



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

ANDRÉ JOÃO DOS SANTOS DE BARROS

***PREDITORES DE HIPERTENSÃO PULMONAR
TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA APÓS
TROMBOEMBOLIA PULMONAR DE RISCO
INTERMÉDIO A ELEVADO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTOR PEDRO MONTEIRO

DR. RUI BAPTISTA

MARÇO DE 2012

Índice

Índice.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	5
Introdução e objectivos.....	7
População e métodos.....	9
Resultados.....	13
Discussão.....	20
Conclusões.....	24
Agradecimentos.....	25
Bibliografia.....	26

Resumo

Introdução e Objectivos

A tromboembolia pulmonar é uma emergência cardiovascular comum que, juntamente com a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, se associa a alta mortalidade e morbidade.

Actualmente não há ainda consenso quanto à consecutividade destas duas patologias.

Este estudo pretende determinar os factores condicionantes do desenvolvimento desta relação.

Métodos

Foi conduzido um estudo retrospectivo de uma coorte de 213 doentes diagnosticados com tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado entre Maio de 2000 e Outubro de 2010. Recolheram-se os dados clínicos à data de diagnóstico e fez-se o seguimento de 187 destes casos. Seleccionaram-se os resultados das ecocardiografias realizadas no mínimo 3 meses após a admissão, que permitiram agrupar os doentes de acordo com o valor de pressão sistólica arterial pulmonar (*cutoff* de 40mmHg). Procedeu-se à comparação de frequências e médias de possíveis preditores de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica entre os dois grupos.

Resultados

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica foi diagnosticada em 12,4% dos doentes.

Calcularam-se diferenças significativas entre os dois grupos, à admissão, nos parâmetros género masculino ($p= 0,041$), tensão arterial sistólica ($p= 0,027$) e concentração de hemoglobina ($p= 0,014$).

Determinou-se um *hazard ratio* de 1,088 por cada ano de idade ($p= 0,012$) e de 1,189 por kg/m^2 no índice de massa corporal ($p= 0,013$) para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.

Conclusões

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica é uma complicação relativamente comum após um episódio agudo de tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado.

A sua prevenção recai sobre uma correcta avaliação dos factores de risco. Doentes idosos e/ou obesos devem ser submetidos a um seguimento clínico mais rigoroso.

Palavras-chave

Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica; tromboembolia pulmonar; factores de risco; índice de massa corporal; obesidade; idade;

Abstract

Introduction and Objectives

Pulmonary embolism is a common cardiovascular emergency that, together with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, is associated with high mortality and morbidity.

Consensus about the connection between these two pathologies is yet to be found.

This study objective is to determine the conditioning factors for this relation.

Methods

A retrospective study was conducted involving a cohort of 213 patients diagnosed with pulmonary embolism with an intermediate to high risk, between May 2000 and October 2010.

Clinical data at admission was collected, and 187 of these cases were embraced in follow up.

Reports of the echocardiographic study with a minimum of 3 months interval after admission were selected, allowing patients division by pulmonary arterial systolic pressure (40 mmHg cutoff). Afterwards, frequency and means of possible chronic thromboembolic pulmonary hypertension predictors were compared between the two groups.

Results

Chronic thromboembolic hypertension was diagnosed for 12,4% of the patients.

Significant differences between the two groups were assessed for male sex ($p= 0,041$), blood pressure ($p= 0,027$), and hemoglobin concentration ($p= 0,014$), at admission.

Hazard ratios of 1,088 per year of age ($p= 0,012$) and of 1,189 per kg/m^2 in body mass index were determined for the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Conclusions

Pulmonary thromboembolic hypertension is a relatively common complication of an intermediate to high risk pulmonary embolism acute episode.

Its prevention falls on a suitable evaluation of risk factors. Elderly and/or obese patients should be submitted to a more careful follow-up.

Keywords

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; pulmonary embolism; risk factors; body mass index; obesity; age

Introdução e objectivos

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma emergência cardiovascular relativamente comum. Caracteriza-se pela oclusão do lúmen arterial pulmonar provocada por um êmbolo, formado na maioria das vezes na rede venosa periférica. Esta obstrução pode conduzir à falência ventricular direita devido à elevação da resistência vascular pulmonar, que apesar de potencialmente mortal, é passível de reversibilidade¹. A TEP é a causa de morte de cerca de 12/10.000 pessoas por ano²⁻⁴, sendo que a taxa de mortalidade associada a um episódio agudo pode chegar aos 60%⁵.

À admissão, a apresentação clínica permite estratificar os doentes quanto ao risco de morte a curto prazo; assim, os casos que se apresentem em choque ou hipotensos são considerados de alto risco, diferenciando-se dos restantes, que se dividem em risco intermédio (caso haja evidência de disfunção do ventrículo direito e/ou lesão miocárdica) ou em baixo risco (sem choque, hipotensão, ou sinais de disfunção ventricular direita ou de lesão miocárdica)⁶. A anticoagulação deve ser instituída *ab initio*, ainda durante o processo de diagnóstico, caso se determine uma probabilidade alta ou intermédia de TEP, enquanto que a terapêutica fibrinolítica deve ser administrada de acordo com a estratificação do risco, na ausência de contra-indicações⁶; a fibrinólise provou conduzir a uma diminuição mais rápida dos defeitos de perfusão e da disfunção ventricular direita.⁷

