



ARTIGO ORIGINAL

Preditores de hipertensão pulmonar após tromboembolia pulmonar de risco intermédio a elevado

André Barros^a, Rui Baptista^{a,b,*}, Antony Nogueira^a, Elisabete Jorge^{a,b},
Rogério Teixeira^{a,b}, Graça Castro^b, Pedro Monteiro^{a,b}, Luís Augusto Providência^{a,b}

^a Clínica Universitária de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 9 de julho de 2012; aceite a 21 de fevereiro de 2013

Disponível na Internet a 12 de outubro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica;
Tromboembolia-pulmonar;
Fatores de risco;
Índice de massa corporal;
Obesidade;
Idade

Resumo

Introdução: A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma emergência cardiovascular comum que, juntamente com a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), se associa a alta mortalidade e morbidade. Não há ainda consenso quanto à consecutividade destas patologias. Este estudo pretende determinar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HTP) após uma TEP de risco intermédio a elevado.

Métodos: Estudámos retrospectivamente 213 doentes com TEP de risco intermédio a elevado, entre 2000-2010, e comparamos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e imagiológicos entre os doentes que manifestaram HTP durante o seguimento clínico (doentes que, pelo menos três meses após a alta, mantivessem pressões sistólicas na artéria pulmonar acima de 40 mmHg, estimadas por ecocardiografia) com os doentes que mantiveram pressões normais.

Resultados: Identificou-se HTP após a TEP em 12,4% dos doentes. Foram fatores preditores para o desenvolvimento desta complicação a idade (*hazard ratio* [HR] 1,09 [intervalo de confiança {IC} 95% 1,02-1,20] por ano de idade, $p=0,012$) e o índice de massa corporal (HR 1,19 [IC 95% 1,04-1,36] por kg m^{-2} , $p=0,013$).

Conclusões: A HTP após uma TEP foi uma complicação relativamente comum na nossa série de doentes com um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado. Identificamos como fatores preditores do desenvolvimento desta complicação a idade avançada e a obesidade.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ruibaptista@gmail.com (R. Baptista).

KEYWORDS

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Pulmonary embolism; Risk factors; Body mass index; Obesity; Age

Predictors of pulmonary hypertension after intermediate-to-high risk pulmonary embolism

Abstract

Background: Pulmonary embolism (PE) is a common cardiovascular emergency that, when combined with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH), is associated with high mortality and morbidity. We aimed to determine the incidence of and predisposing factors for the development of PH after a PE episode.

Methods: A retrospective study was conducted in 213 patients admitted to an intensive care unit with intermediate-to-high risk PE between 2000 and 2010. Clinical data at admission were collected and the incidence of PH as assessed by echocardiography (estimated pulmonary systolic artery pressure over 40 mmHg) was determined. Multivariate analysis was used to determine predictors of development of PH.

Results: PH was detected in 12.4% of patients after a mean follow-up of three years. Only age (hazard ratio [HR] 1.09, 95% confidence interval [CI] 1.02-1.20 per year; $p=0.012$) and body mass index (HR 1.19, 95% CI 1.04-1.36) per kg/m^2 , $p=0.013$) emerged as independent predictors of the development of this complication during follow-up.

Conclusions: PH after PE was a relatively common complication in our series. We identified advanced age and increased body mass index as predisposing factors.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma emergência cardiovascular comum, caracterizada pela oclusão por um êmbolo do lúmen arterial pulmonar. Esta obstrução aguda pode conduzir à falência ventricular direita que, apesar de potencialmente mortal, é passível de reversibilidade¹. A mortalidade por TEP é 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. Deste modo, os doentes que se apresentem em choque ou hipotensos são considerados de alto risco; os restantes dividem-se em risco intermédio (caso haja evidência de disfunção do ventrículo direito e/ou lesão miocárdica) ou em baixo risco (sem choque, hipotensão, disfunção ventricular direita ou marcadores de lesão miocárdica)⁶. A anticoagulação deve ser instituída *ab initio*, ainda durante o processo diagnóstico, caso se determine uma probabilidade alta ou intermédia de TEP, enquanto a terapêutica fibrinolítica deve ser reservada para doentes de alto risco (classe I) e para alguns doentes de risco intermédio (classe IIb), na ausência de contraindicações⁶. A fibrinólise provou conduzir a uma diminuição mais rápida dos defeitos de perfusão e da disfunção ventricular direita, mas não da mortalidade em doentes de risco intermédio⁷.

