sistémico-pulmonar)
Presença e volume de derrame pericárdico

Avaliação estrutural do ventrículo direito e artéria pulmonar

Dimensões da aurícula e ventrículo direitos
Dimensões da artéria pulmonar e seus ramos principais
Função ventricular direita

Avaliação qualitativa da função ventricular direita

Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo (IEVE)
Índice de Tei do ventrículo direito
Excursão sistólica do anel tricúspide (ESAT)

Determinação da PSAP

Velocidade do jacto de insuficiência tricúspide
Exclusão de obstáculo entre o VD e a AP
Diâmetro da veia cava inferior e presença de colapso inspiratório
Estimativa da PSAP

doença veno-oclusiva ou de hemangiomatose capilar pulmonar, deve ser bem ponderada a sua realização, pelo risco de desencadear um edema agudo do pulmão. Os fármacos mais utilizados no TVRA são o óxido nítrico inalado e o epoprostenol e a adenosina intravenosa (*Quadro IX*). O iloprost inalado, embora menos referido na literatura, vem sendo cada vez mais utilizado, nomeadamente nos países germanófilos¹⁹ e será incluído na lista de fármacos recomendados para o TVRA nas orientações saídas do *4th World Symposium on Pulmonary Hypertension*.⁹ O TVRA é considerado positivo quando há uma queda da PAPm superior a 10 mmHg e para valores absolutos inferiores a 40 mmHg, desde que não haja diminuição do débito cardíaco.

Considerações especiais

Estudo hemodinâmico com o exercício – é controversa a sua realização e interpretação, pela ausência de consenso quanto às modalidades e protocolos de exercício. Pode ser útil no estudo de doentes com HP *borderline* e em populações em risco.¹⁸

QUADRO VIII**Parâmetros necessários no Cateterismo Cardíaco Direito****Medidas de pressão**

Pressão Arterial Sistémica (PAS)
 Pressão média Aurícula Direita (PADm)
 Pressão Ventrículo Direito (PVD)
 Pressão Arterial Pulmonar
 Sistólica (PSAP)
 Média (PAPm)
 Diastólica (PAPd)
 Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP)*
 Pressão Auricular Esquerda (se detectado foramen oval patente ou defeito do septo auricular)

Amostras de sangue para oximetria

Arterial Sistémica
 Aurícula esquerda se abordada
 Arterial Pulmonar (mistura venosa)
 Veia cava superior e inferior**
 Aurícula e ventrículo direitos**

Variáveis calculadas

Débito e Índice Cardíaco
 Resistências Vasculares Sistémicas e Pulmonares
 Gradiente transpulmonar (diferença entre PAPm e PECP)

Outros

Teste de vasoreactividade aguda com reavaliação das variáveis referidas anteriormente (excepto situações referidas no texto)

*ou pressão telediastólica do VE se encravamento não conseguido ou duvidoso.
 **quando indicadas (suspeita de *shunt* sistémico-pulmonar).

Avaliação da PECP – o valor da PECP é um dos parâmetros mais importantes a obter no cateterismo direito, porque permite distinguir entre hipertensão arterial e venosa pulmonar. Razões várias, de ordem técnica ou clínica, podem levar a resultados incorrectos. As razões de natureza técnica mais frequentes são a insuficiente ou excessiva progressão do cateter, com obtenção de PECP falsamente elevada. Deve ser prestada especial atenção à configuração da curva de pressão durante o encravamento; no caso

- A confirmação de HP exige a realização de cateterismo direito.
- A afirmação de HAP obriga à exclusão de PECP elevada.
- O TVRA é indispensável para a decisão terapêutica.

de dúvida deve ser retirada amostra de sangue para comparação com os valores do sangue arterial. Na impossibilidade de obter uma PECP fiável deve ser avaliada a pressão telediastólica do VE por cateterismo esquerdo.¹⁸

Nos doentes com disfunção VE e suspeita de HP venosa por patologia do coração esquerdo, nomeadamente nos já medicados e controlados, com PECP no limite do normal, deve ser feito teste de sobrecarga hídrica com soro salino (500cc) e reavaliação da PECP.

Shunts sistémico-pulmonares – devem ser sempre considerados na programação do estudo hemodinâmico, especialmente se não foi realizado ecocardiograma transtorácico com contraste ou transesofágico. A avaliação hemodinâmica deve incluir colheitas de sangue para estudo da SatO₂ nos vários locais referidos no *Quadro VII*.

O cateterismo direito, quando realizado em centros experientes, tem morbidade e mortalidade muito baixas, 0.3% e 0.05% respectivamente.¹⁹

Investigação etiológica

Detectada e confirmada a HP, a avaliação subsequente tem por objectivos definir a classe clínica e a etiologia. A caracterização etiológica irá determinar o tratamento apropriado.

O ecocardiograma, decisivo na detecção da HP, permite documentar a presença de doença cardíaca esquerda, patologia valvular ou pericárdica. A HP, neste contexto, deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas com subsequente aumento da pressão venosa e arterial pulmonares. O estudo da circulação pulmonar por cateterismo direito permite determinar o gradiente transpulmonar, pressões de encravamento capilar pulmonar e da aurícula direita, ajudando assim a excluir HP secundária a doença cardíaca esquerda. A disfunção diastólica do VE é frequentemente sub-avaliada no ecocardiograma e muitas vezes só é documentada com a avaliação da PECP, durante o cateterismo direito, e por vezes, nos doentes compensados, só com recurso a teste de

- Nos doentes com HP o ecocardiograma deve avaliar sinais de doença cardíaca esquerda (incluindo função sistólica e diastólica), doença valvular e pericárdica.
- O ecocardiograma com contraste (transtorácico e/ou transesofágico) deve ser realizado a todos os doentes com HP.

QUADRO IX

Fármacos utilizados no teste de vasoreactividade aguda

Fármaco	Via	Semi-vida	Dose ^a	Aumento ^b	Duração ^c
Epoprostenol	Intravenosa	3 min	2-12 ng/Kg/min	2 ng/Kg/min	10 min
Adenosina	Intravenosa	5-10 seg	50-350 ug/Kg/min	50 ug/Kg/min	2 min
Oxido Nítrico	Inalatória	15-30 seg	10-20 ppm	-	5 min
Iloprost	Inalatória	20 – 30 min	20 ug	Dose única	10 min

^aDose inicial e máxima sugerida; ^bAumento sequencial da dose; ^cDuração da administração em cada passo

sobrecarga hídrica ou de esforço. O tratamento nestas situações é dirigido à doença subjacente.

O ecocardiograma deve ser complementado com injeção de contraste para despiste de *shunts* sistémico-pulmonares. Na maioria das situações, é necessário realizar o eco transesofágico para melhor caracterização do defeito intracardiaco. Na presença de *shunt*, a caracterização hemodinâmica é também fundamental para melhor definição do shunt e avaliação das pressões e resistências, dados necessários para definir a atitude terapêutica, nomeadamente a oportunidade para cirurgia de correcção.

A exclusão de HP associada a doença pulmonar e/ou hipoxemia implica estudo por imagem (Rx de tórax, complementado se necessário por TC) e estudo funcional respiratório (PFR) com gasometria do sangue arterial e capacidade de difusão do CO (DL_{co}). Na HP sem doença pulmonar subjacente, as PFRs revelam

- Todos os doentes com HP devem efectuar PFR com espirometria, volumes estáticos e dinâmicos, difusão de CO e gasometria arterial.
- A todos os doentes com HP deve ser realizado estudo de imagem pulmonar (Rx de tórax, complementado por TC se necessário) na avaliação inicial para exclusão de doença pulmonar associada.
- A TC torácica permite caracterizar melhor o parênquima pulmonar, as dimensões das artérias pulmonares e ventrículo direito e deve incluir técnica de alta resolução na suspeita de doença do interstício pulmonar.
- O estudo do sono não está recomendado em todos os doentes com HP. Deve ser realizado somente quando há suspeita clínica de HP associada a síndromes de hipoventilação alveolar (apneia do sono / obesidade com hipoventilação).
- A todos os doentes com HP deve ser avaliada a saturação de O₂ durante o sono.

volumes estáticos e dinâmicos normais e caracteristicamente diminuição da DL_{co}. Em 20% dos casos pode haver um síndrome restritivo ligeiro. A TC torácica permite caracterizar não só o parênquima pulmonar mas também as dimensões das artérias pulmonares e das câmaras cardíacas, nomeadamente do ventrículo direito. Na suspeita de doença do interstício pulmonar a TC deve ser realizada com técnica de alta resolução (TCAR).

Os doentes com suspeita de síndromes de hipoventilação alveolar devem ser submetidos a estudo polissonográfico. A HP associada a estes síndromes é habitualmente ligeira, não ultrapassando os 50 mmHg de PSAP e melhora com a correcção/tratamento do distúrbio do sono.

A hipoxemia durante o sono é frequente nos doentes com HP pelo que todos os doentes devem fazer estudo da saturação de O₂ durante o sono.¹¹

Nos doentes com doença respiratória crónica que apresentem HP desproporcionada à doença subjacente

- A todos os doentes com HAP, deve ser efectuada cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão para exclusão de HPTEC. Um exame normal exclui o diagnóstico.
- Todos os doentes com HAP e cintigrafia pulmonar anormal devem efectuar Angio-TC para melhor caracterização anatómica.
- A angiografia pulmonar está indicada nos doentes com HPTEC se candidatos a terapêutica cirúrgica;
- A Angio-TC e a angiografia pulmonar devem ser realizadas em centros com equipamentos adequados e com experiência na execução e interpretação destes exames.
- A angiografia pulmonar para decisão de operabilidade deve ser executada no centro cirúrgico que a vai efectuar.

- A avaliação analítica inicial do doente com HAP deve incluir: hemograma, bioquímica, função tiroideia, estudo imunológico (complemento, auto-anticorpos - ANA's, anti-Sci70, anti-centrómero, U1-RNP e U3-RNP) e serologias para o VIH.

(PSAP superior a 55 mmHg), deve ser equacionada outra causa adicional para a HP. Não há evidência de qualquer benefício em tratar a HP devida a doença respiratória crónica com fármacos específicos. Um trabalho recentemente publicado mostrou que a terapêutica específica pode ser prejudicial neste grupo de doentes.²⁰

A HP devida a tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC) é uma situação frequente e potencialmente curável pelo que deve ser considerada em todos os doentes com HP. O risco de HPTEC após embolia pulmonar documentada é de cerca de 3.8% aos 2 anos.^{21,22} Por este motivo está recomendada reavaliação ecocardiográfica 6 a 12 semanas após o evento inicial, nos casos de embolia pulmonar com HP na apresentação.

A cintigrafia pulmonar (CP) de ventilação/perfusão tem sensibilidade e especificidade elevadas (> 90%) para o diagnóstico de HPTEC e um exame normal exclui o diagnóstico. Com CP sugestiva ou quando subsiste alta suspeita clínica de TEP crónico, deve ser realizada Angio-TC para melhor definição anatômica e avaliação da extensão da doença. Apesar dos avanços técnicos conseguidos com a tomografia axial computadorizada, continua a ser recomendado estudo com angiografia pulmonar clássica nos doentes com HPTEC, para uma boa caracterização anatômica, decisão de operabilidade e estratégia cirúrgica.

Na HPTEC por TEV idiopático deve ser feito despiste de trombofilia que deve incluir anticorpos anti-cardiolipina, anti-fosfolípidos e anticoagulante lúpico.

A HAP é frequente na Esclerodermia, com uma

- Todos os doentes com hipertensão portal e cirrose hepática, candidatos a transplante hepático, devem ser avaliados para despiste de HP.
- Nos doentes com HP de causa não esclarecida e suspeita de doença hepática crónica, a ecografia abdominal e/ou documentação de hipertensão portal deve levantar a suspeita de hipertensão portopulmonar.

incidência de 0.61/100 doentes/ano,²³ sobretudo na forma cutânea limitada com anticorpos anti-centrómero, na forma difusa com U3-RNP e na doença mista do tecido conjuntivo com anticorpos U1-RNP.²⁴ Na Esclerodermia a HP pode resultar de várias causas, nomeadamente de doença cardíaca esquerda e doença intersticial pulmonar, pelo que devem ser seleccionados os exames adequados para a sua caracterização (cateterismo direito, estudo de imagem e função respiratória). A associação de HP com outras doenças do tecido conjuntivo é possível, mas menos frequente.

Cerca de 0.5% dos doentes com infecção pelo VIH desenvolvem HAP.²⁵ Devem ser consideradas, no entanto, outras causas de HP frequentemente presentes neste grupo de doentes (doença respiratória crónica e tromboembolismo pulmonar).

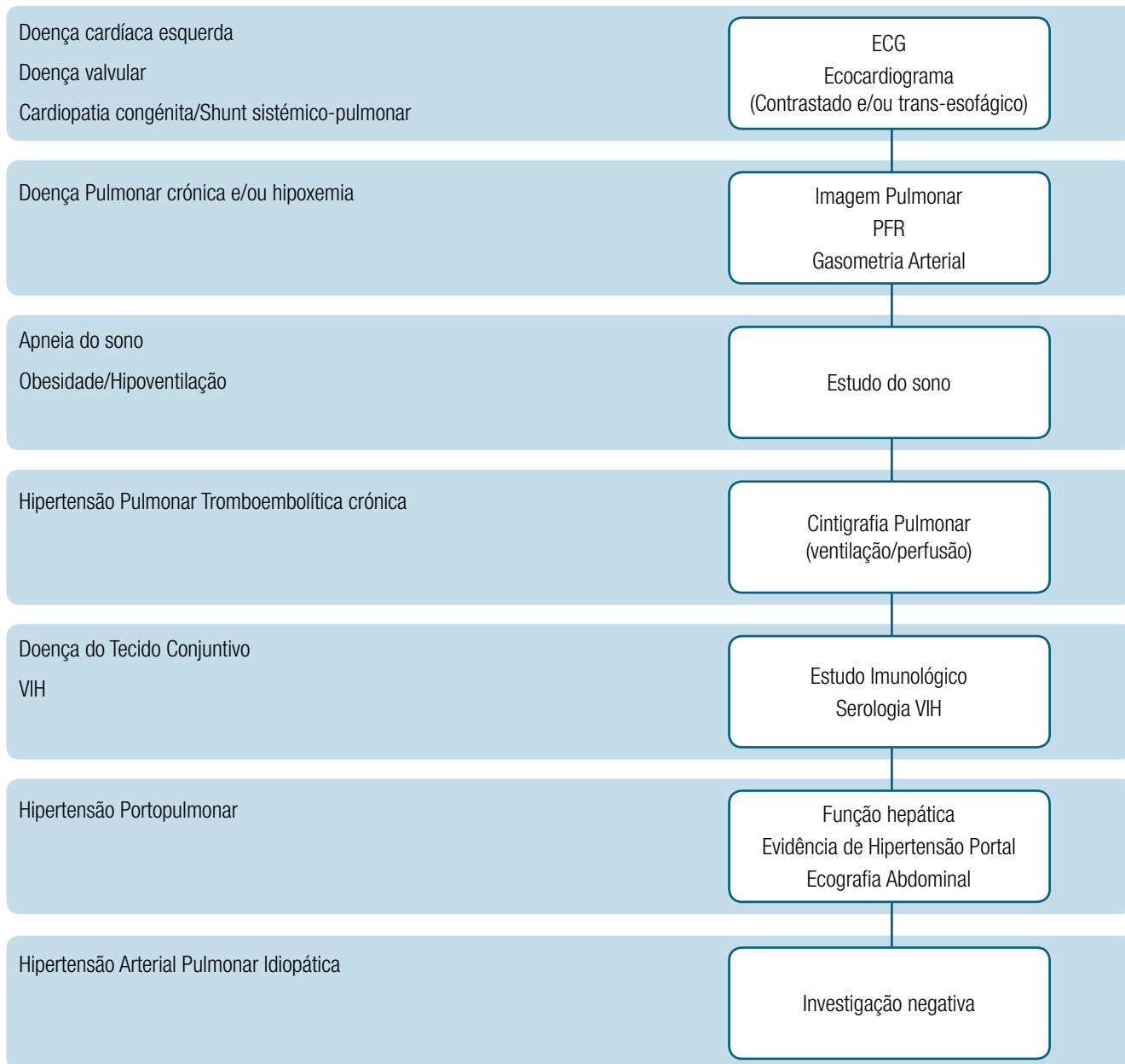
Outras causas raras de HP (doença tiroideia, hepática, sarcoidose) devem ser equacionadas na avaliação clínica e complementar inicial do doente, sempre perante um contexto clínico apropriado.

A prevalência da HP nos doentes com doença hepática crónica submetidos a transplante hepático ronda os 4%.²⁶ A história clínica e a ecografia abdominal são importantes para a confirmação da doença hepática e da hipertensão portal. O eco-doppler abdominal pode ajudar na diferenciação entre hipertensão portal passiva, secundária a falência cardíaca direita, e hipertensão portal associada a cirrose hepática ou trombose portal.

A investigação etiológica da HP deve ter sempre em consideração o quadro clínico do doente, a frequência das patologias associadas, a disponibilidade dos exames recomendados e a experiência na sua execução e interpretação. Devem ser sempre pesquisados e valorizados os sinais e sintomas de doenças potencialmente associadas a HP, que devem servir de guia para a investigação. A causa mais frequente de HP é a doença do coração esquerdo, particularmente no idoso e no doente com factores de risco vascular, seguida da doença respiratória e tromboembólica crónicas. Quanto aos meios auxiliares para o diagnóstico, nomeadamente quanto aos métodos invasivos e técnicas que exigem equipamentos adequados e experiência de execução e interpretação, deve sempre ser ponderada a sua realização em centros adequadamente equipados e com experiência comprovada. O algoritmo de investigação recomendado no *Quadro X* tem em conta estes pressupostos.

QUADRO X

Algoritmo de investigação etiológica



Estratificação da gravidade

O prognóstico da HP difere conforme a classe clínica, sendo pior na HAPI e na HAP associada a DTC, nomeadamente Esclerodermia, e melhor na HAP devida a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos. Além da classe, há um conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais (*Quadro XI*) que se correlacionam com a gravidade e o prognóstico da HP. A avaliação conjunta da classe clínica e dessas múltiplas variáveis

tem um valor preditivo maior que cada um dos parâmetros isoladamente²⁷ (*Quadro XI*).

Classificação funcional

A classe funcional basal da OMS (*Quadro V*) possui um valor prognóstico preditivo bem definido. A presença de falência ventricular direita, antes do início da terapêutica, tem valor prognóstico preditivo negativo.^{1,28}

QUADRO XI**Parâmetros de avaliação prognóstica****Parâmetros Clínicos**

Classe funcional basal

Capacidade para o esforço

TSMM basal

TSMM após tratamento

VO₂ máximo**Parâmetros ecocardiográficos**

Derrame pericárdico

Dimensão da Aurícula direita

Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo

Índice de Tei ventricular direita

Parâmetros hemodinâmicos

Pressão na aurícula direita (PAD)

Índice Cardíaco

Saturação de O₂ na artéria pulmonar (saturação venosa mista)

Teste de vasoreactividade aguda

Redução da RVP após 3 meses de tratamento

Biomarcadores

BNP / NT-proBNP

- O prognóstico da HP correlaciona-se com a etiologia e com múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais.
- A classe funcional, apesar da subjectividade, permanece ainda como um bom indicador de prognóstico
- A avaliação da capacidade de exercício pelo TSMM é um bom marcador nos doentes em CF III e IV; os doentes em CF I e II devem ser avaliados com prova de esforço cardio-pulmonar.
- A PSAP não se correlaciona com o prognóstico
- A dilatação da AD, a disfunção ventricular direita avaliada pelo índice de Tei, um aumento do índice de excentricidade do VE e a presença de derrame pericárdico são indicadores de mau prognóstico.
- A PAD e o índice cardíaco têm valor prognóstico.
- Um TVRA positivo é indicador de bom prognóstico
- O BNP / NT-proBNP correlaciona-se com o prognóstico e é um bom indicador da evolução da doença.

a 3 testes basais e seleccionado o melhor deles para comparação futura.

A Prova de Esforço Cardiopulmonar (PEC) é tecnicamente mais complexa. Pode ser útil em doentes em classe I ou II em que o TSMM não é tão informativo. Um VO₂ máximo <10.4ml/kg/min associa-se a pior prognóstico.⁵

Capacidade para o esforço

O Teste dos Seis Minutos de Marcha (TSMM) tem um valor bem estabelecido na avaliação dos doentes com HP. Os valores basais do teste correlacionam-se com a classe funcional, os parâmetros hemodinâmicos e a sobrevida.²⁹ A avaliação seriada é útil no seguimento e determinação da resposta ao tratamento.⁵ O valor prognóstico preditivo do teste baseia-se na distância absoluta alcançada e não do aumento da distância percorrida.²⁸ Nos doentes em classe funcional III e IV, um TSMM ≤250 mts pré tratamento ou <380 mts após 3 meses de tratamento é indicador de pior prognóstico. Para distâncias percorridas superiores a 450m o teste perde sensibilidade e é, por este motivo, de menor utilidade em doentes em classe funcional I ou II. O TSMM deve ser realizado segundo normas padronizadas³⁰ e incluindo avaliação e registo da frequência cardíaca e saturação de O₂ mínimas e máximas, bem como da fadiga e dispneia pré e pós teste, segundo as escalas aconselhadas (Borg). Os resultados devem ser interpretados em função dos valores teóricos para o doente, tendo em atenção a idade, o peso e a altura³¹. Para efeitos de monitorização da eficácia terapêutica, devem ser efectuados 2

Parâmetros ecocardiográficos

A função sistólica do ventrículo direito, dimensões da aurícula direita (área da AD > 27cm²), índice de excentricidade do ventrículo esquerdo (> 1.2), Índice Tei (> 0.83) e a presença de derrame pericárdico têm implicações prognósticas.²⁷ A PSAP não é considerada factor preditivo independente do prognóstico.