Embora se admita que para a maioria dos doentes ocorra resolução do quadro de oclusão arterial pulmonar em cerca de 6 a 12 meses⁷, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) parece ser uma extensão da história natural após um episódio agudo de TEP; contudo, não há ainda consenso quanto à sua incidência. Estudos anteriores reportam valores na ordem dos 0,57% a 7%⁷⁻¹¹. A associação entre TEP e HPTEC pode chegar a apresentar taxas de mortalidade de 70% a 90% (consoante o grau de elevação da pressão média da artéria pulmonar (PMAP))¹². Contudo, se correctamente identificados, a

maioria dos doentes de HPTEC pode ser tratada recorrendo à endarterectomia pulmonar¹³. O *continuum* fisiopatológico entre as duas entidades parece ser influenciado não só pela incorrecta resolução do quadro agudo obstrutivo e endotelização de resíduos que ocluem ou estreitam significativamente as artérias principais, mas também por alterações histológicas da microvasculatura pulmonar¹⁴. Foram descritos alguns factores de risco que favorecem a evolução de um episódio de TEP agudo para a cronicidade, tais como a idade (mais jovem¹⁰ ou mais avançada¹⁵), a história de TEP prévia¹⁰, a presença de um defeito de perfusão extenso¹⁰, a apresentação idiopática^{9,10}, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) à admissão superior ou igual a 50mmHg^{11,16} e as dimensões do trombo inicial¹³; contudo, o critério de selecção dos doentes nestes trabalhos⁷⁻¹¹ foi pouco específico relativamente à estratificação de risco pré-terapêutica.

O objectivo deste estudo é a determinação de factores de risco de desenvolvimento de HPTEC numa população de doentes que apresentou um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado, maioritariamente tratada com fibrinolíticos.

População e métodos

Precedeu-se a uma análise retrospectiva de uma coorte de 213 doentes consecutivamente internados na unidade de cuidados intensivos coronários (UCIC) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) com o diagnóstico de TEP de risco intermédio a elevado, entre 13 de Maio de 2000 e 15 de Outubro de 2010. O diagnóstico foi confirmado por angiografia tomográfica assistida por computador (Angio-TAC) ou cintigrafia de ventilação/perfusão. Os dados clínicos dos doentes recolhidos à data de admissão permitiram determinar *a posteriori* a estratificação do risco, aplicando as *guidelines* actuais⁶.

A decisão para realização de tratamento com fibrinolítico esteve a cargo do médico assistente da unidade de cuidados intensivos. Todos os doentes receberam tratamento intrahospitalar farmacológico com heparina, em exclusivo (n=30), ou associada a terapêutica fibrinolítica com alteplase (n=183), à qual se associou anticoagulação oral e indicação de manutenção de *international normalized ratio* (INR) terapêutico entre 2 e 3. Foi realizado suporte inotrópico de acordo com a avaliação clínica à admissão.

Foram considerados os seguintes factores de risco para TEP: idade avançada (superior ou igual a 80 anos), obesidade, varizes dos membros inferiores, imobilidade recente, trombofilia conhecida, tromboembolismo venoso (TEV) prévio, gravidez, toma de contraceptivos orais, doença neoplásica, insuficiência cardíaca, e traumatismo *major* e/ou cirurgia *major* recentes.

Outros itens foram também recolhidos da análise dos processos clínicos dos doentes, nomeadamente dados de exame físico à admissão (género, idade, índice de massa corporal (IMC), frequência cardíaca (FC), tensão arterial (TA)), antecedentes (hipertensão arterial (HTA), neoplasia), provas analíticas à admissão (Saturação O₂, pO₂, pCO₂, [hemoglobina], [plaquetas], [troponina I], [D-dímeros], [fibrinogénio], INR, tempo de tromboplastina parcial

activado (TTPa)) e exames imagiológicos à admissão (ecocardiografia e Angio-TAC). A obesidade foi avaliada através do índice de massa corporal ($IMC = peso/altura^2$), sendo considerados obesos os doentes com valores superiores ou iguais a 30 kg.m^{-2} .

Realizou-se um seguimento clínico para 187 dos 196 doentes que tiveram alta, com uma duração mediana de 3,2 (2,0 a 5,2) anos até um máximo de 11,4 anos. Durante o período de seguimento clínico, não foi possível obter dados de 9 doentes (4,6%).

O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi definido para os doentes em quem foram detectados, por ecocardiografia, valores de PSAP superiores ou iguais a 40 mmHg; esta foi determinada através da avaliação do gradiente de pressão transtricúspide adicionado à estimativa da pressão venosa central, como recomendado nas *guidelines*⁶. O tempo mediano até à realização da ecocardiografia foi de 22 (13 a 38) meses, com um máximo de 137 meses. Foram considerados válidas para estudo as ecocardiografias executadas no hospital, no mínimo 3 meses após a data de alta do doente; dos 187 doentes em seguimento clínico, 121 (56,8% do total de doentes) cumpriram estes requisitos. Nos indivíduos que realizaram múltiplas ecocardiografias durante o período de seguimento clínico, somente o resultado mais recente foi considerado. Este processo permitiu distribuir os doentes em estudo por dois grupos: grupo A (PSAP inferior a 40 mmHg) com 106 doentes (87,6%) e grupo B (PSAP superior ou igual a 40 mmHg) com 15 doentes (12,4%).

Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão, enquanto que as variáveis com distribuição não-normal avaliadas pelo teste de Saphiro-Wilk, foram expressas em mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentagens. As comparações entre dois grupos foram feitas utilizando o teste t de Student, U de Mann-Whitney ou X-quadrado,

de acordo com o tipo de variável. Em todos os testes, foram considerados significativos os valores de p inferiores a 0,05. Os parâmetros que, em análise univariada, demonstraram associação com o desenvolvimento de HPTEC durante o período de seguimento clínico com um valor p inferior a 0,05 foram incluídos num modelo de análise multivariada. Os melhores *cut-off* para cada uma dessas variáveis foi determinado utilizando curvas *receiver-operating characteristics* (ROC). Foi utilizado, para análise estatística, o *software* SPSS 20.0.

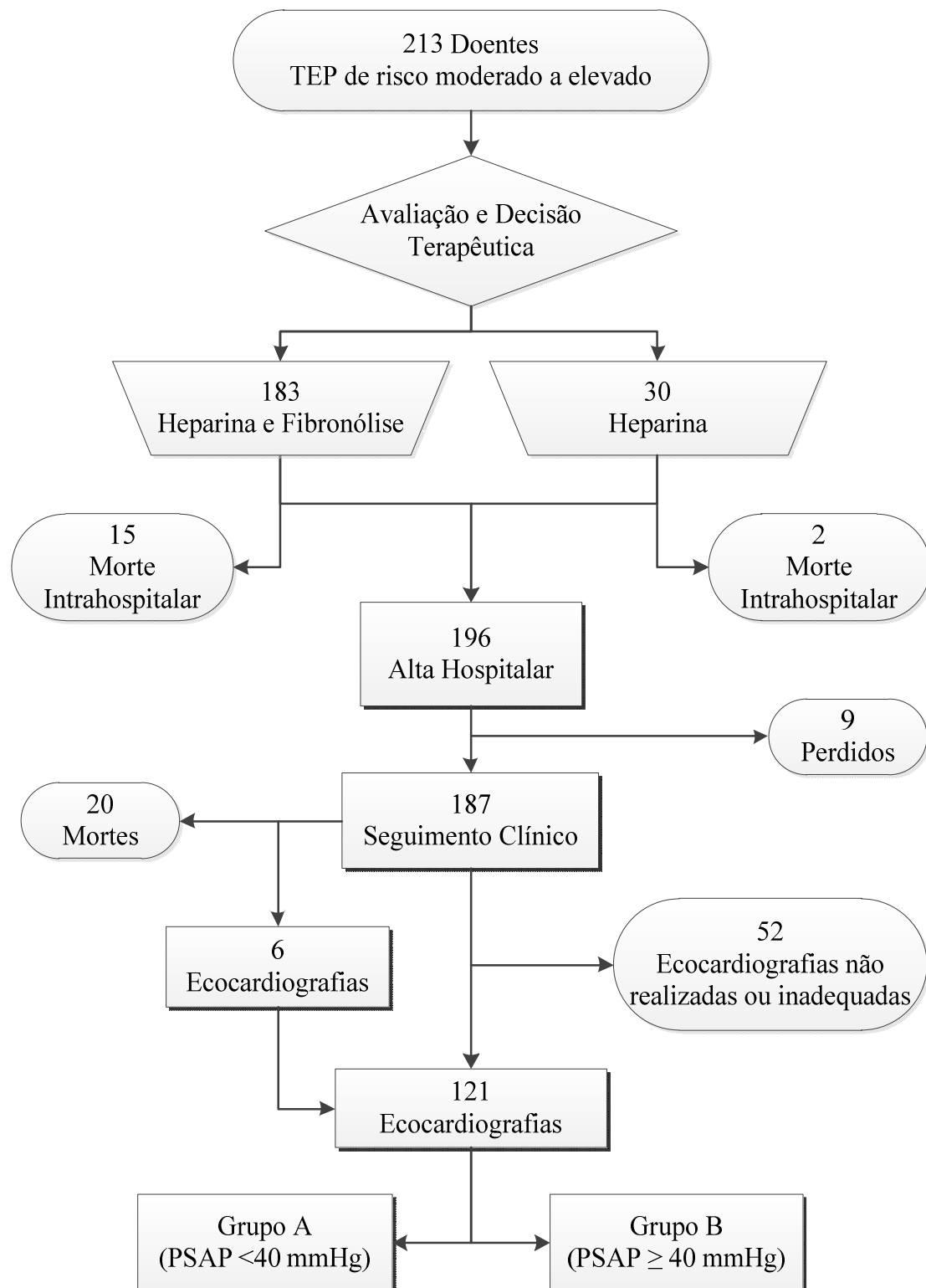


Figura 1 – Diagrama da população em estudo

Resultados

No total, 213 doentes foram incluídos neste estudo (61,50% do género feminino), com uma idade média de $61,1 \pm 18,1$ anos. A maioria dos doentes (90,6%) apresentava pelo menos um factor de risco para TEP, enquanto que em 20 casos (9,4%) a causa considerou-se idiopática; esta frequência não se mostrou significativamente diferente entre os dois grupos em estudo (13,2% vs. 6,66%; $p = 0,692$).