Embora se admita que na maioria dos doentes ocorra resolução do quadro de oclusão arterial pulmonar em cerca de 6-12 meses, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) parece ser uma extensão da história natural após um episódio agudo de TEP⁷. Contudo, não há consenso quanto à sua incidência, que varia entre 0,6-7,0%⁷⁻¹¹. A associação entre TEP e HPTEC pode chegar a apresentar taxas de mortalidade de 70-90%¹², mas se corretamente identificados, a maioria

dos doentes pode ser tratada recorrendo à endarterectomia pulmonar¹³. O *continuum* fisiopatológico entre as duas entidades parece ser influenciado não só pela incorreta resolução do quadro agudo obstrutivo e endotelização de trombos que ocluem ou estreitam as artérias pulmonares, mas também por alterações histológicas da microvasculatura pulmonar¹⁴. Foram descritos alguns fatores 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 50 mmHg^{11,16} e as dimensões do trombo inicial¹³. No entanto, o critério de seleção dos doentes nestes trabalhos foi pouco específico relativamente à estratificação de risco da TEP à admissão⁷⁻¹¹.

O objetivo deste estudo é a determinação de fatores de risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HTP) numa população de doentes que apresentou um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado.

Métodos**Colheita de dados**

Precedeu-se a uma análise retrospectiva de uma base de dados prospetivamente contruída 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-TC) 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 normas de orientação clínicas atuais⁶. Os dados foram complementados por análise individual dos processos clínicos dos doentes. A decisão para a realização de tratamento fibrinolítico com alteplase (Actylise®, Boehringer Ingelheim, Alemanha) esteve a cargo do médico assistente. A maioria dos doentes recebeu tratamento fibrinolítico (n = 183). Inicialmente, os doentes foram anticoagulados com heparina não fracionada, à qual se associou anticoagulação oral com varfarina. Foi instituído suporte inotrópico, vasopressor e ventilatório de acordo com a avaliação clínica.

Foram considerados os seguintes fatores de risco para TEP: idade avançada (≥ 80 anos), obesidade, varizes dos membros inferiores, imobilidade recente, trombofilia conhecida, tromboembolismo venoso prévio, gravidez, toma de contraceptivos orais, doença neoplásica conhecida, insuficiência cardíaca, traumatismo *major* ou cirurgia *major* recentes. Foram também recolhidas outras variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas. Foram considerados obesos os doentes com valores de índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m⁻². Realizou-se um seguimento clínico com uma duração mediana de três anos para 187 dos 196 doentes que tiveram alta (95,4%).

Ecocardiografia transtorácica

O diagnóstico de HTP foi considerado para os doentes com PSAP ≥ 40 mmHg, estimada em ecocardiografia transtorácica através da análise do gradiente de pressão de regurgitação tricúspide, pela fórmula PSAP = 4 (V_{TR})² + pressão venosa central. A pressão venosa central foi estimada de acordo com a análise da cinética da veia cava inferior¹⁷. O tempo mediano até à realização da ecocardiografia foi de 22 (13-38) meses, com um máximo de 137 meses. Foram consideradas válidas as ecocardiografias executadas no hospital, no mínimo três meses após a alta do doente; dos 187 doentes, 121 (56,8% do total) cumpriram estes requisitos. Nos indivíduos que realizaram múltiplas ecocardiografias durante o seguimento clínico, somente a mais recente foi considerada. Este processo permitiu distribuir os doentes por dois grupos: grupo A (PSAP < 40 mmHg), com 106 doentes (87,6%) e grupo B (PSAP ≥ 40 mmHg), com 15 doentes (12,4%).

