



Reperusão no tromboembolismo pulmonar agudo

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes^{1,2,a}, Carlos Vianna Poyares Jardim^{1,b}, José Leonidas Alves Jr^{1,2,c}, Francisca Alexandra Gavilanes Oleas^{1,d}, Luciana Tamie Kato Morinaga^{1,e}, Rogério de Souza^{1,f}

1. Unidade de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 2. Instituto do Câncer, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4912-021X>
b. <http://orcid.org/0000-0003-0425-5548>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8943-1947>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1385-5222>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0900-2737>
f. <http://orcid.org/0000-0003-2789-9143>

Recebido: 12 julho 2017.

Aprovado: 19 janeiro 2018.

Trabalho realizado na Unidade de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, a forma mais grave de manifestação de tromboembolismo venoso (TEV), é uma condição altamente prevalente — 104-183 por 100.000 pessoas-ano, índices semelhantes ao do acidente vascular cerebral (AVC)⁽¹⁾ — e potencialmente fatal,⁽²⁾ sendo atualmente a terceira maior causa de mortalidade cardiovascular mundial, atrás apenas de infarto agudo do miocárdio e do próprio AVC.⁽³⁾ Acredita-se que mais de três milhões de pessoas morram anualmente, no mundo, por TEP.⁽⁴⁾ No Brasil, um estudo identificou aproximadamente 100.000 óbitos por TEP no período de 1989 a 2010, e, apesar do número relevante, essa estatística ainda é provavelmente subestimada.⁽⁵⁾ Em necropsias, há sinais de embolia pulmonar em 18% dos casos, sendo que em 70% desses o evento embólico pulmonar foi a causa base ou contribuinte do óbito.⁽⁶⁾

Apesar de esses dados epidemiológicos evidenciarem a gravidade potencial do TEP, sabe-se que uma proporção considerável de pacientes apresenta uma boa evolução frente à doença, evoluindo oligossintomáticos ou mesmo assintomáticos.⁽⁷⁾ Durante muito tempo tentou-se compreender qual o mecanismo que determina esta plêiade de apresentações tão distintas para a mesma patologia; com alguns pacientes evoluindo assintomáticos, enquanto outros apresentam instabilidade hemodinâmica,

RESUMO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo é uma condição altamente prevalente (104-183 por 100.000 pessoas-ano) e potencialmente fatal. Aproximadamente 20% dos pacientes com TEP agudo apresentam-se hipotensos, sendo considerados pacientes com alto risco de morte. Nesses casos, a necessidade de reperusão pulmonar imediata é mandatória para reduzir a pós-carga do ventrículo direito e restaurar a condição hemodinâmica do paciente. Visando a redução da resistência vascular pulmonar no TEP agudo e, por consequência, a melhora na função ventricular direita, estratégias de reperusão pulmonar foram desenvolvidas com passar do tempo e vêm sendo muito estudadas nos últimos anos. Avanços na indicação e no uso de trombolíticos sistêmicos, reperusão pulmonar via abordagem endovascular ou abordagem cirúrgica clássica no TEP agudo são os focos desta revisão.

Descritores: Embolia; Choque; Hipotensão; Terapia trombolítica; Reperusão; Hemorragia.

choque cardiogênico e, eventualmente, chegando ao óbito. Atualmente, acredita-se que o principal determinante dessa evolução é a resposta do ventrículo direito (VD) ao TEP e ao aumento agudo da resistência vascular pulmonar (RVP).

FISIOPATOLOGIA DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA DO TEP AGUDO

O VD possui determinadas características anatômicas e funcionais que tornam peculiar a sua resposta a oscilações agudas de sua pós-carga. A massa muscular do VD é pequena, quando comparada com a sua contraparte esquerda, e a sua perfusão ocorre tanto durante a sístole quanto durante a diástole cardíaca.⁽⁸⁾ No TEP agudo, há um aumento súbito da RVP, representando a pós-carga ventricular, por obstrução da luz arterial pulmonar e por vasoconstrição, mediada por disfunção endotelial induzida pela presença de coágulo.⁽⁹⁾ O aumento da pressão arterial pulmonar, decorrente do aumento da RVP, transmite-se à parede do VD, levando à dilatação do mesmo e consequente perda de sua melhor posição de distensão, diminuindo sua eficiência contrátil (Lei de Frank-Starling).⁽¹⁰⁾ O septo interventricular também pode sofrer influência desse aumento agudo da pós-carga e da pressão das câmaras direitas, alterando a sua conformação natural e abaulando-se para o interior do

Endereço para correspondência:

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3801-3492. E-mail: cjcfernandes@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

ventrículo esquerdo (VE), prejudicando o enchimento e a contração desse. Simultaneamente, o aumento de tensão na parede do VD aumenta a demanda local de oxigênio, ocasionando isquemia relativa de VD e reduzindo, da mesma forma, a sua contratilidade. A resultante da interação desses três fatores é a redução do débito cardíaco direito, com conseqüente redução da pré-carga de VE e, portanto, do débito cardíaco do VE. Essa redução de débito cardíaco esquerdo gera hipotensão sistêmica e, a partir daí, choque cardiogênico e eventualmente o óbito.⁽¹¹⁾ Portanto, a melhor estratégia para prever o desfecho de um paciente com TEP agudo é a avaliação da função ventricular direita, frente a aquele estímulo tromboembólico específico.⁽¹²⁾

O último consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia, em conjunto com a Sociedade Respiratória Europeia, reconhece o papel central do VD e coloca a sua avaliação como ponto central da estratificação de risco de pacientes apresentando TEP agudo.⁽¹³⁾ O modelo de estratificação de risco proposto por ambas as sociedades pode ser visualizado na Tabela 1.

Feito o diagnóstico do TEP agudo, avalia-se inicialmente a repercussão clínica desse evento. Pacientes de baixo risco são aqueles que não apresentam repercussão clínica mais significativa, identificada através da aplicação de um escore clínico, como o sugerido *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*.⁽¹⁴⁾ Pacientes que não são considerados de baixo risco pelo *simplified Pulmonary Embolism Severity Index* devem ser estratificados de forma mais aprofundada. Pacientes com risco intermediário baixo são aqueles que, apesar de alguma repercussão clínica, não apresentam sinal de disfunção significativa de VD, verificada pela ausência de sinais laboratoriais e radiológicos. Pacientes de risco intermediário alto são aqueles cujo VD sofre disfunção aguda pelo aumento da pós-carga, mas ainda consegue manter o débito cardíaco e, conseqüentemente, pressão arterial, mesmo que à custa de sofrimento miocárdico — identificado pela presença sérica de marcadores de lesão em associação com sinais de disfunção ventricular visíveis em exame de imagem, seja ecocardiografia, seja tomografia (Figura 1). Por fim, pacientes de alto risco são aqueles que se apresentam hipotensos e, portanto, com franca falência ventricular direita.

A frequência de apresentação de TEP agudo baseado em sua gravidade foi avaliada pelo *International Cooperative Pulmonary Registry*.⁽¹⁵⁾ Naquele estudo,

20% dos TEP apresentaram-se como alto risco, 48% com TEP de baixo risco e 32% com TEP de risco intermediário. Fica evidente, portanto, que, apesar de a maioria dos pacientes apresentar-se com a forma não grave da patologia, uma proporção considerável de pacientes apresenta-se com algum grau de insuficiência ventricular direita e, portanto, com potencial risco de morte.

Visando redução da RVP no TEP agudo e, por conseqüência, melhora na função ventricular direita, estratégias de reperusão pulmonar foram desenvolvidas com passar do tempo e vêm sendo muito estudadas nos últimos anos. Avanços na indicação e no uso de trombolíticos sistêmicos, reperusão pulmonar via abordagem endovascular ou abordagem cirúrgica clássica no TEP agudo são os focos da presente revisão.

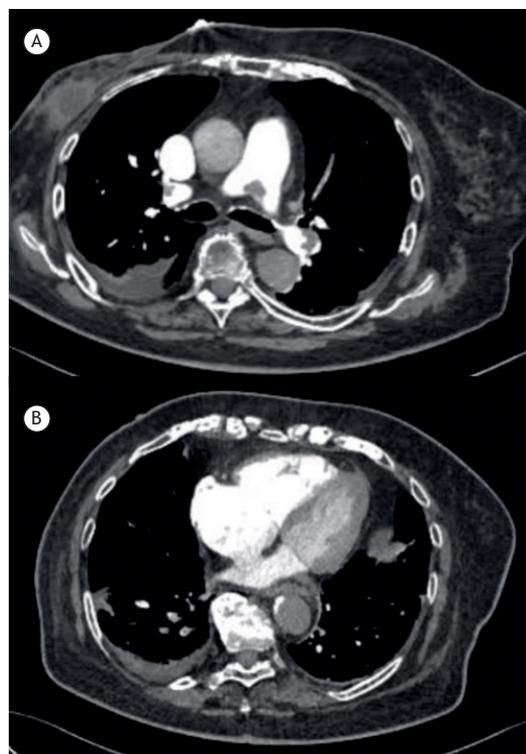


Figura 1. TC com contraste em paciente com tromboembolismo pulmonar de risco intermediário alto. Note a presença do coágulo no tronco de artéria pulmonar (em A) e dilatação do ventrículo e do átrio direitos, a retificação do septo interventricular e a compressão resultante do ventrículo esquerdo (em B).

