RENATO TAMBELLINI ARNONI

Avaliação da arteriopatía distal
em pacientes com embolia pulmonar:
estudo anátomo-patológico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Fábio Biscegli Jatene

São Paulo
2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Antoninho e Maria Alice,
Aos meus irmãos, Eduardo, Marina e Helena,
À minha esposa Mariana e ao meu filho Caio
Muito Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fábio Biscegli Jatene pela dedicação e orientação na execução desta tese.

Aos meus mestres, cirurgiões, do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia pelos ensinamentos de todos estes anos.

Ao Dr. Wanderley Marques Bernardo pela ajuda e incentivo.

À Dra. Vera Demarchi Aiello pelo apoio e atenção.

À Rosângela Monteiro pela presença constante.

À Eliana, Ary e Gerson pela ajuda em todos os momentos.

Aos residentes de cirurgia cardiovascular do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia pela paciência nos piores momentos.

Aos funcionários do Centro Cirúrgico do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia pelo convívio e parceria destes anos.

À Valéria Trancoso Baltar por toda a sua competência e dedicação na análise desta tese.

À Juliana, Eva e Neusa pela paciência e atenção.

Aos colegas do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos pela cumplicidade

Ao quadro diretivo do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia que
acreditou por todos estes anos em mim.

Ao Instituto do Coração pela acolhida nesta etapa da minha vida.

Ao meu irmão, Eduardo, e a minha cunhada, Fernanda, pelo companheirismo
em todos os momentos deste trabalho.

Ao meu primo Prof. Dr. Antonio Arnoni Prado pela excelência do seu
auxílio.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	6
2.1 Histórico	7
2.2 Fisiopatologia	8
2.3 Sinais e sintomas	10
2.4 Fatores de risco e diagnóstico	11
2.5 Aspectos histopatológicos	13
2.6 Evolução para cronificação e perspectivas futuras	17
3. OBJETIVOS	20
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Métodos	23
4.1.1 Análise qualitativa	26
4.1.2 Análise quantitativa	27
4.2 Detalhamento das análises	29
4.2.1 Análise qualitativa	29
4.2.2 Análise quantitativa	31
4.3 Análise estatística	32
5. RESULTADOS	33
5.1 Análise qualitativa	34
5.1.1 Alterações vasculares	34
5.1.1.1 Vasoconstrição	34
5.1.1.2 Proliferação intimal concêntrica	36
5.2 Análise quantitativa	38
5.2.1 Análise descritiva	38
5.2.1.1 Quanto à localização	39
5.2.1.1.1 Artérias intra-acinares	39
5.2.1.1.2 Artéria pré-acinares	41
5.2.1.2 Quanto ao diâmetro	43
5.2.2 Comparação do percentual de espessura entre grupos e artérias	50
5.2.2.1 Quanto à localização	50
5.2.2.2 Quanto ao diâmetro	52
6. DISCUSSÃO	55
6.1 Metodologia	58
6.2 Análise qualitativa	60
6.3 Análise quantitativa	62
6.4 Aspectos terapêuticos	66
7. CONCLUSÃO	68
8. REFERÊNCIAS	70
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

adm.	admissões
hosp.	hospitalares
%	percentual
et. al.	e outros
P _{PA}	Pressão média de artéria pulmonar
mmHg	Milímetro de mercúrio
a. C.	antes de Cristo
↑	Aumento
↓	diminuição
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
β	beta
x	vezes
=	igual
μm	micrômetro
Dif	diferença
E.P.	Erro-padrão
<	Menor que
D.P.	Desvio-padrão
N	número
% EP	Percentual de espessura da camada média
Mín	Valor mínimo
Máx	Valor máximo
>	Maior que
TVP	Trombose venosa profunda
INR	International normalized ratio
D	diâmetro

RESUMO

RESUMO

Arnoni RT. Avaliação da arteriopatia distal em pacientes com embolia pulmonar: estudo anátomo-patológico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 84p

O tromboembolismo pulmonar causado por obstrução de ramos arteriais pulmonares por trombos originados de outras partes do corpo apresenta elevada incidência. Em 5% dos casos ocorre a cronificação do processo e manutenção ou agravamento da hipertensão pulmonar. Duas hipóteses explicam a cronificação nos casos de embolia pulmonar: 1. manutenção do fator oclusivo como fundamental para o desenvolvimento da resposta vascular pulmonar caracterizada por hipertrofia da camada média; 2. hipertensão pulmonar secundária a uma arteriopatia inicial, nos pacientes que evoluíram de maneira desfavorável. Este estudo tem por objetivo avaliar sob critérios histopatológicos qualitativos e quantitativos o comportamento do leito arterial pulmonar distal (pré e intra-acinar), comparativamente em pulmões de pacientes sem tromboembolismo prévio e de pacientes portadores de tromboembolismo agudo e crônico. Para tanto, estudou-se a resposta vascular através de estudo histológico de 31 casos de embolia (aguda e crônica), comparando-os com 24 pacientes do grupo controle (Infarto agudo do miocárdio) (análise de autópsias). As lâminas de tecido pulmonar foram preparadas e coradas em hematoxilina-eosina e Miller. A análise realizada foi dividida em qualitativa (vasoconstrição e proliferação intimal concêntrica) e quantitativa (hipertrofia da camada média). Foram observadas alterações histopatológicas do leito arterial pulmonar distal nos pacientes portadores de quadro tromboembólico agudo e crônico, em relação aos pacientes sem tromboembolismo prévio. Estas alterações, entre os grupos agudo e crônico, foram: diferentes quanto aos critérios qualitativos, caracterizadas por maior vasoconstrição nos quadros tromboembólicos agudos e maior proliferação intimal concêntrica nos crônicos; semelhantes quanto aos critérios quantitativos, caracterizadas por hipertrofia da camada média. A isquemia decorrente da obstrução parece exercer um importante papel nestas alterações, o que, entretanto, necessita de comprovação futura.

Descritores: 1. embolia pulmonar, 2. hipertensão pulmonar, 3. doença crônica, 4. arteriopatias oclusivas

SUMMARY

SUMMARY

Arnoni RT. Distal arteriopathy in patients with pulmonary emboli: anatomy-pathologic study. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 84p

The pulmonary embolism, caused by pulmonary artery branches obstruction from thrombus originated on other parts of the body, has a high incidence. However, just 5% of the cases develop the cronification and pulmonary hypertension. Two hypotheses can explain the cronification of tromboembolic pulmonary events: 1. maintenance of occlusive factor with pulmonary vascular response characterized by medial hypertrophy; 2. pulmonary hypertensive response as an initial arteriopathy in patients with bad evolution. This study aims to evaluate histologic aspects of pulmonary arterial bed (quantitative and qualitative), and to compare the results from embolic cases with non embolic cases. The study evaluated 55 patients (31 with pulmonary embolic disease and 24 in the control group – myocardium infarction). From the selected cases, the blades with pulmonary tissue were colored by two techniques (haematoxilin-eosin and Miller). The analysis encompassed qualitative (vasoconstriction and intimal proliferation) and quantitative (mensuration of medial thickness) observations. It has been observed histologic changes between the two groups with pulmonary embolic disease (chronic or acute), and the control group. The changes between the embolic groups were: 1. higher vasoconstriction in the acute group, 2. more intimal proliferation in the chronic group, 3. no difference in the quantitative response (medial thickness). The ischemic response to obstruction can perform an important role in these changes, but further studies are necessary. There was a similar response in chronic and acute cases.

Descriptors: 1. pulmonary emboli, 2. pulmonary hypertension, 3. chronic disease, 4. occlusive arteriopathies.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar causado por obstrução de ramos arteriais pulmonares por trombos originados de outras partes do corpo apresenta elevada incidência. Estima-se a ocorrência de aproximadamente 600.000 casos / ano nos Estados Unidos, com 60.000 óbitos, a maioria na primeira hora¹. A embolia pulmonar é responsável por 0,27 a 0,40% das internações hospitalares². Em virtude do aumento da coagulação sangüínea e outros efeitos da gestação e nascimento, a embolia pulmonar é a principal causa de óbito materno em países desenvolvidos³. A incidência de embolia pulmonar em pacientes internados em um hospital geral apresenta uma relação linear entre a incidência e a idade do paciente, com crescimento contínuo (Figura 1), além de um predomínio no sexo feminino, em pacientes acima de 50 anos⁴.

