

# Trombólise na Embolia Pulmonar - Experiência Inicial [4]

ANA GALRINHO\*, DANIEL FERREIRA\*\*, ANA ÁBREU\*\*, LUÍS SANTOS\*,  
EDWIGES PRAZERES-SÁ\*\*\*, RAFAEL FERREIRA\*\*\*\*  
Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Rev Port Cardiol 1999; 18 (1): 37-42

## RESUMO

A embolia pulmonar (EP) é uma situação clínica de diagnóstico difícil, por vezes de grande instabilidade clínica, sobretudo quando maciça, o que leva a dificuldades na abordagem e terapêutica dos doentes. O tratamento tem-se mantido sem grandes inovações nos últimos anos, sendo convencional o uso de heparina e mais raramente a embolectomia. Recentemente alguns ensaios clínicos têm defendido o uso dos trombolíticos. Foi objectivo deste trabalho apresentar a nossa experiência, apesar da série ser ainda pequena. De Abril de 1996 a Novembro de 1997, deram entrada na nossa Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos (UCIC), 11 doentes com suspeita clínica de EP, dos quais cinco com grande instabilidade hemodinâmica e suspeita de EP maciça. A apresentação clínica foi dispneia súbita e síncope em dois doentes, dispneia e hipotensão em dois doentes e choque e paragem respiratória num caso. A gasimetria revelou hipoxemia e hipocápnia acentuadas em todos os casos, sendo a média da pressão arterial parcial em O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) de 59 mm Hg e de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) de 19 mm Hg. O ECG e o RX de tórax contribuíram para o diagnóstico em três doentes, a ecocardiografia transtorácica foi decisiva para o diagnóstico em cinco casos, tendo havido visualização do trombo

## SUMMARY

### Thrombolysis in Pulmonary Embolism - Initial Experience

Pulmonary embolism (PE) is a clinical situation difficult to diagnose, at times of great clinical instability, above all when it is massive, which leads to difficulties in the approach and treatment of patients. The treatment has not had any major innovations in recent years, being conventional the use of heparin and more rarely embolectomy. Recently, some clinical trials have defended the use of thrombolytics. The objective of this paper is to present our experience, although the series is still small.

From April 1996 to November 1997, 11 patients were admitted to our Cardiac Intensive Care Unit with the clinical suspicion of PE, 5 of which with great hemodynamic instability and suspicion of massive PE. The clinical presentation was sudden dyspnea and loss of consciousness in 2 patients, dyspnea and hypotension in 2 patients and shock and respiratory arrest in one case. Gasimetry revealed acute hypoxemia and hypocapnia in all cases, average partial blood pressure in O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) of 59 mm Hg and CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) of 19 mm Hg. ECG and thorax x-ray contributed to the diagnosis in 3 patients, transthoracic echocardiography was decisive for the

\* Assistente Hospitalar Eventual de Cardiologia.

\*\* Assistente Hospitalar de Cardiologia.

\*\*\* Assistente Hospitalar de Cardiologia com Grau de Consultor.

\*\*\*\* Director do Serviço de Cardiologia.

por ecocardiografia transesofágica em três doentes. Em todos os doentes procedeu-se a monitorização com cateter de Swan-Ganz, sendo a média das pressões sistólicas na artéria pulmonar (PAP) de 74 mm Hg. Fez-se trombólise com rTPA (10 mg em bólus, seguidos de 90 mg em perfusão em 2 h) em seis episódios em cinco doentes. Apenas no caso do doente em choque ocorreram complicações relacionadas com o uso dos trombolíticos, nomeadamente hemorragia digestiva alta. Houve nítida melhoria clínica em todos os casos, com grande alívio da dispneia e taquipneia, diminuição de cianose e engurgitamento jugular. O doente em choque recuperou pressões sistémicas e melhorou o estado hemodinâmico. Verificou-se acentuada descida da PAP (média de 32,5 mm Hg). Houve recorrência da EP em dois casos; tendo ocorrido um óbito e sido repetido o trombolítico no outro doente, com bom resultado.

Após a alta, todos os doentes se encontram assintomáticos, sob anticoagulação oral.

*Em conclusão:* Apesar da nossa série ser pequena, os resultados favorecem o uso dos trombolíticos na EP com franca melhoria clínica e hemodinâmica.