Tabela 1. Estratificação de risco segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, em conjunto com a Sociedade Respiratória Europeia.

Risco de mortalidade cardiovascular precoce (hospitalar ou 30 dias)	Choque ou hipotensão	Pesi iii-iv or spesi > 1	Disfunção de vd (imagem)	Marcadores de lesão miocárdica
Alto	+	+	+	+
Intermediário alto	-	+	Ambos positivos	
Intermediário baixo	-	+	Um (ou nenhum) positivo	
Baixo	-	-	Avaliação opcional (neg)	

PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*; sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; VD: ventrículo direito; e neg: negativo.

TROMBOLÍTICOS SISTÊMICOS

Desde a década de 1960, o uso de anticoagulantes endovenosos ou mesmo orais demonstrou eficácia na redução da recorrência de TEV, assim como nas taxas de mortalidade.⁽¹⁶⁾ No entanto, havia uma população de pacientes nos quais esse tratamento era insuficiente e a mortalidade continuava alta. A partir daí, o uso de trombolíticos sistêmicos, já em amplo uso para reperfusão coronariana em casos de infarto agudo do miocárdio, começou a ser avaliada também para TEP agudo. Miller et al. demonstraram, em 1971, que o uso de estreptoquinase, após 72 h do evento agudo, reduzia a pressão sistólica de artéria pulmonar, a resistência pulmonar total e os valores de índice angiográfico de gravidade no TEP, quando comparados ao uso de heparina.⁽¹⁷⁾ Tal informação gerou entusiasmo pelo uso de trombolíticos para essa indicação. No entanto, a experiência demonstrou duas inconveniências com o uso de trombolíticos: primeiro, as taxas de reperfusão pulmonar, avaliadas por cintilografia pulmonar quantitativa, a médio (duas semanas) e longo prazo (um ano) eram idênticas, quando comparados ao uso de trombolíticos e de heparina no TEP agudo.⁽¹⁸⁾ Em outras palavras, apesar de promover agudamente uma maior taxa de reperfusão e, portanto, reduzir agudamente a RVP, o uso de trombolíticos não tinha uma implicação na reperfusão pulmonar a longo prazo. A segunda inconveniência, essa sim capaz de impactar o uso da nova terapêutica, foi o fato de que o uso de trombolíticos em TEP promovia taxas de sangramento significativamente maiores do que o uso de anticoagulação convencional. Alguns estudos demonstraram taxas de sangramento clinicamente relevantes de até 22%⁽¹⁵⁾ com o uso de trombolíticos. Particularmente preocupante eram as taxas de hemorragia intracraniana, de 2-3%,^(15,19) sendo a mortalidade induzida nessa população de até 75%. Apesar destes empecilhos, duas meta-análises^(20,21) demonstraram o papel da trombólise sistêmica no TEP agudo de alto risco (ou seja, em pacientes instáveis hemodinamicamente): a primeira, de 2004, avaliou um subgrupo de 154 pacientes com TEP e hipotensão, de diversos estudos menores, e identificou que a trombólise, quando comparada à heparina, impactou favoravelmente em um desfecho composto de morte e recorrência de TEV (9,4 vs. 19%; OR = 0,45; IC95%: 0,22-0,92).⁽²⁰⁾ A segunda meta-análise relevante, de 2012, avaliou dois milhões de pacientes internados por TEP.⁽²¹⁾ Naquele estudo, 21.390 pacientes apresentaram

instabilidade hemodinâmica e receberam trombolíticos, com uma taxa de mortalidade de 8,4%, enquanto 50.840 pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica e não receberam trombolíticos, por diversos motivos. Nesse último grupo, a mortalidade foi de 42%. Naquele estudo,⁽²¹⁾ portanto, o uso de trombolíticos sistêmicos na presença de instabilidade hemodinâmica reduziu o risco relativo de morte em 80% (IC95%: 0,19-0,22). Dessa forma, o uso de trombolíticos sistêmicos é considerado uma alternativa importante para a reperfusão em pacientes com TEP e instabilidade hemodinâmica.⁽²²⁾ Sabe-se que este benefício, em termos de mortalidade, mantém-se mesmo quando a terapêutica trombolítica é implementada após 14 dias do evento agudo, mas esse é máximo se implementado dentre as primeiras 48 h da apresentação clínica inicial.⁽²³⁾ Os agentes e as doses recomendados para esse fim estão descritos na Tabela 2.