Tabela I

Frequência dos factores de risco para TEP nos dois grupos em estudo

Variável	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	Valor <i>p</i>
Idade \geq 80 anos, n	3/106 (2,83%)	8/15 (53,33%)	0,002
Trombofilia, n	2/106 (1,89%)	0/15 (0%)	1,000
Varizes dos membros inferiores	27/106 (27,36%)	3/15 (20,00%)	0,760
TEV prévio, n	29/106 (27,36%)	2/15 (13,33%)	0,350
Gravidez, n	1/106 (0,94%)	0/15 (0%)	1,000
Contraceptivos orais, n	27/106 (25,47%)	0/15 (0%)	0,022
Doença neoplásica, n	11/106 (10,38%)	0/15 (0%)	0,356
Insuficiência cardíaca, n	8/106 (7,55%)	0/15 (0%)	0,594
Traumatismo <i>major</i> , n	12/106 (11,32%)	1/15 (6,66%)	1,000
Cirurgia <i>major</i> , n	20/106 (18,87%)	1/15 (6,66%)	1,000
Idiopática, n	14/106 (13,21%)	1/15 (6,66%)	0,691

Dos factores de risco para TEP, observaram-se diferenças significativas entre os dois grupos em duas variáveis, a idade superior ou igual a 80 anos ($p = 0,002$) e a utilização prévia de contraceptivos orais ($p = 0,022$). No Grupo A, apenas 3 (2,83%) doentes tinham, à data de diagnóstico da TEP, idade superior a 79 anos, contrastando a frequência relativa de 53,3% determinada nos indivíduos do grupo B. Deste último, nenhum dos doentes estava medicado com contraceptivos orais à data de admissão, ao passo que esta característica foi identificada em cerca de um quarto ($n = 27$) dos doentes do primeiro grupo. Os restantes factores de risco apresentaram-se em frequência semelhante nos dois grupos. A comparação das médias de idades permitiu determinar que os doentes do grupo B eram mais velhos do que os doentes do grupo A ($70,7 \pm 11,8$ vs. $54,7 \pm 17,3$ anos; $p < 0,001$) à data do diagnóstico de TEP (Figura 2).

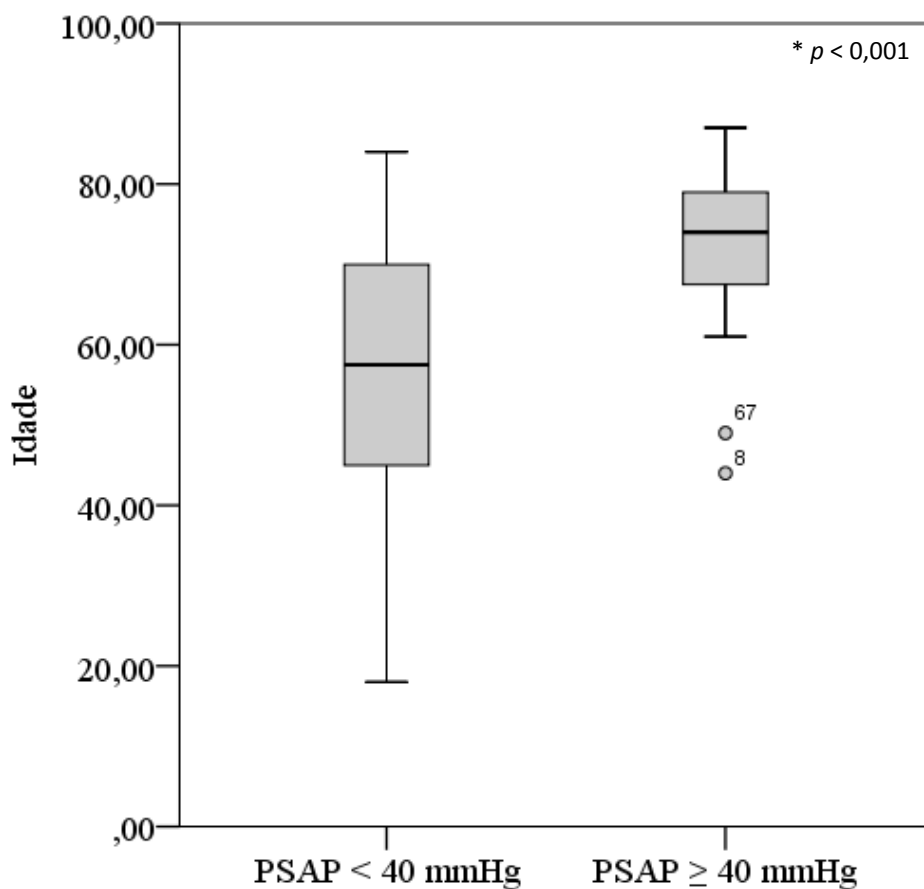


Figura 2- Comparação das idades à admissão entre os dois grupos em estudo

Tabela II

Características dos doentes à admissão

Variável	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	Valor <i>p</i>
Idade			
Média, mmHg	54,66 ± 17,29	70,73 ± 11,76	0,000
≥ 68 Anos, n	29/106 (27,36%)	11/15 (73,33%)	0,001
Género			
Masculino, n	33/106 (31,13%)	9/15 (60%)	0,041
Feminino, n	73/106 (68,87%)	6/15 (40%)	
IMC			
Média, kg/m ²	27,55 [24,97-30,81]	31,25 [27,27-37,72]	0,036
IMC ≥ 30 kg/m ² , n	24/81 (29,63%)	8/12 (66,67%)	0,023
FC, bpm	94,00 [80,00-104,50]	97 [85,00-101,50]	0,714
TA sistólica			
Média, mm Hg	122,50 [110,00-140,00]	140,00 [120,00-152,00]	0,027
< 90 mm Hg, n	6/106 (5,66%)	0/15 (0,00%)	0,594
≥ 135 mmHg, n	32/106 (30,19%)	10/15 (66,67%)	0,009
Antecedentes			
TEP, n	5/106 (4,72%)	0/15 (0,00%)	1,000
HTA, n	49/106 (46,23%)	11/15 (73,33%)	0,058

No que concerne às frequências relativas dos géneros, observou-se que no grupo A 33 indivíduos (31,1%) eram do sexo masculino, enquanto que no grupo B essa proporção era de 60% (n=9), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p= 0,041).