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis com distribuição não normal foram avaliadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e expressas em mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentagens. As comparações entre 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, demonstram associação com o desenvolvimento de HTP durante o período de seguimento clínico com um valor p inferior a 0,05 foram incluídos num modelo de análise multivariada. Os melhores pontos de corte para cada uma dessas variáveis foram

determinados utilizando curvas *receiver-operating characteristics* (ROC). Foi utilizado, para análise estatística, o software SPSS 20.0 (Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Dados demográficos e clínicos

No total, 213 doentes foram incluídos neste estudo (61,5% mulheres), com uma idade média de 61,1 \pm 18,1 anos (Figura 1). A maioria dos doentes (90,6%) apresentava pelo menos um fator de risco para TEP, enquanto 20 casos (9,4%) foram considerados idiopáticos; esta frequência não se mostrou significativamente diferente entre os doentes com ou sem hipertensão pulmonar após a TEP (13,2 *versus* 6,7%; p = 0,692).

Dos fatores de risco para TEP (Tabela 1), observaram-se diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à idade e à utilização de contraceptivos orais. No grupo A, menos de 3% dos 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. A comparação das médias de idades permitiu determinar que os doentes do grupo B eram mais idosos do que os doentes do grupo A (70,7 \pm 11,8 *versus* 54,7 \pm 17,3 anos; p < 0,001) à data do diagnóstico de TEP (Figura 2). No grupo B, nenhum dos doentes estava medicado com contraceptivos orais à admissão, ao passo que esta característica foi identificada em cerca de um quarto dos doentes do grupo A. Os restantes fatores de risco apresentaram-se em frequência semelhante nos dois grupos. No grupo B encontrou-se uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino (60,0 *versus* 31,1%, p = 0,041).

O grupo B apresentava um IMC mais elevado (31,3 [27,3-37,8] *versus* 27,6 [25,0-30,8] kg.m⁻², p = 0,036) e consequentemente uma maior incidência de obesidade (66,7% *versus* 29,63%, p = 0,023) comparativamente ao grupo A (Figura 3 e Tabela 2). À admissão, os doentes do grupo A registaram uma pressão arterial sistólica significativamente mais baixa do que os doentes do grupo B (113 [110-140] *versus* 140 [120-152] mmHg; p = 0,027). Uma minoria dos doentes (5,6%) apresentou-se hipotenso à admissão, pelo que foram diagnosticados com TEP de risco elevado; destes, 50% faleceram antes da realização da ecocardiografia de seguimento clínico (três durante o internamento e três após a alta hospitalar). Nenhum dos seis sobreviventes de TEP de risco elevado desenvolveu hipertensão pulmonar durante o seguimento clínico.

A avaliação dos dados da gasimetria arterial não detetou diferenças entre os dois grupos. Contudo, os doentes do grupo B apresentavam valores de hemoglobina superiores aos do grupo A (15,1 *versus* 13,3 g.dL⁻¹, p = 0,014). Não se demonstraram diferenças significativas entre os dois grupos quer relativamente aos achados imagiológicos à admissão quer quanto à abordagem terapêutica, nomeadamente relativamente à utilização de fibrinolíticos (Tabelas 3 e 4). Durante o período de seguimento clínico, as recidivas de TEP nos dois grupos foram semelhantes, com sete casos (6,6%) no grupo A e um caso (6,7%) no grupo B.