## INTRODUÇÃO

A utilização dos trombolíticos no tratamento da embolia pulmonar remonta ao ano de 1964<sup>(1)</sup>. Desde então, vários estudos têm vindo a ser efectuados e todos têm demonstrado a eficácia dos trombolíticos na embolia pulmonar maciça, quer sob o ponto de vista clínico quer hemodinâmico e angiográfico. Contudo, apenas recentemente foi demonstrada uma nítida redução da mortalidade<sup>(2)</sup>, num estudo em doentes com embolia pulmonar maciça, submetidos a estreptoquinase e heparina *versus* heparina. A utilização destes agentes tem estado sobretudo centrada nos casos em que existe instabilidade hemodinâmica, hipoxemia refractária ou achados ecocardiográficos que sugeriram falência direita<sup>(3)</sup>.

Nos últimos tempos tem-se assistido a uma maior utilização dos trombolíticos na terapêutica da embolia pulmonar, contudo no nosso panorama poucos são os centros que efectuam este tipo de terapêutica. Tal facto deve-se pro-

diagnosis in 5 cases, with visualisation of the thrombus by transesophageal echocardiography in 3 patients. All patients were monitored by Swan-Ganz catheter, the average systolic pulmonary artery pressure (PAP) was 74 mm Hg. Thrombolysis with rTPA (10 mg bolus followed by 90 mg in perfusion in 2 hrs) was administered in 6 episodes in 5 patients. Only in the case of the patient in shock were other complications related to the use of thrombolytics namely high digestive hemorrhage. There was a clear clinical improvement in all cases with great relief of dyspnea reduction of cyanosis and jugular engurgitation. The patient in shock recovered systemic pressures and improved the hemodynamic state. A significant reduction in PAP was observed (average of 32.5 mm Hg). PE recurred in two cases; with one death and therapeutic thrombolytic was repeated in the other patient with good results. After discharge, all patients remained asymptomatic under oral anticoagulation.

*In conclusion:* Despite this small series, the results favour the use of thrombolytics in PE with a clear clinical and hemodynamic improvement.

vavelmente à dificuldade de se confirmar o diagnóstico nas nossas urgências actuais. Foi objectivo deste trabalho a apresentação da nossa experiência, não só no uso dos trombolíticos, mas também na abordagem dos doentes com embolia pulmonar.

## MATERIAL E MÉTODOS

De Abril de 1996 (data de abertura da Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos-UCIC) até Novembro de 1997, estiveram internados por suspeita clínica de embolia pulmonar (EP) 11 doentes, cinco dos quais com quadro clínico, laboratorial e avaliação por métodos complementares de diagnóstico inequívocos de EP maciça. Três destes doentes eram de sexo feminino, e dois de sexo masculino, com idade média de de 33,2 anos.

Na UCIC todos os doentes efectuaram a avaliação diagnóstica convencional: gases do sangue, perfil enzimático, electrocardiograma e radiografia do tórax. Todos foram submetidos a

ecocardiografia transtorácica (ETT) e, sempre que possível, procedeu-se a ecocardiograma transesofágico (ETE), no sentido de se poder confirmar a existência de trombo na artéria pulmonar (AP)<sup>14</sup>.

Os doentes foram monitorizados com cateter de Swan-Ganz para avaliação das pressões na AP. Um dos doentes fez angiografia pulmonar e dois realizaram uma tomografia axial computadorizada para maior rigor na confirmação do diagnóstico.

Devido a instabilidade clínica, hipertensão pulmonar grave e disfunção ventricular direita, administraram-se alteplase (rTPA) em seis casos, correspondendo aos cinco doentes, já que num destes houve evidência clínica de recorrência de EP. O esquema utilizado foi o actualmente proposto, de um bólus de 10 mg seguido de perfusão dos restantes 90 mg em duas horas e depois heparina. O controlo da heparina obteve-se através da monitorização de APTT, de acordo com as normas estabelecidas.

Já em ambulatório os doentes jovens foram estudados pelo Laboratório de Patologia Clínica no sentido de se encontrar algum factor predisponente de trombogénese.

## RESULTADOS

A apresentação clínica foi de dispneia súbita e síncope em dois doentes, dispneia e hipotensão em outros dois, e um caso apresentou-se com hipotensão e bradipneia, seguida de paragem cardiocirculatória.