O grupo B apresentava um IMC médio mais elevado (31,3 [27,3-37,8] vs. 27,6 [25,0-30,8] kg.m⁻², p = 0,036) e consequentemente uma maior incidência de obesidade (66,67% vs. 29,63%, p = 0,023) comparativamente ao grupo A (figura 2).

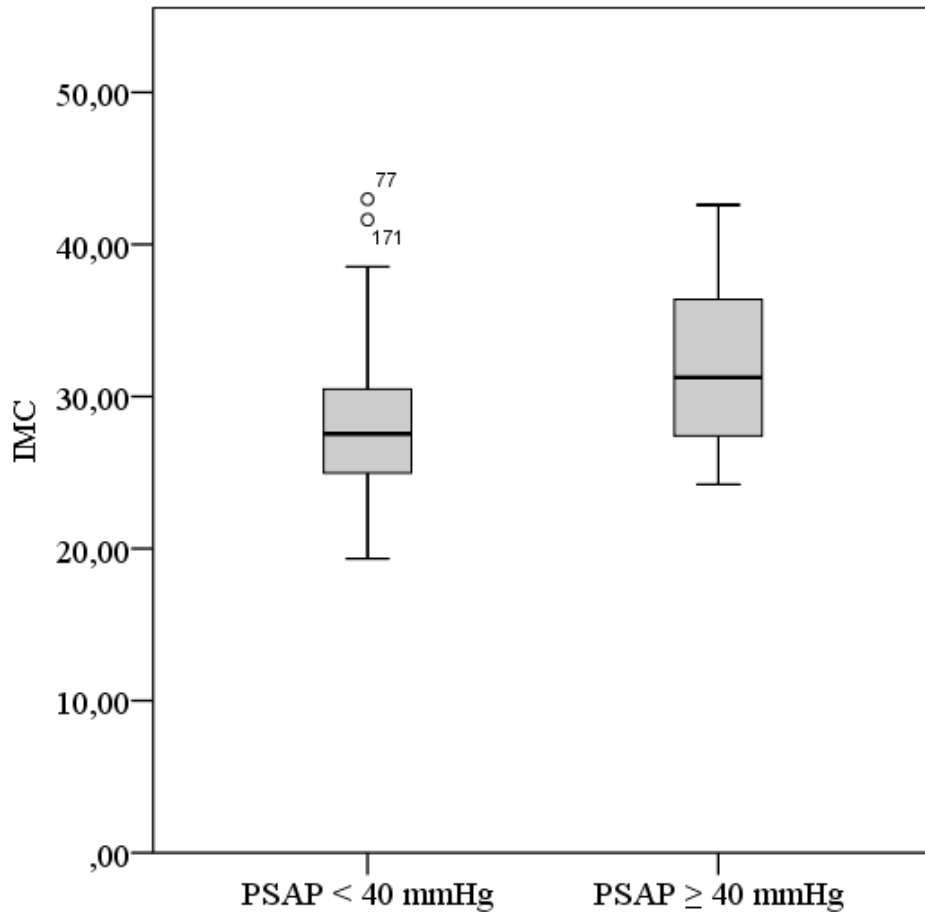


Figura 3 - Comparação do IMC à admissão entre os dois grupos em estudo.

À data de diagnóstico, os doentes do grupo A registaram valores de tensão arterial sistólica significativamente mais baixos do que os doentes do grupo B (113 [110-140] vs. 140 [120-152] mmHg; p = 0,027). Na totalidade do estudo, 12 doentes (5,6%) apresentavam-se hipotensos à admissão, pelo que foram diagnosticados com TEP de risco elevado; destes, 50% faleceram antes da realização da ecocardiografia de seguimento clínico (3 durante o internamento e 3 após a alta hospitalar). Nenhum dos 6 sobreviventes de TEP de risco elevado desenvolveu HPTEC durante o seguimento clínico.

Tabela III

Exames complementares de diagnóstico dos doentes à admissão

Variável	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	Valor <i>p</i>
Gasometria arterial			
Saturação O ₂ , %	93,70 [90,18-95,40]	92,00 [88,93-94,15]	0,275
pO ₂ , mmHg	62,70 [52,88-71,33]	61,15 [53,40-67,43]	0,722
pCO ₂ , mmHg	31,50 [28,10-35,00]	32,55 [28,00-37,68]	0,483
[HCO ₃ ⁻], mEq/L	21,95 [19,95-23,75]	22,20 [19,53-23,35]	0,986
Sangue venoso			
[Hemoglobina], g/dL	13,30 [12,20-14,48]	15,10 [12,20-16,00]	0,014
[Plaquetas], 10 ⁹ /L	225,00 [174,00-275,00]	190,00 [171,00-224,00]	0,079
[Troponina I], ng/mL	0,15 [0,05-0,46]	0,36 [0,04-1,75]	0,538
[D-Dímeros], µg/mL	5,35 [3,50-10,03]	8,00 [5,60-23,10]	0,073
[Fibrinogénio], mg/dL	3,75 [3,00-4,65]	3,40 [2,85-4,29]	0,649
INR	1,17 [1,07-1,30]	1,25 [1,10-1,42]	0,224
TTPa, seg	27,30 [24,33-32,78]	30,60 [26,90-33,00]	0,153
Ecocardiograma			
PSAP média, mmHg	51,01 ± 14,49	56,64 ± 23,30	0,453
PSAP ≥ 40 mmHg, n	58/74 (78,38%)	9/11 (81,82%)	1,000
PSAP ≥ 50 mmHg, n	34/74 (45,95%)	5/11 (45,45%)	1,000
AngioTAC			
Trombo nos ramos principais, n	66/78 (84,62%)	7/10 (70,00%)	0,365