São contraindicações absolutas ao uso de trombolíticos: cirurgia maior recente (menos que 10 dias), neoplasia intracraniana, sangramento ativo, trauma maior (menos que duas semanas), AVC há menos de três meses, qualquer histórico de AVC hemorrágico e coagulopatia significativa. Tais contraindicações devem ser adequadamente avaliadas, já que o risco de sangramento fatal existe nessas circunstâncias. No entanto, estudos demonstram que até dois terços dos pacientes com TEP e hipotensão não recebem terapia fibrinolítica.⁽²⁴⁾ Considerando que essas contraindicações absolutas não podem estar presentes em todos esses pacientes, é evidente que o temor de sangramento é bastante alto por parte dos médicos, mas tal temor não pode justificar a não administração da melhor terapia disponível para os pacientes com TEP de alto risco. Para melhor manejar essa e outras condições dos pacientes com TEP agudo, algumas instituições recentemente optaram pelo modelo de equipes multidisciplinares de assistência, os chamados times de resposta rápida (*pulmonary embolism response teams*).⁽²⁵⁾ Dessa forma, a responsabilidade é compartilhada entre os membros da equipe (pneumologistas, cardiologistas, radiologistas, intensivistas e cirurgiões) e o paciente, de forma assertiva e rápida, 24 h/dia, visando promover uma abordagem de forma individualizada, baseada na melhor evidência no campo da embolia pulmonar. Essa iniciativa iniciou-se no *Massachusetts General Hospital* de Boston, EUA, e hoje se estende por múltiplos centros naquele país e no mundo inteiro, com resultados bastante encorajadores.

Tabela 2. Agentes trombolíticos e doses para tromboembolismo pulmonar de alto risco.

Agente	Dose
Uroquinase (ativador de plasminogênio)	4.400 UI/kg em 10 min, mais 4.400 U/kg/h por 12 h
Estreptoquinase (polipeptídeo derivado de culturas de estreptococos beta-hemolíticos. Liga-se ao plasminogênio e ativa a plasmina)	250.000 UI em 30 min, mais 100.000 UI/h por 24 h. (Risco de anafilaxia e hipotensão)
Tenecteplase (liga-se à fibrina, aumentando a afinidade pela plasmina)	30-50 mg em bolus, ajustado por peso (5 mg a cada 10 kg, de 60 até 90 kg)
Alteplase (liga-se à fibrina, aumentando a afinidade pela plasmina)	100 mg em 2 h (10 mg em bolus, 50 mg em na 1ª h e 40 mg na 2ª h)

TROMBÓLISE SISTÊMICA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO ALTO

Mesmo com o risco de sangramento descrito anteriormente, dado o risco iminente de morte de um paciente com franca insuficiência ventricular direita, no caso de TEP agudo, o uso de fibrinolíticos sistêmicos está indicado nos pacientes com TEP e hipotensão.⁽²²⁾ No entanto, essa indicação nos casos de risco intermediário alto é mais controversa. O mecanismo fisiopatológico descrito anteriormente torna tentadora a possibilidade de se prevenir o colapso circulatório, reduzindo a pós-carga do VD, antes desse apresentar-se em clara insuficiência ventricular e, portanto, melhorar a perspectiva do paciente antes de ele entrar em colapso circulatório. No entanto, esse benefício teórico suplantaria os riscos de hemorragia, já conhecidos com o uso de fibrinolíticos em outras situações?

Dalla-Volta et al.⁽²⁶⁾ avaliaram essa questão de forma sistemática em 1992. Trinta e seis pacientes com TEP agudo e disfunção ventricular direita, sem choque, foram aleatorizados para receber alteplase ou heparina. O estudo não identificou diferenças quanto à mortalidade ou a taxas de sangramento grave; no entanto, identificou uma redução na pressão de artéria pulmonar e no escore angiográfico. Poderia a trombólise então ter outro efeito, como prevenir a evolução do TEP agudo para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), uma complicação conhecida do TEP agudo e que, por si só, tem alta morbidade e mortalidade? Em 2002, essa mesma possibilidade foi sugerida por Konstantinides et al., em um estudo que avaliou 256 pacientes com TEP agudo e disfunção de VD, sem hipotensão, administrando alteplase mais heparina vs. somente heparina.⁽²⁷⁾ Apesar de não ter sido identificada uma diferença na mortalidade, a taxa de hemorragia intracraniana naquele estudo foi zero, em ambos os grupos. Além disso, ao término do estudo, a pressão de artéria pulmonar aferida via ecocardiograma era maior no grupo que havia recebido somente heparina. Teria a trombólise reduzido o risco de essa população evoluir para HPTEC?