A avaliação analítica efectuada, gasimetria arterial e doseamento da desidrogenase láctica, foi sugestiva de embolia pulmonar com hipoxemia e hipocápnia acentuadas, com em média de pressão parcial de oxigénio (pO<sub>2</sub>) de 59 mm Hg e de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) de 19 mm Hg. A desidrogenase láctica encontrava-se elevada em todos os casos com valores que variavam entre 1020 e 8580 U/l.

O electrocardiograma não foi diagnóstico em nenhum dos casos, salientando-se que só em três casos houve alterações significativas; um caso de aparecimento de bloqueio completo de ramo direito com desvio direito do eixo e taquicardia sinusal, um outro com desvio direito do eixo e taquicardia sinusal e um terceiro de fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida.

A telerradiografia do tórax mostrou prociência da artéria pulmonar em dois casos e possível enfarte pulmonar em outro.

O ecocardiograma transtorácico foi um dos métodos mais importantes no auxílio do diagnóstico tendo mostrado sobrecarga de pressão à direita em todos os casos, com dilatação acentuada das cavidades direitas (VD/VE > 0,6), movimento paradoxal do septo interventricular e hipertensão pulmonar. Três doentes efectuaram ETE no sentido de se demonstrar a presença de trombos ao nível dos ramos principais e tronco da artéria pulmonar, o que foi possível em dois deles. O terceiro caso constituiu o nosso único caso de falso negativo, já que o diagnóstico anatomopatológico veio confirmar a existência de microembolias pulmonares de repetição que ocupavam o lúmen de cerca de 70% das pequenas artérias pulmonares, não se tendo encontrado trombos aos ramos principais. Num dos casos foi possível efectuar ETE pré e pós trombólise, para confirmação do resultado, sendo total a lise do coágulo, correspondendo à normalização clínica da doente.

Todos os doentes foram monitorizados com cateter de Swan-Ganz para avaliação das pressões ao nível da AP e da pressão capilar pulmonar. Em quatro doentes confirmou-se a existência de hipertensão pulmonar com pressão capilar pulmonar dentro da normalidade. Os valores encontrados variam entre 45 e 90 mm Hg de pressão sistólica da AP, com média de 74 mm Hg. O doente em *shock* apresentava equalização das pressões sistémica e pulmonar que eram de 30 mm Hg. Após trombólise, os valores da pressão sistólica na AP diminuíram para uma média de 32,5 mm Hg (*Fig. 1*). Os dois casos em que não ocorre imediata normalização das pressões corresponde aos dois casos em que se registaram eventos. No caso 2, houve uma descida de pressão sistólica da AP de 90 mm Hg para 50 mm Hg, que se manteve por cerca de 24 horas, mas tendo-se assistido a uma súbita re-elevação das pressões com síncope da doente, correspondendo a recorrência da EP. Foi feita nova trombólise com rTPA, tendo ocorrido normalização de pressões após a segunda administração de rTPA (caso 5). O caso 6 corresponde ao doente em choque em que houve nítida melhoria clínica, com normalização das pressões sistémicas, sem alteração do valor das pressões pulmonares. Contudo a trombólise foi interrompida devido a hematemese abundantes e duas horas após interrupção do fármaco o doente entrou em assistolia, sendo ineficazes as manobras de reanimação cardíaca efectuadas.