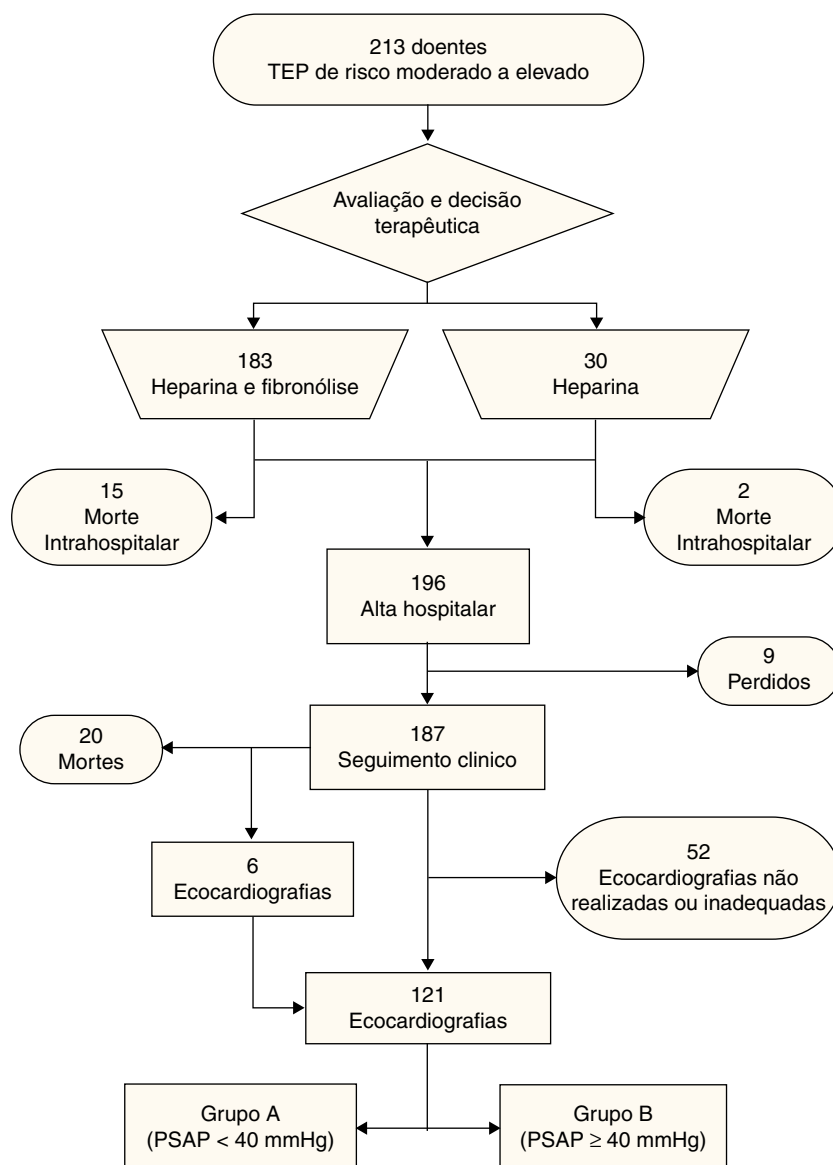


Figura 1 Diagrama da população em estudo.

Análise multivariável

Incluíram-se na análise multivariável os seguintes parâmetros: idade ($p=0,001$), género ($p=0,041$), IMC ($p=0,036$), pressão arterial sistólica ($p=0,027$), hemoglobina ($p=0,014$) e utilização de contraceptivos orais ($p=0,022$). Foram preditores de desenvolvimento de HTP a idade e o IMC. Dessa forma, calculou-se um *hazard ratio* de 1,09 (intervalo de confiança [IC] 95% 1,02-1,20; $p=0,012$) por cada ano de idade e de 1,19 (IC95% 1,04-1,36; $p=0,013$) por cada unidade de $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ de IMC. A Figura 4 reflete a diferença significativa ($p<0,001$) entre a PSAP dos doentes com idade inferior a 68 anos e IMC inferior a $30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ($31,2 \pm 4,6\text{ mmHg}$) e a dos doentes com idade igual ou superior a 68 anos e IMC igual ou superior a $30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ($48,8 \pm 5,0\text{ mmHg}$).

Discussão

Neste trabalho, identificámos fatores de risco para o desenvolvimento de HTP após TEP de risco intermédio a elevado numa coorte de 213 doentes maioritariamente submetidos a tratamento fibrinolítico. Em 12,4% dos 121 doentes que realizaram ecocardiografia foi detetada HTP, tendo sido identificados como fatores de risco para o seu desenvolvimento a idade avançada e a obesidade.

A incidência de HTP na nossa série é superior a outras publicadas na literatura. Em 2004, Pengo et al. relata uma incidência significativamente inferior (1,0% aos seis meses e 3,8% aos dois anos)¹⁰; no entanto, tal como Kline et al.⁷ (7,0%)⁷ e Klok et al.⁸ (0,6%), não apresenta dados relativamente à estratificação do risco de mortalidade da TEP à admissão. O mesmo se aplica ao trabalho de Becattini

Tabela 1 Frequência dos fatores de risco para TEP nos dois grupos em estudo

Variável	Grupo A / (n = 106) (%)	Grupo B / (n = 15) (%)	p
Idade ≥ 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

TEV: tromboembolismo venoso.