FIGURA 1. Incidência de embolia pulmonar aguda por 100 admissões hospitalares

Adaptado de: Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HÁ. Incidence of acute pulmonary embolism in a General Hospital. *Chest* 1999; 116: 909 – 13².

Após um episódio tromboembólico de moderada a importante magnitude, excetuando-se aqueles que faleceram em decorrência do processo, observa-se um aumento na pressão arterial pulmonar⁵. Na grande maioria dos casos, ocorre resolução do evento embólico, com recanalização do vaso e recuperação dos valores pressóricos. Entretanto, em menos de 5% dos casos ocorre a cronificação do processo e manutenção ou agravamento da hipertensão pulmonar. Alguns fatores podem predispor a esta cronificação com hipertensão pulmonar: embolia prévia maciça, múltiplos episódios embólicos, grande defeito de perfusão, idade jovem e embolia sem causa definida^{5,6}.

Estudo anterior de Riedel M et al.⁷ determinou ser a hipertensão pulmonar fator prognóstico importante, não havendo correlação entre o prognóstico e o número de episódios embólicos, a extensão do evento, nem a localização do mesmo. A mortalidade dos pacientes com embolia pulmonar aumenta de acordo com a magnitude da pressão de artéria pulmonar (Figura 2).

FIGURA 2. Evolução dos pacientes com hipertensão pulmonar

Onde: PPA corresponde a pressão média de artéria pulmonar; em parenteses – número de casos
 Adaptado de: Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81(2): 151-8⁷.

A literatura define que as alterações secundárias à ocorrência do evento embólico são observadas tanto no trombo quanto no leito vascular. Em relação ao trombo, iniciam-se pela sua aderência à parede arterial, com a formação de células endoteliais sobre a sua superfície, acompanhadas de desenvolvimento capilar no seu interior. Os miofibroblastos penetram na camada elástica interna e se proliferam no trombo, e sua retração produz uma placa fibrosa excêntrica intimal, que pode ocluir a luz do vaso. A luz do vaso pode ser reestabelecida pela formação de plexo de canais estreitos através das placas, que nem sempre são eficazes no que tange ao fluxo sanguíneo através do vaso^{8,9-12}. Em relação às alterações do leito vascular pulmonar elas são características do remodelamento vascular. Consistem em alterações decorrentes do aumento pressórico tanto no leito venoso como arterial ou em virtude de fluxo sanguíneo elevado. É uma combinação da injúria com a resposta reparativa. A análise microscópica possibilita a verificação de injúria endotelial, presença de músculo em artérias não-musculares, proliferação intimal e hipertrofia da média¹². Tal hipertrofia é secundária à proliferação de células musculares lisas e à deposição de matriz extracelular¹³.

Em resumo, a arteriopatía secundária à presença de trombo caracteriza-se, portanto, pela presença do trombo, nem sempre identificável e recanalização do mesmo, fibrose intimal, decorrente da migração de miofibroblastos para a camada elástica interna, podendo com o tempo ocasionar a oclusão da artéria acometida, e proliferação de canais capilares (resposta plexiforme), mais característica da hipertensão pulmonar^{9,10,14-16}.

O próprio diagnóstico histológico dos casos de embolia não é simples, pois fatores como o desaparecimento do êmbolo pela trombólise endógena, variação no

tamanho do êmbolo, e a impossibilidade de diferenciação histo-morfológica entre trombos embolizados para os pulmões e formados “*in situ*” dificultam este diagnóstico^{6,15}.

Vários estudos estão sendo desenvolvidos, com o intuito de explicar a cronificação dos casos de embolia. Duas hipóteses vêm sendo estudadas com maior entusiasmo: a primeira considera a manutenção do fator oclusivo como fundamental para o desenvolvimento de resposta vascular pulmonar, caracterizada por hipertrofia da camada média; a segunda condiciona a hipertensão pulmonar a uma arteriopatia inicial, prévia, nestes pacientes que evoluíram de maneira desfavorável^{6,15,16}.

Mais recentemente alguns autores¹⁷⁻¹⁹ tendem a considerar as alterações vasculares, principalmente a hipertrofia da camada média, a proliferação intimal e a disfunção endotelial como importantes na manutenção da hipertensão. Assim, além do fator mecânico, representado pelo trombo organizado, outros fatores reacionais ligados à vasculatura teriam papel preponderante. Infelizmente são estudos iniciais e que carecem de maior comprovação. É justamente esta avaliação que este estudo procura fazer, como contribuição ao entendimento da criação e manutenção da hipertensão pulmonar nestes pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

O primeiro relato da embolia pulmonar data do século II a.C. quando Galeno se refere “... a dimensão da caixa torácica, um infarto da embolia pulmonar é muito provável.” No entanto, o primeiro relato de caso se deu em 1837, por Hélié: uma paciente de 65 anos, baixa estatura, sobrepeso, duas semanas após se recuperar de torção do membro inferior, estava conversando com um vizinho, quando apresentou subitamente quadro de cianose seguido de óbito. A autópsia revelou um coração aumentado, com coágulo escuro no interior do ventrículo direito e da artéria pulmonar²⁰.

O reconhecimento desta patologia deu-se inicialmente por Virchow: “O desprendimento de fragmentos grandes ou pequenos da porção distal de trombos moles, os quais são carregados pela corrente sangüínea e dirigidos a vasos distais. Isto leva a aumento de um processo muito freqüente, ao qual eu prefiro chamar de Embolia”²¹. Com esta descrição inicial de Virchow pode-se analisar o que acontece com a maior parte dos casos de tromboembolismo pulmonar, uma vez que a maioria dos trombos causadores de embolia se originam em vasos dos membros inferiores²². Picot, em 1884, descreveu a trombose venosa da seguinte forma: “É sempre uma doença grave e algumas vezes fatal, porque fragmentos do trombo podem se desprender e ocluir ramos da artéria pulmonar... a oclusão de ramos principais da artéria pulmonar causa uma elevação súbita da pressão sangüínea nestes vasos. Esta

elevação à qual o ventrículo direito pode se adaptar, para assegurar a circulação, pode levar algumas vezes à parada cardíaca”^{20, 23}.

Em 1922, foi relatada a presença de alterações radiológicas secundárias a quadro agudo de embolia pulmonar e infarto pulmonar, sendo a forma piramidal a imagem característica do infarto. Alguns anos depois, na década de 30, estabeleceu-se o conceito do “*cor pulmonale*” agudo, sendo a embolia responsável por alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas²⁰.

Leriche²⁴, em 1947, relatou ser impossível de se enganar quanto ao diagnóstico de embolia pulmonar. Mais tarde, na década de 70, Hume et al.²⁵ descreveram a embolia pulmonar como a ponta de um “*iceberg*” cuja maior parte dos êmbolos permanece clinicamente ignorada. Estes dois últimos relatos mostram a dificuldade, ainda hoje, de se definir com exatidão esta afecção.

2.2 FISIOPATOLOGIA

A resposta do organismo à presença do êmbolo inclui ações mecânicas e neuro-humorais. A falência cardíaca resulta da combinação entre o aumento do “stress” de parede e a isquemia cardíaca que compromete a função do ventrículo direito e prejudica o rendimento do ventrículo esquerdo. A presença do material embólico na vasculatura pulmonar causa uma obstrução mecânica na via de saída do ventrículo direito, acarretando elevação na sua impedância; associado a fatores neuro-humorais, tissulares e a hipóxia sistêmica. Inicialmente, o débito cardíaco é mantido de forma compensatória pela combinação da taquicardia e aumento do “stress” de parede do ventrículo direito (pela lei de Frank-Starling – pressão x raio).

Com o tempo, esta elevação determina um maior consumo de oxigênio, predispondo à isquemia ventricular, que acarretará a redução na função sistólica ventricular e, conseqüentemente, no débito cardíaco. A dilatação da câmara ventricular, com aumento do volume, ocorre na seqüência dos eventos mecânicos e humorais. O ventrículo esquerdo sofre com a redução da pré-carga e a restrição pericárdica à distensão cardíaca, decorrente do aumento de volume do coração (Figura 3). Estas alterações se manifestam clinicamente por hipotensão arterial, estase jugular, pulsos filiformes e extremidades frias^{21,23,26,27}.