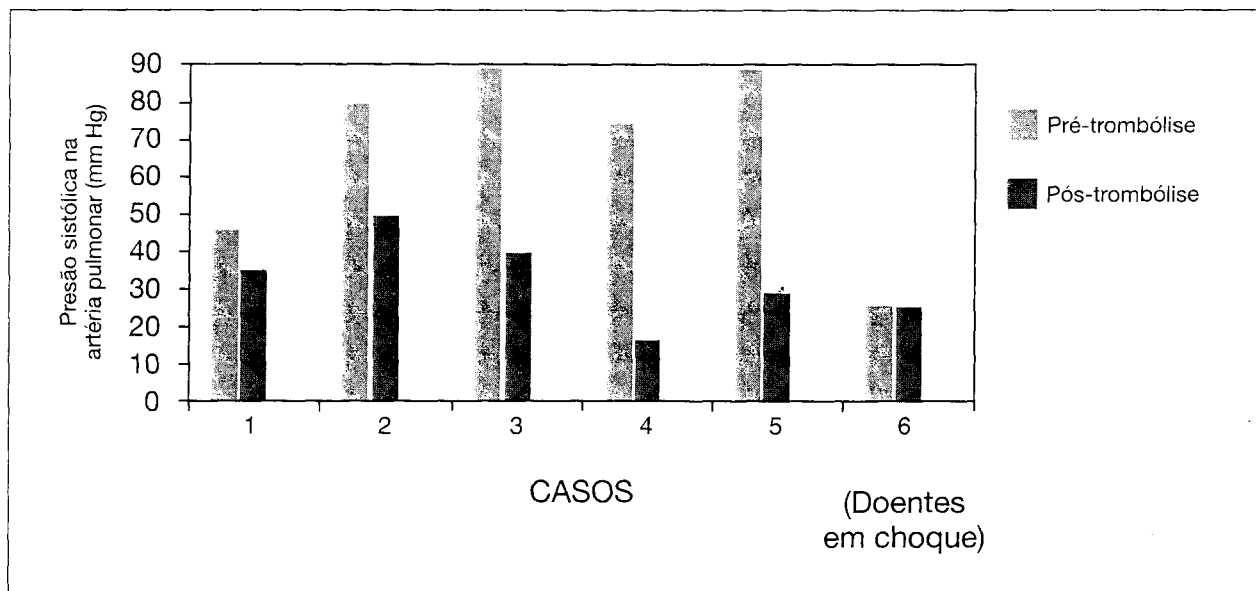


Fig. 1 Pressões sistólicas na artéria pulmonar pré e pós-trombólise.

A única complicação que ocorreu foi as hematemese abundantes, que levaram à suspensão do trombolítico. Não houve hemorragias por punção de veia central profunda para colocação do cateter de Swan-Ganz.

Após trombólise os doentes iniciaram terapêutica com heparina, mantendo controlo do tempo de APTT de acordo com as normas internacionais.

No total, em quatro doentes houve melhoria clínica evidente com desaparecimento da dispneia e da polipneia, estando presentemente assintomáticos após terem efectuado pelo menos seis meses de anticoagulação oral.

## DISCUSSÃO

Apesar do uso dos trombolíticos na embolia pulmonar ter sido descrito nos anos 60<sup>(1)</sup>, até há pouco tempo não se tinha chegado a consenso sobre quando utilizar um trombolítico na embolia pulmonar. Os estudos efectuados englobavam um número pequeno de doentes, apontando para um resultado positivo nos casos de embolia pulmonar maciça, com instabilidade hemodinâmica, hipoxemia marcada e sinais ecocardiográficos de falência do ventrículo direito<sup>(2)</sup>. Todavia, apesar do crescente interesse, só recentemente foi efectuado um grande estudo que englobou cerca de 2500 doentes e foi encontrada uma melhoria significativa nos casos de embolia pulmonar tratados com trombolíticos, mesmo naqueles que não se apresentassem com instabilidade hemodinâmica ou em situações de choque. Estes resultados foram apresentados na última reunião da American Heart Association de 1997<sup>(3)</sup>.

Num estudo realizado em doentes estáveis sob o ponto de vista clínico e hemodinâmico e com embolia pulmonar significativa, a quem se administrou trombolítico *versus* heparina, verificou-se uma diminuição significativa de eventos na fase intra-hospitalar, nomeadamente na recorrência de embolia pulmonar e na mortalidade, com especial ênfase para os doentes que se apresentaram com hipotensão, síncope e de idade inferior a 65 anos<sup>(6)</sup>. Nos casos com dilatação do ventrículo direito, a redução da mortalidade foi da ordem dos 58%, tendo tal facto sido interpretado como uma redução da disfunção ventricular direita provocada pela lise do trombo e diminuição da pressão arterial pulmonar.

O mecanismo de acção dos trombolíticos assenta, tal como na cardiopatia isquémica, na recanalização e permeabilidade do vaso ocluído, o que leva a uma diminuição da hipertensão pulmonar e a rápida melhoria hemodinâmica. Contudo a trombólise actua também de uma forma sistémica, lisando, provavelmente, coágulos ao nível dos sistemas venosos do membros inferiores, pélvis, etc., o que explicaria a diminuição da recorrência de embolia pulmonar.