Parâmetros hemodinâmicos

Uma PAD > 12 mmHg e um índice cardíaco < 2 l/min/m² associam-se de forma consistente com pior prognóstico.^{1,11} Deve ser realizada reavaliação hemodinâmica após 3 a 6 meses de tratamento para avaliação da resposta, ajuste terapêutico e definição do prognóstico. Reduções da RVP inferiores a 30%, após 3 meses de tratamento, associam-se a pior prognóstico.²⁹ A heterogeneidade dos diferentes estudos não permite estabelecer limiares ou recomendações acerca do valor prognóstico destes parâmetros, de forma generalizada. Um teste de vasoreactividade positivo é um indicador de excelente prognóstico e identifica os candidatos a tratamento com altas doses de antagonistas do cálcio.³²

QUADRO XII

Estratificação da gravidade e prognóstico

Bom prognóstico	Determinantes do prognóstico	Mau prognóstico
Não	Evidência clínica de insuficiência cardíaca direita	Sim
Lenta	Deterioração clínica	Rápida
Não	Síncope	Sim
I ou II	CF WHO	III ou IV
> 400 mts	TSM (conforme o teórico)	< 250 mts
Normal ou quase normal	BNP/NT-proBNP	Elevado ou a subir
Sem derrame pericárdico Sem disfunção VD	Dados ecocardiográficos	Com derrame pericárdico Com disfunção VD
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2.5 L/min/m ²	Dados hemodinâmicos	PAD > 12 mmHg ou IC ≤ 2.0 L/min/m ²
Adaptado de McLaughlin & McGoon ³⁵		

Biomarcadores

Os biomarcadores humorais associados à HP, são um importante instrumento de avaliação e monitorização da disfunção ventricular direita e, quando conjugados com os dados clínicos, podem evitar o uso de testes mais complexos e dispendiosos.³³

O ácido úrico (AU) é um produto final da degradação das purinas e o seu nível traduz o grau de alteração do metabolismo oxidativo nos tecidos periféricos sujeitos a isquemia. Níveis elevados de AU no doente com HP correlacionam-se com sobrevidas curtas. Porém, a sua concentração reflecte, também, alterações na função renal e uso de diuréticos, situações que prejudicam a sua utilidade como marcador de gravidade da doença.

O *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) e a sua pró-hor-

mona NT-proBNP, são factores independentes de prognóstico de mortalidade e correlacionam-se com progressão da doença e resposta ao tratamento.³⁴ Valores de BNP < 180pg/ml associam-se a um claro aumento da sobrevida.⁶ Os níveis de ambos os biomarcadores são dependentes da idade, sexo, taxa de filtração glomerular e obesidade.

Outros marcadores de lesão miocárdica têm sido estuda-

dos na HP e TEP de alto risco (troponina, *heart-type fatty acids binding protein* e *growth-differentiation factor-15*) mas a sua indicação e importância ainda não estão estabelecidas.

Avaliação prognóstica e definição do estado do doente

No seguimento do doente com HP devem ser seleccionados e avaliados regularmente os parâmetros estratificadores de gravidade com valor prognóstico estabelecido (*Quadro XII*).

As variáveis assinaladas devem ser interpretadas em conjunto e sempre no contexto clínico. A sua avaliação não necessita de ser feita no mesmo momento mas deve ser realizada ao longo do seguimento para que a cada momento se possa fazer uma avaliação prognóstica do doente e os consequentes ajustes terapêuticos.

As decisões terapêuticas devem ter em conta o estado inicial do doente e a resposta ao tratamento sendo tomadas em função do estado/gravidade do doente (*Quadro XIII*).

Os doentes instáveis e em deterioração clínica exigem atitudes terapêuticas prontas

QUADRO XIII

Estado, gravidade e atitudes

Estado	Parâmetros	Atitudes
Estável e satisfatório	Sinais de bom prognóstico	Manter terapêutica
Estável e não satisfatório	Embora estável não atingiu os objectivos de bom prognóstico	Aumentar terapêutica
Instável e em deterioração	Sinais de mau prognóstico	Atenção imediata e aumento da terapêutica

e devem ser orientados de imediato para um centro de referência em HP, com experiência no uso de todos os fármacos para a HP, incluindo prostanóides endovenosos. Os sinais de deterioração clínica são: aparecimento ou agravamento de edemas dos membros inferiores, exigindo reforço dos diuréticos; aparecimento de novo ou aumento da frequência/gravidade de episódios de angina; ocorrência de novo ou aumento da frequência de episódios sincopais.

O doente estável mas em estado não satisfatório deve ser referenciado o mais rapidamente possível para uma consulta especializada de HP.

RASTREIO

Genético

A frequência mínima estimada da HAP Hereditária é de 5 a 10%. O risco de HAPH é determinado por mutações na superfamília dos receptores TGF β , principalmente no gene codificador do receptor tipo II, BMPRII. As mutações do receptor tipo I, ALK-1, são raras e encontram-se em doentes com manifestações clínicas do síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditária. Têm sido encontradas alterações genéticas em casos esporádicos de HAPI. Os testes genéticos podem estar indicados na HAPH, após aconselhamento genético, para determinação do risco individual e planeamento familiar. Está indicada monitorização clínica dos familiares em risco para detecção e tratamento precoces.²⁷

Aos familiares de primeiro grau de doentes com HAPI deve ser fornecida informação acerca da base genética da doença e do baixo risco (<5%) de a virem a desenvolver.²⁷

HAP associada

Nas doenças em que HAP é uma complicação conhecida (HAP associada), a avaliação clínica regular deve incluir pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de HP. Nalgumas, pelo alto risco, está indicado o rastreio com ETT e PFR com DL_{CO}. Deve ser realizado cateterismo direito, para confirmação, quando se detecta por ecocardiografia uma PSAP > 50 mmHg. Em doentes com PSAP > 35 mmHg e ≤50 mmHg a decisão de realizar cateterismo direito deverá ser individualizada e ter em conta outros factores (sintomas, idade, biótipo e comorbilidades).

Doença do tecido conjuntivo (DTC)

A HAP é uma complicação frequente da Esclerodermia

pelo que alguns autores recomendam o rastreio anual com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}). Nas outras doenças do tecido conjuntivo o rastreio só está recomendado na presença de sintomas.²⁷

Hipertensão portopulmonar (HTPP)

A prevalência de HTPP em doentes candidatos a transplante hepático é de cerca de 4%, pelo que deve ser feito rastreio com ecocardiograma a todos os doentes com cirrose hepática e hipertensão portal candidatos a transplante hepático.²⁶

Anemias hemolíticas

A HAP vem sendo referida cada vez mais frequentemente como doença associada a anemias hemolíticas congénitas, drepanocitose e talassémias. Não há ainda evidência que suporte o rastreio de HAP neste grupo de doentes. Deve ser ponderado o despiste com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}) nos doentes sintomáticos.

Infecção VIH

A HAP é uma complicação rara nos doentes infectados com o VIH (0.5%)³⁶ pelo que não está indicado o rastreio no doente assintomático. Na presença de sintomas sugestivos deve ser realizado ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}).

Tromboembolismo pulmonar crónico

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma complicação relativamente frequente do tromboembolismo venoso (3.8% aos 2 anos).²¹ O risco é maior na embolia pulmonar aguda com

- Não está indicado o rastreio genético aos familiares de doentes com HAPI ou HAPH.
- Nas doenças com risco para HAP devem ser pesquisados activamente sinais e sintomas sugestivos de HP e só nesse caso se deve prosseguir o despiste com ecocardiograma e PFR com DL_{CO}.
- Aos doentes com história de TEP agudo com HP deve ser efectuada reavaliação com ETT 6 a 12 semanas após o evento inicial.
- Deve ser feito rastreio de HP aos doentes com doença hepática crónica com indicação para transplante hepático.
- É controverso o rastreio de HP nos doentes com DTC assintomáticos.

hipertensão pulmonar. Estes doentes devem repetir ecocardiograma 6 a 12 semanas após o evento inicial, complementado com cintigrafia e angio-TC pulmonar quando há persistência de sintomas ou HP.²²

TRATAMENTO

Medidas gerais

Estão identificadas várias circunstâncias e agentes externos que podem influenciar negativamente o prognóstico dos doentes com HAP. As medidas gerais do tratamento da HAP contemplam estratégias que visam diminuir o impacto nocivo desses factores externos na evolução da doença.

Actividade física

A actividade física, necessária à promoção da saúde cardiovascular, pode agravar a HAP e provocar sintomas graves como dor torácica e síncope. Deve ser evitada toda a actividade física ou outras situações que agravem a sintomatologia (viagens para grandes altitudes, temperaturas muito elevadas). Está contraindicada a actividade física que possa aumentar de forma abrupta a pressão intra-torácica ou o trabalho cardíaco, como levantar pesos e arrastar objectos pesados.

Gravidez, contracepção e terapêutica hormonal de substituição

O risco de morte materna em grávidas com HAP é de 30 a 50% e alguns dos fármacos utilizados no tratamento da HAP podem ser teratogéneos.³⁸ Em caso de gravidez, a doente deve ser informada dos riscos e discutida a interrupção voluntária da gravidez. Se a decisão for de prosseguir, devem ser usadas as terapêuticas menos tóxicas para o feto, programada cesariana electiva e seguimento conjunto pela equipa obstétrica e de HP. Os contraceptivos que contêm estrogénios aumentam o risco de TEV. Os métodos de barreira não são completamente seguros, por isso não devem ser usados como único método anticoncepcional. A colocação de dispositivos intra-uterinos pode despertar crises vaso-vagais, geralmente mal toleradas pela doente com HP. As preparações contendo unicamente progesterona são seguras e não têm os inconvenientes dos estrogénios. Não há evidência para avaliar a segurança da terapêutica hormonal de substituição na mulher pós-menopausica. Nos casos de sintomas intoleráveis pode ponderar-se o seu tratamento, desde que em conjunto com a anticoagulação oral.

Viagens

Não há estudos que ajudem a determinar a necessidade de suplementos de O₂ durante as viagens longas de avião em doentes com HP. Os efeitos fisiológicos conhecidos da hipóxia aconselham a que se faça suplementação aos doentes em CF III e IV e naqueles com saturação basal < 92%. Um fluxo de 2 l/min será suficiente para colocar a FiO₂ nos valores observados ao nível do mar. Do mesmo modo estes doentes não devem viajar sem suplemento de O₂ para altitudes acima dos 1500 a 2000 metros. Os doentes devem viajar com informação escrita pormenorizada da sua doença, medicação, cuidados especiais e informação dos centros a contactar em caso de necessidade.

Suporte psicológico

A maioria dos doentes com HP desenvolve síndromes ansiosas e/ou depressivas agravando a sua qualidade de vida. Sempre que se justifique, devem ser orientados para apoio psicológico/psiquiátrico especializado. A informação a fornecer ao doente com HP envolve múltiplos aspectos, muitos deles não médicos, pelo que é de toda a utilidade orientar o doente para grupos/associações de doentes organizados.

Infecções

Não existe informação sobre o risco específico das infecções em doentes com HAP. Esta doença cursa com compromisso da função cardíaca e respiratória, sendo por isso de prever um risco semelhante ao dos doentes com insuficiência cardíaca esquerda ou doença pulmonar. Na prevenção das infecções, deve seguir-se o recomendado para estas situações, incluindo vacinação anti-gripal e anti-pneumocócica.

Cirurgia electiva

A cirurgia electiva tem um risco aumentado nos doentes com HP. A hipotensão e a hipovolémia são mal toleradas e a escolha da técnica anestésica deve ter em conta este facto. Os doentes controlados com terapêutica oral podem ter necessidade de passar à via intravenosa ou inalatória, enquanto não tiverem a via digestiva disponível. As intervenções devem ser efectuadas em centros e por equipas com experiência nesta área.

Medicações concomitantes

Há um risco potencial de interacções medicamentosas nos doentes com HP. Os inibidores do citocromo

CYP3A4, tais como o ketoconazol e a ciclosporina, aumentam os níveis plasmáticos dos antagonistas dos receptores da endotelina (ARE), bosentan e sitaxsentan, estando por isso contraindicada a administração conjunta destas drogas. A co-administração de bosentan e gliburide, um antidiabético oral, está também contraindicada. O sitaxsentan inibe o CYP2C9 pelo que a co-administração com varfarina obriga a uma redução na dose do anticoagulante. O sildenafil é um substrato para o CYP3A4 e os seus níveis estão aumentados quando co-administrado com inibidores daquele enzima (eritromicina, ketoconazol, cimetidina e os inibidores das proteases do VIH ritanovir e saquinovir). Os nitratos estão contraindicados nos doentes medicados com inibidores da 5-fosfodiaterase. A administração conjunta de fármacos específicos para a HAP e de drogas anti-hipertensoras, como os bloqueadores beta e IECAs, deve ser muito bem ponderada pelos riscos de hipotensão.

Terapêutica de suporte

Anticoagulação oral

Devido à baixa reserva cardíaca dos doentes com HP, um pequeno evento tromboembólico pode ter efeitos devastadores. Estes doentes apresentam um risco tromboembólico elevado devido à dilatação das câmaras cardíacas direitas, à eritrocitose secundária à hipoxemia, à diminuição da actividade física global e à implantação de cateteres vasculares. Está demonstrado o benefício da hipocoagulação crónica na sobrevida dos doentes com HAPI,^{40,41} sendo aconselhável a hipocoagulação crónica, na ausência de contra-indicação formal. O INR recomendado é de 1.5 a 2.5. A hipocoagulação deve ser suspensa cinco dias antes de qualquer procedimento invasivo, estando recomendado nos doentes com risco aumentado de trombose ou história de HPTEC, a hipocoagulação com heparinas de baixo peso molecular durante o período de suspensão dos ACO.

Diuréticos

Os sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita devem ser controlados com diuréticos, evitando reduções demasiado rápidas ou exageradas da volémia. Deve ser feito um controle regular do peso do doente, da função renal e do ionograma.

Oxigénio

A hipoxemia é um potente vasoconstritor pulmonar que pode agravar a HP. A saturação de oxigénio no sangue arterial deve ser mantida em valores iguais ou superiores a 90% em repouso e durante o esforço ou outras situações que possam determinar redução da SatO₂. A hipoxemia nocturna é frequente nos doentes com HAP, sobretudo nos que apresentam disfunção ventricular direita mais grave, e não tem necessariamente relação com a dessaturação de esforço. A suplementação com O₂ não deve interferir de forma negativa nas actividades do doente pelo que devem ser fornecidas fontes móveis de oxigénio (O₂ líquido) quando necessária suplementação durante o exercício.

Digoxina

Há evidência de melhoria do débito cardíaco com a administração aguda de digoxina no doente com HP e disfunção ventricular direita;⁴² a sua eficácia quando administrada a longo prazo não está estudada. Poderá estar indicada nos doentes com taquiarritmias supra-ventriculares, pelo seu efeito cronotrópico negativo.

Recomenda-se em todos os doentes com HAP:

- Evitar esforços e situações que provoquem sintomas;
- Quando controlado, fazer exercício físico aeróbico regular e progressivo, limitado pelos sintomas;
- Vacinação anti-pneumocócica e anti-influenza;
- Uso de diuréticos para controlo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita;
- Estudo de oximetria de esforço e nocturna;
- OLD quando saturação de oxigénio no sangue arterial inferior a 90%;
- Suplemento de O₂ durante as viagens de avião aos doentes com SatO₂ no limite do normal e aumento da FiO₂ nos em OLD;
- Hipocoagulação se não houver contra-indicações (INR recomendado: 1.5-2.5).

Na mulher com HAP em idade fértil e sexualmente activa recomenda-se:

- Frequência de consulta especializada de planeamento familiar;
- Contracepção eficaz sem estrogénios;
- Interrupção da gravidez durante o primeiro trimestre.

Reabilitação supervisionada

Um trabalho recentemente publicado demonstrou uma melhoria da capacidade para o exercício em doentes com HAP que frequentaram um programa de reabilitação muscular supervisionada.⁴³ São necessários mais estudos para que se possa fazer uma recomendação formal nesta área, mas há cada vez mais evidência de que estes doentes perdem a massa muscular com a progressão da doença o que pode ser evitado com programas de reabilitação muscular apropriados.

Tratamento específico

A HAP é uma doença crónica, progressiva e incurável. Nos últimos 10 anos verificou-se contudo uma grande evolução na compreensão dos mecanismos da lesão vascular pulmonar e descoberta de fármacos que vieram permitir melhorar significativamente o prognóstico da doença. Recomendações baseadas na evidência, elaboradas por várias sociedades científicas internacionais, definem hoje o tratamento padrão da HAP.^{9,27,44,45} Essas recomendações aconselham ainda ao investimento na detecção e início da terapêutica precoces, ao tratamento destes doentes em centros especializados e à definição de objectivos do tratamento, bem como monitorização apertada dos seus resultados. Os doentes com HAP que não recebem a terapêutica adequada têm uma má qualidade de vida e mortalidade elevada, comparáveis às provocadas pelas neoplasias malignas. Os doentes com HAP, tal como qualquer outro grupo de doentes, devem ter acesso em tempo útil a cuidados de saúde diferenciados e às terapêuticas recomendadas, desde que prescritas segundo as recomendações aprovadas.

O tratamento da HAP com fármacos vasoactivos tem como objectivos: 1. alívio dos sintomas, 2. melhoria da tolerância ao esforço físico, 3. aumento da sobrevida e 4. melhoria da qualidade de vida. A terapêutica disponível para o tratamento da HAP compreende dois grupos distintos de fármacos: 1. Inibidores dos canais de cálcio e 2. Fármacos vasoactivos específicos.

Inibidores dos canais de cálcio

O tratamento a longo prazo com altas doses de antagonistas dos canais de cálcio (ACC) parece ser eficaz num pequeno grupo de doentes com HAPI. Numa análise retrospectiva de 557 doentes, Sitbon e

colaboradores,^{46,47} encontraram 70 (12.6%) doentes que responderam positivamente ao TVRA; destes só 38 (6.8%) mantiveram resposta sustentada aos 12 meses de tratamento com ACC. Foi considerada resposta sustentada a melhoria clínica, passagem para CF I ou II, hemodinâmica e a manutenção dos valores conseguidos no TVRA, sem necessidade de associação de terapêutica específica. Este grupo de doentes tinha apresentado a resposta positiva mais pronunciada no TVRA, atingindo uma PAPm de 33 ± 8 mmHg. O Diltiazem (240 a 720 mg por dia), a Nifedipina (120 a 240 mg por dia) e a Amlodipina (até 20 mg por dia) têm sido os ACC mais utilizados. O Verapamil não está recomendado devido ao seu potencial efeito inotrópico negativo. A selecção do ACC deve ter em conta a frequência cardíaca, diltiazem nos doentes com taquicardia e nifedipina ou amlodipina nos doentes com tendência à bradicardia. Deve iniciar-se o tratamento pelas doses mais baixas e subir gradualmente até à dose máxima tolerada. A hipotensão e os edemas periféricos são os efeitos laterais mais frequentes e limitantes da dose. Os ACC só devem ser introduzidos após TVRA e apenas quando este é positivo. O doente deve ser seguido regularmente e avaliada a resposta à terapêutica, incluindo hemodinâmica, aos 3 a 6 meses. Se não são atingidos os objectivos do tratamento, CF I ou II e melhoria hemodinâmica significativa, devem ser acrescentados fármacos vasoactivos específicos.

Os ACC só estão indicados na HAPI, Hereditária ou associada ao uso de anorexiantes. Nas outras classes clínicas, nomeadamente nas DTC⁴⁸ e DCC, mesmo com TVRA positivo, não há evidência de benefício e podem ser mal tolerados.

Fármacos vasoactivos específicos

A sobrevida dos doentes com HAP está directa-

- Os ACC devem ser utilizados unicamente nos doentes que foram submetidos a cateterismo direito e apresentem um TRVA positivo.
- Deve ser confirmada a resposta aos ACC em reavaliação clínica e hemodinâmica aos 3 a 6 meses de tratamento.
- Só os doentes que apresentem resposta clínica e hemodinâmica sustentada devem manter a monoterapia com ACC.

mente relacionada com a classe funcional da OMS, capacidade para o esforço físico e parâmetros hemodinâmicos. A maioria dos fármacos vasoativos específicos para a HAP (o Quadro XIV mostra os disponíveis em Portugal e os seus custos médios diários, calculados para um adulto com peso de 60 kg), quando usados em monoterapia, tem eficácia demonstrada, naqueles parâmetros, em estudos randomizados e controlados. Os estudos comparativos disponíveis, entre fármacos ou classes de fármacos, são escassos e com pequeno número de doentes. Tal como nas outras doenças raras, os centros especializados no tratamento da HAP trabalham no desenvolvimento de novos fármacos e terapêuticas, promovendo e participando em estudos com *end-points* bem definidos, e, nos dias de hoje, testando sobretudo os efeitos das associações dos fármacos disponíveis, terapêutica combinada.

Seguindo as recomendações de peritos publicadas^{9,27,44,45} e suportados nos estudos randomizados controlados duplamente cegos e em estudos abertos de análise de sobrevida publicados até à data, decidimos estabelecer quatro níveis de recomendações de utilização dos fármacos disponíveis em Portugal.

1. Indicado – Indicação estabelecida nas recomendações internacionais e aprovada pelas agências reguladoras;

2. Aceitável – Considerados pelos peritos como adequado, com base num pequeno número de casos publicados, mas com necessidade de se produzirem mais referências;

3. Experimental – Indicação não reconhecida nem

validada pela comunidade científica, podendo ser considerada em ensaios clínicos bem desenhados e aprovados;

4. Não recomendado – Indicação não reconhecida nem validada pela comunidade científica pelo que é considerada má prática.

Prostanoides

A prosTCiclina é um potente vasodilatador com propriedades antitrombóticas, antiproliferativas e anti-inflamatórias.⁴⁹ A lesão vascular da HAP é provocada pela proliferação da célula endotelial e muscular lisa dos pequenos vasos pulmonares e caracteriza-se por vasoconstrição, trombose e proliferação vascular (lesões plexiformes). A prosTCiclina é um dos mediadores envolvidos neste processo e o seu défice parece estar associado a vasoconstrição, trombose e proliferação vascular.