Respostas mais concretas neste campo surgiram a partir do *Pulmonary Embolism Thrombolysis trial*.⁽²⁸⁾ Em 2014, esse estudo multicêntrico avaliou 1.006 pacientes, novamente na situação de TEP agudo com disfunção de VD, sem choque, e demonstrou que a trombólise nessa situação clínica (agora com o uso de tenecteplase) teve um benefício no desfecho combinado de mortalidade associado à instabilidade hemodinâmica/uso de drogas vasoativas (2,6% de eventos no grupo trombólise vs. 5,6% no grupo controle, apenas com anticoagulação plena), sem benefício isolado na mortalidade. Entretanto, tal resultado positivo ocorreu à custa de uma taxa de sangramento intracraniano dez vezes maior no grupo trombolisado (2% vs. 0,2% no grupo anticoagulação plena).⁽²⁸⁾ Outro aspecto relevante do estudo a ressaltar foi a mortalidade no grupo anticoagulação, que foi extremamente baixa (1,8%), com apenas 3,4% daquele grupo necessitando de trombólise de resgate. Tais

resultados diminuíram o entusiasmo pela trombólise no TEP sem instabilidade hemodinâmica, mas restava ainda a dúvida sobre o efeito de médio e longo prazo do uso de fibrinolítico. Vale a pena ressaltar algumas limitações daquele estudo.⁽²⁸⁾ A mediana de idade da população incluída foi relativamente elevada (70 anos), sendo essa, portanto, uma população mais propensa a sangramentos e aumentando o risco, portanto, de trombólise. Valeria a pena considerar a intervenção para uma população mais jovem e com menor risco hemorrágico?

Recentemente, a sequência de longo prazo daquele estudo⁽²⁸⁾ foi publicada e, quando acompanhados os pacientes ao longo de dois anos, nenhum efeito foi identificado sobre a mortalidade em dois anos (20,3 vs. 18%; $p = 0,43$) ou em dispneia residual (36,0 vs. 30,1%; $p = 0,23$). Na população rastreada para HPTEC (30% dos casos), também não houve diferença na identificação desse diagnóstico (2,1 vs. 3,2%; $p = 0,79$).⁽²⁹⁾ Incidências comparáveis às já descritas na literatura.⁽³⁰⁾ Com benefícios modestos de curto prazo, inexistentes em longo prazo e com risco relevante de hemorragia, restringe-se cada vez mais a terapia trombolítica com dose plena no TEP apenas para pacientes de alto risco e com instabilidade hemodinâmica. A recomendação atual é a de monitorização estrita desse paciente (de preferência em UTI) e, caso identificada a instabilidade, instituir a trombólise precocemente.^(13,22)

Abordagens alternativas para a trombólise sistêmica no TEP de risco intermediário alto, buscando minimizar o risco de sangramento, também já foram avaliadas. Em 2013, foi publicado o estudo *Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis*,⁽³¹⁾ que avaliou 121 pacientes, aleatorizados para receber alteplase na dose 50 mg, que corresponde a 50% da dose habitualmente utilizada, mais heparina, contra anticoagulação apenas. A dose reduzida de trombolítico demonstrou-se segura (nenhum episódio de sangramento grave), com redução da pressão de artéria pulmonar tanto agudamente, quanto em seis meses. Entretanto, apesar de promissora, a abordagem com dose reduzida de trombolítico necessita de estudos maiores, com desfechos mais robustos, para poder ser indicada de forma rotineira.

ABORDAGEM ENDOVASCULAR

Alguns pacientes com TEP agudo e instabilidade hemodinâmica têm contraindicação absoluta à administração de fibrinolíticos sistêmicos; por exemplo, pacientes no período pós-operatório imediato. Nessas situações, surge como alternativa a abordagem endovascular do TEP agudo.⁽³²⁾ A ideia básica por trás dessa abordagem é promover a remoção de mecânica do coágulo, reduzindo a pós-carga do VD. O acesso vascular para esse procedimento em geral ocorre pela veia femoral.

Estudos importantes surgiram nesse campo nos últimos anos. Um estudo avaliou 59 pacientes com

TEP de risco intermediário alto para heparinização convencional ou trombólise dirigida por cateter, assistida por ultrassom.⁽³³⁾ Esse cateter fragmenta o trombo por vibração ultrassônica (Figura 2), permitindo a maior exposição de superfície do coágulo e, portanto, maior ação do fibrinolítico com menor dose (naquele estudo, entre 10 e 20 mg de alteplase, ao longo de 15 h). Houve, com a abordagem endovascular, melhora na relação entre as áreas do VD e do VE, evidenciando melhora hemodinâmica aguda. No entanto, ao avaliarem-se esses pacientes, ao final do estudo (90 dias), não foi identificada diferença em relação à mortalidade. Não houve sangramento significativo com qualquer uma das abordagens.