Não se encontrou um risco hemorrágico maior do que o encontrado na cardiopatia isquémica, sendo as complicações hemorrágicas a nível cerebral da ordem dos 1,2%<sup>(6,7)</sup>. As complicações hemorrágicas não cerebrais estão muitas vezes relacionadas com a monitorização das pressões da artéria pulmonar com cateter de Swan-Ganz, advogando-se actualmente a não necessidade de monitorização, a fim de

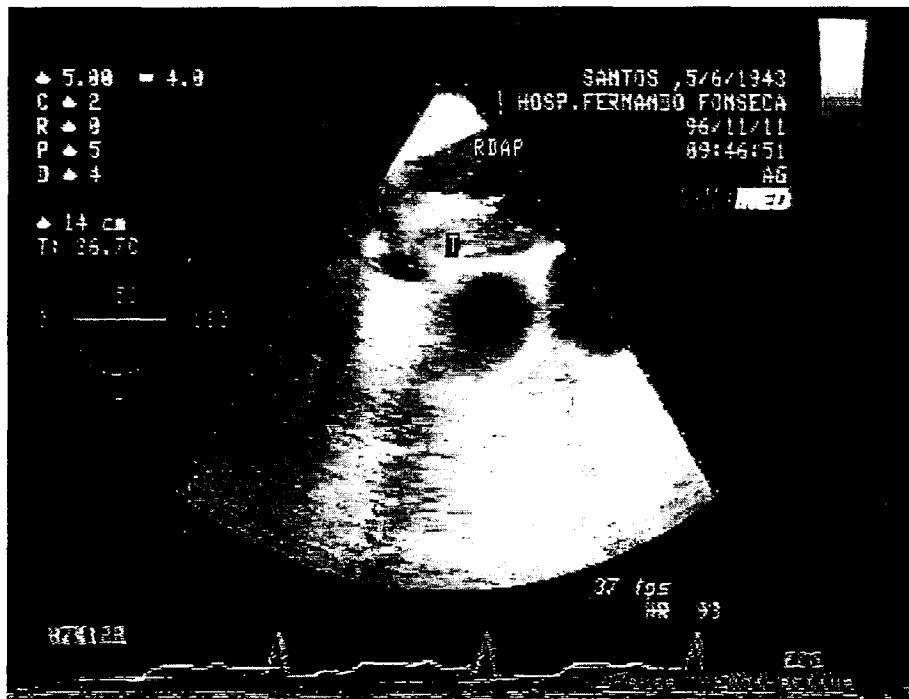


Fig. 2 Ecocardiograma transesofágico visualizando-se um trombo de grandes dimensões (T) ocluindo quase completamente o ramo direito da artéria pulmonar.

evitar os riscos inerentes a uma punção de veia central.

Quanto ao trombolítico a utilizar, têm sido utilizados diversos e em esquemas variados, sabendo-se após múltiplos ensaios que a perfusão de longa duração bem como a administração de grande quantidade em bólus não tem qualquer efeito benéfico em relação a um esquema de duas horas<sup>(8)</sup>. Foi sugerido que o rTPA era mais eficaz, no entanto quando se compararam os resultados com os da uroquinase a eficácia foi similar<sup>(6)</sup>.

Neste trabalho descrevemos a nossa experiência de utilização dos trombolíticos no tratamento da embolia pulmonar. Nesta primeira fase efectuámos este tipo de terapêutica apenas nos casos de embolia pulmonar maciça. Em todos houve acentuada melhoria do quadro clínico, com alívio rápido da dispneia, tendo inclusivamente havido nítida melhoria do doente em choque. Monitorizámos os doentes com cateter de Swan-Ganz porque nesta primeira fase queríamos ter uma avaliação mais pormenorizada do efeito do trombolítico. Não tivemos complicações graves com este procedimento, apesar do risco conhecido da punção venosa central prévia ao uso de terapêutica trombolítica. Em relação a complicações sistémicas, tivemos uma complicação hemorrágica – um caso de hematemesa franca num doente em estado crítico, a quem se efectuou rTPA como medida *life saving* sendo-nos impossível inquirir sobre situações que contra-indicassem o uso desta terapêutica.