O epoprostenol, iloprost e treprostinil são análogos da prosTCiclina e podem ser administrados em perfusão endovenosa contínua, por nebulização ou por via subcutânea. O epoprostenol é o único prostanóide que demonstrou melhorar significativamente a sobrevida de doentes com HAPI num estudo prospectivo randomizado e a sua eficácia em tratamentos longos foi demonstrada em dois estudos observacionais recentes.^{50,51} É o prostanóide com mais doentes tratados nos EUA e na Europa, mas não está disponível em Portugal. Em solução é quimicamente instável e tem semivida curta, ao contrário dos restantes prostanoides que são quimicamente estáveis e apresentam semividas plasmáticas mais

QUADRO XIV

Fármacos vasoativos específicos disponíveis em Portugal

Classificação	Nome	Via de administração	Custo Médio Diário*
Prostanoides	Iloprost	Inalatória Endovenosa	157.5 euros 380 euros (3 ng/kg/min)
	Treprostinil	Subcutânea e endovenosa	320 euros (25 ng/kg/min)
Antagonistas dos receptores da endotelina	Bosentan 62,5 mg	Oral	96,9 euros
	Bosentan 125 mg	Oral	99,4 euros
	Sitaxsentan 100 mg	Oral	99,4 euros
	Ambrisentan 5 mg	Oral	94,5 euros
	Ambrisentan 10 mg	Oral	189 euros
Inibidores da 5' fosfodiesterase	Sildenafil 60 a 240 mg	Oral	17.7 – 70.7 euros

*Preços fornecidos pelos Serviços Farmacêuticos de um Hospital do SNS em Julho de 2009

longas (*Quadro XV*).

A eficácia do Iloprost administrado de forma intermitente por via inalatória no tratamento da HAP ficou demonstrada num estudo multicêntrico randomizado controlado duplamente cego.⁵² Sendo um prostanóide com maior estabilidade que o epoprostenol, o que evita a necessidade de preparação diária da solução, e maior semivida, passou a ser utilizado em perfusão contínua havendo hoje evidência suficiente para a sua recomendação em doentes em classe IV.⁵³

A eficácia do treprostinil ficou demonstrada no maior estudo multicêntrico randomizado, duplamente cego realizado nesta área.⁵⁴ Estudos observacionais e retrospectivos recentes sugerem melhoria clínica e vantagem na sobrevida com administração de treprostinil por via subcutânea.^{55,56} Estão a decorrer estudos de avaliação de eficácia e segurança do treprostinil em perfusão endovenosa, por inalação e por via oral. Está disponível para administração em perfusão contínua por via subcutânea ou endovenosa.

As doses de prostanóides devem ser reguladas em crescendo. Não existe um limite superior de dose bem definido, sendo esta para cada doente limitada pelos efeitos secundários (cefaleias, náuseas, vômitos, dores mandibulares e nos membros inferiores). Os doentes têm que ser capazes de lidar com nebulizações frequentes e com os dispositivos da perfusão contínua. Nos doentes com catéter venoso central existe risco de infecção local e sépsis. Além do critério clínico, pesam na decisão sobre a forma de administração dos prostanóides, a complexidade dos sistemas de administração, aceitabilidade do doente e a sua condição sócio-familiar.

O aumento gradual, ao longo de semanas, da dose dos prostanóides administrados por via endovenosa ou subcutânea, favorece as alterações individuais adaptativas com vantagens hemodinâmicas e melhor controle dos efeitos secundários sistémicos.

Recomendam-se as dosagens seguintes:

- Iloprost inalado – 20 µg - 6 a 9 inalações por dia
- Iloprost endovenoso – Dose inicial de 0,5 ng/kg/min. Titular a dose ao longo de semanas conforme os objectivos clínicos e os efeitos secundários até à dose mínima eficaz (geralmente ≈ 3 ng/kg/min)
- Treprostinil subcutâneo (ou endovenoso) – Dose inicial de 1,25 ng/kg/min (se efeitos secundários sistémicos reduzir para 0,65 ng/kg/min.); nas primeiras 4 semanas aumentar < 1,25 ng/kg/min.; depois aumentar 2,5 ng/kg/min. Existe pouca experiência com doses superiores a 40 ng/kg/min.

Recomendação: *Quadro XVI*.

Antagonistas dos receptores da endotelina 1

A endotelina 1 (ET-1) é um potente vasoconstritor que induz proliferação das células endoteliais e musculares lisas da parede vascular pulmonar. Os doentes com HAP apresentam níveis aumentados de ET-1 e quanto mais elevados forem esses níveis, maior é a gravidade da doença e menor a sobrevida⁵⁷. São conhecidos dois tipos de receptores da ET-1: os receptores A (ET_A), os principais responsáveis pela vasoconstrição, e os receptores B (ET_B), que promovem a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. O Bosentan, antagonista não selectivo dos receptores A e B da ET-1, o Sitasentan, antagonista selectivo dos receptores A da ET-1, e o Ambrisentan, antagonista com selectividade preferencial para os receptores A da ET-1, são os ARE disponíveis em Portugal. Os três fármacos são administrados por via oral e demonstraram ser eficazes no tratamento da HAP em vários estudos randomizados e não randomizados com *endpoints* clínicos e hemodinâmicos. O Bosentan foi o primeiro fármaco deste grupo e é o que tem maior número de estudos e de doentes tratados. É o único com estudos de segurança a longo prazo⁵⁸ e tem estudos dirigidos

QUADRO XV

Diferenças entre alguns prostanóides

	Nome comercial	Via de administração	Estabilidade	Semivida Plasmática
Epoprostenol	Não disponível	Perfusão contínua ev	12 a 24 horas	< 3 a 5 minutos
Iloprost	Ventavis® Ilomedin®	Nebulização Perfusão contínua ev	Estável Estável	~ 30 minutos
Treprostinil	Remodulin®	Perfusão contínua sc ou ev	Estável	≤ 4,5 horas

e comprovando eficácia em vários subgrupos de HAP do Grupo 1 e 4.^{59,60,61,62,63,64} e em todas as idades, incluindo crianças. É o único aprovado em pediatria.⁶⁵ É ainda o único ARE com ECR comprovando a eficácia em doentes em CF II.⁶⁶ O Sitaxsentan^{67,68} e o Ambrisentan^{69,70} foram também estudados em ECR que comprovaram eficácia mantida a longo prazo em doentes com HAPI e HAP associada a DTC. Nos estudos com o Sitaxsentan foram ainda incluídos um pequeno número de doentes com DCC e nos do Ambrisentan foi incluído um pequeno número de doentes com HAP associada à infecção pelo VIH. Está em curso a avaliação do perfil de segurança de ambos. Naqueles estudos houve uma menor incidência de hepatotoxicidade de ambos em relação ao Bosentan, contudo todos eles podem ter toxicidade hepática pelo que estão contra-indicados em doentes com doença hepática moderada a grave. É recomendada vigilância da função hepática e doseamento das transaminases mensalmente durante o tratamento com os ARE, devendo ser reduzida a dose ou interrompido o tratamento no caso de surgirem alterações. As elevações das transaminases até três vezes o normal (8% dos casos) são reversíveis. O risco de hepatotoxicidade está aumentado quando usados associados à glibenclamida. Interação com os contraceptivos orais, reduzindo a sua eficácia, e têm efeitos teratogéneos pelo que estão contra-indicados

na gravidez, devendo esta ser excluída antes do início do tratamento. O Sitaxsentan interfere com o metabolismo dos anticoagulantes orais provocando alongamento dos tempos de coagulação, obrigando a redução significativa das doses do anticoagulante e controle apertado do INR nos primeiros meses de tratamento. O Bosentan é administrado por via oral, no primeiro mês na dose de 62,5 mg de 12 em 12 horas, passando a 125 mg de 12 em 12 horas se não surgir alteração da bioquímica hepática. A dose recomendada para o Sitaxsentan e Ambrisentan é de 100 e 5 mg, respectivamente, por dia em toma única diária, ambos administrados por via oral.

Recomendações: *Quadro XVII.*

Inibidores da 5' fosfodiesterase

As fosfodiesterases são enzimas que inactivam a guanosina monofosfato cíclica (cGMP) que serve de segundo mensageiro do óxido nítrico. Os inibidores selectivos da fosfodiesterase do tipo 5 aumentam os níveis de cGMP, promovendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. A eficácia do Sildenafil foi confirmada num estudo randomizado,⁷¹ tendo-se verificado, num estudo observacional aberto, a manutenção da sua eficácia a longo prazo.⁷² As doses utilizadas no primeiro estudo foram de 20, 40 e 80 mg, 3 vezes por dia, tendo-se verificado melhoria da capacidade para o exercício com todas as dosagens, mas só a dose de

QUADRO XVI

Indicações dos prostanóides no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Iloprost e.v.	Treprostinil s.c. (ou e.v.)	Iloprost inalado
Indicado	HAPI; HAPH; HAPADTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos CF III ou IV	HAPI; HAPH; HAPADTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos CF III ou IV	HAPI; HAPH; HAPADTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos CF III
Aceitável	HAP em cardiopatias congénitas e VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH CF III ou IV	HAP em cardiopatias congénitas, VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH CF III ou IV	HAP em cardiopatias congénitas, VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia CF III Qualquer HAP em CF IV HTPP
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar ^a		
Não recomendado	Qualquer HP em CF I e II HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias		

^aApenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

80 mg foi eficaz na melhoria dos parâmetros hemodinâmicos. É um fármaco bem tolerado e que não obriga a monitorização de dados laboratoriais, sendo os efeitos secundários mais frequentes as cefaleias e a dispepsia e mais raramente hipotensão e alterações da visão e percepção da cor, quando administrado em doses altas. A associação ao tratamento com nitratos pode provocar hipotensão grave.

A dose inicial recomendada é de 20 mg de 8 em 8 horas por via oral.

Recomendações: *Quadro XVIII*.

SEGUIMENTO

Os doentes com HAP devem ter uma vigilância aper-

tada pela equipa de saúde da sua área de residência, no Centro de Saúde ou no Hospital, e pela equipa de um centro de referência de HAP. A vigilância efectuada pela equipa de saúde da área de residência deve cumprir os objectivos seguintes:

- Garantir o cumprimento das medidas gerais recomendadas, contactando o centro de referência sempre que considerado adequado;
- Quando necessário e se por qualquer motivo o doente não o possa fazer, estabelecer a ligação com o centro de referência.

Após o início do tratamento, o plano de seguimento dos doentes no centro de referência de HP depende do tipo de HP, da situação clínica do doente, do tipo

QUADRO XVII

Indicações dos ARE no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Bosentan oral (Tracleer®)	Sitaxsentan oral (Theelin®)	Ambrisentan oral (Volibris®)
Indicado	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo; Cardiopatias congénitas; Infecção VIH; HPTEC CF II ou III	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF III	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II ou III
Aceitável	Qualquer HAP em CF IV	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF IV	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF IV
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar ^a HTPP Child A e B HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) na fibrose pulmonar HP associada a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca		
Não recomendado	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C

^aApenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

de terapêutica instituída e da resposta à mesma. A vigilância efectuada no centro de referência tem os seguintes objectivos:

- Avaliar a resposta à terapêutica;
- Prevenir e tratar complicações da doença e do tratamento;
- Detectar precocemente o agravamento clínico;
- Alterar a terapêutica de acordo com a evolução.

Recomenda-se que a primeira avaliação após o início ou a modificação da terapêutica se faça aos três meses, já que está provado, para a maioria dos fármacos utilizados, que a resposta observada nos primeiros três meses de tratamento é preditiva da evolução a longo prazo. As visitas seguintes devem ser definidas de acordo com o estado clínico do doente e com a sua evolução. As recomendações da *Quadro XIX* servem apenas de orientação.

TRATAMENTO POR OBJECTIVOS E TERAPÊUTICA COMBINADA

Estão identificados os valores de algumas variáveis clínicas pré-tratamento (classe funcional da OMS, distância percorrida no TSMM, consumo máximo de oxigénio e TA sistólica máxima no exercício

cardio-respiratório) e de resposta hemodinâmica aos três meses de tratamento, como fortes predictores de prognóstico. Contudo, não estão definidos os *cut-offs* desses valores e dos parâmetros de avaliação de resposta ao tratamento da HAP, não sendo por isso possível determinar com objectividade uma boa resposta, uma resposta satisfatória ou uma resposta insuficiente. Deve entender-se por não resposta uma situação em que se verifique agravamento clínico progressivo após o início do tratamento.

Em caso de não resposta ou de resposta considerada não satisfatória a terapêutica deve ser alterada, por decisão do centro de referência, de acordo com as recomendações estabelecidas e com o estado do conhecimento científico actual.

Explorando as interacções moleculares dos três grupos de fármacos disponíveis para o tratamento da HAP, é previsível que exista uma acção sinérgica entre eles. É possível que a sua associação melhore a eficácia terapêutica e minimize os riscos de toxicidade por aumento da dose individual. Existem quatro combinações possíveis:

- ARE e prostanóide;
- ARE e inibidor da 5' fosfodiesterase;
- Inibidor da 5' fosfodiesterase e prostanóide;

QUADRO XVIII

Indicações dos inibidores da 5' fosfodiesterase no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Sildenafil oral (Revatio®)
Indicado	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; em CF III
Aceitável	HAPI; HAPH; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II HAP em VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia em CF II e III Qualquer HP em CF IV
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomas capilares pulmonares ^a HTPP HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) na fibrose pulmonar e DPOC HP secundária a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca
Não recomendado	Qualquer HP em CF I HP associada a doenças respiratórias c/ PmAP < 40 mmHg

^aApenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

- Combinação de três fármacos de grupos diferentes.

Havendo já alguma evidência que demonstra vantagem no recurso à terapêutica combinada,⁷³ ela não é ainda suficiente para permitir que se estabeleçam recomendações específicas orientadoras da prática clínica para as situações em que a monoterapia falhou.

Assim e mediante a utilização de protocolos de tratamento ou de investigação bem desenhadas, com *endpoints* bem definidos, os centros de referência podem recorrer a terapêuticas combinadas de dois ou mais fármacos para o tratamento da HAP, tendo em conta a gravidade clínica, a evolução da doença e o bom conhecimento dos fármacos quanto à sua acção terapêutica, tipo de sinergia e efeitos secundários. As decisões terapêuticas devem ser tomadas e reajustadas de acordo com objectivos pré-definidos.

SEPTOSTOMIA AURICULAR

A constatação de que os doentes com HAP com foramen oval patente apresentam maior sobrevida, suporta o conceito da septostomia no tratamento da HAP. A criação dum *shunt* auricular direito-esquerdo permite a descompressão do ventrículo direito, o aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo e o aumento do débito cardíaco. Os doentes com pressão média na aurícula direita > 20 mmHg e saturação periférica de oxigénio em repouso e a respirar ar < 80%, apresentam um risco elevado de mortalidade com a realização da septostomia.

TRANSPLANTE PULMONAR

Uma fracção de doentes com HAPI que pode chegar aos 25%, não responde à terapêutica. O prognóstico dos doentes em classe funcional III e IV que não respondem ao tratamento médico é mau sendo pequena a janela de oportunidade pelo devem ser referenciados a centros de transplantação pulmonar, logo que cumpram as recomendações internacionais publicadas. O tratamento preferido é o transplante bipulmonar, havendo em alguns casos necessidade de transplante cardiopulmonar ou transplante unipulmonar.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

A incidência cumulativa de HPTEC sintomática após um episódio documentado de embolia pulmonar é de 1.0% aos 6 meses, 3.1% aos 12 meses e 3.8% aos 2 anos.²¹ A presença de HP 12 semanas após embolia pulmonar, apesar de hipocoagulação eficaz, define HPTEC. Os doentes com HP residual (PSAP entre 35 e 50 mmHg) encontram-se em risco de desenvolver HP grave e devem manter seguimento com avaliação clínica e ecocardiográfica regular. Quando a PSAP é > 50 mmHg às 12 semanas, o prognóstico é sombrio com uma sobrevida inferior a 20% aos 2 anos. Nestes doentes há habitualmente uma melhoria sintomática transitória inicial correspondente à resolução da embolia aguda, seguida de agravamento, com aumento

QUADRO XIX

Seguimento no centro de referência de HAP

Actos	Periodicidade
Sintomas (classe funcional)	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
Exame Físico	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
Teste de 6 minutos de marcha	Conforme a periodicidade das consultas
Radiografia de tórax e ECG	6 em 6 meses
Hemograma e bioquímica do sangue c/ pró-BNP	Mensalmente
Enzimas hepáticas nos doentes medicados c/ ARE	Mensalmente
Ecocardiograma	Inicial, aos 3 a 6 meses e depois anualm/
Estudo hemodinâmico (cateterismo direito)	Inicial, aos 3 a 6 meses, depois anualm/
Prova de esforço cardiopulmonar em doentes nas classes funcionais I e II, ou c/ distância percorrida no TSM > 450 metros ou > 80% do esperado	Periodicidade semelhante à do Teste de 6 minutos de marcha

- Todos os doentes com HAP em CF II a IV devem ser tratados com fármacos vasoactivos específicos conforme as indicações nos quadros XIV, XV e XVI.
- A terapêutica combinada deve ser considerada nos doentes que não atinjam os objectivos do tratamento.
- A terapêutica combinada deve ser considerada em 1ª linha nos doentes instáveis em CF IV
- A septostomia auricular deve ser considerada nos doentes graves como ponte para o transplante pulmonar.
- O transplante pulmonar deve ser considerado como terapêutica de fim de linha e só depois de esgotadas todas as opções terapêuticas que incluem os prostanoídes intravenosos e a terapêutica combinada.
- Todos os doentes devem ter um seguimento protocolado que deve incluir os parâmetros de estratificação da gravidade e prognóstico.

progressivo da HP.²² O cateterismo direito está indicado, para confirmação de HAP, quando a PSAP é > 50 mmHg, devendo estes doentes prosseguir avaliação para endarterectomia pulmonar (EAP).

A HPTEC deve-se em parte à obliteração tromboótica ou embólica do lúmen arterial. Ao evento tromboembólico inicial segue-se um processo de *remodeling* vascular nas áreas poupadas, semelhante ao que acontece na HAP idiopática. Este mecanismo explica a ocorrência de HPTEC sem evidência tromboembólica segmentar proximal.

O tratamento de escolha da HPTEC sintomática é a EAP, mas nem todos os doentes são candidatos cirúrgicos. São bons candidatos os doentes com grande área de obliteração vascular proximal e redução estimada da RVP > 50% pós EAP. Os doentes com doença distal e RVP desproporcionalmente elevada em relação à obstrução segmentar têm baixa probabilidade de resolução com EAP. A mortalidade operatória é de 5% a 15% nos centros com maior experiência. O risco cirúrgico depende da EAP e da gravidade da HP. Os procedimentos acessórios, por vezes necessários (ex: substituição valvular, revascularização), não contribuem significativamente com risco adicional. Há poucas contra-indicações absolutas para o procedimento e a idade não é considerada impeditiva da cirurgia. A decisão de operabilidade deve ser determinada através de uma avaliação multidisciplinar em centros de referência com experiência documentada. Dependendo dos parâmetros hemodinâmicos, idade e comorbilidades, o transplante pulmonar pode ser uma opção.

Nos casos não operáveis ou na HPTEC residual pós-EAP, deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica. Estudos não controlados com bosentan e sildenafil mostraram benefícios destes fármacos. Nos casos de HPTEC inoperável devem ser adoptadas as recomendações para o tratamento da HAPI.

Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica

A HP devida a doença respiratória crónica é habitualmente ligeira a moderada (PAPm < 35 mmHg). Ao contrário do que acontece na HAP idiopática a falência ventricular direita por baixo débito é rara e normalmente não é um factor determinante da mortalidade nestes doentes. O tratamento da HP é dirigido à optimização da terapêutica para a doença respiratória de base. A terapêutica específica com fármacos vasoactivos pulmonares pode inibir a vasoconstrição hipóxica e agravar o compromisso de trocas gasosas com consequente deterioração clínica.^{20,37}

Quando a HP é desproporcional à doença respiratória de base (PSAP > 60 mmHg) deve-se considerar a possibilidade de causa concomitante para a elevação da PAP. Neste caso a avaliação deve ser complementada com estudo hemodinâmico para confirmação do diagnóstico. Nos doentes com PAPm > 40 mmHg não explicável pela doença respiratória subjacente, deve ser considerada terapêutica específica. Em qualquer caso, a intervenção com terapêutica específica é considerada experimental e só deve ser efectuada em centros de referência, com experiência no tratamento de HAP.

Hipertensão portopulmonar

A hipertensão portal, com ou sem cirrose, é condição necessária para o desenvolvimento de hipertensão portopulmonar (HTPP). O tratamento é difícil e ainda mal estabelecido. Medidas gerais incluem oxigénio para obter saturação > 90% e diuréticos para controlo da sobrecarga de volume. A hipocoagulação não deve ser introduzida em doentes com alterações da coagulação e/ou trombocitopenia associada. Na HP ligeira a moderada, e na ausência de um débito cardíaco marcadamente elevado, o teste de vasoreactividade é útil para definir os doentes que beneficiam com antagonistas dos canais de cálcio. A HP aumenta o risco de complicações associadas ao transplante hepático e, se a PAPm é > 35 mmHg, contraindica-o. A terapêutica farmacológica específica pode ser considerada nos do-

entes em Child A ou B e nos candidatos a transplante hepático, mas com HP grave, na tentativa de melhoria hemodinâmica capaz de permitir o transplante. O epoprostenol é o fármaco mais estudado. Os ARE devem ser evitados pelo risco de hepatotoxicidade. A HP pode regredir no pós-transplante, sobretudo nos casos com alto débito cardíaco pré-transplante.