O mesmo cateter ultrassônico foi avaliado em outro estudo⁽³⁴⁾ envolvendo 150 pacientes com TEP de alto risco (31 pacientes) e de risco intermediário alto (119 pacientes). O fibrinolítico utilizado foi alteplase na dose de 24 mg, 1 mg/h, por 24 h com o uso de cateteres unilaterais ou por 12 h com o uso de cateteres bilaterais. Não houve um grupo controle naquele estudo. A abordagem endovascular demonstrou eficiência em reduzir a pressão de artéria pulmonar (51.4 mmHg vs. 36.9 mmHg; $p < 0.0001$), e em melhorar a relação entre as áreas do VD e do VE (1.55 vs. 1.13; $p < 0.0001$),

48 h após o evento agudo. Em 10% dos pacientes houve algum tipo de sangramento moderado, sem ocorrência de sangramento intracraniano.

Uma série de casos avaliando a combinação de trombólise fármaco-mecânica com fibrinolítico local em baixa dose foi publicada em 2015.⁽³⁵⁾ com 101 pacientes com TEP de risco intermediário alto ($n = 73$) e alto risco ($n = 28$) sendo submetidos a esse procedimento. A reperfusão foi considerada como bem sucedida em 85.7% dos casos de TEP de alto risco e em 97.3% dos pacientes com TEP de risco intermediário alto. A pressão média de artéria pulmonar foi de $51,17 \pm 14,06$ para $37,23 \pm 15,81$ mm Hg ($p < 0,0001$).⁽³⁵⁾ Não houve sangramento maior ou intracraniano em nenhum paciente.

Apesar de a evidência sugerir algum benefício hemodinâmico com essa abordagem, as evidências atuais não justificam o uso do procedimento vascular intervencionista em larga escala no TEP agudo. Tal método ainda deve ser considerado apenas para casos selecionados, em centros com expertise nesse tipo de intervenção. No entanto, a experiência dos centros continua a se acumular, dados de registros de procedimentos como os do estudo acima mencionado⁽³⁵⁾ estão cada vez mais disponíveis, e estudos aleatorizados já em andamento devem avaliar a maior disseminação desse tipo de procedimento em um futuro próximo.

EMBOLECTOMIA CIRÚRGICA

A alternativa cirúrgica, com a remoção mecânica do coágulo, redução da RVP e recuperação da função de VD, é outra possibilidade na abordagem do TEP agudo de alto risco. Via de regra, é a opção escolhida quando a trombólise sistêmica é contraindicada, e o centro não dispõe de uma abordagem endovascular com a agilidade demandada. A embolectomia é uma cirurgia de grande porte, realizada através de uma esternotomia mediana, com circulação extracorpórea e hipotermia profunda.⁽³⁶⁾ A cirurgia apresenta melhores resultados quando o trombo que gera a instabilidade hemodinâmica tem localização central, sendo passível portanto de ser removido de forma mais eficaz. Dessa forma, recomenda-se a identificação da localização do trombo adequado para a remoção através de um ecocardiograma transesofágico.⁽³⁷⁾ Os primeiros resultados cirúrgicos da embolectomia em TEP agudo eram bastante insatisfatórios, com níveis de mortalidade bastante elevados, o que tornou a cirurgia estigmatizada de certa forma. No entanto, com o aprimoramento da técnica cirúrgica, dos conhecimentos de circulação extracorpórea e dos cuidados de terapia intensiva, assim como com o ganho de experiência dos centros de referência, os resultados cirúrgicos apresentam melhorias bastante significativas.

Em 2013, Aymard et al.⁽³⁸⁾ avaliaram retrospectivamente 80 pacientes consecutivos com TEP de alto risco em um único centro, em Berna, Suíça, submetidos à reperfusão via embolectomia cirúrgica (35%) ou fibrinolítico sistêmico (65%).⁽³⁸⁾ Dos pacientes que receberam fibrinolítico, 21% necessitaram de embolectomia