A avaliação dos dados da gasimetria arterial não detectou diferenças entre os dois grupos. Contudo, os doentes do grupo B apresentavam hemoglobinas superiores ao grupo A (15,10 g.dL⁻¹ vs. 13,30 g.dL⁻¹, p=0,014). Também nos achados imagiológicos à admissão não se demonstraram diferenças entre os dois grupos de doentes.

Quanto à abordagem terapêutica, não se verificou disparidade dos resultados em função do tipo de tratamento agudo da TEP, nomeadamente no que concerne à utilização de fibrinolíticos (p= 0,611).

Tabela IV

Tratamento agudo da TEP

Tratamento	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	Valor <i>p</i>
Heparina	10	0	0,611
Alteplase seguida de heparina	96	15	0,611

Durante o período de seguimento clínico, as recidivas de TEP nos dois grupos foram semelhantes, com 7 casos (6,6%) no grupo A e um caso (6,7%) no grupo B.

De acordo com os critérios descritos nos métodos, incluíram-se na análise multivariada os seguintes parâmetros avaliados à admissão: idade (p < 0,001), género (p= 0,041), IMC (p= 0,036), tensão arterial sistólica (p= 0,027), hemoglobina (p= 0,014) e utilização de contraceptivos orais (p= 0,022). Foram preditores de desenvolvimento de HPTEC a idade e o IMC. Dessa forma, calculou-se um *hazard ratio* de 1,088 (1,019-1,163) (p = 0,012) por cada ano de idade e de 1,189 (1,037-1,364) (p = 0,013) por cada unidade de kg.m⁻² de IMC.

Tabela V

Factores predisponentes para o desenvolvimento de HPTEC

Variável	Hazard Ratio (95% CI)	Valor p
Idade, ano	1,088 (1,019-1,163)	0,012
IMC, kg.m ⁻²	1,189 (1,037-1,364)	0,013

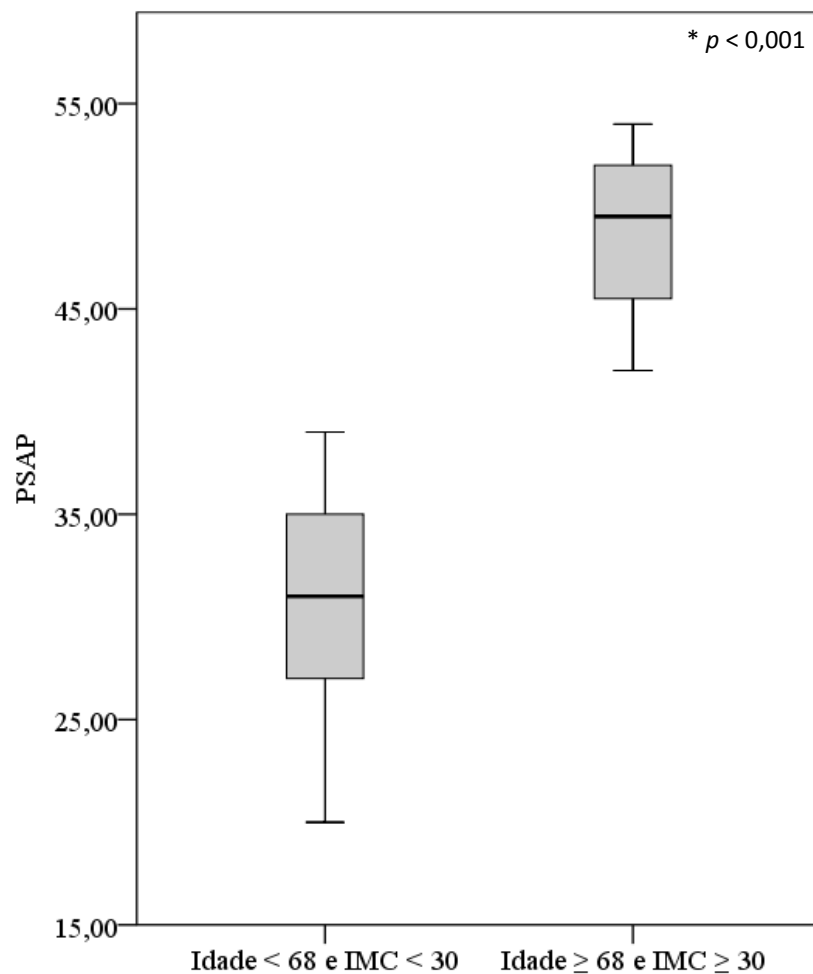


Figura 4 – PSAP no seguimento clínico em função da idade e IMC

A figura 4 reflecte a diferença significativa ($p < 0,001$) entre a média da PSAP à admissão dos doentes com idade inferior a 68 anos e IMC inferior a 30 kg.m⁻² ($31,2 \pm 4,6$ mmHg), e a dos doentes com idade igual ou superior a 68 anos e IMC igual ou superior a 30 kg.m⁻² ($48,8 \pm 5,0$ mmHg).