FIGURA 3. Fisiopatologia da embolia pulmonar

O acometimento pulmonar influencia a troca gasosa e a oxigenação. Alguns fatores são determinantes para o grau de hipóxia que o paciente apresenta: tipo e tamanho do material embólico, extensão da oclusão, estado cardiopulmonar e tempo

desde a embolização. A hipoxemia é atribuída ao aumento do espaço morto, “shunt” direita-esquerda e inadequada relação ventilação/perfusão, com redistribuição do fluxo para áreas sem embolia e atelectasias distais para áreas de obstrução^{21,23,26,27}.

2.3 SINAIS E SINTOMAS

A embolia aguda se apresenta, na maioria dos casos, ou de forma assintomática, ou com manifestações clínicas inespecíficas, dificultando a identificação desta grave afecção^{28,29}. O estudo ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) identificou ser a dispnéia a manifestação mais freqüente (82%), seguida de taquipnéia (60%) e dor torácica (49%)³⁰. No entanto, a embolia aguda pode se apresentar como três síndromes graves distintas, a saber: infarto pulmonar, “*cor pulmonale*” agudo ou dispnéia aguda inexplicada³¹. Hampton e Castleman³² verificaram que o infarto pulmonar se inicia por um infarto incompleto, com hemorragia, sem necrose. Nos pacientes com pulmão saudável este infarto se mantém incompleto e o processo se resolve. Já aqueles com congestão cardíaca evoluíram para infarto propriamente dito, e pior evolução. O “*cor pulmonale*” agudo ocorre secundariamente à embolia maciça, caracterizando-se por dilatação da artéria pulmonar e das câmaras cardíacas direitas, com elevação da pressão venosa e falência ventricular direita. Os casos que se apresentam com dispnéia aguda inexplicada são aqueles em que ocorre embolia submaciça, insuficiente para provocar quadro de comprometimento cardíaco mais importante; devem ser afastadas outras causas de dispnéia (pneumonia, insuficiência cardíaca, síndromes de hiperventilação)³¹.

2.4 FATORES DE RISCO E DIAGNÓSTICO

Embora este estudo destine-se mais aos aspectos histo-patológicos da embolia pulmonar, alguns outros aspectos serão abordados com o intuito de esclarecer melhor a afecção em questão.

O desenvolvimento de trombos periféricos com subsequente ocorrência de embolia pulmonar pode acometer qualquer indivíduo. Observa-se que alguns têm maior predisposição para o desenvolvimento destas alterações: pacientes acamados, aqueles em recuperação pós-operatória, portadores de alguns tipos de câncer, gestantes ou pós-parto recente, mulheres em uso de pílulas anticoncepcionais. Além de pacientes com alteração no sistema de coagulação: história prévia de trombose venosa, história familiar de tendência à formação de trombos, e pacientes portadores de alterações genéticas que levam a um estado de hipercoagulabilidade (fator V Leiden, deficiência de proteínas C, S e antitrombina III, desordens do plasminogênio e fibrinólise, hiperhomocisteinemia). Devem ser incluídos os pacientes com sobrepeso, tabagistas, hipertensos e portadores de doença cardiovascular^{21,33,34}

Devido à inespecificidade do quadro clínico, o diagnóstico torna-se difícil, principalmente nos casos menos graves, e vários exames podem ser realizados para auxílio; mesmo assim alguns casos não são diagnosticados adequadamente e sua identificação ocorre em autópsias³⁵. A angiografia pulmonar é o exame padrão ouro, porém não está disponível em todos os serviços, além de ser muito invasivo e dispendioso^{36,37}. Em função destes aspectos alguns outros exames podem auxiliar nos casos de tromboembolismo pulmonar. Os achados na radiografia de tórax não são característicos (atelectasia, consolidação, elevação de cúpula diafragmática,

opacificação da base pleural) e este exame se presta a excluir outras patologias. O dímero – D é um exame laboratorial que contribui como fator de exclusão, porém quando positivo é inespecífico, ocorrendo entre 40 a 69% dos casos. Tal exame por ser não invasivo, de baixo custo e apresentar elevada sensibilidade na exclusão dos casos de embolia, tem o seu emprego cada vez mais disseminado³⁸⁻⁴². Outro exame de sangue que pode ser utilizado na pesquisa de casos de embolia pulmonar é a mensuração da troponina cardíaca. A sua elevação é indicador de injúria miocárdica, secundária a microinfartos do ventrículo direito, e preditor de eventos cardíacos em pacientes com isquemia miocárdica aguda, que são pacientes com maior risco de óbito na sua evolução⁴³⁻⁴⁶.

O ecocardiograma é um exame não invasivo, de fácil execução, à beira do leito, apresentando valor na análise de pacientes com suspeita de embolia²¹. Este exame traz indícios indiretos da presença de embolia: dilatação de câmaras cardíacas direitas (ventrículo direito), regurgitação tricúspide moderada ou severa, movimentação paradoxal do septo^{47,48}. Nos casos de cronificação da embolia, ou seja, com persistência do acometimento da vasculatura pulmonar, o ecocardiograma possibilita a aferição da elevação da pressão de artéria pulmonar. Em alguns pacientes, o ecocardiograma transesofágico visibiliza a presença do próprio trombo, quando este acomete o tronco pulmonar⁴⁸.

A tomografia helicoidal, avaliada no passado por duas meta-análises, que indicavam a necessidade de maiores elementos para poder definir de maneira adequada o diagnóstico de embolia, seria essencial numa fase inicial da investigação, naqueles pacientes com alteração na radiografia de tórax, ou quando há suspeita de outra patologia como causa dos sintomas^{35,49}. Hoje, no entanto, com a melhoria das

técnicas tomográficas e desenvolvimento dos aparelhos de múltiplos detectores, este passou a ser o exame de primeira linha no diagnóstico dos casos de embolia pulmonar, substituindo a angiografia, possibilitando a visualização de estruturas do mediastino e parênquima pulmonar, bem como a visualização direta do trombo. Recente meta-análise sobre o diagnóstico de embolia pulmonar concluiu que a tomografia isoladamente pode excluir, quando negativa para a embolia, a ocorrência da mesma em pacientes com baixa probabilidade clínica. Nos casos com moderada ou elevada probabilidade clínica o diagnóstico é corroborado em mais de 85% dos casos^{36, 49-51}.

Outras avaliações que podem auxiliar no diagnóstico são as avaliações hemodinâmicas (cateter de Swan-Ganz, cateterismo cardíaco). Estas são basicamente indicadas na tentativa de se determinar uma terapêutica mais adequada. A presença de hipertensão pulmonar já fora previamente estabelecida por outros métodos diagnósticos. A resistência vascular pulmonar, bem como a resposta da pressão arterial pulmonar a drogas vasodiladoras pode ser de grande valia na indicação da terapêutica adequada¹⁷.

2.5 ASPECTOS HISTO-PATOLÓGICOS

As características dos trombos podem facilitar no diagnóstico dos casos de embolia, se agudos ou crônicos. Os primeiros são frescos, de conformação cilíndrica, com superfície lisa, de cor vinhosa, algumas vezes mostrando a impressão das valvas das veias de onde se originaram. Como o êmbolo é forçado no interior da artéria pulmonar, normalmente a mesma apresenta-se dilatada nesta área, com a parede mais

fina que o normal⁶. Estes trombos sofrem alterações devido à atividade enzimática, caracterizada pela trombólise endógena ou exógena: a fibrina do coágulo é digerida e o mesmo pode se dissolver por completo, sendo mais comum nos de menor tamanho. A fragmentação do mesmo também pode ocorrer devido à lise do esqueleto de fibrina do coágulo. A cronificação dos trombos que ocorre em uma minoria dos casos é caracterizada pela invasão de fibroblastos e desenvolvimento de árvore capilar dentro do mesmo, que se adere à parede do vaso. Quando todo o êmbolo é convertido em tecido conectivo vascular e este se encolhe, há restituição de parte do lúmen original, com possibilidade de fluxo sanguíneo através do mesmo⁶. O trombo é formado não por trombos de fibrina, mas por placas intimaes, associadas a massas de tecido organizado que histologicamente se assemelha a uma placa de ateroma parcialmente recanalizada¹⁵.