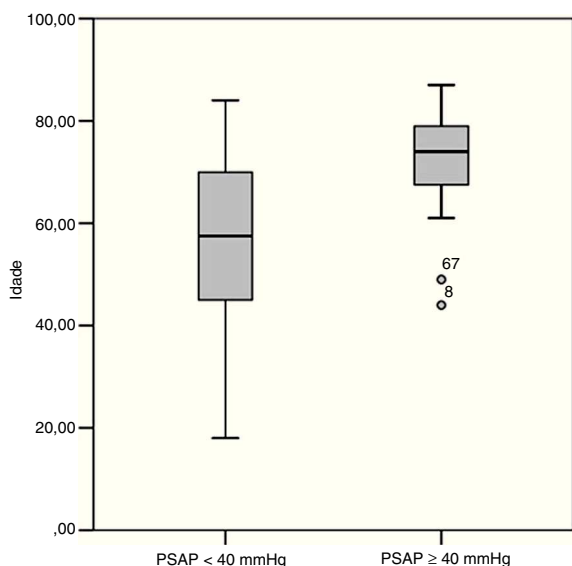


Figura 2 Comparação das idades à admissão entre os dois grupos em estudo.

et al.⁹, que apresenta uma menor incidência de HTP pós-TEP (0,8% a três anos). Esta incidência mais baixa pode dever-se ao facto de terem sido realizadas ecocardiografias apenas a doentes que manifestassem dispneia persistente no seguimento clínico. No entanto, os doentes com HTP podem permanecer assintomáticos durante meses ou anos, habitualmente apresentando-se numa fase tardia da doença¹⁸. Dado que por vezes o único sinal evidente é a acentuação do componente pulmonar do segundo som cardíaco, a exclusiva seleção de doentes sintomáticos para a realização da ecocardiografia poderá ter subestimado a sua verdadeira incidência.

Na nossa população, a idade demonstrou ser um fator preditor de desenvolvimento de HTP após uma TEP, em concordância com os achados de Ribeiro et al.¹¹, que constataram que uma idade superior a 70 anos é um fator de risco para o desenvolvimento de HPTEC. Paradoxalmente, Pengo et al.¹⁰. descreve uma maior incidência de HPTEC nos doentes mais jovens à data de diagnóstico de TEP. Esta maior incidência de HTP nos doentes idosos pode tanto dever-se a uma maior incidência de fenómenos

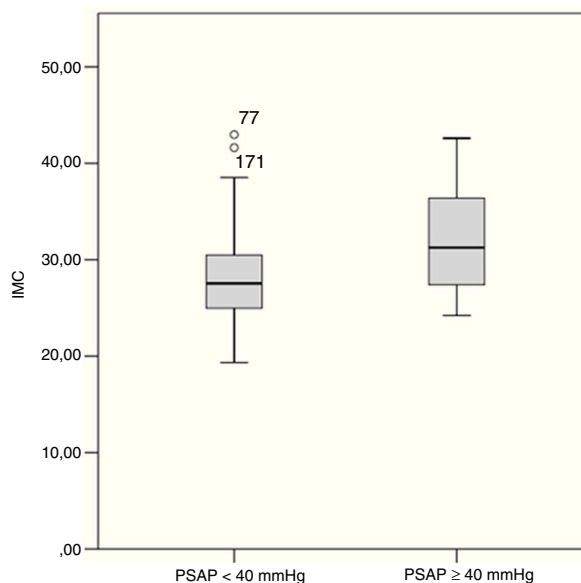


Figura 3 Comparação do índice de massa corporal (IMC), em kg.m⁻², à admissão entre os dois grupos em estudo.

tromboembólicos de repetição, que são mais frequentes nesta idade¹². Deve salientar-se que como a maioria dos estudos foi feito apenas com recurso a ecocardiografia, não podem ser excluídas outras formas de HTP que poderão contribuir para a elevação da pressão pulmonar, como a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo¹⁹. Serão necessários mais dados para determinar o verdadeiro impacto da idade como fator de risco para a progressão para HPTEC.