Discussão

O presente trabalho descreve os factores de risco para o desenvolvimento de HPTEC numa coorte de 213 doentes admitidos por TEP de risco intermédio a elevado e maioritariamente submetidos a tratamento fibrinolítico durante o internamento. Dos 121 doentes que realizaram ecocardiografia durante um período de seguimento clínico a longo-prazo, foi detectada hipertensão pulmonar em 12,4%. Os principais factores de risco para este desenvolvimento foram a idade avançada e a obesidade.

A incidência de HPTEC nesta série revela-se superior à maioria dos trabalhos publicados. Pengo *et al.*¹⁰ relata uma frequência relativa significativamente inferior (1% aos 6 meses e 3,8% aos 2 anos); no entanto, este autor, tal como Kline *et al.* (7% de incidência de HPTEC)⁷ e Klok *et al.* (0,57% de incidência de HPTEC)⁸, não estratifica os doentes relativamente ao risco de mortalidade aquando do diagnóstico de TEP. O mesmo se aplica ao trabalho de Becattini *et al.*⁹, que apresenta um número inferior de casos de HPTEC diagnosticados após um episódio agudo de TEP (0,8% a 3 anos). Este baixo valor pode também dever-se ao facto de, neste último estudo, terem sido realizadas ecocardiografias apenas a doentes que manifestassem dispneia persistente no seguimento clínico. Ora, segundo Fedullo *et al.*¹⁷, os doentes com HPTEC podem permanecer assintomáticos durante meses ou anos, apresentando-se numa fase tardia da doença. Dado que por vezes o único achado clínico evidente é a acentuação do componente pulmonar do segundo som cardíaco, a selecção apenas de doentes sintomáticos para a realização da ecocardiografia pode subestimar a real incidência da HPTEC. A significativa incidência observada na nossa coorte coloca este trabalho e todos os anteriormente citados em contradição com Riedel *et al.*¹⁸ que afirma que a HPTEC não ocorre após um episódio agudo de TEP.

Na nossa população, a idade demonstrou ser um factor de risco para o desenvolvimento de HPTEC após uma TEP aguda, um achado semelhante ao reportado por Ribeiro *et al.*¹¹; este autor observou que uma idade superior a 70 anos é um factor de risco para o desenvolvimento de HPTEC. Paradoxalmente, Pengo *et al.*¹⁰ descreve uma maior incidência HPTEC nos doentes mais jovens à data de diagnóstico de TEP. Serão necessários mais dados para determinar o verdadeiro impacto da idade como factor de risco para a progressão para HPTEC.

A obesidade foi também identificada como factor de risco para o desenvolvimento de HPTEC. Verificámos que cada incremento de uma unidade de kg.m^{-2} no IMC aumenta em 18,9% a probabilidade de desenvolver HPTEC após um episódio agudo de TEP. Este dado tem especial interesse pois é original e não se encontra anteriormente descrito na literatura. Possivelmente, a dislipidémia, fortemente relacionada com a obesidade¹⁹, poderá condicionar a remodelação da microvasculatura pulmonar a jusante da obstrução, que se encontra associada não só à HPTEC como a outras causas de hipertensão pulmonar¹⁴. De facto, por cada incremento de uma unidade no IMC, verifica-se elevação da RVSP de 0,1 a 0,4 mmHg²⁰. Repare-se, que a obesidade por si só está relacionada com um aumento do débito cardíaco, que poderá explicar parcialmente a associação entre o IMC e a PSAP²¹. Deste modo, uma sumária avaliação dos doentes aquando do diagnóstico de TEP permite a selecção daqueles para os quais se antevê um pior prognóstico a longo prazo. Os doentes com idade mais avançada e obesos deverão ser submetidos a um controlo mais rigoroso durante o período de seguimento clínico após a TEP.

As restantes variáveis que não mantiveram poder preditivo na análise multivariada, mas para as quais se demonstrou diferença significativa entre os dois grupos foram o género, a tensão arterial sistólica e a hemoglobina à admissão; estas características devem ser investigadas e adequadamente valorizadas aquando da avaliação inicial de um doente

diagnosticado com TEP, com o objectivo de realizar um correcto seguimento clínico no sentido da antevisão de uma possível HPTEC.

Na nossa população, a história prévia de TEP, a presença de uma TEP idiopática ou de um defeito de perfusão extenso, descritos por Pengo *et al.*¹⁰ como factores de risco para o desenvolvimento de HPTEC, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em estudo (assumindo que a presença de trombos nos ramos principais revela uma obstrução anatomicamente extensa). Analogamente, não se comprovou a relação com as dimensões do trombo inicial, que é descrita por Kim *et al.*¹³. Também não foi possível demonstrar diferenças significativas na PSAP à admissão relativamente à incidência de HPTEC, tal como relata Ribeiro *et al.*¹¹. Contudo, a ausência destas relações deve ser interpretada à luz da gravidade clínica da grande maioria dos doentes aquando do diagnóstico, reflexo da deposição de um trombo de dimensões suficientemente elevadas para obstruir os ramos *major* da árvore vascular pulmonar e provocar um extenso defeito de perfusão. Este quadro condicionou uma resposta terapêutica mais agressiva, com recurso à fibrinólise, que permite uma mais rápida e completa resolução do quadro obstrutivo⁶ quando comparado ao tratamento apenas com heparina. Ou seja, a gravidade clínica apresentada pela maioria dos doentes à admissão e o consequente recurso a fibrinólise tem que ser levada em consideração aquando da interpretação dos dados por nós reportados comparativamente aos estudos anteriores. Note-se a elevada taxa de doentes fibrinolisados no nosso estudo (85,9%) quando em comparação com as séries publicadas na literatura (7,7%⁹, 9%⁷, 10,3%¹⁰ e 41,0%¹¹); este facto não nos permite concluir pela influência do tipo de tratamento para o desenvolvimento de HPTEC após um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado, devido ao pequeno número de doentes que não foi sujeito a fibrinólise.