A organização dos coágulos em tecido fibroso é associada ao desaparecimento da íntima e infiltração da camada média dos vasos arteriais. Estas lesões são parcialmente repermeabilizadas nos grandes troncos, porém os vasos permanecem ocluídos nos óstios dos ramos colaterais¹⁵.

A redução do calibre das artérias em virtude do espessamento e hipertrofia da camada média se inicia a nível do segmento intrapericárdico da artéria pulmonar e se torna progressivamente maior à medida que evolui para as artérias segmentares, eventualmente as ocluindo⁶ (Figura 4).

FIGURA 4. Espessamento e hipertrofia das artérias pulmonares

Figura demonstrando a redução de calibre das artérias pulmonares, mais intensa nas porções distais. Distensão do ventrículo direito (VD) e compressão do ventrículo esquerdo (VE).

Adaptado de: Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et. al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004; 23 (4): 637 – 48⁶.

A ocorrência de alterações nas artérias distais de pequeno calibre pode ser dividida em três processos, os quais podem ocorrer separadamente ou em combinação^{6,52-54}:

1. obstrução de pequenas artérias subsegmentares;
2. arteriopatía pulmonar clássica em pequenas artérias musculares e arteríolas distais a artérias pulmonares não obstruídas;
3. arteriopatía em pequenas artérias musculares e arteríolas distais a artérias pulmonares obstruídas.

Estas alterações equivalem a achados histopatológicos caracterizados por proliferação intimal e/ou espessamento da camada média, lesões plexiformes, além de disfunção endotelial relacionada a aumento ou redução da pressão e fluxo⁵².

Estudo recente, realizado por Yi et al.⁹, sugere que em casos de embolia crônica, a vasculopatia afeta, de maneira mais importante, áreas distais a vasos obstruídos que áreas distais a porções não ocluídas.

A evolução para cronificação acarreta a ocorrência de espessamento intimal fibrótico ou celular, acompanhado de obstrução da luz de pequenas artérias, podendo coexistir com trombos recanalizados ou com a presença de lesão plexiforme. Esta é característica dos casos de hipertensão pulmonar, sendo uma das formas mais comuns de remodelamento vascular inicial^{9,12}. A lesão plexiforme tem sua origem ainda controversa, sendo as duas teorias mais aceitas as seguintes^{9,55-57}:

1. estudo da ultraestrutura celular definiu que as células na lesão plexiforme são compostas, predominantemente por miofibroblastos, células musculares lisas e por um grupo de células com reserva vasoformativa, ainda não totalmente esclarecida.
2. outros autores sugerem que as células endoteliais respondem a ação das citocinas, fatores de crescimento, ou injúria vascular, dando início à resposta fenotípica da doença.

Esta última hipótese se baseia em estudo de Yager ME et al.⁵⁸ que demonstraram a presença de células endoteliais monoclonais em pacientes com hipertensão pulmonar primária, diferentemente dos casos de hipertensão pulmonar secundária, onde identificou-se a presença de população policlonal. Observou-se a presença de enzima de reparo do DNA (proapoptóica) e gene para a transformação

do fator de crescimento β - receptor II em células endoteliais plexiformes. Com isto os autores acreditam ser a proliferação vascular pulmonar e o remodelamento a base da patogênese da hipertensão pulmonar e não a vasoconstrição como previamente se entendia⁵⁸.

2.6 EVOLUÇÃO PARA CRONIFICAÇÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os casos de embolia aguda, como já previamente referido, podem evoluir de duas formas: resolução do processo ou cronificação, o último podendo se associar a quadro hipertensivo pulmonar.

A resolução ocorre em decorrência da ação fibrinolítica local, com reabsorção dos coágulos e completa renovação do leito vascular arterial pulmonar. Normalmente, a resolução do quadro embólico finaliza-se no transcorrer de semanas^{6,59-63}.

Ainda hoje, não se sabe com certeza quais os casos que evoluirão para a cronificação. Sabe-se que aqueles com pressão de artéria pulmonar superior a 40 mmHg no momento do evento agudo têm maior probabilidade de desenvolver cronificação do quadro pulmonar^{6,63,64}. Remy-Jardin et al.⁶⁵ demonstraram a presença de acometimento de maior área pulmonar nos pacientes que não apresentaram resolução completa do episódio agudo. Os pacientes que desenvolveram cronificação do quadro pulmonar tinham alterações características de arteriopatia crônica, quando do início da apresentação do tromboembolismo.

Algumas evidências levam a crer em outras possibilidades envolvidas na cronificação da embolia pulmonar e na piora da hipertensão pulmonar: recorrência

do tromboembolismo ou trombose “*in situ*”, remodelamento de artérias pulmonares distais em áreas não ocluídas, semelhante àquilo que ocorre nos casos de hipertensão pulmonar primária. Tais evidências têm suporte nas seguintes teorias^{14,66-68}:

1. baixa correlação entre extensão da obstrução central e o grau de hipertensão pulmonar;
2. progressão da hipertensão pulmonar em ausência de tromboembolismo recorrente;
3. evidência de redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar pós tromboendarterectomia de áreas não ocluídas para área endarterectomizadas como resultado da elevada resistência no leito não obstruído;
4. evidência histopatológica de vasculopatia pulmonar com hipertrofia da camada média, espessamento da camada íntima e lesões plexiformes;
5. persistência da hipertensão pulmonar apesar da tromboendarterectomia satisfatória.

A dificuldade em saber qual paciente evoluirá para a cronificação nos casos de doença tromboembólica pulmonar não é o único problema. O diagnóstico daqueles que evoluem com quadro crônico e hipertensivo também não é fácil. Alguns fatores contribuem para esta dificuldade: tempo entre o evento embólico e o aparecimento de sintomas, período até a deterioração hemodinâmica, casos assintomáticos após episódio embólico agudo⁶⁹.

Em função da dificuldade de obtenção de um diagnóstico exato e dos novos conhecimentos histopatológicos, alguns autores^{6,70,71} sugerem a utilização da biópsia

pulmonar para instituição de uma terapêutica mais adequada. A terapêutica de escolha para os casos de embolia crônica hipertensiva é a tromboendarterectomia cirúrgica. A definição do tipo histológico de acometimento pode propiciar uma terapêutica pré-operatória mais adequada, com mais condições para o procedimento cirúrgico^{69,70}.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Avaliar sob critérios histopatológicos qualitativos e quantitativos o comportamento do leito arterial pulmonar distal (pré e intra-acinar), comparativamente em pulmões de pacientes sem tromboembolismo prévio e de pacientes portadores de tromboembolismo agudo e crônico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios de Investigação Médica de Pesquisa em Cirurgia Torácica e de Anatomia Patológica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No estudo em questão, analisaram-se os casos com diagnóstico de embolia pulmonar aguda e crônica que foram a óbito no Instituto do Coração. Estes foram comparados a casos de óbito por infarto agudo do miocárdio, sem patologia pulmonar prévia. Dois grupos foram formados pelos casos de embolia pulmonar e o outro por pacientes que faleceram por infarto agudo do miocárdio.

- GRUPO 1: pacientes portadores de embolia pulmonar aguda (16 casos)
- GRUPO 2: pacientes portadores de embolia pulmonar crônica (15 casos)
- GRUPO 3: pacientes sem tromboembolismo pulmonar prévio, falecidos pós-infarto agudo do miocárdio (controle - 24 casos).

4.1 MÉTODOS

O estudo baseou-se na análise de autópsias realizadas no Instituto do Coração pelo serviço de Anatomia Patológica. A seleção de casos foi feita através do banco de dados do Serviço, identificando-se as autópsias em cujo laudo havia a presença de embolia pulmonar para os casos dos grupos 1 e 2 e infarto do miocárdio para os casos do grupo 3. Este levantamento foi realizado de forma retrospectiva.

Para a seleção dos casos de embolia foi necessária a avaliação dos laudos de autópsia dos últimos dez anos. Desta maneira, obteve-se 16 casos de embolia aguda e

15 crônica. É importante frisar que para fazer parte do estudo o laudo da autópsia precisava definir claramente se o caso era agudo ou crônico. A ausência desta definição determinou a exclusão do caso do estudo. Não era necessário que a causa do óbito fosse a embolia pulmonar, mas havia necessidade deste diagnóstico no laudo da autópsia. A diferenciação dos casos embólicos não se deu apenas por aspectos histológicos. Para realização dos laudos observou-se, também, a história clínica do paciente.