A obesidade foi também identificada como fator de risco para o desenvolvimento de HTP pós-TEP. Verificámos que cada incremento de uma unidade no IMC aumentava em cerca de 20% a probabilidade de desenvolver HTP após uma TEP. Este dado é particularmente interessante, pois não se encontra anteriormente descrito na literatura. Algumas explicações podem ser avançadas para explicar esta associação. A dislipidemia, fortemente relacionada com a obesidade²⁰, poderá condicionar a remodelação da microvasculatura pulmonar a jusante da obstrução, que se encontra associada não só à HPTEC como a outras causas de HTP¹⁴. De facto, por cada incremento de uma unidade

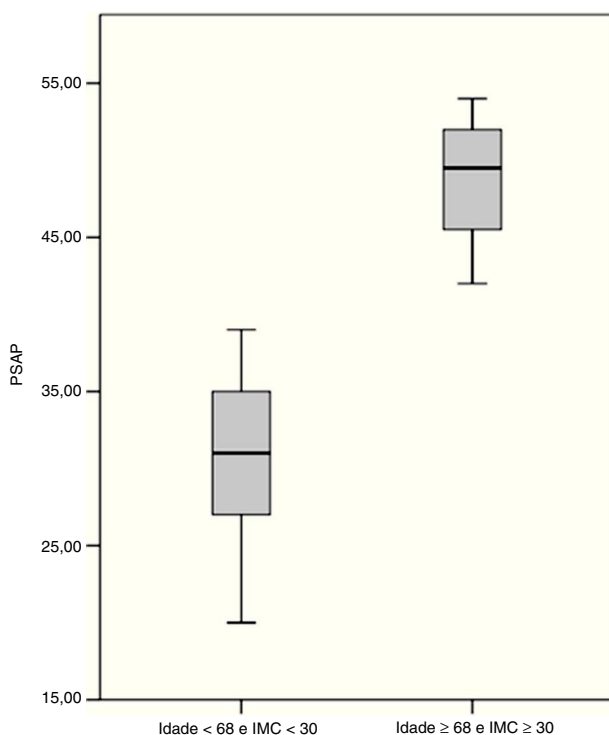


Figura 4 Pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP), em mmHg, no seguimento clínico em função da idade e índice de massa corporal (IMC).

no IMC, verifica-se elevação da PSAP de 0,1-0,4 mmHg²¹. A obesidade pode contribuir de outras formas para o desenvolvimento de HTP, quer pelo aumento do débito cardíaco²² quer pela comorbilidade com outras causas bem conhecidas de HTP, nomeadamente a apneia obstrutiva do sono ou a insuficiência cardíaca diastólica¹⁷.

Na nossa população, a história prévia de TEP, a presença de uma TEP idiopática ou de um defeito de perfusão extenso, descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de HPTEC¹⁰, 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 inicial¹³ e também não foi possível demonstrar diferenças significativas na PSAP à admissão relativamente à incidência de HPTEC, tal como descrevem outros autores¹¹. Contudo, a ausência destas associações 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 um maior recurso à fibrinólise, permitindo uma mais rápida resolução do quadro obstrutivo quando comparado ao tratamento apenas com heparina⁶. Note-se a elevada taxa de doentes fibrinolizados no nosso estudo (86%) quando em comparação com outras séries publicadas na literatura (7-41%^{7,9-11}). Há, no entanto, dados preliminares que sugerem que a fibrinólise poderá estar eventualmente associada a menor incidência de HPTEC²³.

A HPTEC é a única forma curável de hipertensão pulmonar, tornando fulcral o seu diagnóstico preciso e atempado. Este pode permitir a realização da endarterectomia pulmonar, uma técnica cirúrgica complexa mas que permite a recuperação total da capacidade funcional dos doentes e com uma mortalidade inferior a 5% nos centros de referência^{17,23}. Para a minoria de doentes não operáveis, os fármacos vasodilatadores pulmonares podem ter indicação¹⁷. O riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, demonstrou recentemente num ensaio clínico multicêntrico (CHEST-1) que melhora a capacidade

Tabela 2 Características dos doentes à admissão

Variável	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	p
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, mmHg	122,50 (110,00-140,00)	140,00 (120,00-152,00)	0,027
< 90 mmHg, 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

FC: frequência cardíaca; HTA: hipertensão arterial; IMC: índice de massa corporal; TA: tensão arterial; TEP: tromboembolia pulmonar.