Hipertensão pulmonar na criança

Embora contemplada nas sucessivas propostas de classificação, desde Evian até Veneza, a doença vascular pulmonar na criança tem particularidades resultantes da diferenciação etária, com consequências fisiopatológicas, diagnósticas, de seguimento e terapêuticas, distintas do adulto. A PAPm normal é variável com a idade, sendo algo mais elevada no recém-nascido, mas nunca ultrapassando os 20 mmHg. A PECP é, em média, de 8 mmHg, com um limite máximo do normal de 13 mmHg. Tal como no adulto, o limite do normal para a RVP é de 3 unidades Wood (UW). Contudo, no adulto, o peso e a estatura é mais constante e, por isso, a RVP não é corrigida para a área corporal. Ao invés, na criança, dada a grande variabilidade de tamanhos, a RVP é geralmente calculada com base no índice cardíaco, logo em função da superfície corporal. De modo que importa ter esta diferença em conta na eventual comparação de valores de RVP entre adultos e crianças.⁷⁴

- Deve ser efectuada reavaliação ecocardiográfica 12 semanas após embolia pulmonar aguda com HP.
- A presença de sintomas, no seguimento do doente com embolia pulmonar, sobretudo nos dois primeiros anos após o evento inicial, obriga à exclusão de HPTEC através da realização de cintigrafia de ventilação/perfusão.
- Todos os doentes com HPTEC devem ser considerados candidatos a EAP e devem ser avaliados com essa finalidade. A EAP é um procedimento com mortalidade operatória considerável pelo que só deve efectuado por centros com experiência neste tipo de cirurgia.
- Nos doentes com HPTEC inoperável ou residual pós-EAP deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica de acordo com o algoritmo de tratamento da HAPI.
- Os doentes com HPTEC, independentemente da abordagem médica ou cirúrgica, devem manter hipocoagulação por tempo indefinido.

É previsível que com o melhor conhecimento da doença e a disponibilização de novas terapêuticas venha a haver evolução nos critérios de definição da doença e que na criança em idade pré-escolar e escolar o valor de 20 mmHg de PAPm, com 3UW/m² de RVP e uma PECP 13 mmHg constituíam a tríade hemodinâmica discriminativa de hipertensão arterial pulmonar.

Causas de hipertensão pulmonar na criança

A HP na criança apresenta-se, quase sempre, como hipertensão arterial pulmonar (HAP). A HAPI, rara na criança, apresenta-se de forma mais agressiva e a sobrevivência média, na ausência de tratamento, ronda os 10 meses. Tal como no adulto, a HAPH acompanha-se frequentemente de mutações e deleções genéticas.⁷⁵

As vasculites ou colagenoses associadas a HP são raras na criança pequena, assim como o é a doença veno-oclusiva pulmonar ou a hemangiomatose capilar pulmonar.

A HAP associada a doença hepática crónica é rara na criança e pode influenciar o *timing* do transplante hepático.

A DCC com *shunt* esquerdo-direito é a maior causa de HP na criança (*Quadro XX e XXI*).

A HP *shunt* dependente pode acompanhar-se de remodelagem vascular pulmonar precoce, persistindo uma resistência elevada ao fluxo pulmonar. A descida desta para um décimo da resistência sistémica, esperada durante o primeiro mês de idade, não se verifica e, paulatinamente, instala-se a doença vascular pulmonar, sendo variável a idade de estabelecimento das lesões vasculares irreversíveis. Os doentes com CIV ou PCA, em regra, não desenvolvem HP antes dos 12 meses. As crianças com síndrome de Down têm maior risco de desenvolver HP precocemente. A correcção cirúrgica atempada da CC geralmente interrompe este

- Na HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica a abordagem consiste na optimização da terapêutica para a doença de base. O uso de fármacos vasoactivos pulmonares pode conduzir a deterioração das trocas gasosas.
- Nos doentes com HP desproporcional à doença respiratória (PSAP > 60 mmHg) pode ser equacionado o uso de terapêutica específica, após confirmação com estudo hemodinâmico (PAPm > 40mmHg) em centros com experiência no tratamento de HAP.

- O tratamento específico deve ser considerado na HTPP sintomática, classe III/IV, em doentes Child A ou B e na tentativa de otimização hemodinâmica nos doentes candidatos a transplante pulmonar

- Na criança, exceptuando o recém-nascido e o lactente, a HP é definida por uma PAPm ≥ 25 mmHg em repouso.
- A HAP é mais frequente que a HP venosa, na criança

processo patológico. E, por isso, graças ao progresso no seu diagnóstico e tratamento precoces, as situações de síndrome de Eisenmenger tendem a rair neste grupo etário.

Excluindo as cardiopatias congénitas, a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é a forma mais prevalente de HAP no período neonatal - nos primeiros minutos após o nascimento a pressão pulmonar deve cair para metade dos valores da pressão sistémica, o que não acontece na HPPRN.⁷⁷ O síndrome de aspiração meconial (cerca de 50%) e a sépsis/pneumonia (cerca de 20%) são as associações mais frequentemente encontradas naquela entidade. O síndrome de dificuldade respiratória, de várias causas, e a asfixia perinatal contribuem com 10% para a HPPRN. Contudo, em cerca de 20% dos casos não é possível identificar qualquer associação (HPPRN “idiopática”). A displasia alvéolo capilar, anomalia rara do desenvolvimento vascular pulmonar, com HP e hipoxémia refractária de início tardio — após 12 horas de vida — é uma entidade distinta.

Os obstáculos circulatórios ao coração esquerdo são a causa mais comum de hipertensão pulmonar venosa, passiva. Ao contrário do verificado no adulto a disfunção ventricular esquerda por miocardiopatia é menos prevalente, sendo a coarctação aórtica, as lesões críticas da válvula aórtica e as anomalias no retorno e no esvaziamento da aurícula esquerda, muito mais frequentes. A coexistência, relativamente comum, de *shunt* esquerdo-direito em muitas destas anomalias, pode complicar a situação - HP mista, arterial e venosa - e obrigar a abordagem terapêutica mais complexa.

A HP associada a displasia ou doença pulmonar obstrutiva crónica, hipoventilação, bronquiolite obliterante, anomalias do desenvolvimento ou hérnia diafragmática, bem como, com doenças do interstício e fibrose pulmonar, excepcionalmente atinge graus de grande gravidade. O tratamento é essencialmente dirigido à situação de base.

A doença tromboembólica pulmonar crónica, podendo surgir na adolescência é, no entanto, muito rara na criança.

Avaliação diagnóstica

Suspeita clínica – identificação

É fundamental ter um diagnóstico etiológico antes da instituição de qualquer terapêutica. Deve fazer-se uma pesquisa sistemática de possíveis anomalias no decurso da gravidez e período neonatal, se o parto foi prematuro, se houve atraso de crescimento intra-uterino e despistar hérnia diafragmática congénita ou doença pulmonar crónica.

A sintomatologia de apresentação da HP é muito variável. No lactente, são sinais de alerta: a falta de apetite com má progressão ponderal, taquicardia e taquipneia com hipersudorese e irritabilidade, ocasionalmente, há choro com espasmo e cianose. Em crianças mais velhas, na ausência de cardiopatia ou doença conhecida *ab initio*, deve suspeitar-se de HP na presença de cansaço fácil para esforços anteriormente bem tolerados, síncope ou dispneia relacionados com a actividade física. Na puberdade e adolescência, pode ocorrer síncope (50% dos casos), dor anginosa e/ou palpitações com o esforço, relacionáveis com isquemia ventricular direita. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é geralmente mais curto, que no adulto. No Síndrome de Eisenmenger a cianose é mais marcada que nas outras situações de HP.

No exame físico, o reforço do componente pulmonar do 2º som, um sopro sistólico de regurgitação tricúspide ou diastólico de insuficiência pulmonar, na auscultação, ou um lift para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu indicam pressões direitas elevadas. Ao contrário do adulto, a presença de hepatomegália, precede o aparecimento de edema dos membros inferiores ou do engurgitamento jugular.

Investigação

Embora o electrocardiograma e radiografia torácica sejam anormais na maioria dos doentes, o eco-Doppler cardíaco transtorácico é o exame fundamental para o diagnóstico e seguimento da criança com HP. Sempre que possível, devem realizar-se provas funcionais respiratórias e TC de alta resolução para

exclusão de doença pulmonar e cintigrafia pulmonar de ventilação perfusão e angio-TC para excluir doença tromboembólica pulmonar. O TSMM, exequível habitualmente em crianças a partir dos 6 anos, é preferível à prova de esforço cárdio-pulmonar. Para além das rotinas laboratoriais (hematologia e bioquímica) devem ser despistadas coagulopatias, colagenoses ou outras doenças associadas a HAP, bem como o doseamento do peptídeo natriurético auricular tipo B (BNP ou NT pró BNP) e da troponina I, úteis na avaliação da gravidade e seguimento da doença. Nos lactentes e crianças muito pequenas, os meios habitualmente disponíveis para o seguimento são a

clínica, o eco-Doppler e o BNP/NT-próBNP, já que o TSMM e os estudos invasivos não são possíveis de executar.

Cateterismo cardíaco

É imprescindível a realização de um cateterismo direito e esquerdo com angiografia dedicada, para estabelecer o diagnóstico, grau de gravidade e prognóstico da HP infantil. Sendo fundamental e indispensável permite ainda seleccionar o eventual tratamento, em função do teste de vasoreactividade aguda “responder” versus “não-responder”.

O teste de vasoreactividade aguda, a ser realizado durante o cateterismo diagnóstico, recorria classicamente à inalação de 100% de oxigénio durante 10 minutos. Este, deve ser substituído pelo uso concomitante de vasodilatadores de curta duração de acção como o NO inalado, adenosina ou epoprostenol (PGI2 sintética) intravenosos⁷⁸. Por dificuldades logísticas (não há epoprostenol disponível em Portugal) o uso de iloprost, quer inalado quer endovenoso, é uma alternativa aceitável. É considerado positivo se for conseguida uma redução de 20% na pressão arterial média e resistências pulmonares basais, ou então, uma redução de 10 mmHg ou menos na pressão média da artéria pulmonar, para valores absolutos inferiores a 40 mmHg, desde que o débito cardíaco se mantenha ou aumente. Embora não se disponha ainda de variáveis predictoras de uma resposta, aceita-se que a positividade é tanto mais provável, quanto mais jovem for a criança. Nesta eventualidade, algumas crianças, apesar de sintomáticas há anos manifestam uma quase completa reversibilidade da sua doença com o uso

QUADRO XX

Cardiopatias congénitas associadas a HP

Shunt esquerdo - direito

CIV
 DSAV
 PCA
 CIA
 Janela aorto-pulmonar

Aumento da pressão venosa pulmonar

Cardiomiopatia
 Coartação da aorta (disfunção diastólica do VE)
 VE hipoplásico
 Complexo de Shone
 Estenose mitral
 Membrana supralvalvular mitral
 Cor tritriatum
 Estenose das veias pulmonares/doença veno-oclusiva
 Drenagem venosa Pulmonar anómala total

Cardiopatias cianóticas

TGA
 Truncus arteriosus
 Atresia Pulmonar com CIV
 Coração univentricular (sem obstáculo pulmonar/CIA não restritiva)

Anomalias das artérias pulmonares ou veias pulmonares

Origem anómala da AP da Aorta
 “Ausência” unilateral de uma das artérias pulmonares
 Síndrome da Cimitarra

5. Anastomoses sistémico-pulmonares

Anastomose de Waterston
 Anastomose de Potts
 Anastomose de Blalock-Taussig

Adapatado de Rashid A⁷⁶

QUADRO XXI

Incidência de HP nas cardiopatias congénitas

Tipo de Cardiopatia Congénita	Incidência de HAP
CIV de qualquer tamanho	10%
CIA de qualquer tamanho	4-6%
Canal Arterial largo	16%
CIV largo	50%
CIA largo	10%
Truncus Arteriosus	100%
Defeito Septal Auriculo-ventricular Completo	100%

QUADRO XXII

Fármacos disponíveis para o tratamento da HAP na criança

Fármaco	Mecanismo de acção	Dose terapêutica	Efeitos secundários
Nifedipina	Vasodilatador	0.5-3 mg/Kg/dia	Hipotensão, edemas, cefaleias
Amlodipina	Vasodilatador	0.1 mg/Kg/dia	Hipotensão, edemas, cefaleias
NO inalado	Vasodilatador	Efeito dose-dependente (10-80 ppm)	Metahemoglobinemia
Sildenafil	Inibidor da PDE5 Vasodilatador	0.5-2 mg/Kg/dose tid ou qid	Cefaleias, obstrução nasal, rubor
Bosentan	ARE Vasodilatador	2-4 mg/Kg/dose bid	Anemia, hepatite
Iloprost inalado	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2.5-5 mcg x 6-9/dia	Tosse, cefaleias, rubor, hipotensão, hemoptises
Iloprost ev	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2 – 8 mcg/Kg/dia	Cefaleias, rubor, hipotensão

QUADRO XXIII

Indicadores de gravidade / sobrevida diminuída se

TSM $<$ 380 mts
 Queda $>$ 10% na SatO₂ durante o exercício
 Hipotensão com o exercício
 BNP $>$ 180
 Troponina aumentada
 Derrame pericárdico
 Índice de TEI do VD aumentado ($>$ 0.8)

crónico de antagonistas dos canais do cálcio (ACC), enquanto outras com um curso sintomatológico curto, aparentam ter doença irreversível.^{78,79} O uso empírico de ACC deve contudo, ser evitado, pelo risco de agravamento que comporta.

Tratamento da hipertensão pulmonar na criança

Medidas de suporte

O plano nacional de vacinação deve ser mantido, e nas crianças até aos dois anos de idade deve fazer-se a profilaxia da infecção para o vírus sincicial respiratório com palivizumab.

A anestesia para qualquer procedimento cirúrgico ou dentário requer particular precaução.

Nos doentes com Síndrome de Eisenmenger é comum a carência em ferro e deve ser introduzida medicação no sentido de assegurar uma hematopoiese e eritrocitose adequada ao grau de cianose. As flebotomias exacerbam a deficiência em ferro e aumentam o risco de trombose, pelo que devem ser evitadas.

Relativamente à hipocoagulação, utiliza-se a aspirina nas crianças mais jovens e nos mais velhos a varfarina. A dose óptima de anticoagulante (varfarina) não está encontrada na criança. Na ausência de doença tromboembólica, um valor de INR situado entre 1.5 e 2 parece ser adequado, embora em doentes com risco hemorrágico se possam aceitar valores inferiores a 1.5. O INR deve ser monitorizado de forma apertada, particularmente nos doentes a fazer antagonistas dos receptores da endotelina.

Na presença de insuficiência cardíaca direita, o uso de diuréticos e digoxina estão formalmente indicados. Relativamente aos diuréticos, a dosagem deve ter em conta o risco de desidratação, que pode precipitar hiperviscosidade e hipotensão.

A septostomia auricular é efectuada na HAPI ou na HP pós operatória em presença de síncope e/ou insuficiência cardíaca severa.⁸⁰

Quando, apesar de uma terapêutica médica combinada optimizada, a situação clínica se agrava (HP refractária sintomática) é mandatário a referenciação do doente para um centro de transplante.

Terapêutica específica

Os princípios terapêuticos para crianças com HP são, quase todos, derivados da prática existente com adultos. Embora os dados obtidos nos grandes ensaios clínicos sejam fundamentais, os *endpoints* definidos para os adultos nem sempre podem ser extrapolados para as crianças. A classe funcional da NYHA/OMS não é aplicável ao lactente mas, uma classificação em 4 graus (1-ausente; 2-ligeira; 3-moderada; 4-severa) usada para a insuficiência cardíaca, tendo em consideração parâmetros clínicos como a progressão ponderal, o cansaço com as mamadas, a sudorese excessiva, a frequência cardíaca, o padrão e frequência respiratória, a perfusão periférica, a presença e gravidade de hepatomegalia, podem ser úteis para o estadiamento dos doentes.⁸¹

O TSMM e os parâmetros derivados da hemodinâmica invasiva podem ser pouca ajuda, por dificuldades técnicas associadas à sua realização. Por outro lado, a escassez de estudos de longo prazo em crianças, versando a sobrevivência, a qualidade de vida segundo padrões adaptados às diferentes idades, ou a classe funcional, obrigam a uma individualização terapêutica no que respeita à sua sequência, duração e combinação no tempo, das diversas drogas disponíveis actualmente. As dificuldades práticas encontradas no tratamento da criança, nomeadamente a idade, nível de compreensão, tamanho e em alguns casos a presença de outras anomalias influenciam a estratégia terapêutica. No *Quadro XXII* estão referidas as principais drogas disponíveis no nosso país e as doses recomendadas.

Nos respondedores, o tratamento básico assenta nos ACC — nifedipina, amlodipina, diltiazem — nas doses máximas toleradas. Uma resposta favorável é esperada em cerca de 40% destas crianças, contra menos de 10% para os adultos.^{78,79}

A única droga testada contra placebo em crianças com HP, o epoprostenol,⁸² não está disponível em Portugal pelo que somente os outros análogos da prostaciclina, iloprost e treprostinil, poderão ser usados. O aparecimento de drogas vasodilatadoras pulmonares, actuando por via oral, foi crucial na abordagem desta doença em crianças. A grande maioria das crianças com HP vai, seguramente, precisar de terapia vasodilatadora de outro tipo, quase sempre o bosentan ou o sildenafil. O iloprost inalado cada 3-4 horas, é impraticável em lactentes ou crianças pequenas e nada fácil de implementar em crianças mais velhas.

Do mesmo modo o treprostinil sub-cutâneo é mal tolerado e o iloprost intravenoso dá os primeiros passos em adultos e adolescentes.

Visitas de seguimento

Dependendo da situação clínica, as crianças e os adolescentes deverão ser observados cada 3 a 6 meses, sem imposição rígida de datas, de modo a respeitar as actividades de recreio e escolares. A observação clínica contempla a avaliação da classe funcional, sinais de hiperviscosidade, episódios hemorrágicos ou trombóticos, de síncope ou pré-síncope e infecções. O exame físico deve incluir a avaliação nutricional, a presença de cianose, sinais de insuficiência cardíaca e os sinais vitais. A saturação transcutânea de oxigénio deve ser medida após 1 minuto de repouso. O TSMM deve ser feito periodicamente. Nos lactentes e crianças pequenas em que aquele teste é inviável, deve-se privilegiar a avaliação laboratorial, incluindo doseamentos do BNP/NT pró BNP, uricemia e troponina I. Nestes, assume grande relevância a ecocardiografia-Doppler que deverá ser mais alargada que no adulto: uma estimativa seriada do débito cardíaco e da pressão média da artéria pulmonar, do índice de colapso veno-caval e da área auricular direita por exemplo, podem fornecer informação que compensará a ausência do cateterismo direito que, ao contrário do adulto, deverá ser mais espaçado no tempo. O impacto da doença na vida social e escolar deverá ser avaliado anualmente do mesmo modo que os inquéritos sobre qualidade de vida.^{83,84,85,86} No *Quadro XXIII* apontam-se alguns parâmetros laboratoriais de sobrevida em crianças com HP. ■

Bibliografia

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;106:319-24
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray, et al. An epidemiological study of pulmonary hypertension in Scotland. *Eur Respir J*, Aug 2007;30:104-9
4. Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:406-12
5. Galie N, Torbicki A, Barst R. "Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.
6. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, et al. "Prognosis of Pulmonary Hypertension. ACCP evidence -based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;

- 126:78-92.
7. Simonneau G, et al. Second World Symposium on Pulmonary Hypertension, Evian, France 1998
 8. Simonneau G, Galié N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S
 9. Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, USA.
 10. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25
 11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987. 107:216-223
 12. Bossone E, Paciocco G, Iassuri D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002. 121(2):513-8
 13. Rios JC, Massumi RA, Breesmen WT, Sarin RK. Auscultatory features of acute tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 1969. 23(1):4-11
 14. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, et al. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975. 68(1):28-31
 15. Mereles D, Grunig E. "A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypert*, 2007: 30-33.
 16. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:145-345
 17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984. 70(4):657-662
 18. Oudiz RJ, Langleben D. Cardiac catheterization in PAH: an Updated guide for proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension*. Autumn 2005.4:15-25.
 19. Hoeper M, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of RHC procedures in patients with PH in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48, 12: 2546-52.
 20. Stolz D, Rasch H, LinKa A, et al. A randomized, controlled trial of Bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008 Sep;32:619-28
 21. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. "Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64.
 22. Perrot M, Fadel E, McRae K, et al. "Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *CHEST* 2007: 132:780-785.
 23. Humbert M, Groote P, Gressin V, Sibilia J, et al. Incidence of PAH related to systemic sclerosis: a 3-year nationwide longitudinal study. E-communication, ERS Annual Congress, Berlin 4-8 October 2008.
 24. Rich S, Kieras K, Groves B et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1307-1311
 25. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related hypertension in the current antiretroviral era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;177:108-113.
 26. Krowka MJ, Plevac DJ, Findlay JY, et al. pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.
 27. Simon J, Gibbs R, et al. "Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*, 2008: 63(Suppl II):ii1-ii41.
 28. Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. 1998. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm>
 29. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8
 30. ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002.166:11-7
 31. Enright P, Sherril D. Reference Equations for Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998.158:1384-1387
 32. Sitbon O, Humbert M, Loos V et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:
 33. Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R et al. Current understanding of biochemical markers in heart failure. *Med Sci Monit* 2006;12(11):RA252-RA264
 34. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8):865-870
 35. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31
 36. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-13
 37. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. "Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J*, 2008: 31:759-764.
 38. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-81
 39. Thorne S, Nelson-Pierce C, MacGregor A et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32:75-81
 40. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1884;70:580-7
 41. Kawut SM, Horn EM, Berakshvili KK et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199-203
 42. Rich S, Seidnitz M, Dodin E et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92
 43. Mereles D, Eihken N, Kreuscher S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9
 44. Badesch D, Abman S, Ahearn G et al. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126suppl:355-62S
 45. Galié N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78
 46. Sitbon O, Humbert M, Loos V et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167
 47. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111
 48. Mukerjee D, St GD, Coleiro et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Application of registry approach. *Am Rheum Dis* 2003;62:1088-93
 49. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein Kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890-6
 50. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8
 51. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82
 52. Olschewski H, Simonneau G, Galié N et al. Inhaled Iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9
 53. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-5
 54. Simonneau G, Barst RJ, Galié N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4
 55. Barst RJ, Galié N, Naeije R, et al. Log-term outcome in pulmonary arterial

- hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-1203
56. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43
57. Galiè N, Manes A, Banzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004 February 1;61(2):227-37
58. Segal E; Valette C, Oster L et al. Risk management strategies in the postmarketing period: Safety experience with US and European bosentan surveillance programmes. *Drug safety* 2005;28(11):971-980
59. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin. *Lancet* 2001; 358: 1119-23
60. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 2002; 346:896
61. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
62. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:372.
63. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *ARJCCM* 2004;170:1212-17
64. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study; for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. *Circulation* 2006; 114:48-54
65. Beghetti M, Hoepfer M, Kiely D et al. Safety Experience With Bosentan in 146 Children 2-11 Years Old With Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the European Post marketing Surveillance Program. *Pediatric Research* Vol. 64, No. 2, 2008
66. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;371:2093-100
67. Barst RJ, Langleban D, Frost A et al. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 169 2004
68. Barst RJ, Langleban D, Badesch D et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *JACC* Vol. 47, No. 10, 2006
69. Galiè N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* Vol. 46, No. 3, 2005.
70. Galiè N, Olschewski H, Oudiz R et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* AHA May 2008
71. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353 (20): 2148-2157
72. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for PAH (SERAPH) Study. *AJRCCMF*2005;171:1292-1297
73. Hoepfer MM, Markevich I, Spiekerkoetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for PAH. *Eur Respir J* 2005; 26:858-863
74. Haworth SG. Pulmonary Hypertension in Children: New insights offer opportunity to reverse the disease process. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2003; vol 2, No 2
75. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41
76. Rashid A. Severe paediatric PH. New management strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 92-98
77. Konduri G G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;31: 591-611
78. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208
79. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89 (4): 497
80. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 969-72
81. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13:72-75
82. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739-43
83. Haworth S, Flynn Y, Hislop AA. Survival and quality of life in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92(Suppl II):A14.
84. Manificat S, et al – Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European Study. *Arch Pediatr* 2007;7:605-14
85. Manificat S et al – Evaluation of the quality of life in pediatrics: how to collect the point of view of children. *Arch Pediatr* 1997;4 : 1238-46
86. Landgraf JM et al. Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. *Qual Life Res* 1998;7: 433-45

Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico*

Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in the medical patient

Abílio Reis¹ e Nelson Rocha¹ (Coordenadores); Mafalda Santos², Fabienne Gonçalves², André Soares², Irene Marques², Rui Barros², Arlindo Matos³, Alfredo Martins⁴

INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Venoso (TEV), nas suas apresentações mais frequentes, Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP), constitui um importante problema de saúde pública, pelo seu impacto em termos de morbi-mortalidade, custos e consumo de recursos. A incidência anual do TEV sintomático ronda os 160/100.000 para a TVP, 20/100.000 para a EP não fatal e 50/100.000 para a EP fatal detectada em autópsia.¹ A mortalidade estimada da EP não tratada oscila entre os 13 e 17%, mantendo-se como a primeira causa de morte intra-hospitalar prevenível.² As consequências da TVP não tratada — síndrome pós-flebítico, EP e hipertensão pulmonar — não raramente desvalorizadas, constituem uma das expressões desse impacto.

É um dado adquirido que a prevenção do TEV é uma das medidas com maior custo/eficácia da prática médica, pelo que a elaboração de programas para a sua prevenção é uma recomendação comum a todos os organismos internacionais responsáveis pela avaliação da qualidade das instituições de saúde.³

Recentemente, foi publicado um estudo de avaliação do cumprimento das normas de prevenção do TEV, recomendadas pelo American College of Chest Physicians (ACCP), que englobou 68.183 doentes internados em 358 hospitais de 32 países, incluindo Portugal.⁴ Nesse estudo, 52% dos doentes estavam em

risco de desenvolver TEV e somente 50% deles faziam profilaxia. Em Portugal, dos 1632 doentes avaliados, distribuídos por 9 hospitais, 53% deles tinham risco para o desenvolvimento de TEV e só 59% faziam prevenção do mesmo.

O Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI), consciente destes factos e no cumprimento das suas obrigações de formação, divulgação e orientação científica para esta área, decidiu elaborar um primeiro documento com recomendações para a prevenção, diagnóstico e tratamento do TEV. Para isso, formou um grupo de trabalho constituído por internistas com experiência em Doença Vascular Pulmonar que elaborou um rascunho do presente documento. Este, foi amplamente divulgado e posto à discussão no sítio da SPMI. As sugestões resultantes dessa discussão foram incorporadas no documento final.

As recomendações, agora publicadas, destinam-se a servir de orientação para a boa prática clínica em Medicina Interna. Reconhecendo-se, no entanto, que esta problemática interessa a várias especialidades, entendemos que poderá constituir um ponto de partida para um documento de consenso de âmbito mais alargado, incorporando, designadamente as especialidades cirúrgicas.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso; trombose venosa profunda; tromboembolismo pulmonar; prevenção do tromboembolismo venoso; diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso.

INTRODUCTION

Venous Thromboembolism (VTE), in its most frequent presentations, the Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), is an important public health issue, due to its impact in terms of morbi-mortality, costs and resources consumption. The annual incidence

*Grupo de trabalho do Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI)

1 - Chefe de Serviço de Medicina Interna;

2 - Assistente Hospitalar de Medicina Interna;

3 - Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Vascular;

4 - Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

of VTE reaches the 160/100,000 for DVT, 20/100,000 for non-lethal PE and 50/100,000 for lethal PE detected in autopsy¹. Non-treated PE estimated mortality ranges from 13 to 17%, being the first cause of preventable intra-hospital death². Non-treated DVT consequences – post-phlebotic syndrome, PE and pulmonary hypertension – non rarely devalued, are one of the expressions of such impact.

It is an established fact that VTE prevention is one of the most cost effective steps of medical practice, reason why to set up prevention programmes is a common recommendation to all international bodies in charge of evaluating the quality of health institutions³.

Recently, it was published an evaluation study for compliance with VTE prevention rules, recommended by the American College of Chest Physicians (ACCP), which included 68,183 in-patients in 358 hospitals of over 32 countries, Portugal included⁴. In this study, 52% of patients were at risk of developing VTE and only 50% were in prophylaxis. In Portugal, out of the 1,632 evaluated patients, distributed by 9 hospitals, 53% of them were at risk of developing VTE and only 59% underwent prevention procedures.

The Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP)[1] of the Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI)[2], aware of such facts and while fulfilling its obligations of training, publishing and scientific guidance in this area, decided to draft a first document with recommendations to prevent, diagnose and treat VTE. For such purpose, a working group was organized by Internists experienced in Pulmonary Vascular Disease which made a draft of the current document. This was widely spread and available for discussion at SPMI website. The outgoing suggestions of such discussion were embedded in the final document.

The recommendations, published at present, aim to be a guidance for a Good Clinical Practice in Internal Medicine. However, being acknowledged that such issue is of interest to several specialties, we understand that can be a starting point for a consensual document, of a wider scope, including namely surgical specialties.

Key words: venous thromboembolism; deep vein thrombosis; pulmonary thromboembolism; prevention of venous thromboembolism; diagnosis and treatment of venous thromboembolism.

[1] Study Group of Pulmonary Vascular Disease

[2] Internal Medicine Portuguese Society

EPIDEMIOLOGIA

A EP e TVP são apresentações clínicas de uma mesma entidade, o TEV, partilhando os mesmos factores predisponentes. A EP é, em larga medida, uma consequência da TVP; cerca de 50% dos doentes com TVP desenvolve EP, a maioria das vezes assintomática. Em cerca de 70% dos doentes com EP é possível documentar TVP, se utilizados métodos de detecção sensíveis. O risco de morte e recorrência é, contudo, bastante superior na EP.⁵

O TEV é muitas vezes assintomático, sub-diagnosticado e frequentemente não reconhecido como causa de morte, por falta de exames necrópsicos de rotina; estes factores resultam numa sub-estimativa da verdadeira incidência do TEV e das suas sequelas.

Nos EUA, a incidência do TEV ronda os 100/100.000 habitantes/ano, 1/3 na forma de EP, os restantes 2/3 de TVP, duplicando por cada década de idade e sendo mais comum no sexo masculino.⁶ Mais de 250.000 doentes são internados anualmente por TEV, naquele país.⁷ O estudo ARIC do NHLBI mostrou uma mortalidade, aos 28 dias, de 9% para a TVP e de 15% para a EP.⁸

Uma revisão de 9 estudos conduzidos nos EUA e Suécia mostrou que a incidência média de um primeiro episódio de TVP na população em geral, foi de 5.04 por 10.000 pessoas/ano.¹⁰ Foi semelhante nos dois sexos, aumentando apreciavelmente com a idade, de 2 a 3/10.000/ano dos 30 aos 49 anos para 20/10.000/ano para idades dos 70 aos 79 anos. Nos registos “International Cooperative Pulmonary Embolism Registry” (ICOOPER) e “Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis” (PIOPED) a mortalidade do TEP, aos 3 meses, foi de 17.5 e 15%, respectivamente.⁷ Cerca de 25% dos doentes com EP sofrem morte súbita como manifestação inicial da doença.¹¹ A mortalidade por EP, ajustada à idade, diminuiu nos EUA de 191/1.000.000, em 1979, para 94/1.000.000 em 1989.¹²

A prevalência da EP no doente hospitalizado nos EUA, dados de 1979 a 1999, foi de 0.4%; embora só 40-53/100.000/ano tenham tido um diagnóstico de EP, estima-se que a incidência anual, naquele país, seja de 600.000 pessoas.⁵

Os dados europeus disponíveis resultam de dois estudos regionais, Malmo/Suécia e Bretanha/França, e do estudo VITAE (VTE Impact Assessment Group in Europe) que apontam para incidências da ordem dos 148/100.000 para a TVP e de 95/100.000 para a

EP.^{13,14,15} O estudo VITAE estima que o TEV será a causa de cerca de 540.000 mortes/ano, nos 25 países da UE, número superior à soma das mortes provocadas pela infecção pelo VIH, cancro da mama, próstata e acidentes de viação.

Em Portugal e tendo como fonte a base de dados da Autoridade Central dos Serviços de Saúde (ex-IGIF), foi possível estudar o número de internamentos e de doentes internados por EP nos anos de 2002 a 2006, encontrando-se uma incidência crescente de 3.1 para 3.6/1.000 doentes internados/ano, no período referido;¹⁶ a mortalidade atribuída a EP variou entre os 26% e 23.4% nos anos de 2003 e 2006. Num estudo retrospectivo realizado num hospital nacional e tendo como fonte o respectivo Serviço de Estatística, analisados os diagnósticos de alta e o número de doentes internados nos anos de 2003 a 2005 encontraram-se incidências de 3.7, 4.2 e 3.3/1.000 doentes internados/ano;¹⁶ revistos os processos dos doentes saídos com diagnóstico de EP nos anos de 2002 e 2003 à luz de critérios de rigor apurou-se uma incidência de 2.0/1.000 doentes internados/ano. A mortalidade global encontrada foi de 16.5%, em 8.2% dos doentes atribuível a EP, variando esta conforme a gravidade, sendo de 1.7% na EP sem critérios de gravidade e de 46.2% na EP maciça.

PROFILAXIA DO TEV

As bases científicas para a trombofilaxia fundamentam-se em 3 pressupostos (*Quadro I*): alta prevalência do TEV, consequências nefastas da não prevenção e

- O TEV é um importante problema de saúde pública pelo seu impacto em termos de morbi-mortalidade, custos e consumo de recursos.
- A verdadeira incidência do TEV está sub-estimada
- A TVP e a EP são as manifestações mais frequentes do TEV.
- A EP é a primeira causa de morte intra-hospitalar prevenível.
- As consequências da TVP não tratada - síndrome pós-flebitico, EP e hipertensão pulmonar – são frequentemente desvalorizadas.
- A prevenção do TEV é uma das medidas com maior custo/eficácia da prática médica
- A elaboração de programas de prevenção do TEV é uma recomendação comum a todos os organismos internacionais responsáveis pela avaliação da qualidade das instituições de saúde.

QUADRO I

Princípios e Evidência que suportam a proposta de profilaxia do TEV

Alta prevalência de TEV

A quase totalidade dos doentes hospitalizados tem um ou mais FR para TEV

A TVP é frequente nos vários grupos de doentes hospitalizados
O TEV adquirido no hospital é geralmente silencioso
É difícil prever quais são os doentes de alto risco para desenvolvimento de TEV

O rastreio dos doentes em risco, clínico ou com testes não invasivos, não é eficaz nem tem boa relação custo/benefício

Consequências adversas da não realização de profilaxia do TEV

TVP e EP sintomáticos

EP fatal

Custos da investigação dos doentes sintomáticos

Riscos e custos do tratamento dos doentes com TEV

Risco aumentado de TEV recorrente

Síndrome pós-trombótico crónico

Eficácia e benefícios da prevenção

A trombofilaxia do TEV é altamente eficaz na prevenção da TVP

A trombofilaxia tem grande eficácia na prevenção do TEV e da EP fatal

A prevenção da TVP também previne a EP

A boa relação custo/benefício tem sido repetidamente comprovada

Adaptado de Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th ed: ACCP guidelines, 2008

eficácia da profilaxia.²¹ A avaliação custo/benefício é largamente favorável à profilaxia, pelo que é recomendada a sua implementação de forma generalizada, obedecendo contudo a regras de aplicação.

Risco de TEV

Factores de risco (FR)

Os FR para TEV têm vindo, ao longo dos anos, a ser descritos em estudos epidemiológicos e de fármacos usados na profilaxia do TEV (*Quadro I*).²⁹ O seu reconhecimento é fundamental para a avaliação do risco global do doente. Saliente-se, no entanto, que os vários FR têm diferentes “odds ratio”, raramente está presente apenas um factor isolado, e que ainda não é conhecida, de forma clara, a interacção dos vários factores individualmente, sabendo-se que au-

QUADRO II

Factores de risco para tromboembolismo venoso

Factores de risco	Intrinsecos	Extrinsecos
Major (odds ratio >10)		
Traumatismo major		X
Cirurgia da anca e joelho		X
Fractura da bacia/MI		X
Cirurgia pélvica e abdominal major		X
Traumatismo vértebro-medular		X
Moderado (odds ratio 2-9)		
Artroscopia do joelho		X
Cateter venoso central		X
Quimioterapia		X
Insuficiência cardíaca ou respiratória crónicas	X	
Tratamento hormonal de substituição	X	
Neoplasia	X	
Anticonceção oral	X	
AVC com paralisia	X	
Gravidez (puerpério)		X
TEV prévio	X	
Trombofilias	X	
Minor (odds ratio <2)		
Idade	X	
Obesidade	X	
Alectuamento > 3 dias		X
Imobilidade (viagens longas)		X
Gravidez (pré-parto)	X	
Cirurgia laparoscópica		X
Veias varicosas	X	

Adaptado de ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism 2008.²⁹

mentam o risco global do doente quando associados, mas sendo até ao momento impossível quantificar esse aumento.²¹

Factores de risco, considerações:

História de TEV – antecedentes de TVP ou EP são considerados FR para novo evento de TEV.^{3,21}

História de neoplasia maligna – enquanto a história de neoplasia do pâncreas, próstata, pulmão, mama, estômago e cólon constituem um FR para TEV conhecido, a história de neoplasia cutânea minor ou de Doença de Hodgkin, por exemplo, não são um claro FR, devendo ser considerados caso a caso.³

Idade – sabe-se que o risco de TEV aumenta com a idade. Os estudos PREVENT e MEDENOX demonstraram o benefício da profilaxia em indivíduos com mais de 40 anos e identificaram a idade superior a 75 anos como um FR independente.^{23,24}

Trombofilias – os estados de hipercoagulabilidade adquiridos e congénitos estão associados a um risco acrescido de TEV.³

Veias varicosas e insuficiência venosa – Os estudos PREVENT e MEDENOX permitiram desfazer as dúvidas existentes até à data, confirmando as veias varicosas como FR. Há consenso entre os autores em considerá-las FR para TEV.^{3,23,24}

Imobilidade prolongada – sabe-se que a imobilidade prolongada é um FR para TEV, mas não era totalmente clara a sua definição. No estudo MEDENOX houve benefício nos doentes com incapacidade de andar 10m nos 7 a 14 dias após a admissão hospitalar.²³

Obesidade – embora não seja consensual, parece que o risco de TEV aumenta com um IMC > 29 kg/m² ou um perímetro abdominal

> 100 cm³.

Terapia hormonal – a ACO com estrogénios, a terapia hormonal de substituição e a usada no âmbito da Oncologia, são consideradas FR para TEV.³

Outros – doenças mieloproliferativas, síndrome nefrótica e desidratação são também considerados FR para TEV.³

Patologias médicas agudas

Há evidência científica suficiente para considerar as seguintes patologias médicas agudas como circunstâncias que conferem um risco tromboembólico acrescido.^{3,21}

Doença cardíaca aguda – enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da NYHA.

Neoplasia maligna activa – particularmente os tumores do pâncreas, próstata, pulmão, mama, estômago, cólon. Para além da neoplasia em si, constitui risco acrescido a intervenção terapêutica: cirurgia, quimioterapia, cateteres centrais.

Doença e terapêuticas respiratórias – DPOC, ventilação mecânica.

Doenças neurológicas – AVC e doenças medulares agudas.

Infecção aguda.

A doença inflamatória intestinal e as doenças auto-imunes sistêmicas agudas, nomeadamente as vasculites e as inflamatórias com imobilidade, podem também conferir um risco aumentado, embora a evidência seja menor.

Métodos profiláticos disponíveis

Para além das medidas gerais (informação ao doente, mobilização precoce, hidratação e elevação dos membros), existem métodos físicos e farmacológicos que podem ser usados isoladamente ou em conjunto. A escolha depende do risco existente e da ponderação risco/benefício de cada método em cada circunstância. É de notar que apenas para os métodos farmacológicos existe evidência forte para a sua recomendação, pelo que devem ser a primeira escolha, sempre que possível.²¹

As medidas físicas disponíveis e utilizadas na maioria dos centros nacionais são as meias de compressão elástica graduada (MCEG), o enfaixamento do(s) membro(s) inferior(es) e os dispositivos de compressão intermitente (CPI).

Os fármacos disponíveis são as heparinas não fraccionadas (HNF), as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e os pentassacáridos (Quadro III).

QUADRO III

Fármacos usados na profilaxia do TEV, disponíveis no mercado nacional

Classe	Fármaco	Nome comercial	Dose
HBPM	Enoxaparina	Lovenox (Sanofi-aventis)	40mg qd SC*
	Nadroparina	Fraxiparina e Fraxodi (GSK)	0,3mL qd SC**, +
	Dalteparina	Fragmin (Pfizer)	5000 UI qd SC
	Tinzaparina	Innohep (Leo farmacêuticos)	75U qd SC
HNF	Heparina	Heparina sódica Braun (Braun)	5000 UI tid SC**
		Heparina Winthrop (5mL-25000 U)	2,5 mg qd SC***
Pentassacárido	Fondaparinux	Arixtra (GSK)	

qd – dose única diária; bid - 2 x dia; tid – 3 x dia
 *Testada e aprovada pela FDA. Ajuste na insuficiência renal grave (ClCr < 30mL/min -> 20mg id SC)
 **Diminuir dose (bid) se insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min)
 ***Contraindicada na insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min) e peso < 50Kg
 + ajustar ao peso (<50Kg: 0,2 mL id ; 50-70Kg: 0,3 mL; >70Kg: 0,4 mL)

Os estudos disponíveis com o ácido acetilsalicílico não demonstraram eficácia ou benefício deste fármaco na prevenção do TEV.²¹

Os métodos mecânicos devem ser reservados para os doentes com contra-indicação para a tromboprophilaxia farmacológica, ou quando há indicação para a utilização conjunta dos dois métodos. A análise da evidência sobre os vários métodos disponíveis pode ser resumida em termos de:^{3,19,21}

Eficácia:

- As heparinas foram testadas em estudos randomizados controlados que comprovaram a sua eficácia. Os meios mecânicos não foram testados de forma randomizada nos doentes médicos, embora tenham demonstrado eficácia nos doentes cirúrgicos. Mostraram menor eficácia na prevenção da TVP distal que na proximal; a sua eficácia na prevenção da EP e morte não está comprovada.

Risco:

- As heparinas estão genericamente contra-indicadas na hemorragia activa ou risco hemorrágico elevado (INR > 1,5, plaquetas < 50.000/mL).
- O risco hemorrágico das HBPM (enoxaparina 40 mg id SC) é menor que o risco da HNF 5000U tid SC.
- O risco de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é substancialmente menor para as HBPM, particularmente nas doses profiláticas.

Os métodos mecânicos são seguros em relação ao

risco hemorrágico, mas estão contra-indicados na patologia arterial periférica, neuropatia diabética e infecções da perna ou pé.

Custos estimados e acessibilidade:

- As HBPM acarretam menores custos que a HNF, pelo menor tempo de internamento (menor incidência de TIH), comodidade de administração e dispensa de controlo da coagulação.
- As HBPM estão disponíveis de forma generalizada, nomeadamente em ambulatório. São comparticipadas pelo estado. São de muito fácil aplicação, mesmo pelo próprio doente.
- Os meios mecânicos não são comparticipados. As meias de contenção elástica têm baixo custo e estão genericamente disponíveis, mas não são toleradas por todos os doentes. Não estão seguramente estabelecidas as suas dimensões e pressões adequadas a cada situação clínica. Os outros métodos mecânicos são de difícil aplicação ao doente em ambulatório, mesmo se indicados.