A seleção dos pacientes do grupo controle obedeceu outros critérios que determinaram a sua inclusão ou exclusão. Os casos de infarto necessitavam ter uma evolução rapidamente desfavorável, após o evento. Assim, não haveria tempo de desenvolvimento de resposta hipertrófica na vasculatura pulmonar. Outro fator avaliado foi o acometimento pulmonar. O paciente não poderia ter quadro pulmonar associado, que pudesse afetar a resposta vascular pulmonar. Os laudos foram examinados e caso houvesse referência a doença pulmonar obstrutiva crônica, quadro congestivo pulmonar, broncopneumonia, o caso era excluído.

Foram preparadas lâminas dos pulmões selecionados, tanto dos casos sem tromboembolismo prévio, como daqueles com embolia.

As lâminas dos casos de embolia representam porções de pulmão que foram submetidas ao efeito do êmbolo. Foram retirados fragmentos de pulmão distais ao trombo ou adjacentes ao mesmo (Figura 5).

FIGURA 5. Representação esquemática da porção de pulmão avaliada

Onde: A – porção de pulmão representada nas lâminas dos casos de embolia

Com isso foram preparadas as lâminas de pulmão e coradas com hematoxilina-eosina. Para que o caso fizesse parte do estudo, era necessário que o mesmo tivesse pelo menos dois cortes de pulmão passíveis de serem avaliados. Os casos que tivessem mais que dois cortes foram escolhidos os dois cortes com maior quantidade de tecido pulmonar para avaliação.

Estava definida a amostra com 31 casos de embolia pulmonar (16 agudos e 15 crônicos) e 24 casos de infarto agudo do miocárdio.

Os cortes histológicos de pulmão foram, então, corados também com a técnica de Miller, facilitando a observação das fibras elásticas. Portanto, cada caso resultou em quatro cortes de pulmão (dois corados em hematoxilina-eosina e dois com a técnica de Miller).

Todas as lâminas foram vendadas de tal forma que o observador não sabia se o caso era de embolia ou não, e dentre os casos de embolia se era agudo ou crônico.

A análise das lâminas foi realizada em microscópio óptico (Q500YW – Leica – UK), acoplado a analisador de imagem (Quantimet Q500YW – Leica – UK), utilizando aumentos que variaram de 2,5 vezes a 40 vezes.

As lâminas adquiridas foram analisadas de forma qualitativa e quantitativa.

4.1.1 ANÁLISE QUALITATIVA

Os cortes histológicos corados pela técnica de hematoxilina-eosina foram utilizados para a análise qualitativa, que se baseou na identificação da ocorrência de alteração no tecido pulmonar. Analisou-se as alterações vasculares presentes naquele corte de pulmão:

- vasoconstrição,
- proliferação intimal concêntrica.

A análise das alterações vasculares foi feita de forma individual, ou seja, cada uma das artérias presentes no corte histológico foi considerada. Avaliada a presença ou ausência da alteração em cada uma das artérias, e representada como percentual de acometimento dos vasos naquele corte de pulmão analisado. As artérias foram analisadas, também, quanto à porção do pulmão que a artéria representa (pré e intra-acinar).

4.1.2 ANÁLISE QUANTITATIVA

A análise quantitativa foi realizada com o analisador de imagens (QUANTIMET), que propiciou a realização de medidas nas paredes vasculares, com o intuito de determinar a presença de arteriopatia distal no leito pulmonar. Foram analisadas as artérias acinares e pré-acinares, sendo excluídas as artérias que não apresentavam nitidez de contornos (lâminas elásticas interna e externa).

As seguintes estruturas vasculares foram avaliadas:

- diâmetro externo: menor diâmetro delimitado pela lâmina elástica externa da arteríola pulmonar;
- espessura da camada média: distância entre as lâminas elásticas externa e interna da arteríola pulmonar. Foram feitas duas medidas para cada arteríola, e realizada a média aritmética.
- porcentagem de espessura da camada média (% de espessura da camada média):

% de espessura da camada média é igual a

$$(2 \times \text{espessura da camada média} / \text{diâmetro externo}) \times 100$$

(Figura 6).

FIGURA 6: Método de mensuração das artérias

Todas as etapas anteriormente descritas estão representadas na Figura 7.

FIGURA 7: Metodologia empregada na seleção dos casos

4.2 DETALHAMENTO DAS ANÁLISES

4.2.1 ANÁLISE QUALITATIVA

Em poder dos dados e das mensurações acima relatados pôde-se realizar a análise dos mesmos. A seguir está exposto detalhadamente como estas se deram.

A avaliação qualitativa foi realizada através da observação global do corte de pulmão, com identificação da alteração histológica. Foram avaliadas as alterações vasculares para cada uma das artérias presentes no corte estudado. Cada caso teve, portanto, o número total de artérias acometidas e o número total de artérias analisadas. A relação entre estas duas medidas resultou no percentual de acometimento de cada caso para as alterações vasculares, de acordo com a fórmula abaixo:

$$N = (\text{número de artérias com lesão} / \text{número total de artérias}) \times 100$$

Onde N é o valor atribuído a cada caso para o acometimento arterial pulmonar

No que diz respeito à vasoconstrição, os dados obtidos foram comparados da seguinte maneira:

- casos dos grupos 1 e 2 entre si (agudo com crônico),
- tipos de artéria (pré-acinar – proximal, intra-acinar – distal) dentro do grupo 1.

FIGURA 8: Arteriola pulmonar com vasoconstrição

A proliferação intimal, caracterizada pela redução da luz do vaso em virtude do espessamento da íntima (Figura 8), foi mensurada de forma semelhante à vasoconstrição, porém a avaliação realizada com utilização de modelo de estimação para comparação de múltiplos fatores. Inicialmente, tal modelo foi utilizado para determinar quais fatores influenciaram em tal ocorrência. Após isto, analisou-se as comparações entre os casos dos grupos 1 e 2 (embolia) e o grupo 3 (controle), que se segue:

- grupos 1, 2 e 3 entre si
- proliferação intimal nos diferentes tipos de artéria dentro do mesmo grupo.

FIGURA 9: Arteriola pulmonar com proliferação intimal concêntrica

Findada a análise qualitativa procedeu-se a análise quantitativa.

4.2.2 ANÁLISE QUANTITATIVA

A avaliação quantitativa foi realizada nos 55 casos dos 3 grupos anteriormente descritos.

As medidas foram feitas em 2262 artérias dos três grupos analisados.

As artérias foram caracterizadas de duas maneiras:

1. de acordo com a sua localização:
 - a. pré-acinar
 - b. intra-acinar
2. pelo diâmetro, divididas em faixas:
 - a. menor que 100µm
 - b. entre 100 e 200 µm
 - c. entre 200 e 400 µm
 - d. entre 400 e 600 µm
 - e. entre 600 e 800 µm
 - f. maior que 800 µm

Inicialmente foi feita uma análise descritiva das mensurações obtidas, tanto pela localização, quanto pelo diâmetro das artérias.

Posteriormente, realizou-se a comparação dos pacientes de cada grupo pela localização e diâmetro da artéria, e, também das artérias dentro do mesmo grupo. E, finalmente, a comparação dos percentuais de espessura mensurados. Para as comparações utilizou-se a equação de estimação generalizada e comparações múltiplas. As comparações foram estabelecidas entre os grupos e as artérias divididas por localização, e, posteriormente, com as artérias divididas pelo diâmetro.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis, qualitativas e quantitativas, foram avaliadas de maneira descritiva. As qualitativas foram calculadas e apresentadas em frequências e percentuais. Já para as variáveis quantitativas (diâmetro das artérias e percentuais de espessura da camada média) foram analisados os valores mínimo e máximo, assim como a mediana, média, quartis, desvios-padrão e erros-padrão.

A comparação das variáveis qualitativas entre os grupos foi feita pelo Teste Exato de Fisher, enquanto as comparações de variáveis quantitativas foram realizadas através de Equações de estimação generalizadas com utilização de distribuição Gama, e comparações múltiplas. Utilizou-se como nível de significância para todos os testes realizados o valor de 5%.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A análise dos resultados foi dividida em qualitativa e quantitativa.