Deve-se também referir que apesar da frequência da utilização de contraceptivos orais ser nula no grupo de doentes que desenvolveu HPTEC, essa característica não deve ser

considerada factor protector. Note-se que a proporção de doentes do sexo feminino, condição *sine qua non*, é notoriamente mais baixa no grupo B (40% vs. 68,87%, $p= 0,041$). Esta diferença da frequência dos géneros verificada entre os dois grupos pode ser parcialmente explicada pelas variáveis incluídas na análise multivariada, dado que a média de idades é superior no sexo masculino ($63,8\pm 15,6$ vs. $54,1\pm 17,8$; $p= 0,010$) bem como a mediana de IMC ($28,85 [25,34-31,25]$ vs. $27,55 [24,97-33,06]$; $p= 0,983$), esperando-se portanto uma elevada covariância entre idades mais novas e maior uso de contraceptivos orais.

A principal limitação deste estudo prende-se com o facto de o diagnóstico de hipertensão pulmonar ter sido realizado por ecocardiografia e não por cateterismo direito, o método *gold-standard*⁶; deste modo, alguns doentes podem ser falsos-positivos, e principalmente, alguns diagnósticos de HPTEC podem não ter sido realizados. Outra limitação consiste na ausência de *follow-up* ecocardiográfico de parte da população em estudo. Verificou-se também a falta de alguns dados, inerente a qualquer estudo retrospectivo, por preenchimento incompleto dos registos médicos. De facto, tal como Hoepfer *et al.*¹⁴ conclui, a forma mais correcta de definir a verdadeira incidência e prevalência de HPTEC seria através da associação de um estudo prospectivo multicêntrico com doentes com diagnóstico de TEP, a estudos de caso clínicos de doentes com diagnóstico de CTEPH sem episódio de TEP agudo descrito.

Conclusões

A incidência de HPTEC após um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado foi de 12,4%. Na nossa população, foram factores de risco para desenvolvimento de HPTEC em análise multivariada a idade avançada e o IMC elevado. Os nossos dados sugerem que doentes mais idosos e/ou mais obesos devem ser sujeitos a uma cuidadosa vigilância clínica e ecocardiográfica após terem sofrido um episódio agudo de TEP. Um seguimento clínico mais apertado pode possibilitar a identificação precoce de hipertensão pulmonar, eventualmente permitindo actuar em fases mais iniciais da doença.

Agradecimentos

Ao Dr. Rui Baptista, pela sua preciosa orientação, dirijo um agradecimento especial. Foi a sua ajuda que me permitiu entender o processo do pensamento científico e que me guiou pelos meus primeiros passos na medicina de investigação. De facto, num olhar retrospectivo, apercebo-me do meu progresso não apenas do conhecimento em Cardiologia mas, não menos importante, na metodologia de perquirição científica que certamente adoptará maior importância no meu futuro.

Uma palavra de reconhecimento também para o Prof. Dr. Pedro Monteiro que, para além do seu exemplo na excelência da arte médica, me permitiu participar num estudo de grande interesse científico e académico.

Ao meu colega de trabalho e amigo Antony Nogueira, um tributo especial, por todo apoio na execução deste este projecto. Destaco a sua valiosa contribuição, não só na raiz comum dos nossos trabalhos, como para toda a continuidade deste artigo.

De louvar também o valioso apoio logístico das secretárias clínicas Sónia Cancela e Cristina Almeida, a quem estou extremamente agradecido.

Finalmente, gostaria de dirigir um sincero agradecimento aos meus pais e a todos os meus amigos que me apoiaram e me ajudaram a concretizar este objectivo.

Bibliografia

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-30.
2. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases* 1975;17:259-70.
3. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 1998;106:378-84.
4. 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. *Thrombosis and haemostasis* 2000;83:657-60.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2008;29:2276-315.
7. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
8. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic

pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.

9. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.

10. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2004;350:2257-64.

11. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.

12. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:564-7.

13. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012;21:27-31.

14. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.

15. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: a follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Journal of internal medicine* 1999;245:601-10.

16. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-Term Outcomes in Acute Pulmonary Thromboembolism: The Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Associated Risk Factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis :*

official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2012.

17. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2001;345:1465-72.
18. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
19. Paccaud F, Schluter-Fasmeyer V, Wietlisbach V, Bovet P. Dyslipidemia and abdominal obesity: an assessment in three general populations. *Journal of clinical epidemiology* 2000;53:393-400.
20. Weyman AE, Davidoff R, Gardin J, Ryan T, St John Sutton M, Weissman NJ. Echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure with clinical correlates in predominantly obese adults. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002;15:454-62.
21. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-802.