Duração da profilaxia

A duração ideal da trombotprofilaxia no doente não cirúrgico não está ainda claramente estabelecida. Os estudos mais importantes de avaliação da duração da prevenção na área médica, *MEDENOX*,²³ *PREVENT*²⁹ e *ARTEMIS*,²⁴ demonstraram benefício da profilaxia com enoxaparina durante 6 a 14 dias (média de 10 dias) e 14 dias com a dalteparina e o fondaparinux. Com estes dados, parece consensual propor-se uma duração média de 10 dias, a ajustar caso a caso, conforme os factores individuais, a persistência dos FR e a duração do internamento.^{3,19,21}

O efeito do prolongamento da profilaxia, após alta, em indivíduos com risco mantido, foi avaliado no estudo EXCLAIM²⁵ (manutenção de enoxaparina 40 mg/dia durante 28 dias); houve uma diminuição do número de eventos tromboembólicos, aumento significativo do número de eventos hemorrágicos major, sem alterações significativas da mortalidade global. Assim, não se recomenda o prolongamento da

profilaxia por rotina, mas a ponderação caso a caso e após análise do risco/benefício. Parece haver benefício no prolongamento da trombotprofilaxia nos doentes que mantenham mobilidade reduzida e tenham mais de 75 anos ou sofram de neoplasia activa ou tenham antecedentes de TEV.^{19,25}

Modelos de avaliação do risco (RAM) e prevenção nos doentes internados

A disparidade entre a evidência suportada por estudos clínicos, apoiando a massificação da prevenção primária do TEV no doente médico, e a sua escassa aplicação na prática clínica, tem levado à proposta de modelos de avaliação do risco para TEV por peritos, autoridades e instituições de saúde e sociedades científicas. Estes modelos plasmam para a área médica as atitudes já generalizadas na área cirúrgica, ajustando-as às especificidades do doente médico. Todos visam facilitar a implementação da profilaxia de forma generalizada pelo que devem ser alvo de discussão, adaptação e implementação institucional. As recomendações do ACCP de 2008 continuam a não propor a avaliação do risco individual, no doente médico, e a propor o motivo da hospitalização como factor primordial a considerar na decisão, justificando que esta estratégia será facilitadora da aplicação da trombotprofilaxia na prática clínica diária. Aquelas recomendações aconselham a trombotprofilaxia aos doentes médicos agudos admitidos com: insuficiência cardíaca congestiva, doença respiratória grave e alec-

QUADRO IV

Vantagens e Desvantagens dos Modelos de Avaliação de Risco

Vantagens	Desvantagens
Auxiliam o médico na identificação dos FR	Mais complexos e mais difíceis de implementar como rotinas
Possibilitam a identificação de FR merecedores de intervenção específica	Não validados como modelos
Flexibilidade na inclusão de novos FR	Limitação na definição de doentes em risco
Transparência nos critérios de selecção dos FR	Limitação na percepção do risco real do doente quando há associação de factores de risco
Facilmente adaptáveis a modelos electrónicos de consulta ou de prescrição	As vantagens da profilaxia foram demonstradas com avaliação de risco em grupos e não com RAMs

tuados, com outro factor de risco adicional (neoplasia activa, TEV prévio, sépsis, doença neurológica aguda ou doença inflamatória intestinal).²¹

As vantagens e desvantagens dos modelos de avaliação do risco (RAM) estão sumarizadas no *Quadro IV*.^{3,21}

O grupo de trabalho que elaborou as presentes recomendações, optou por aconselhar a utilização do modelo de avaliação de risco proposto por Cohen e colaboradores (*Quadro V*).³ Neste modelo, os FR e as patologias incluídas foram seleccionados segundo a evidência existente ou por consenso entre peritos e a sua elaboração foi feita por consenso entre os autores. É um dos modelos mais simples de aplicar, porque se baseia em poucas respostas de sim ou não, e a sua fundamentação é muito clara e suportada em evidência consistente. Apesar de mais complexo que o modelo proposto pelo ACCP, pareceu-nos que o modelo de Cohen além de mais rigoroso, porque inclui FR não constantes no outro, é mais didáctico, porque obriga o médico a identificar os FR, e, desde que seja disponibilizado em suportes amigáveis, nomeadamente electrónicos, poderá ser facilmente aplicado de forma sistemática. O grupo de trabalho recomenda a

- Todos os doentes internados devem ser considerados em risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso
- As instituições e serviços hospitalares devem ter ou implementar estratégias de avaliação sistemática do risco e normas de prevenção para o TEV
- A avaliação do risco para TEV deve ser feita segundo modelo adoptado localmente, preferencialmente por RAM, sendo recomendável a sua avaliação na admissão e regularmente durante o internamento
- A trombopprofilaxia deve ser feita com método farmacológico, preferencialmente com HBPM, desde que não haja contra-indicação
- Devem ser utilizados os métodos mecânicos quando o risco de hemorragia é elevado ou haja contra-indicação para a trombopprofilaxia medicamentosa
- O ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado na profilaxia do TEV
- Recomenda-se profilaxia de 10 dias em média (variável entre 6 e 14 dias). O seu encurtamento ou prolongamento durante o internamento deve ser considerado caso a caso.
- O prolongamento da profilaxia até 28 dias após a alta é aceitável nos doentes que mantenham mobilidade reduzida e tenham mais de 75 anos ou neoplasia activa ou antecedentes de TEV.

sua utilização em todos os doentes internados com patologia aguda, não cirúrgica e nas instituições sem estratégias de prevenção definidas para esta área. A avaliação do risco para TEV deve ser feita em todos os doentes internados, na admissão e regularmente durante o internamento.

Situações especiais

Doentes em ambulatório

Embora não existam estudos de prevenção do TEV no doente com patologia médica aguda tratado em ambulatório, há consensos internacionais que recomendam a avaliação casuística do risco e a instituição de trombopprofilaxia após análise do custo/benefício.²⁶ É opinião deste grupo de trabalho que os doentes com patologia médica aguda, tratados em ambulatório, devem ser lidados segundo as orientações recomendadas para o doente internado.

Neoplasia

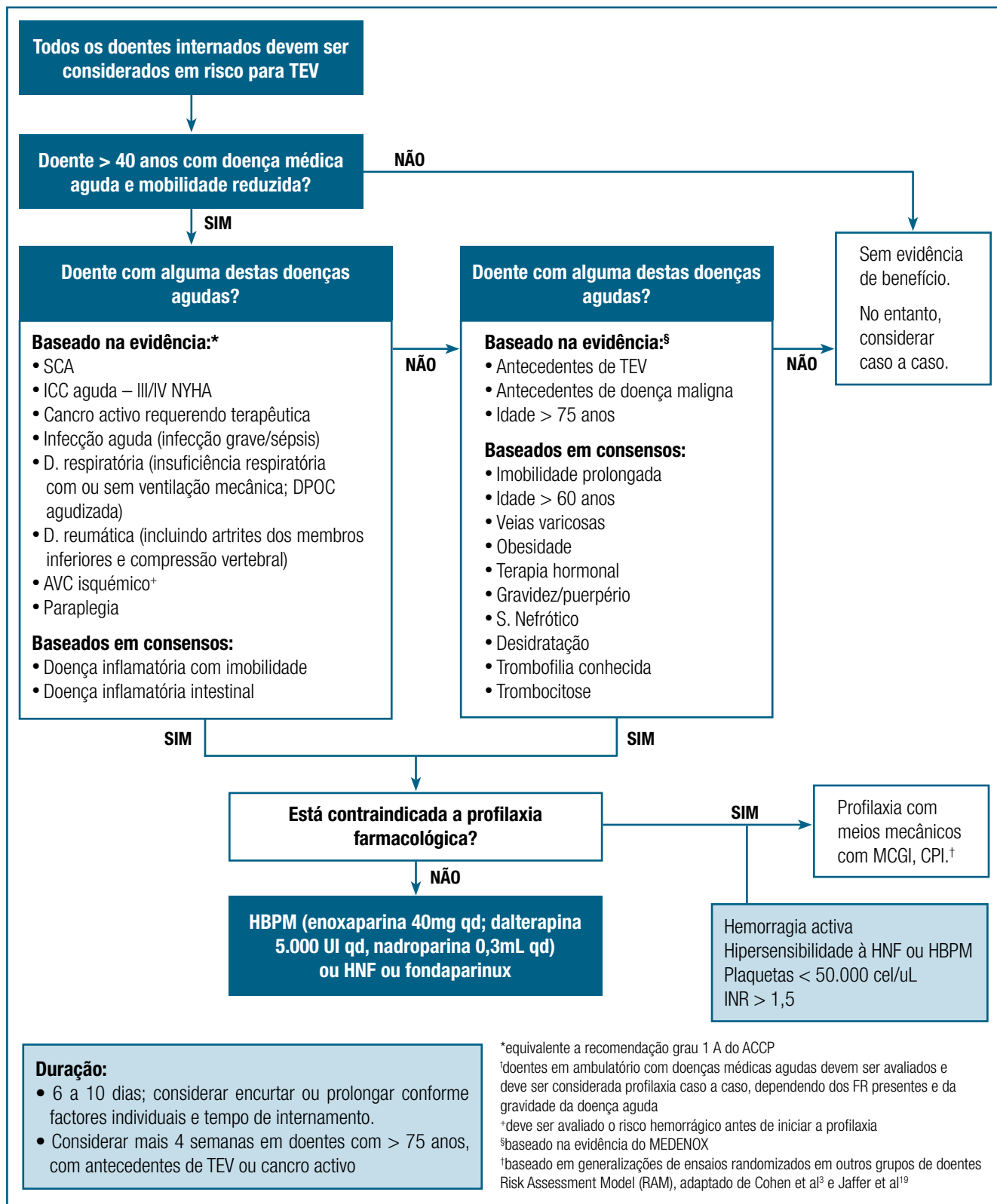
Os doentes com neoplasia maligna activa têm maior risco de desenvolver TEV, de recorrência do mesmo e a presença deste reduz a sobrevida do doente. A neoplasia maligna é ainda um factor de risco independente para falência da profilaxia e da terapêutica. As terapêuticas para as neoplasias são ainda outro FR independente para TEV, bem como o uso de CVC. No doente internado a trombopprofilaxia deve ser decidida com base no modelo de avaliação do risco proposto para o doente com patologia aguda, não cirúrgica. Em ambulatório, embora o doente com neoplasia maligna tenha um risco acrescido, não se recomenda a profilaxia generalizada mas sim uma avaliação atenta e caso a caso.

No doente oncológico

- Recomenda-se a profilaxia sempre que o doente esteja alectuado e com doença aguda.
- Não se recomenda a profilaxia com doses baixas de HBPM generalizada na ausência de patologia médica aguda.
- Não se recomenda a profilaxia do TEV por rotina e com o intuito de melhorar a sobrevida.
- Não se recomenda a profilaxia da trombose do CVC
- Sugere-se a profilaxia do TEV nos não hospitalizados se estiverem alectuados ou apresentarem vários factores de risco associados.

QUADRO V

Modelo de avaliação do risco e recomendações de profilaxia no doente médico



Recomendações para viagens de longa duração (> 8h de avião):

- Todos os viajantes devem tomar medidas gerais de prevenção (evitar roupa apertada junto à anca e membros inferiores, hidratação adequada, fazer contrações gemelares repetidas e mobilização frequente).
- Deve ser avaliado o risco individual e ponderada profilaxia a todos os doentes que se proponham fazer viagens longas e que tenham pelo menos um FR.
- Nos indivíduos com vários factores de risco para TEV, considerados de alto risco individual, recomendam-se medidas gerais e profilaxia com dose única de HBPM antes da partida.
- As medidas mecânicas (MCEG: 15-30 mmHg) devem ser consideradas uma alternativa nos indivíduos com risco para trombose profilaxia farmacológica ou em conjugação com a HBPM.
- A HBPM é provavelmente mais eficaz que as medidas mecânicas, pelo que é sugerido o seu uso preferencial.
- O ácido acetilsalicílico não é recomendado como método profiláctico do TEV.

Viagens longas

Embora não existam estudos comparativos suficientes, parece que as viagens longas de automóvel, autocarro, avião ou comboio podem constituir um FR para TEV. A maioria dos indivíduos que desenvolveram TEV associado a viagens tinha pelo menos outro FR. O TEV clinicamente importante foi muito raro. Não existe evidência suficiente para recomendar a profilaxia generalizada do TEV no viajante. Parece razoável, contudo, propor a profilaxia a passageiros de alto risco, analisados caso a caso e ponderando o risco/benefício.²¹ A todos devem ser aconselhadas as medidas gerais de prevenção e ponderada a utilização de meia de contenção elástica graduada, nomeadamente nos com patologia venosa periférica.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)**Clínica**

As manifestações clínicas da TVP vão desde a ausência total de sintomas até ao edema maciço e cianose da phlegmasia cerúlea dolens. Entre estes dois extremos os sinais e sintomas mais frequentes da TVP incluem dor, edema, tensão, eritema, cianose periférica, febre, engurgitamento venoso superficial e dor com a dorsiflexão passiva do pé (sinal de Homans), no caso dos membros inferiores. Os sintomas mais frequentemente presentes têm no entanto uma grande variabilidade

de sensibilidade e de especificidade: a dor gemelar tem sensibilidade de 75-91 % e especificidade de 3-87 %; o edema da perna tem sensibilidade de 35-97 % e especificidade de 8-88 %.

O diagnóstico de TVP baseado apenas na clínica é assim manifestamente inadequado, dado que até 50 % dos doentes com TVP activa podem não apresentar nenhum sinal ou sintoma específico.

Embora a presença de factores de risco subjacentes aumente a probabilidade de TVP aguda, este diagnóstico apenas com base nos sinais, sintomas e factores de risco permanece desadequado.

Diagnóstico

O diagnóstico de TVP requer portanto testes de confirmação.

A flebografia é o exame padrão clássico contra o qual se devem comparar as outras modalidades diagnósticas. Apesar da sua acuidade, a flebografia tem várias limitações e potenciais complicações. As limitações mais importantes prendem-se com a frequente inapropriada visualização das veias ilíacas e femoral profunda, com a logística necessária e com a sua frequente indisponibilidade. As complicações possíveis (embora raras) incluem complicações no local de punção, extravasamento de contraste, flebite ou trombose venosa e as reacções sistémicas ao produto de contraste. A venografia deve hoje ser reservada apenas aos casos de achados ultrasonográficos doppler inconclusivos.

A ultrasonografia doppler (ecodoppler) substituiu a flebografia como o exame diagnóstico mais utilizado, dado ser não invasiva, barata e amplamente disponível. A incompressibilidade venosa em modo B é o critério mais usado e objectivo para o diagnóstico de TVP. A incompressibilidade venosa, associada à ausência de fluxo venoso fásico e à visualização do trombo, atinge uma sensibilidade de 95 % e uma especificidade de 83 %. A principal limitação do ecodoppler reside na sua limitada capacidade de detecção de TVP nas veias ilíacas e nos lagos venosos soleares e gemelares, local de formação da maioria dos trombos venosos nos membros inferiores.

A Angio-TC e a Angio-RMN são modalidades diagnósticas imagiológicas em crescente desenvolvimento, com evidentes desvantagens económicas e de acessibilidade, relativamente aos exames precedentes, mas com particular interesse na detecção de trombos pélvicos ou centrais.

O doseamento dos Dímeros-D, pelo método ELISA, tem uma sensibilidade elevada (96,8 %) para o diagnóstico de TVP. Infelizmente, tem também uma baixa especificidade (35,2 %), pelo que o seu interesse reside na sua utilização como teste inicial de triagem.

O tratamento da TVP segue a mesma orientação do tratamento da EP à frente descrito.

EMBOLIA PULMONAR AGUDA (EP)

Definição

A embolia pulmonar aguda (EP) caracteriza-se por uma obstrução aguda da vasculatura arterial pulmonar, a maioria das vezes por um êmbolo com origem no território venoso sistémico. Em mais de 70% das situações, o êmbolo provem de lesão no território venoso dos membros inferiores.

Clínica e metodologia de investigação diagnóstica

O diagnóstico de EP baseia-se na conjugação de dados da avaliação clínica e dos resultados dos exames complementares de diagnóstico, mas a selecção e utilidade destes são função da gravidade da EP.

Nestas recomendações, seguiremos a terminologia proposta pela *European Society of Cardiology (ESC)*²⁹ em que “EP confirmada” significa uma probabilidade de EP suficientemente alta para recomendar um tratamento específico e “EP excluída” uma probabilidade de EP suficientemente baixa para não se efectuar tratamento específico, com um risco aceitavelmente baixo, apesar da suspeita clínica inicial de EP.

A EP é uma entidade com apresentação clínica polimorfa, feita de manifestações de sensibilidade variável e de baixa especificidade. Frequentemente apresenta-se como uma emergência cardiovascular. A suspeita do diagnóstico assenta na capacidade de reconhecer sinais e sintomas sugestivos^{11,30}.

Com base nesta suspeita avalia-se a probabilidade seguindo um algoritmo que associa:

- Manifestações clínicas,
- Presença ou não de factores de risco e
- Probabilidade de um diagnóstico alternativo.

As manifestações clínicas da EP vão do silêncio ao colapso cárdio-circulatório. As determinantes que condicionam as manifestações clínicas são:

- O carácter agudo ou crónico com que se instala o quadro,

QUADRO VI

Sinais e sintomas²⁹

	EP confirmada	EP excluída
Sintomas		
Dispneia	80%	59%
Toracalgia (pleurítica)	52%	43%
Toracalgia (précordeal)	12%	8%
Tosse	20%	25%
Hemoptises	11%	7%
Síncope	19%	11%
Sinais		
Taquipneia (>20/min)	70%	68%
Taquicardia (>100/min)	26%	23%
Sinais de TVP (Trombose Venosa Profunda)	15%	10%
Febre (>38,5°C)	7%	17%
Cianose	11%	9%

- A magnitude da obstrução da circulação pulmonar e
- A existência de doença prévia, em particular cárdio-respiratória.

Os sinais e sintomas da EP são inespecíficos, mas em 90% dos doentes o quadro suspeito é composto por dispneia de início recente (ou súbito), dor ou desconforto torácico e síncope (*Quadro VI*).

A dor pleurítica, associada ou não a dispneia, é um dos sintomas mais frequentes da EP. Tem origem na irritação pleural provocada pelo enfarte pulmonar das embolias distais. As hemoptises, frequentes nestas situações, resultam da hemorragia alveolar secundária ao enfarte.

As embolias centrais manifestam-se, mais frequentemente, por dispneia isolada de início súbito e alterações hemodinâmicas graves que podem por em risco a vida do doente. Nesta circunstância, é frequente a dor retrosternal de tipo anginoso, sintoma de isquemia do ventrículo direito.

A síncope é uma manifestação rara mas grave, indica compromisso hemodinâmico significativo com hipotensão e pode ser o prenúncio da instalação de um choque.

No doente com patologia pulmonar ou cardíaca

QUADRO VII**Clínica típica de EP**

Dois ou mais dos seguintes: Dispneia ou agravamento de dispneia pré-existente, Dor pleurítica, Toracalgia não pleurítica ou retrosternal, Hemoptise, Atrito pleural, Hipóxia (Sat O ₂ < 92%) com FiO ₂ > 0,4	+ Sintomas compatíveis com TVP dos membros inferiores: edema, dor, sinais inflamatórios, desconforto local	+ Taquicardia > 90/min	Rx de tórax com: Atelectasias localizadas, ou Derrame pleural, ou Infiltrado localizado e mal definido, ou Sinais de dilatação da artéria pulmonar, ou Oligoémia
---	--	----------------------------------	--

prévias, as manifestações podem limitar-se ao agravamento dos sintomas pré existentes.

A EP pode ocorrer em doentes sem factores de risco identificados (30%), mas a probabilidade de EP aumenta com o número de factores de risco presentes. A baixa especificidade dos sintomas de EP torna essencial a pesquisa sistemática de factores de risco (Capítulo 3.1).

O Rx do tórax é quase sempre anormal, mas as alterações encontradas são muito pouco específicas (atelectasias laminares, derrame pleural, elevação de hemicúpula diafragmática); a sua realização é, no entanto, muito importante porque pode permitir a exclusão de outras causas de dispneia ou dor torácica.

A gasometria do sangue arterial revela frequentemente hipoxemia, embora mais de 20% dos doentes com EP tenham paO₂ normal.

O ECG pode apresentar um padrão de sobrecarga direita, com inversão das ondas T nas derivações de V1-V4, um padrão QR em V1, o clássico S1Q3T3 e bloqueio completo ou incompleto de ramo direito.^{11,29,30}

Probabilidade clínica

Apesar da baixa sensibilidade e especificidade dos

- Os sintomas, sinais e resultados dos exames de rotina não permitem excluir ou afirmar definitivamente a existência de EP, mas contribuem para a sua suspeita
- As manifestações clínicas da EP vão do silêncio clínico ao colapso cárdio-circulatório e dependem da forma como se instala o quadro (aguda ou crónica), da magnitude da amputação da circulação pulmonar e da reserva cárdio-respiratória prévia

sintomas, sinais e exames de cabeceira, a combinação destas variáveis, de forma empírica ou usando escalas de cálculo da probabilidade clínica, permite discriminar os doentes com suspeita de EP. A metodologia de investigação e a estratégia terapêutica decidem-se com base na probabilidade encontrada e nos sinais de gravidade.

A probabilidade de EP

É baixa quando:

- Não há factores de risco identificados,
- A anamnese e o exame físico sugerem outro diagnóstico.