Como previamente exposto, a avaliação qualitativa foi realizada através da observação global do corte de pulmão, com identificação da alteração histológica, sem a preocupação com o grau de acometimento pulmonar . Apenas avaliou-se a presença ou ausência das alterações vasculares, sem diferenciação do quão acometido o vaso estava.

A análise quantitativa procedeu-se com a mensuração das artérias, conforme previamente descrito.

5.1 ANÁLISE QUALITATIVA

Esta avaliação teve por objetivo caracterizar os pacientes dos três grupos, procurando demonstrar a ocorrência de alterações histológicas nos diferentes grupos, bem como a sua incidência.

5.1.1 ALTERAÇÕES VASCULARES

5.1.1.1 VASOCONSTRIÇÃO

Os percentuais de ocorrência de vasoconstrição nos dois grupos de pacientes com embolia foi apresentado no gráfico 1, onde foram excluídos os pacientes do grupo controle, já que não houve nenhum caso de vasoconstrição neste grupo.

Realizando-se a comparação entre grupos e localização das artérias (intra-acinares e pré-acinares), notou-se uma maior incidência de vasoconstrição nas artérias pré-acinares (6,78 a mais nas pré-acinares- $p=0,007$); e no grupo dos pacientes com embolia aguda, quando comparados aos com quadro crônico (11,26 vezes maior – $p = 0,011$) (tabela 1).

GRÁFICO 1: Percentual de ocorrência de vasoconstrição nos casos de embolia pulmonar.

TABELA 1: Comparação da vasoconstrição quanto à localização das artérias e grupos agudo e crônico

Comparação	Dif média	E.P. dif média	p-valor
Pré/Intra-acinar	6,7817	2,4969	0,007
agudo /crônico	11,261	4,4385	0,011

5.1.1.2 PROLIFERAÇÃO INTIMAL CONCÊNTRICA

A proliferação intimal foi avaliada comparando-se a localização das artérias e depois os grupos entre si, uma vez que o modelo de estimação utilizado demonstrou que ambos os fatores tinham influência na incidência desta alteração histológica (p igual a 0,006) (tabela 2).

TABELA 2: Modelo para comparação da proliferação intimal em função da localização das artérias e grupos

Modelo	p-valor
Localização das artérias	< 0,0001
Grupo	< 0,0001
Localização das artérias e Grupo	0,006

Quando analisada a localização das artérias acometidas, nos pacientes com embolia aguda e no grupo controle, houve maior frequência de casos de proliferação intimal nos vasos pré-acinares do que nos vasos intra-acinares ($p < 0,0001$). A incidência, apesar de mais elevada, nos casos de embolia crônica, não mostrou diferença no que diz respeito à localização das artérias (tabela 3).

TABELA 3: Comparação das incidências de proliferação intimal nas diferentes localizações das artérias, nos diversos grupos.

Comparação	Dif média	E.P. dif média	p-valor
Pré-acinar/intra-acinar - agudo	12,46	3,12	<0,0001
Pré-acinar/intra-acinar - crônico	1,70	5,07	0,738
Pré-acinar/intra-acinar - controle	19,86	2,94	<0,0001

Já a comparação dos diferentes grupos para artérias intra-acinares demonstrou diferença em todos os grupos, sendo mais importante nos casos crônicos, quando comparados aos outros dois grupos (tabela 4):

- 36,69 vezes comparado ao grupo embolia aguda e 56,17 vezes comparado ao controle.

TABELA 4: Comparação das incidências de proliferação intimal nos diversos grupos para artérias intra-acinares.

Comparação	Dif média	E.P. dif média	p-valor
agudo /crônico – intra-acinares	-36,69	7,36	<0,0001
agudo /controle – intra-acinares	19,47	4,63	<0,0001
Crônico/controle – intra-acinares	56,17	5,78	<0,0001

O mesmo se observou nas artérias pré-acinares, no que diz respeito a proliferação intimal: a incidência foi 25,93 vezes maior no grupo crônico quando comparado ao agudo, e 38 vezes maior comparando-se o crônico e o controle. Não houve diferença entre o grupo de embolia aguda e o controle (tabela 5).

TABELA 5: Comparação das incidências de proliferação intimal nos diversos grupos para artérias pré-acinares.

Comparação	Dif média	E.P. dif média	p-valor
agudo /crônico – pré-acinares	-25,93	7,21	0,0003
agudo /controle – pré-acinares	12,07	6,31	0,056
Crônico/controle – pré-acinares	38,00	5,46	<0,0001

Observou-se maior diferença na incidência de proliferação intimal nas artérias distais, quando comparado o grupo crônico com o agudo. A diferença do grupo crônico e agudo nas artérias intra-acinares foi de 36,69, enquanto nas pré-acinares 25,93 (gráfico 2).

GRÁFICO 2: Incidência de proliferação intimal nos diferentes grupos

5.2 ANÁLISE QUANTITATIVA

5.2.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Como previamente descrito na seção 4.2.2 da Metodologia serão apresentados os resultados descritivos das mensurações obtidas tanto pela localização quanto pelo diâmetro das artérias.

5.2.1.1 QUANTO À LOCALIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS

5.2.1.1.1 ARTÉRIAS INTRA-ACINARES

Os resultados dos diâmetros destas artérias podem ser observados na tabela 6. Não tendo sido verificada diferença, no que diz respeito ao diâmetro das artérias nos três grupos (gráfico 3).

TABELA 6: Diâmetro médio das artérias intra-acinares (μm)

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	62,86	81,60	105,40	82,32	12,10	3,02	16
controle	67,50	77,69	108,40	80,13	9,18	1,87	24
crônico	60,49	85,05	98,36	82,08	11,69	3,02	15

GRÁFICO 3: Diâmetro médio das artérias intra-acinares (μm)

Quando observa-se o percentual de espessura (% de espessura da camada média) da parede das artérias intra-acinares nos diferentes grupos (tabela 7), pode-se observar que:

os valores nos grupos agudo e crônico são maiores que no grupo controle, demonstrando uma hipertrofia da camada média nestes dois grupos (gráfico 4).

TABELA 7: Percentual de espessura médio das artérias intra-acinares

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	14,65	19,25	24,66	19,74	3,33	0,83	16
controle	10,56	13,55	17,88	13,75	1,77	0,36	24
crônico	16,54	20,07	25,83	20,04	2,45	0,63	15

GRÁFICO 4: Percentual de espessura médio das artérias intra-acinares

5.2.1.1.2 ARTÉRIAS PRÉ-ACINARES

Os diâmetros foram semelhantes nos três grupos (tabela 8 e gráfico 5).

TABELA 8: Diâmetro médio das artérias pré-acinares (μm)

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	167,62	270,42	707,43	336,65	171,69	42,92	16
controle	121,62	236,86	367,51	235,97	64,42	13,15	24
crônico	193,99	241,41	537,26	302,12	105,20	27,16	15

GRÁFICO 5: Diâmetro médio das artérias pré-acinares (μm)

Os grupos com embolia apresentaram maior espessura da parede, com % de espessura da camada média mais elevados, conseqüentemente (tabela 9 e gráfico 6).

TABELA 9: Percentual de espessura médio das artérias pré-acinares

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	12,33	18,38	24,22	18,85	3,09	0,77	16
controle	9,32	12,52	17,68	12,68	2,28	0,47	24
crônico	13,29	18,55	24,65	18,68	3,45	0,89	15

GRÁFICO 6: Percentual de espessura médio das artérias pré-acinares

5.2.1.2 QUANTO AO DIÂMETRO

Observou-se uma redução na mediana do percentual de espessura das artérias à medida que estas aumentam de diâmetro, nos três grupos. O grupo controle mantendo em todas as faixas analisadas valores para o % de espessura da camada média inferiores aos dos pacientes com embolia pulmonar.

Os pacientes com embolia tiveram uma evolução constante no que diz respeito ao percentual de espessura da camada média, evidenciando a possibilidade de ocorrência de eventos similares nos dois grupos. As tabelas e gráficos que se seguem mostram as alterações acima descritas.