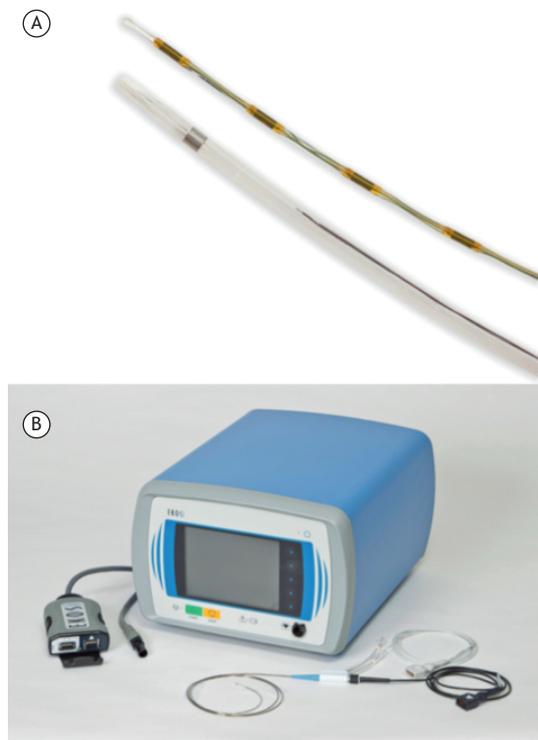


Figura 2. Cateter (em A) e dispositivo (em B) EKOS® (EKOS® Corporation, BTG Interventional Medicine, Londres, Reino Unido) para reperfusão endovascular de tromboembolismo pulmonar agudo. A parte interna do cateter emite um pulso ultrassônico, vibrando e tornando a fibrina do coágulo mais porosa, e criando a permeabilidade do trombo ao fibrinolítico administrado concomitantemente, em baixa dose (imagens cedidas pelo fabricante).

cirúrgica de resgate, por persistência do choque. A mortalidade precoce não diferiu entre os grupos (3,6% no grupo operado vs. 13,5% no grupo trombólise; $p = 0,25$). Os pacientes operados após trombólise tiveram mortalidade precoce significativamente maior, de 26,5% ($p = 0,02$). Taxas de sangramento grave foram significativamente maiores no grupo pós-trombolítico (26,5% vs. 3,6%; $p = 0,013$). No seguimento tardio (63 ± 21 meses), a taxa de mortalidade foi semelhante nos dois grupos (17,9% no grupo operado vs. 23,1% no grupo trombólise; $p = 0,6$).

Outro estudo relevante nesse campo é o de Lehnert et al.,⁽³⁹⁾ publicado em 2017; essa coorte prospectiva avaliou 136 pacientes com TEP agudo (64 de alto risco e 72 de risco intermediário alto) de um único centro em Copenhague, na Dinamarca, tratados com embolectomia cirúrgica ou trombólise sistêmica. Não foi identificada diferença na mortalidade de 30 dias (14% no grupo cirúrgico vs. 31% no grupo trombólise; $p = 0,16$) ou na de cinco anos (32% vs. 49%; $p = 0,53$) no grupo com alto risco. Resultados bastante semelhantes foram encontrados no grupo de risco intermediário alto, sem diferenças entre os grupos. Desfechos vasculares secundários foram avaliados, como quantidade de deficiência de perfusão na cintilografia pulmonar e redução na difusão, sugerindo uma menor quantidade de trombo residual no grupo cirúrgico.

Tais estudos demonstram resultados bastante razoáveis no contexto da gravidade de um paciente com TEP e instabilidade hemodinâmica, com taxa de

mortalidade precoce de 3,6%, ressaltando que há um papel na embolectomia cirúrgica nessa condição, principalmente em centros com experiência nesse tipo de cirurgia. Ressalta-se também o pior resultado dos pacientes que foram operados com choque refratário, após a administração de trombolítico. Dessa forma, se a embolectomia cirúrgica for passível de realização, talvez ela deva ser indicada precocemente e não como alternativa de resgate.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEP agudo é uma condição altamente prevalente e potencialmente fatal. Aproximadamente 20% dos pacientes com TEP agudo apresentam-se hipotensos, sendo considerados pacientes portando com alto risco de morrer. Nesses casos, a necessidade de reperusão pulmonar imediata é mandatória, para reduzir a pós-carga de VD e restaurar a condição hemodinâmica do paciente. A reperusão pode ser realizada via trombolíticos sistêmicos (a via mais habitualmente utilizada), tratamento endovascular (estratégia em ascensão) ou embolectomia cirúrgica (estratégia de maior complexidade; Figura 3). Para a população com TEP de risco intermediário alto (manutenção da pressão arterial, mas com sinais de sofrimento de VD, assim como sinais radiológicos e laboratoriais) o benefício de reperusão imediata com trombolítico é escasso, inexistente em médio prazo, e ainda com significativa taxa de sangramento intracraniano. Para definir qual a melhor abordagem individualmente e para avaliar