É alta quando:

- Há factores de risco identificados,

QUADRO VIII**Escala de Wells**

Manifestações	Pontuação	Probabilidade de EP
Sinais de TVP	3.0	Alta: ≥ 7.0 Média : 2 - 6 Baixa: <2.0
Diagnóstico alternativo improvável	3.0	
Frequência cardíaca > 100 bat/min	1.5	
Imobilização/cirurgia nas 4 semanas prévias	1.5	
TVP/TEP prévio	1.5	
Hemoptises	1.0	
Neoplasia	1.0	

QUADRO IX

Escala de Miniati

	Sinais e sintomas	Probabilidade de EP		
		Alta (90%)	Intermédia (50%)	Baixa (10%)
Clínica	Dispneia súbita Dor torácica Perda de conhecimento	Um	Um não explicável por outra causa	Nenhum ou explicável por outra causa
ECG/radiologia	Sinais de sobrecarga direita Amputação hilar Oligoémia regional Amputação de artéria hilar	Dois	Nenhum	

- A anamnese e o exame físico são sugestivos do diagnóstico de EP (*Quadro VII*, clínica típica),
- A probabilidade de um diagnóstico alternativo é muito baixa.

Na maioria das situações a probabilidade de EP é intermédia e exige experiência clínica e exames auxiliares de diagnóstico para a sua confirmação.

O cálculo da probabilidade clínica está hoje facilitado pela introdução de escalas validadas prospectivamente e que devem ser introduzidas na prática clínica. A escala de Wells,³⁶ Miniati³⁷ e o Pisamodel,³⁸ são exemplo de modelos testados que se revelaram extremamente úteis na avaliação dos doentes com suspeita de EP. Alguns destes modelos estão disponíveis em suportes electrónicos de utilização amigável.

Crítérios de gravidade

O prognóstico do doente com EP depende fundamentalmente da gravidade das alterações hemodinâmicas presentes, condicionando estas também a estratégia de investigação e tratamento. Recomenda-se hoje a estratificação dos doentes em dois grandes grupos:

- Doentes com EP de alto risco de mortalidade: os que se apresentam com choque/ hipotensão (definidos como pressão sistólica < 90 mmHg ou queda de

- O cálculo inicial da probabilidade clínica de EP é fundamental para definir a estratégia de investigação e tratamento
- Devem ser introduzidos na prática clínica os modelos de cálculo da probabilidade clínica, validados prospectivamente (Wells, Miniati e Pisamodel)

mais de 40 mmHg do valor habitual, excluída hipovolemia, arritmia ou sépsis de novo);

- Doentes com EP de não alto risco de mortalidade: os que se apresentam sem choque ou hipotensão.

O desenvolvimento de *Cor pulmonale agudo* tem implicações

no prognóstico e tratamento do doente com EP; a instalação de insuficiência cardíaca direita, instabilidade hemodinâmica, choque cardiogénico e a necessidade de reanimação cárdio-pulmonar acarretam uma mortalidade superior a 50%.

A EP deve ser considerada como uma situação clínica dinâmica em que o doente pode evoluir rapidamente de uma situação estável para um quadro clínico de instabilidade hemodinâmica. Nos últimos anos foram estudados e comprovados alguns marcadores úteis para a definição da gravidade e do prognóstico imediato destes doentes (dados ecocardiográficos e enzimas de lesão e disfunção miocárdica).

Exames auxiliares para o diagnóstico e estratificação da gravidade

Dímeros-D

Têm um elevado valor preditivo negativo para TEV (85-97%), permitindo excluir com grande segurança este diagnóstico, quando negativos. Dímeros-D positivos não têm qualquer significado diagnóstico já que podem ocorrer em inúmeras situações clínicas agudas ou crónicas (neoplasia, inflamação, infecção, necrose, dissecação da aorta...). O seu valor preditivo depende do método utilizado; os métodos de ELISA ou derivados são os que apresentam sensibilidade (> 95%) e especificidade (≈ 40%) mais altas. Nos doentes com probabilidade

- Os doentes com EP devem ser estratificados, quanto à gravidade e prognóstico imediato, em doentes de Alto risco e Baixo risco de mortalidade

clínica intermédia e dímeros negativos, por método não ELISA, não se pode excluir com segurança o diagnóstico de EP. Nos doentes com alta probabilidade clínica a sensibilidade dos dímeros-D, apesar de alta, não permite excluir o diagnóstico pelo que não devem ser pedidos.^{29,30}

Ecodoppler de compressão dos membros inferiores

O território venoso dos membros inferiores é a origem dos êmbolos em cerca de 90% dos doentes com EP, daí a obrigatoriedade da inclusão do ecodoppler dos membros inferiores nos algoritmos de diagnóstico do TEV. O ecodoppler de compressão dos membros inferiores tem elevada sensibilidade (90%) e especificidade (95%) nos doentes com TVP proximal, sendo menos informativo (25-60%) nos doentes sem clínica de TVP. No entanto, só é documentada TVP em cerca de 30-50% dos doentes com EP. Esta discrepância explica-se pela mobilização total do trombo e/ou presença deste em território de difícil avaliação (cavado poplíteo e vasos ilíacos). A demonstração de TVP estabelece o diagnóstico de TEV e constitui indicação para tratamento anticoagulante com os mesmos critérios, doses e duração, da EP não maciça, dispensando assim a investigação subsequente indicada para confirmação de EP.^{11,29,30}

Angio-TC

Quando feita com técnica correcta (administração do contraste com bomba perfusora em dose adequada e no tempo correcto) e em TC espiralar e multi-corte, é um meio de diagnóstico com boa sensibilidade (83%) e especificidade (96%) para EP, permitindo visualizar e caracterizar defeitos de preenchimento nos vasos principais, lobares, segmentares e mesmo sub-segmentares; permite ainda estudar com grande pormenor o parênquima pulmonar, o mediastino e as restantes estruturas do tórax (informação que pode ser útil no diagnóstico diferencial com patologias não EP). A Angio-TC pela acessibilidade, disponibilidade de urgência, custos (semelhantes aos da cintigrafia) e informação fornecida, deve ser o exame de imagem a preferir na suspeita de EP. Nos doentes com probabilidade clínica de EP baixa ou intermédia e Angio-TC, de boa qualidade, negativa, não hipocoagulados, o risco de ocorrência de TEV aos 3 meses é de 0.4%, semelhante ao da angiografia convencional. Assim, Angio-TC multi-corte negativo em doente com probabilidade clínica baixa ou intermédia exclui com grande segurança o diagnóstico de EP.²⁹

Cintigrafia pulmonar de ventilação-perfusão (CP)

Foi durante muitos anos o exame inicial de 2ª linha na árvore de decisão para o diagnóstico de EP. Tem muitas limitações, já que fornece um resultado de probabilidade, não está habitualmente disponível em situações de urgência, só pode ser valorizada se o doente não tiver patologia cárdio-pulmonar prévia (exige um Rx de tórax normal) e a sua leitura está muito dependente do observador.²⁹ O apontado torna a CP um exame de pouca utilidade para o estudo da EP aguda, excepto nas situações em que a Angio-TC possa estar contra-indicada (insuficiência renal e gravidez).^{29,34,35} A CP continua a ter um papel importante no estudo do TEP crónico.

Ecocardiograma transtorácico (ETT)

É um auxiliar precioso na avaliação inicial da EP, particularmente no doente instável, pela sua não invasividade e portabilidade, pode ser deslocado à cabeceira do doente. Permite visualizar as câmaras cardíacas e avaliar as repercussões hemodinâmicas do evento agudo (sinais de sobrecarga do coração direito, um critério de gravidade importante), e por vezes identificar êmbolos no coração direito, tronco ou artérias pulmonares. Além disso, é extremamente útil na exclusão de possíveis diagnósticos alternativos (derrame pericárdico, miocardite, isquemia aguda, dissecação aórtica).^{29,31}

É normal na maioria dos doentes com EP sem sobrecarga do VD (TEP não maciço), não devendo por isso ser encarado como um meio de diagnóstico para EP, mas sim como uma ferramenta útil para avaliação da gravidade da doença. Tem, no entanto, boa sensibilidade e especificidade no doente com sobrecarga do VD, sendo de esperar dilatação VD quando a amputação da vasculatura pulmonar é superior a 30%.³²

A presença de disfunção ventricular direita, na EP aguda, é um sinal de mau prognóstico e associa-se a uma mortalidade precoce de 12-23% (0-1% na EP aguda com eco normal).³¹

Os sinais ecocardiográficos a procurar são:^{29,31,32}

- Dilatação do VD (apical 4 câmaras: área diastólica do VD de 60% da do VE);
- Hipocinesia da parede livre do VD ou discinesia com hipercontracção da porção apical (sinal de McConnell: alta especificidade e valor preditivo negativo de cerca de 94-96% para EP aguda);

- Espessura da parede livre do VD (> 5 mm indica patologia prévia);
- Movimento paradoxal do septo interventricular caracterizado por abaulamento do septo para a esquerda durante a sístole e diástole precoce, provocando disfunção diastólica do VE.

Deve ser ainda avaliada a pressão sistólica da artéria pulmonar que na EP aguda não ultrapassa em regra os 40 a 50 mmHg; valores superiores apontam para patologia vascular pulmonar prévia.

A presença de um Foramen Ovale Patente (FOP) é um factor de mau prognóstico pelo risco de embolismo paradoxal.

Para alguns autores, os sinais de sobrecarga/difusão do coração direito, mesmo sem choque, são indicação para trombólise (ver tratamento).⁷ O ecocardiograma, pela sua não invasividade e portabilidade, pode ser ainda utilizado para monitorização da evolução do doente grave com repercussão hemodinâmica.

Ecocardiograma trans-esofágico (ETE)

Estudos comparativos entre o ETE e a Angio-TC, demonstraram sensibilidades e especificidades entre 80-90% e 84-100%, respectivamente. Este acrescenta, por isso, sensibilidade e especificidade ao ETT no diagnóstico de EP. Tem sido sugerida a sua utilização no doente crítico inconsciente com paragem cardíaca não explicada.

Outros ECD

Existem outros ECD úteis na investigação do TEP, não propriamente pelo seu valor na confirmação do diagnóstico mas pela capacidade de exclusão de outros diagnósticos diferenciais e/ou para a avaliação das repercussões e tomada de medidas imediatas.

ECG

Tem valor na exclusão de síndrome coronário agudo (SCA) e pericardite. As alterações sugestivas de *cor pulmonale agudo* (padrão S₁Q₃T₃, bloqueio de ramo direito, desvio direito do eixo e P pulmonar) são frequentes na EP de alto risco, mas inespecíficas.^{29,31}

Gasometria do sangue arterial (GSA)

Não permite distinguir EP de não EP, mas permite identificar a existência de hipóxia, frequente nesta e noutras patologias, e corrigi-la de imediato, independentemente do diagnóstico final. A diminuição

do gradiente alvéolo-arterial não acrescenta especificidade. A presença de acidose metabólica é um sinal de gravidade.²⁹

Biomarcadores cardíacos

As troponinas e os peptídeos natriuréticos, foram introduzidos, nos últimos anos na avaliação da gravidade da EP.

As troponinas são marcadores sensíveis de lesão miocárdica. Na EP aguda, com repercussão hemodinâmica, há elevação da resistência vascular pulmonar (RVP) que resulta em sobrecarga sobre o ventrículo direito (VD), podendo provocar microenfartes e rotura das fibras miocárdicas com libertação de troponinas. Os níveis séricos destas correlacionam-se com o grau de disfunção do VD. O aumento das troponinas no TEP é menor e mais fugaz que no SCA e surge 6 a 12 horas após o evento agudo. Um teste negativo tem um valor preditivo negativo alto (90-99%) para complicação ou morte.^{29,30,31}

Os peptídeos natriuréticos (BNPs) têm origem nos miócitos cardíacos e são libertados em situações de stress mecânico sobre os ventrículos. A sobrecarga com dilatação do VD, por aumento da RVP, induz a libertação de BNPs. Estes são secretados como pró-BNP que é depois metabolizado em produtos biologicamente activos, BNP e NT-próBNP. A sua elevação indica síntese de novo, pelo que, o seu aumento só se verifica horas após o evento agudo. Um valor elevado inicial indica doença prévia, neste caso deve repetir-se o doseamento 6 a 12 horas após o evento agudo. O BNP e o NT-próBNP têm um excelente valor preditivo negativo (perto de 100%) para complicação ou morte por EP.^{29,30,31}

Angio-ressonância magnética pulmonar (A-RMNP)

Tem a grande vantagem de não expor o doente a radiações ou a contraste nefrotóxico pelo que é particularmente útil na grávida e no doente com insuficiência renal²⁹. Tem como inconveniente a longa duração do exame, sendo por isso difícil de suportar pelo doente grave.

Tem sensibilidade (70-100%) e especificidade (95-98%) altas e permite estudar a vasculatura pulmonar até ao nível sub-segmentar.²⁹ Permite ainda avaliar a função ventricular direita contribuindo assim para a estratificação da gravidade do doente.²⁹

As maiores desvantagens são a não disponibilidade

Dímeros-D

- Negativos por teste de alta sensibilidade (ELISA) permitem excluir com segurança EP em doentes com probabilidade clínica baixa ou intermédia.
- Não devem ser pedidos aos doentes com alta probabilidade clínica de EP, aos hospitalizados ou com outra patologia conhecida.

TVP

- A sua ausência não exclui o diagnóstico de EP.
- A sua presença estabelece o diagnóstico de TEV e constitui indicação para tratamento anticoagulante com os mesmos critérios, doses e duração, da EP não maciça, não se justificando investigação subsequente para confirmação de EP.

Angio-TC helicoidal multi-corte

- É o MCD aconselhado para o estudo do doente com suspeita de EP.
- Permite afirmar o diagnóstico, excluí-lo com grande segurança nos doentes com probabilidade clínica intermédia ou baixa e encontrar um diagnóstico alternativo na ausência de EP.

Cintigrafia pulmonar

- Tem ainda lugar no estudo do doente com suspeita de TEP crónico, não sendo recomendada para o estudo do doente com EP aguda.

ETT

- Não deve ser utilizado como meio de diagnóstico para EP, excepto no doente instável não mobilizável.
- Tem alto valor na estratificação da gravidade do doente com EP.

ETE

- Acrescenta sensibilidade e especificidade ao ETT no diagnóstico de EP.
- Recomenda-se a sua utilização no doente crítico em paragem cardíaca de causa não explicada.

Biomarcadores

- Níveis aumentados de troponinas e BNP estão associados a um maior risco de morte, são por isso um bom marcador de gravidade e prognóstico.

Angio-RMN

- Deve ser preferida à Angio-TC pulmonar nas grávidas e no doente com insuficiência renal.

Angiografia Pulmonar

- Deve ser reservada para os doentes com alta probabilidade clínica de EP não diagnosticada pelos outros MCD.

generalizada, a demora na aquisição das imagens e o elevado custo.

Angiografia pulmonar convencional (APC)

Foi considerada o “gold standard” para o diagnóstico de EP, até à introdução da Angio-TC helicoidal multi-corte. Ambas permitem a visualização de trombos até aos ramos sub-segmentares, contudo a APC é um exame invasivo, de difícil disponibilidade, com maior número de complicações e maior variabilidade inter-observador. Tem hoje ainda lugar em circunstâncias especiais, a inconclusividade dos métodos não invasivos no doente com alta probabilidade clínica, no estudo pré-operatório de TEP agudo central ou crónico com indicação para cirurgia e nas abordagens combinadas com intervenção terapêutica (fragmentação e aspiração de trombo).²⁹

Algoritmos de diagnóstico, conforme gravidade clínica

Perante um doente com sinais e sintomas de EP devem ser realizados MCD de 1ª linha (GSA, ECG e Rx de tórax) e calculada a probabilidade clínica, de preferência utilizando uma das escalas anteriormente referidas (Wells, Miniati ou Pisamodel).

Se há suspeita de EP de alto risco de mortalidade, i.e., presença de choque ou hipotensão, devem ser tomadas, de imediato, medidas terapêuticas de suporte de vida; se o doente é mobilizável e a Angio-TC estiver imediatamente disponível, deverá ser realizada e, a confirmar-se o diagnóstico, deverá ser iniciado de imediato o tratamento indicado (ver tratamento). Se este exame não estiver disponível, ou o doente não for mobilizável, deverá providenciar-se estudo à cabeceira do doente com ecocardiograma; caso haja sobrecarga do VD e o doente se mantenha instável, deve ser tratado assumindo-se o diagnóstico de EP; quando estabilizado, e se não foi confirmado o diagnóstico por ecocardiograma, deve então realizar-se Angio-TC pulmonar para confirmação do mesmo (*Quadro X*).

Se há suspeita de EP de não alto risco de mortalidade, com probabilidade clínica baixa ou intermédia, devem ser doseados os dímeros-D e no caso de serem positivos (por ELISA) deve ser realizada Angio-TC que afirmará EP ou o diagnóstico alternativo. Afirmando a EP deve ser avaliada a gravidade com ecocardiograma e doseamentos de troponina e pró-BNP. Se a probabilidade clínica é alta e o doente está estável,

deve ser realizada Angio-TC e seguido o percurso referido anteriormente (*Quadro XI*).

No doente com sinais clínicos de TVP, esta deve ser comprovada com eco-doppler de compressão dos membros inferiores e, independentemente da probabilidade clínica, deve prosseguir-se com a avaliação da gravidade, já que é esta que vai decidir a opção terapêutica, independentemente da confirmação ou não de EP.

Perante a suspeita de EP com probabilidade clínica intermédia ou alta deve ser iniciado tratamento com heparina de baixo peso molecular, em doses terapêuticas, enquanto se prossegue a investigação.

Recomendações para o diagnóstico²⁹

Suspeita de EP alto risco de mortalidade

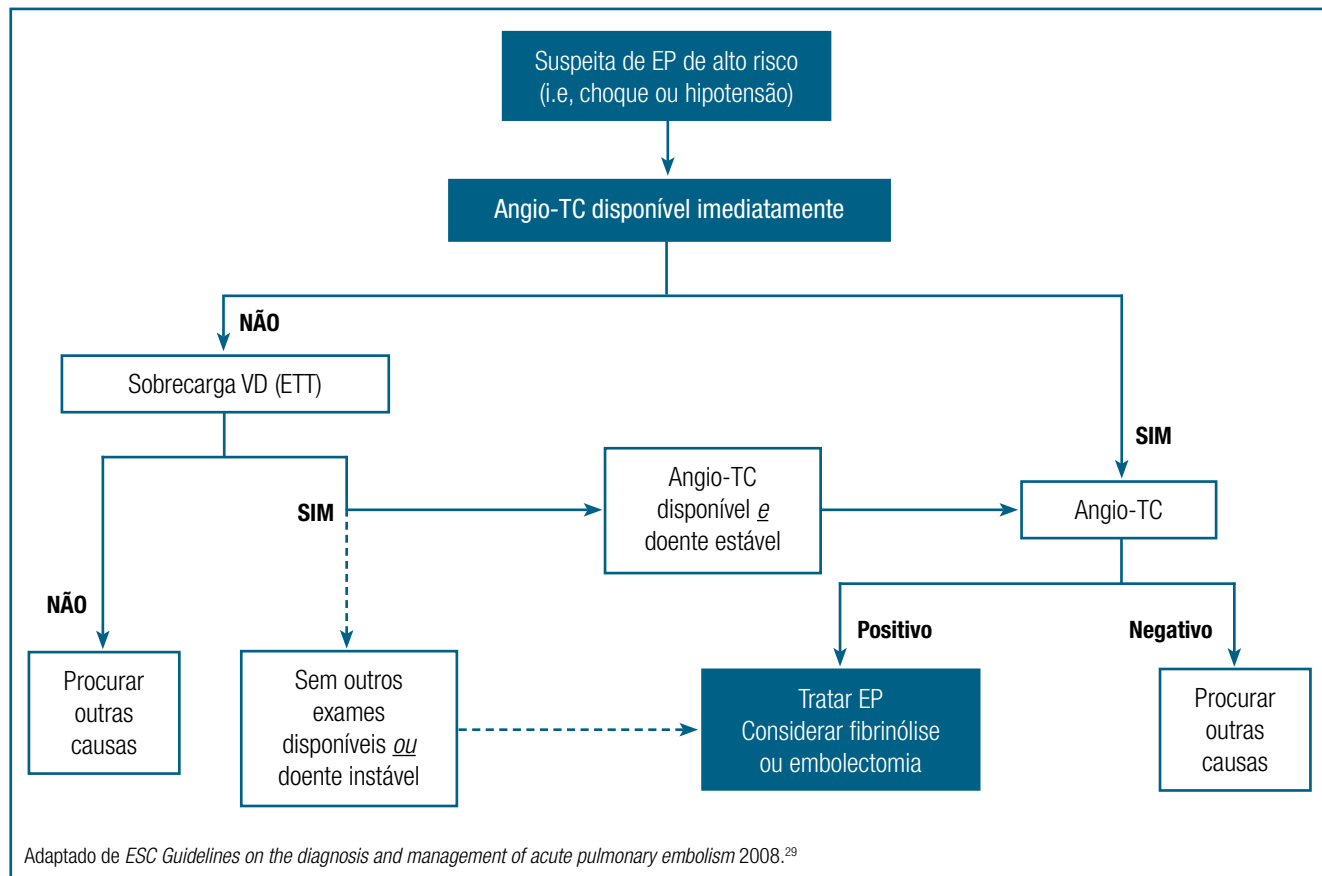
- Angio-TC emergente ou ETT à cabeceira do doente (dependendo da disponibilidade e circunstâncias clínicas).

Suspeita de EP de não alto risco de mortalidade

- A estratégia de diagnóstico deve ser orientada pela probabilidade clínica.
- Os Dímeros-D plasmáticos (ELISA) negativos, no doente com probabilidade clínica baixa ou intermédia, excluem com grande probabilidade o diagnóstico de EP.
- O eco-doppler de compressão dos MI's deve ser sempre considerado; se positivo dispensa a realização de outras MCD para afirmação de TEV.
- Não é recomendada a utilização do ETT de rotina em doentes estáveis.
- A Angiografia pulmonar deve realizada apenas quando houver discrepância entre a avaliação clínica e os resultados dos restantes exames não invasivos
- É recomendada a utilização de critérios validados para diagnóstico de EP.