TABELA 10: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro menor que 100 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	14,36	19,65	25,83	20,13	3,70	0,93	0,93
controle	15,38	20,61	26,26	20,34	2,99	0,77	0,77
crônico	10,37	14,62	22,75	14,94	2,86	0,52	0,52

GRÁFICO 7: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro menor que 100 μm

TABELA 11: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 100 e 200 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	11,65	20,68	24,65	19,51	3,44	0,86	16
controle	8,77	11,97	15,47	12,14	2,06	0,42	24
crônico	14,31	19,46	25,29	19,68	3,08	0,80	15

GRÁFICO 8: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 100 e 200 μm

TABELA 12: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 200 e 400 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	11,26	19,46	32,04	19,49	5,33	1,33	16
controle	9,38	13,23	22,62	13,77	3,94	0,84	22
crônico	12,07	19,98	23,95	18,96	3,67	0,95	15

GRÁFICO 9: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 200 e 400 μm

TABELA 13: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 400 e 600 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	10,77	16,36	26,14	17,99	6,09	2,03	9
controle	7,42	11,26	17,69	11,50	3,42	0,83	17
crônico	9,52	14,28	27,22	14,95	4,87	1,41	12

GRÁFICO 10: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 400 e 600 μm

TABELA 14: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 600 e 800 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	12,82	17,89	20,94	17,98	2,69	1,02	7
controle	10,04	11,41	16,32	12,23	2,36	0,83	8
crônico	11,55	16,13	20,79	15,69	3,29	1,34	6

GRÁFICO 11: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro entre 600 e 800 μm

TABELA 15: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro maior que 800 μm

Grupo	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	D.P.	E.P.	n
Agudo	12,63	16,95	31,83	19,27	6,33	2,39	7
controle	7,39	9,53	15,11	10,06	2,99	1,34	5
crônico	6,54	12,56	33,75	15,20	9,65	3,65	7

GRÁFICO 12: Percentual de espessura médio das artérias com diâmetro maior que 800 μm

5.2.2 COMPARAÇÃO DO PERCENTUAL DE ESPESSURA ENTRE OS GRUPOS E ARTÉRIAS

Realizou-se a comparação dos casos de cada grupo pela localização e diâmetro das artérias e das artérias dentro de um mesmo grupo (equação de estimação generalizada com utilização de distribuição Gama, e comparações múltiplas).

5.2.2.1 QUANTO À LOCALIZAÇÃO

A tabela 16 descreve a comparação dos pacientes dos diferentes grupos e a localização das artérias analisadas (pré e intra-acinar), em relação aos seus percentuais de espessura. O modelo demonstrou que cada um dos parâmetros avaliados apresenta significância estatística. A análise conjunta dos fatores estabeleceu que a associação localização da artéria e grupo não apresentou significância estatística (tabela 17).

TABELA 16: Percentual de espessura dos três grupos relacionados à localização da artéria.

GRUPO	Tipo artéria	% de espessura da camada média médio					
		Mín	Mediana	Máx	Média	D.P.	E.P.
agudo	Intra-acinar	14,65	19,25	24,66	19,74	3,33	0,83
	Pré-acinar	12,33	18,38	24,22	18,85	3,09	0,77
crônico	Intra-acinar	16,54	20,07	25,83	20,04	2,45	0,63
	Pré-acinar	13,29	18,55	24,65	18,68	3,45	0,89
controle	Intra-acinar	10,56	13,55	17,88	13,75	1,77	0,36
	Pré-acinar	9,32	12,52	17,68	12,68	2,28	0,47

TABELA 17: Comparação entre os grupos e localização das artérias

Comparação	Diferença média	E.P. da diferença média	p-valor
Pré-acinar/intra-acinar	-1,09	0,24	<0,0001
agudo /crônico	-0,01	1,04	0,9941
agudo /controle	6,10	0,83	<0,0001
Crônico/controle	6,11	0,84	<0,0001

Variáveis consideradas nas equações de estimação generalizadas: localização(p<0,0001) e grupo (p<0,001)

A resposta arterial pulmonar foi mais intensa nas artérias intra-acinares, em média 1,09 vezes maior que nas artérias pré-acinares, nos três grupos ($p < 0,0001$).

Na comparação entre os grupos (agudo, crônico e controle) observou-se ausência de diferença entre os pacientes com embolia (agudo e crônico). Quando estes dois grupos foram comparados individualmente com o grupo controle, verificou-se que o percentual de espessura deles era aproximadamente 6 vezes maior, com $p < 0,0001$ (tabela 17, gráfico 13).

GRÁFICO 13: Percentual de espessura dos três grupos relacionados aos tipos de artéria.

5.2.2.2 QUANTO AO DIÂMETRO

O % de espessura da camada média mostrou valores mais elevados nos pacientes com embolia. O modelo de comparação evidenciou diferença significativa para os grupos e as faixas de espessura ($p = 0,0023$ – tabela 18).

TABELA 18. Modelo para comparação do percentual de espessura da camada média em função do diâmetro das artérias e grupos

Modelo	p-valor
Diâmetro das artérias	< 0,0001
Grupo	< 0,0001
Diâmetro das artérias e Grupo	0,0023

O gráfico 14 mostra os % de espessura da camada média, para os diferentes diâmetros das artérias, divididos por faixas. Observou-se que:

- os pacientes do grupo embolia aguda e crônica se mostraram semelhantes no que tange ao percentual de espessura da camada média das artérias em todos os diâmetros analisados, com valores mais elevados na periferia (tabela 21 – Apêndice).

GRÁFICO 14: Percentual de espessura dos três grupos relacionados ao diâmetro das artérias, divididos em faixas.

Valores de p equivalentes à comparação com a faixa anterior, do mesmo grupo.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O tromboembolismo pulmonar é uma entidade clínica, cujo mecanismo de ocorrência e história natural do acometimento da microvasculatura permanece incerto. Algumas incertezas no que diz respeito a esta doença permanecem. Neste estudo buscou-se não a solução destas incertezas, mas alguns subsídios que possam auxiliar no esclarecimento desta grave afecção.

Dentre as controvérsias que persistem na literatura sobre o tromboembolismo pulmonar, a resposta vascular é um dos aspectos principais.

A embolia pulmonar aguda é considerada como principal iniciador do evento que acarretará a cronificação do quadro. Como previamente relatado, as alterações se iniciam pela aderência do coágulo à parede da artéria. Mais recentemente, alguns autores relacionaram a cronificação à presença de arteriopatia em artérias de pequeno calibre e esta seria a responsável pela trombose^{17,69,72}.

As duas teorias podem ser entendidas com maiores detalhes, a seguir:

1. a trombose venosa profunda é o fator iniciador do processo tromboembólico. Uma vez ocorrida a embolização para o pulmão há um período de “lua de mel” em que a sintomatologia ainda não apareceu. Com o tempo, desenvolve-se arteriopatia em vasos de pequeno calibre que implicará no aumento da resistência vascular pulmonar. Isto determinará a progressão da hipertensão pulmonar (Figura 10).
2. a segunda teoria condiciona a resposta tromboembólica a uma arteriopatia acompanhada de disfunção endotelial inicial, nas artérias de pequeno calibre. Estas alterações predispõe a ocorrência de trombose “*in situ*” no

pulmão e a falência na resolução da trombose determina piora da arteriopatía, com progressão da hipertensão pulmonar (Figura 11).

O estudo em questão traz subsídios a esta segunda teoria, uma vez que não houve diferença entre os grupos com embolia, e o percentual de espessura nas artérias de menor calibre foram mais elevados. A resposta vascular é mais intensa nestas artérias, podendo esta resposta não estar relacionada à obstrução do fluxo sangüíneo, mas sim à isquemia resultante da obstrução, já que a resposta é semelhante nos casos agudos e crônicos.

A relação entre embolia crônica e aguda não está totalmente esclarecida^{17,69,72}.

FIGURA 10: Modelo Tromboembólico tradicional

FIGURA 11: Modelo em discussão

ARTERIOPATIA E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

TROMBOSE “*IN SITU*” PULMÃO

FALÊNCIA NA RESOLUÇÃO DA TROMBOSE

PIORA DA ARTERIOPATIA

PROGRESSÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

6.1 METODOLOGIA

O tromboembolismo pulmonar é uma afecção com incidência em torno de 600.000 casos/ano¹, conforme previamente relatado, com intensa dificuldade diagnóstica. Em função desta dificuldade, optou-se pela realização de um estudo retrospectivo. Este estudo propiciou a análise de casos de óbito por embolia e a estrutura da microvasculatura regional.