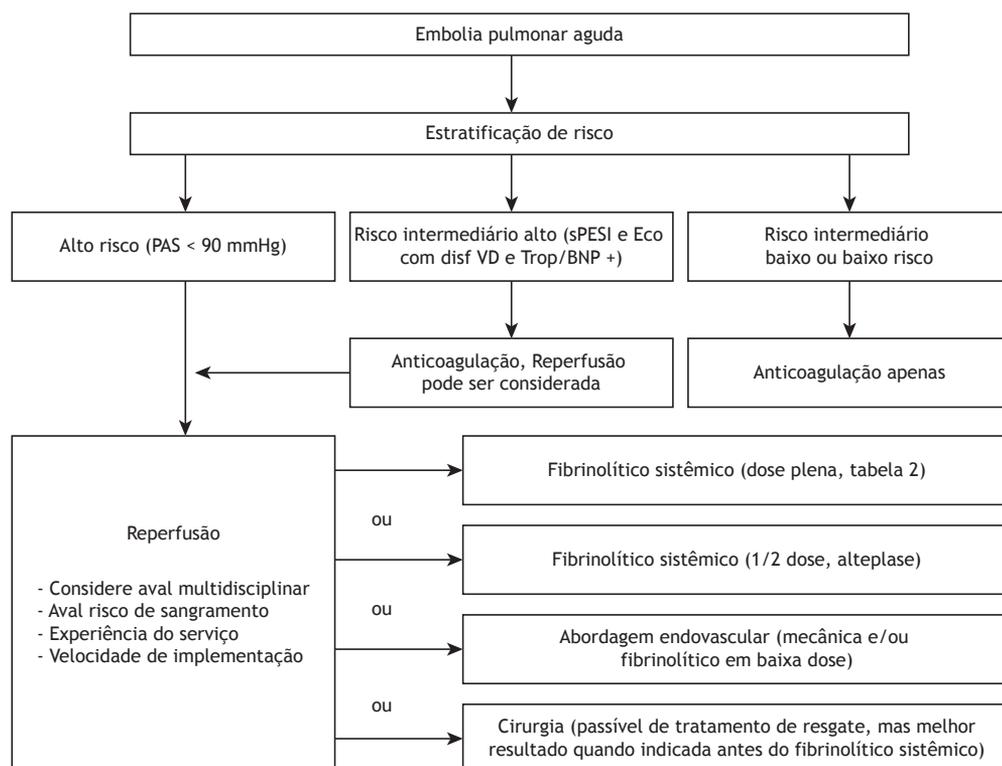


Figura 3. Algoritmo de manejo de reperusão na embolia pulmonar aguda. PAS: pressão arterial sistêmica; sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; Eco: ecocardiograma; VD: ventrículo direito; Trop: troponina, BNP: *brain natriuretic peptide* (peptídeo natriurético cerebral); e aval: avaliação.

melhor o risco/benefício de terapias de reperfusão vs. riscos de sangramento, algumas instituições optaram

pelo modelo de times multidisciplinares de resposta rápida, com resultados bastante encorajadores.

REFERÊNCIAS

- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-74. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-2. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545>
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1580-90. <https://doi.org/10.1111/jth.12698>
- Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):4-12. <https://doi.org/10.5935/abc.20160001>
- Oger E. 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 Haemost.* 2000;83(5):657-60. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613887>
- Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest.* 2002;121(3):877-905. <https://doi.org/10.1378/chest.121.3.877>
- Hoette S, Jardim C, Souza Rd. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):795-811. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
- Torbicki A. Acute and long term management of pulmonary embolism. *Heart.* 2010;96(17):1418-24. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.153957>
- Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev.* 2015;7(4):421-447. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0184-4>
- Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thromboembolism: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2855-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu243>
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart.* 1997;77(4):346-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.77.4.346>
- Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(45):3145-6.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07534-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07534-5)
- Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
- Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J.* 1971;33(4):616. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5763.681>
- Bell WR, Simon TL, Stengle JM, Sherry S. The urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial (phase II) results. *Circulation.* 1974;50(6):1070-1. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.50.6.1070>
- Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med.* 1997;157(22):2550-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440430026003>
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110(6):744-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C>
- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012;125(5):465-70. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.015>
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy. *Adv Intern Med.* 1999;44:311-25.
- Moorjani N, Price S. Massive pulmonary embolism. *Cardiol Clin.* 2013;31(4):503-18, vii. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.07.005>
- Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team: Initial 30-Month Experience With a Novel Approach to Delivery of Care to Patients With Submassive and Massive Pulmonary Embolism. *Chest.* 2016;150(2):384-93. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.011>
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90002-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90002-5)
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021274>
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
- Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.039>
- Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.027>
- Kuo WT. Endovascular therapy for acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(2):167-79 e4; quiz 179.
- Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>
- Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020>
- Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest.* 2015;148(3):667-673. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0119>
- Lazar HL, Farber HW. Early pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: an operation whose time has come. *J Card Surg.* 2010;25(3):259-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2010.01012.x>
- Le RD, Dewan NA. Pulmonary embolectomy: should it be offered earlier rather than later? *Respir Care.* 2009;54(3):390-2.
- Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Teveaarai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy—should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(1):90-4; discussion 94. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs123>
- Lehnert P, Moller CH, Mortensen J, Kjaergaard J, Olsen PS, Carlsen J. Surgical embolectomy compared to thrombolysis in acute pulmonary embolism: morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(2):354-361.