QUADRO X

Algoritmo de investigação de EP de alto risco de mortalidade

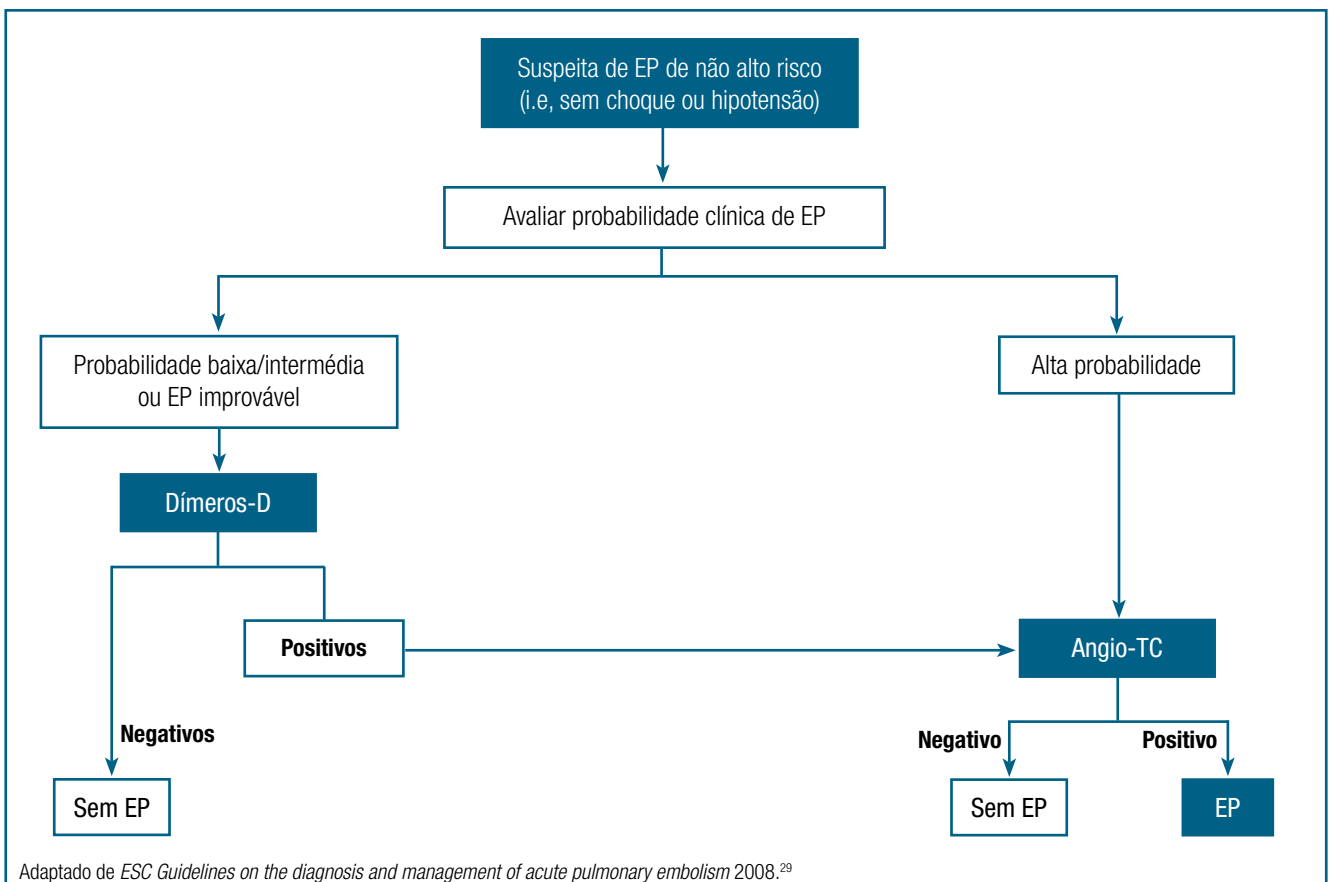


Baixa probabilidade clínica:

- D-dímeros normais, por métodos de alta sensibilidade, excluem EP.
- Angio-TC multi-corte negativa exclui EP.
- Angio-TC “single detector” negativa combinada com ecodoppler de compressão dos MI's negativo excluem EP.
- Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrando trombo segmentar ou mais proximal confirma EP.
- Devem ser usados outros MCD se a Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrarem apenas trombos sub-segmentares.
- Ecodoppler de compressão dos MI's comprovando TVP proximal confirma EP.
- Ecodoppler de compressão dos MI's com TVP distal necessita de mais MCD para confirmação de EP.
- Cintigrafia de ventilação-perfusão normal exclui EP.
- Cintigrafia de ventilação-perfusão de probabilidade baixa ou intermédia combinada com eco-doppler de compressão dos MI's negativo exclui EP.

Probabilidade clínica intermédia

- D-dímeros normais, por métodos de alta sensibilidade, excluem EP.
- Angio-TC multi-corte negativa exclui EP.
- Angio-TC “single detector” negativa combinada com eco-doppler de compressão dos MI's negativo exclui EP.
- Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrando trombo segmentar ou mais proximal confirma EP.
- Devem ser usados outros MCD se a Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrarem apenas trombos sub-segmentares.
- Ecodoppler de compressão dos MI's com TVP proximal confirma EP.
- Ecodoppler de compressão dos MI's com TVP distal necessita de mais MCD para confirmação de EP.
- Cintigrafia de ventilação-perfusão normal exclui EP.
- Cintigrafia de ventilação-perfusão de alta probabilidade confirma o diagnóstico de EP.

QUADRO XI**Algoritmo de investigação de EP de não alto risco de mortalidade**

Alta probabilidade clínica

- Não estão recomendados D-dímeros.
- Se Angio-TC negativa, devem ser usados outros MCD para excluir EP.
- Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrando trombo segmentar ou mais proximal confirma EP.
- Devem ser usados outros MCD se a Angio-TC multi-corte ou “single detector” mostrarem apenas trombos sub-segmentares.
- Ecodoppler de compressão dos MI's com TVP proximal confirma EP.
- Ecodoppler de compressão dos MI's com TVP distal necessita de mais MCD para confirmação de EP.

TRATAMENTO

Na suspeita de embolia pulmonar, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e os critérios de confirmação e exclusão do diagnóstico devem ser activamente pesquisados.

Medidas gerais/suporte

Durante a investigação diagnóstica e após a sua confirmação é mandatório:

- Corrigir a hipóxia - administrar O₂;³⁹
- Controlar a angústia respiratória - a morfina pode reduzir a ansiedade e actuar como vasodilatador pulmonar;³⁹
- Compensar a instabilidade hemodinâmica – a perfusão de soros deve ser orientada pela noção de que o ventrículo direito está em sobrecarga e pode estar em falência aguda pelo que não aguenta sobrecarga excessiva;²⁹
- Monitorização contínua das funções vitais, que deve ter em conta os seguintes parâmetros

Nos doentes com compromisso hemodinâmico, a

- A instabilidade cárdio-circulatória e a falência respiratória na EP obrigam a suporte adequado e monitorização intensiva.
- A sua presença implica a procura de um diagnóstico correcto e rápido já que a intervenção com terapêutica específica é fundamental para a correcção das falências de órgão presentes.

dopamina e a dobutamina parecem ter um efeito benéfico na função cardíaca, com efeitos desprezíveis na RVP.⁴⁰ Se houver necessidade de suporte vasopressor a adrenalina tem vantagens sobre a noradrenalina, que só tem acção vasoconstritora.⁴⁰

Se for necessário suporte ventilatório deve ser preferida a ventilação não invasiva;²⁹ a ventilação mecânica invasiva agrava a disfunção direita por aumento da pressão intra-torácica com redução do retorno venoso e aumento da pós-carga cardíaca.³⁹

É controverso o uso de fármacos vasoactivos pulmonares na EP aguda. Os diuréticos devem ser usados com muito cuidado pelo risco de agravamento da função ventricular direita.

Terapêutica específica

Crítérios de decisão para tratamento da EP

O nível de probabilidade para EP, a sua confirmação ou não, e as repercussões hemodinâmicas são as variáveis em que se baseia a decisão de tratar ou não e a prioridade e selecção do tratamento apropriado a cada caso.

Mesmo sem diagnóstico estabelecido o doente deve ser avaliado quanto à gravidade/risco de mortalidade e classificado como de alto risco de mortalidade ou baixo risco de mortalidade, segundo os critérios clínicos apontados anteriormente. Posteriormente e após

Optimização da oxigenação	Optimização do débito cardíaco	Metabolismo celular	Função dos órgãos
SaO ₂ / PaO ₂ Hemoglobina /hematócrito Sinais de esforço respiratório (taquipneia, tiragem, adejo nasal, uso de músculos acessórios,)	PA ECG (frequência cardíaca e ritmo) Pulso PVC / Pressão de encravamento TPC (tempo de preenchimento capilar)	Lactato sérico pH BE SvcO ₂	Nível da consciência Pele marmórea Mucosas pálidas Extremidades frias Diurese
Monitorização adicional específica depois de iniciado tratamento			
Ecografia no final da trombólise seguida de reavaliação periódica conforme evolução	Controlo da coagulação determinado pelo plano terapêutico instituído	Pesquisa activa de potenciais fontes de hemorragia	Doseamento repetido da troponina e NT-pró BNP até à normalização

confirmação do diagnóstico devem ser procurados os critérios de gravidade que diferenciem os doentes quanto ao risco (ecocardiograma e biomarcadores cardíacos). A

presença destes critérios identifica uma população de risco intermédio de mortalidade.

Alto risco de mortalidade/EP maciça (antiga terminologia)

Doente com hipotensão ou choque e com probabilidade de morte superior a 50% se não tratado. Apesar da ausência de estudos controlados randomizados com poder estatístico suficiente para comprovar o benefício da trombólise,⁴¹ esta é aconselhada, neste grupo de doentes, em todas as *guidelines* publicadas. Os fármacos, doses, vias e modos de administração recomendados são os referidos no *Quadro XII*.

Deve ser avaliado de forma clara o risco/benefício descartando-se as contra-indicações absolutas, para a trombólise, e ponderadas as relativas caso a caso e confrontadas com a gravidade do quadro clínico.

No doente com possível indicação para trombólise devem ser reduzidas ao mínimo as punções venosas e arteriais periféricas e evitadas as punções de grandes vasos. A trombólise deve ser sempre que possível instituída antes da introdução da hipocoagulação. Quando tal não for possível e se a trombólise não está completamente excluída sugere-se iniciar a hipocoagulação com HNF (*Quadro XIII*).

Risco intermédio de mortalidade/EP submaciça (antiga terminologia)

EP com pressão arterial normal, mas com evidência hemodinâmica ou ecocardiográfica de sobrecarga/isquemia do coração direito e/ou troponina e/ou pró-BNP elevados.

Está indicado tratamento com HBPM (*Quadro XIV*) ou trombólise (*Quadro XII*), nomeadamente se há subida da troponina e/ou pró-BNP e/ou sinais de sobrecarga do VD.⁴²

A indicação para trombólise na EP

QUADRO XII

	Dose	Inicial	Manutenção
Trombólise	rTPA	100mg em perfusão de 2 h	
Fibrinolíticos aprovados para tratamento da EP aguda	Estreptoquinase	250 000 U em perfusão de 20 min	100 000 U/h em 24 h
	Uroquinase	4400 UI/Kg em perfusão de 10 min	4400 UI/Kg/h de 12-12 h
	Descontinuar a heparina previamente Retomar a heparina em dose de manutenção quando o APTT < 2 x o normal		

submaciça é controversa e exige despiste criterioso de contra-indicações relativas e absolutas, ter um diagnóstico seguro de EP e em casos seleccionados. A decisão deve ser tomada por um médico sénior, de preferência com experiência na área.^{29,42}

Baixo risco de mortalidade/EP não maciça (antiga terminologia)

EP com pressão arterial normal e sem evidência hemodinâmica ou ecocardiográfica de sobrecarga/isquemia do coração direito e sem elevação de troponina e/ou pró-BNP.

As HBPM são o anticoagulante recomendado,⁴³ devendo ser iniciada anticoagulação oral concomitante logo que o diagnóstico esteja estabelecido. A HBPM pode ser suspensa ao fim de 5 dias de tratamento desde que se atinja um INR entre 2 e 3, sustentado durante 2 a 3 dias.

Nas situações de insuficiência renal ou quando se presume que possa haver necessidade de reverter rapidamente a hipocoagulação, deve ser utilizada a HNF (*Quadro XV*), em alternativa às HBPM, já que tem uma semi-vida mais curta e a monitorização do

QUADRO XIII

	Dose	Inicial	Manutenção
Esquema de administração de HNF por via endovenosa	Standard	5000 - 10 000 UI	1300 UI/h
	Ajustada ao peso	80 UI/Kg	18 UI/Kg/h
	Ajustar a perfusão até APTT = 1,5-2,5 controlo		
	Monitorização do APTT	Após bolus inicial Após alteração Quando o APPT estiver no nível alvo	4-6h 6-10h Diário
Descontinuar a heparina aos 5 dias se INR ≥ 2 em 2 dias consecutivos			

QUADRO XIV

	HBPM	Peso	Profilaxia	Tratamento
HBPM aprovadas para tratamento do TEV	Enoxaparina		40mg/dia	1mg/Kg 2xs/dia 1,5mg/Kg/dia
Doses de profilaxia e tratamento	Nadroparina	<50Kg	0.2mL / dia	0,4mL 2xs/dia
		50-70Kg	0.3mL / dia	0,6mL 2xs/dia
		>70Kg	0.4mL / dia	0,8mL 2xs/dia
	Reviparina	35-45Kg	4200 U/dia	0,4mL 2xs/dia
		46-60Kg >60Kg		0,6mL 2xs/dia 0,8mL 2xs/dia
Tinzaparina		75 U/dia	175 U/dia	
Dalteparina		5000 U/dia	200 U/Kg/dia	

seu efeito anticoagulante é de mais fácil execução e está melhor estudado.²⁹

Embolectomia pulmonar

Deve ser considerada nos doentes com alto risco de evolução desfavorável ou com contra-indicação ou não resposta à trombólise.⁴⁵

As técnicas de radiologia de intervenção (fragmentação ou aspiração do coágulo através de cateter apropriado) ou a trombectomia cirúrgica devem ser

reservadas para centros com equipas organizadas e com experiência nas mesmas.⁴⁶

Filtros da veia cava

Previnem mecanicamente a recorrência de eventos tromboembólicos; mas podem favorecer a formação de novos coágulos com o risco de oclusão do filtro.

Têm um efeito positivo na prevenção de recorrências de EP até aos 12 dias.⁴⁷

Há filtros da VCI removíveis, menos agressivos para a parede vascular e que podem ser retirados

após um curto período de uso.²⁹

Estes dispositivos devem ser considerados quando há contra-indicação absoluta para a anticoagulação ou na EP recorrente no doente hipocoagulado em doses adequadas.

Seguimento intra-hospitalar

A EP acarreta uma mortalidade apreciável, sendo esta proporcional à gravidade do quadro inicial. A EP deve, no entanto, ser encarada como um processo dinâmico

em que o doente pode passar rapidamente de uma situação clínica estável para um quadro de instabilidade hemodinâmica. Deve, por isso, ter uma monitorização clínica apertada com especial enfoque no nível consciência, parâmetros respiratórios e hemodinâmicos.

O tratamento da EP tem riscos apreciáveis pelo que deve ser feita vigilância e prevenção de possível diátese hemorrágica “de novo” e avaliação da sua gravidade.

Na EP com repercussões cardíacas devem ser monitorizados os níveis das enzimas de lesão miocárdica (troponina e pró-BNP) e a função VD (ecocardiograma)

A não resposta precoce à terapêutica trombolítica traduz um prognóstico muito grave, já que a EP maciça tem uma mortalidade significativa, devendo por isso ser

QUADRO XV

	Factor de risco	Duração
Prevenção secundária do TEV	Factor de risco transitório e resolvido	3 meses
	Primeiro episódio de TEV idiopático*	6 a 12 meses
	TEV e cancro	3 a 6 meses de HBPM ACO indefinidamente
	Primeiro episódio de TEV em doente com* SAF Trombofilia (> 2 factores) Trombofilia (1 factor)	12 meses 6 a 12 meses
	Dois ou mais episódios de TEV documentados	ACO indefinidamente
	INR recomendado = 2,5 (2 – 3)	
	Ponderar o risco / benefício da ACO periodicamente	
	*Considerar a ACO indefinidamente	
Os doentes com Hipertensão Pulmonar (HP) persistente devem ser mantidos com ACO; Se esta se mantém aos 3 meses, o doente deve ser referenciado para uma consulta especializada de HP		
Adaptado de: 8th American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008.		

- As HBPM são o fármaco genericamente recomendado para o tratamento da EP.
- A HNF pela sua curta semi-vida e facilidade de reversão do seu efeito anticoagulante deve ser utilizada nas situações com risco hemorrágico elevado nomeadamente quando se prevê a instituição de trombólise.
- A trombólise está indicada na EP de alto risco de mortalidade e em casos seleccionados de EP de risco intermédio de mortalidade.
- O uso da trombólise no tratamento da EP exige diagnóstico seguro, conhecimento dos riscos e indicações e experiência no seu manuseio. Se cumpridos estes pressupostos pode ser *life saving* na embolia maciça e em casos seleccionados de embolia submaciça.
- Em situações de impossibilidade ou ineficácia das terapêuticas preconizadas devem ser ponderadas as técnicas de intervenção endovascular.

ponderados métodos de tratamento invasivos (cirurgia e métodos endovasculares).

A EP não maciça tratada com anticoagulantes em doses eficazes tem habitualmente uma evolução favorável; embora baixo, persiste o risco de recorrência pelo que estes doentes devem ser vigiados a longo prazo.

Na EP com repercussões cardíacas deve ser repetido o ecocardiograma à data da alta e aos 3 meses. Se persistir hipertensão pulmonar, o doente deve ser referenciado para uma consulta especializada com vista à ponderação de terapêutica cirúrgica ou médica específica.

Prevenção secundária

Todos os doentes com TEV documentado devem manter anticoagulação oral (ACO) durante pelo menos 3 meses.^{21,29,48} A manutenção da profilaxia secundária deve ser ponderada caso a caso e segundo os factores de risco presentes (*Quadro XV*). ■

Bibliografia

1. The Australia and New Zealand Working Party on the Management and Prevention of VTE; Prevention of VTE, Best Practice Guidelines for Australia and New Zealand, 3rd Edition 2005; 1-20.
2. Candelera RO et al. Profilaxia de la enfermedad tromboembólica venosa, Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol 2008;44(3):160-9.
3. Cohen et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94: 750-759.
4. Cohen et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387- 394.

5. Stein PD et al. Estimated case fatality rate of PE, 1979 to 1998. Am J Cardiol 2004;93:1197-1199.
6. White RH. The epidemiology of VTE. Circulation 2003;107(23 suppl):14-18.
7. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. N Engl J Med 1998;339:93-104.
8. Cushman M et al. DVT and PE in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Am J Med 2004; 117:19-25.
9. Heit JA. Trends in the incidence of VTE during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005; 143:697-706.
10. Fowkes FJ et al. Incidence of diagnosed DVT in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:1-5.
11. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology and Diagnosis. Circulation 2006; 114:28-32.
12. Horlander KT et al. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163:1711-1717.
13. Nordstrom M et al. Autopsy verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city of Malmo, Sweden. APMIS 1998;106:378-384.
14. Oger E et al. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemast 2000;83:657-660.
15. Cohen AT et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe – The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thrombosis & Hemostasis 2007;98,4:756-764.
16. Reis A. Conferência — Doença Vascular Pulmonar: como estamos de registos? III Jornadas de Actualização em Doença Vascular. 2007. Viana do Castelo.
17. Eurostat statistics on health and safety 2001. Available from: <http://eppeurostat.cec.eu.int>.
18. Pengo V et al – Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonar Embolism. NEJM 2004; 350,22:2257-2264.
19. Jaffer et al. Prevention of venous thromboembolism in the hospitalized medical patients. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008; 75, suppl 3: S7-S16.
20. Dentali et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146 (4): 278-288.
21. Geerts et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381-453.
22. Tapson et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings of international medical prevention registry on venous thromboembolism. Chest 2007; 132: 936-945.
23. Samama el 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; 341: 793-800.
24. Cohen 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.
25. Hull et al. Extended-duraction venous Thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. Presentation at: International Society on Thrombosis and Haemostasis XXII Congress; July 6-12, 2007; Geneva, Switzerland.
26. Spencer et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med 2007; 167: 1471-1475.
27. Kleber et al. The Prince Study Group. Randomised comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J 2003; 145: 614-621.
28. Leizorovicz el al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110: 874- 879.

29. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism – the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29: 2276-2315.
30. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *NEJM* 2008; 358;10:1037-1052.
31. Grimminger F et al. Pulmonary Embolism and the consequences for the right heart. *Eur Respir Mon* 2006, 36:136-164.
32. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? *Chest* 2002; 122:1440-1456 & 1801-1817.
33. Scarsbrook AF. Diagnosis of suspected venous thromboembolism disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2006; 61(1):1-12.
34. Scarsbrook AF. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary. *Eur Radiol* 2007; 17:2554-2560.
35. Chan WS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162:1170-5.
36. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):997-1005.
37. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114:173-9.
38. Miniati M, Monti S et al. Simple and Accurate Prediction of the Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *AJRCCM* 2008; 178:290-294.
39. Sevransky JE, Levy MM et al. Mechanical ventilation in sepsis induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32 (11suppl): S548-S553.
40. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 218-224.
41. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004 ;134: 479-487.
42. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150.
43. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 174-183.
44. Brandjes DP; Heijboer H; Buller HR; de Rijk M; Jagt H; ten Cate JW. Acenocumaryl and heparin compared with acenocumaryl alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992 ; 327:1485-1489.
45. Gray HH, Paneth M. Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. *Lancet* 1988;1 1441-1445.
46. Kucher N; Windecker S; Banz Y et al . Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005 ; 236 : 852-858.
47. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al . A clinica trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. Prevention du risqué d' embolie pulmonaire par interruption cave study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
48. Agnelli G, Prandoni P; Becattini C et al .Extended oral anticoagulant therapy after first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139: 19-25.