Tabela 3 Exames complementares de diagnóstico dos doentes à admissão

Variável	Grupo A (n = 106)	Grupo B (n = 15)	p
<i>Gasometria arterial</i>			
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
<i>Sangue venoso</i>			
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
<i>Ecocardiograma</i>			
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
<i>Angio-TAC</i>			
Trombo nos ramos principais, n (%)	66/78 (84,62)	7/10 (70,00)	0,365

INR: índice internacional normalizado; pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; pO₂: pressão parcial de oxigénio; PSAP: pressão sistólica arterial pulmonar; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado.

funcional de doentes com HPTEC não-operável, avaliada através do teste de marcha dos seis minutos²⁴.

Pelo facto de ter um desenho retrospectivo, este trabalho tem várias limitações. Consideramos que a principal limitação é o facto de o diagnóstico de HTP ter sido realizado por ecocardiografia e não por cateterismo direito, o método *gold-standard*⁶. Deste modo, além da possibilidade de alguns doentes serem falsos-positivos ou falsos negativos, não foi também possível identificar outras causas concomitantes de HTP, como disfunção ventricular esquerda. Salientamos que um diagnóstico de HPTEC apenas poderá ser confirmado ou excluído com segurança recorrendo à cintigrafia de ventilação-perfusão (ou à angiografia pulmonar) em associação com um cateterismo direito. A utilização da angio-TC nesta indicação está associada a uma taxa que pode chegar aos 50% de falsos negativos²⁵. Desde modo, preferimos utilizar a nomenclatura HTP após-TEP, pois o diagnóstico de HPTEC (Grupo 4) exige as referidas técnicas diagnósticas. Outra limitação consiste na ausência de *follow-up* ecocardiográfico de parte da população em estudo, que pode induzir um viés na prevalência de HTP. Apenas a realização de um protocolo prospetivo poderá mitigar esta importante limitação.

Consideramos, no entanto, que a descrição pela primeira vez da prevalência de HTP pós-TEP de risco intermédio a grave pode despertar a atenção para este problema. Uma prevalência de cerca de 10% a três anos poderá motivar o seguimento clínico cuidadoso destes doentes, nomeadamente daqueles mais idosos e/ou mais obesos. Naturalmente, a realização do diagnóstico diferencial com outras causas de HTP mantém-se crítica para a correta seleção destes doentes para intervenções cirúrgicas ou médicas.

Tabela 4 Tratamento agudo da tromboembolia pulmonar

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

Conclusões

Na nossa população, a prevalência de HTP após um episódio agudo de TEP de risco intermédio a elevado foi de 12%. Foram fatores preditores para o seu desenvolvimento a idade avançada e a obesidade. Os nossos dados sugerem que doentes mais idosos e/ou mais obesos devem ser sujeitos a uma cuidadosa vigilância clínica e ecocardiográfica após uma TEP, pois este poderá possibilitar a identificação precoce de HTP, eventualmente permitindo atuar em fases mais iniciais da doença.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes

e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 23 Suppl 1:122–30.
2. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17:259–70.
3. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. *APMIS*. 1998;106:378–84.
4. Oger E, EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. *Thromb Haemost*. 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, et al. 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, et al. 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. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–64.
11. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. 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. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564–7.
13. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:27–31.
14. Hoyer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011–20.
15. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: A follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *J Intern Med*. 1999;245:601–10.
16. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:281–8.
17. Galie N, Hoyer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–537.
18. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465–72.
19. Boilson BA, Schirger JA, Borlaug BA. Caveat medicus! Pulmonary hypertension in the elderly: A word of caution. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:89–93.
20. Paccaud F, Schluter-Fasmeyer V, Wietlisbach V, et al. Dyslipidemia and abdominal obesity: An assessment in three general populations. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:393–400.
21. Weyman AE, Davidoff R, Gardin J, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure with clinical correlates in predominantly obese adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:454–62.
22. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797–802.
23. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788–830.
24. Ghofrani HA, D'Armini AA, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–29.
25. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:554–60.