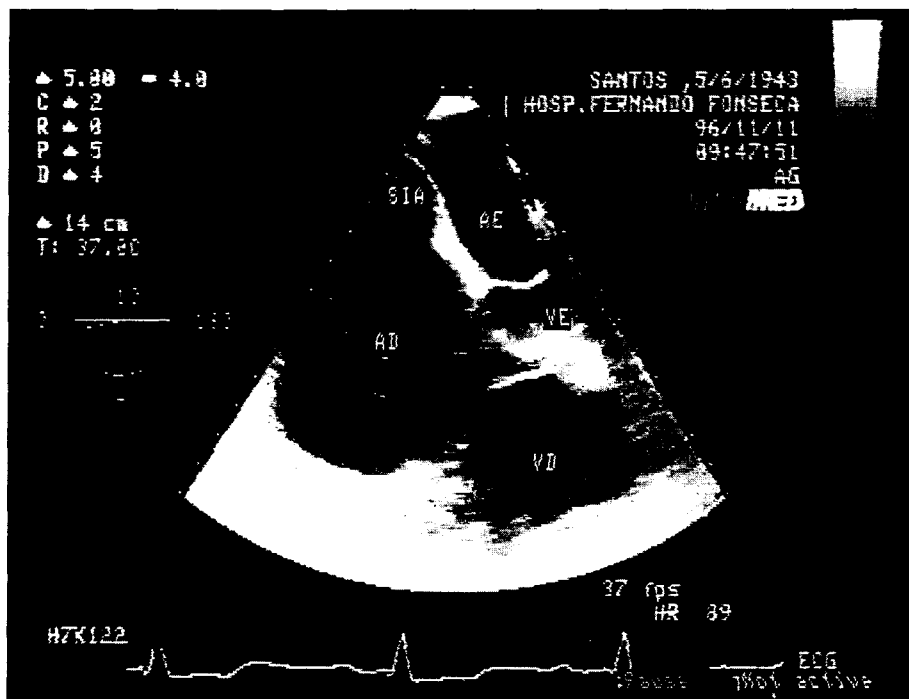
No nosso panorama actual raros e pontuais têm sido os casos de administração de trombolíticos aos doentes com embolia pulmonar. Tal facto deve-se possivelmente à dificuldade diagnóstica, já que a embolia pulmonar tem um quadro clínico pleomórfico, sendo por vezes difícil de confirmar uma suspeição clínica inicial. Cabe aqui salientar, e dado as dificuldades de realização dos métodos convencionais – angiografia pulmonar e cintigrafia de ventilação-perfusão, o papel da ecocardiografia quer transtorácica quer transesofágica na abordagem diagnóstica destes doentes.

Se a ecocardiografia transtorácica permite reforçar as nossas suspeitas de estarmos perante uma EP, a ecocardiografia transesofágica permite a visualização do trombo<sup>(9)</sup>, desde que este se encontre ao nível do tronco ou dos ramos principais da artéria pulmonar (Fig. 2 e 3). Fizemos essa tentativa em três dos nossos doentes e em dois registámos a presença de um grande trombo que nos permitiu confirmar o diagnóstico<sup>(10)</sup>.

### Conclusão

O uso dos trombolíticos na embolia pulmonar parece ser uma terapêutica a considerar como de primeira linha, já bem demonstrada nos casos de grande instabilidade hemodinâmica, hipertensão pulmonar grave e falência do ventrículo direito<sup>(10)</sup>, permitindo um rápido alívio dos sintomas devido ao restabelecimento da circulação pulmonar, estando a sua utilização a ser objecto de estudo em embolias pulmonares com menor significado hemodinâmico.

Fig. 3 Ecocardiograma transesofágico mostrando marcada dilatação das cavidades direitas com empurramento do septo interventricular e interauricular para as cavidades esquerdas. AD - aurícula direita; VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; AE - aurícula esquerda; SIA - septo interauricular.



Os riscos da sua administração e as contra-indicações ao seu uso são os mesmos que para a cardiopatia isquêmica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Browse NL, James DC. Streptokinase and pulmonary embolism. *Lancet* 1964;2:1039-43.
2. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia-Molinedo M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:67-9.
3. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994;121:313-7.
4. Galrinho A, Abreu A, Freitas A, Loureiro J, Prazeres-Sá E, Ferreira R com assistência técnica de Santos T. Importância da ecocardiografia transesofágica multiplanar no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar. Em publicação na *Rev Port Cardiol*.
5. Goldhaber SZ, Visani L. The international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest* 1995;108:302-4.
6. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism - results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-8.
7. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.
8. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism. An international multicenter randomized trial. *Chest* 1994;106:718-23.
9. Wittlich N, Erbel R, Eichler A, et al. Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:515-24.
10. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.

Pedidos de separatas para  
ANA GALRINHO  
Serviço de Cardiologia  
Hospital Fernando de Fonseca  
2700 Amadora