Alguns aspectos deste estudo podem ser criticados: os casos analisados eram todos graves. Todos os pacientes faleceram. Como funcionariam as alterações observadas em casos menos graves, naqueles pacientes que apesar do quadro embólico não faleceram? A limitação do estudo, por ser a análise de casos de

autopsia em um hospital cardiológico, também pode ser citada. O que ocorre na população não cardiopata?

O grupo controle poderia ser formado por pacientes que faleceram por causas externas. No entanto, tal aspecto dificultaria a aquisição dos dados, bem como a certeza da ausência de afecção pulmonar neste grupo. No estudo, em questão, tinha-se certeza do não acometimento pulmonar crônico pela análise dos laudos de autópsia prévia à seleção do caso para o grupo controle. Acreditou-se que a resposta vascular pulmonar nos casos de infarto agudo do miocárdio, não seria diferente da população normal. Não houve tempo para o desenvolvimento de resposta hipertrófica regional.

Outro aspecto importante a ser caracterizado e definido é a porção de tecido pulmonar avaliada: analisaram-se apenas porções de tecido pulmonar relacionadas à presença do trombo, ou seja, tecido pulmonar distal ou adjacente a artérias ocluídas totalmente ou parcialmente pelo trombo. O estudo, portanto, baseou-se em porções mais acometidas do tecido pulmonar⁹. A avaliação do tecido pulmonar são também deve ser feita. O que ocorre com o tecido pulmonar em região sem obstrução proximal, com fluxo aumentado, compensatório (Figura 12).

FIGURA 12. Esquema da análise do tecido pulmonar

Onde: A – porção estudada; B – porção com hiperfluxo, necessita de maiores estudos.

6.2 ANÁLISE QUALITATIVA

A literatura é pobre no que diz respeito à comparação dos casos de embolia aguda e crônica, do ponto de vista histológico. Os achados individuais relatados previamente nesta tese se assemelham à expectativa da literatura¹⁵.

A vasoconstrição, característica da resposta aguda, como relatado em outros estudos^{15,73} também se mostrou mais presente neste grupo. Já a proliferação intimal foi mais comum nos casos crônicos. A primeira ocorreu mais frequentemente nas artérias pré-acinares, tanto nos casos agudos como nos crônicos. A resposta intimal

foi também maior nas artérias pré-acinares, mas a diferença foi menor nos casos crônicos.

O trombo (Figura 13), como descrito anteriormente, não deve ser o fundamento único para o diagnóstico do caso de embolia. O desaparecimento do mesmo pela trombólise endógena e a dificuldade de diferenciação do trombo “*in situ*” do embolizado são fatores importantes no diagnóstico etiológico^{8,15}. Tal dificuldade foi verificada na análise dos casos em estudo, o trombo esteve presente em menos de 25% dos casos estudados. A sua presença foi mais comum nas artérias pré-acinares, o que corrobora os relatos da literatura onde os êmbolos são mais comuns nestas⁸(tabelas 19 e 20). Outros fatores são importantes no diagnóstico: quadro clínico, exames subsidiários, história do paciente.

FIGURA 13: Presença de trombo em arteríola pulmonar

TABELA 19: Incidência de trombos nas artérias intra-acinares

Grupo	Trombo no vaso intra-acinar recente (%)	Trombo no vaso intra-acinar organizado (%)	Ausência de trombo no vaso intra-acinar (%)	Total (%)
Agudo	9,85	0	90,15	100,0
Crônico	1,46	12,69	85,85	100,0
controle	0	0	100,00	100,0

TABELA 20: Incidência de trombos nas artérias pré-acinares

Grupo	Trombo no vaso pré acinar recente (%)	Trombo no vaso pré acinar organizado (%)	Ausência de trombo no vaso pré acinar (%)	Total (%)
Agudo	21,65	0	78,35	100,0
Crônico	1,61	25,76	72,63	100,0
controle	0	0	100,00	100,0

6.3 ANÁLISE QUANTITATIVA

A análise do percentual de espessura da camada média possibilita uma avaliação da hipertrofia da camada média das artérias e arteríolas. Tal aspecto pode ser comparado ao estudo de Yi et al.⁹ que não encontrou diferenças entre o grupo controle e pacientes com embolia pulmonar, sendo estes na sua maioria portadores de quadros embólicos crônicos.

O gráfico a seguir procura mostrar os valores encontrados no estudo em questão comparados aos valores relatados no estudo acima descrito. Diferentemente do estudo da Universidade da Califórnia⁹, neste estudo observou-se diferença no que diz respeito ao percentual de espessura da camada média das artérias em todos os diâmetros analisados. Os valores encontrados são maiores que no grupo controle e que os casos relatados no estudo com o qual estes foram comparados. Há, sim, uma hipertrofia da camada média das artérias dos casos de embolia pulmonar, não diferindo nos casos agudos e crônicos. Estes valores são mais elevados nas artérias intra-acinares. Os achados relatados sugerem que a resposta é mais intensa na periferia (se inicia nesta região?)

GRÁFICO 15: Comparação do Percentual de espessura das artérias pulmonares

Os achados da análise quantitativa, estão discutidos com maiores detalhes a seguir, baseados nas tabelas 21 e 22 (Apêndice):

- não houve alteração no percentual de espessura da camada média do grupo agudo nas diferentes faixas de espessura.
- no grupo dos pacientes com embolia crônica observou-se redução significativa do percentual de espessura da camada média entre a faixa de espessura 200 a 400 para a faixa seguinte. Após esta redução a espessura se manteve constante. As artérias de menor calibre apresentaram percentual de espessura da camada média mais elevados, em torno de 20.
- o grupo controle permaneceu em todas as faixas com valores inferiores ao dos grupos de pacientes.

- apesar de os valores de percentual de espessura da camada média para as artérias de maior calibre terem sido inferiores no grupo crônico, esta diferença não se mostrou significativa devido à grande variabilidade dos valores do percentual de espessura da camada média para as artérias de calibre superior a 800 e ao pequeno número de artérias em cada grupo, apenas sete.
- a comparação dos dois grupos de embolia com o grupo controle mostrou um valor significativamente maior dos percentuais de espessura da camada média para os pacientes em relação ao grupo controle em todas as faixas.

Como relatado previamente, a resposta hipertrófica ocorreu nos casos de embolia, com maior intensidade nas artérias de menor calibre, apesar de não se ter observado diferença estatística nos casos de embolia aguda nas diversas faixas.

No entanto, quando comparados os percentuais de espessura da camada média das arteríolas pela localização (pré-acinar e intra-acinar), observou-se resposta mais intensa nas artérias de menor calibre.

A partir destes dados alguns aspectos podem ser abordados:

1. É possível definir o valor de corte do percentual de espessura, que corresponde a doença endotelial grave?
2. A hipertrofia está estabelecida em qual dos casos acima?
3. Os casos agudos e crônicos reagiram de maneira semelhante. Por quê?
A resposta é secundária à trombose ou à isquemia?
4. A abordagem terapêutica destes pacientes deve ser diferenciada?

Todos devem ser operados?

Mais estudos devem ser desenvolvidos nesta área com o intuito de esclarecer esta nova hipótese, bem como definir melhor os aspectos da hipertrofia como participante da arteriopatía. Não existem estudos na literatura que possam nos auxiliar em tal esclarecimento.

Como já discutido anteriormente, o fato de a resposta ter sido semelhante nos casos agudos e crônicos pode ser em função da isquemia e não da obstrução. Caso a obstrução fosse a responsável pela resposta vascular e remodelamento regional, os pacientes com quadros crônicos deveriam ter uma resposta mais intensa. A resposta provavelmente se inicia nas artérias mais distais, pois sua reação é mais intensa.

Outro aspecto a ser considerado é a evolução para cronificação. A embolia crônica com hipertensão pode não ser uma evolução simples do quadro agudo mal resolvido pelo organismo. Alguns fatores favorecem tal idéia: a embolia aguda é mais comum em pacientes idosos, e o quadro hipertensivo(crônico) em jovens^{74,75}. Existem diferenças notáveis nos trombos removidos cirurgicamente nos dois tipos de pacientes já discutidos previamente com maiores detalhes.

A evolução do conhecimento levou a considerar que para a ocorrência da cronificação do quadro embólico e progressão da hipertensão pulmonar alguns aspectos devem coexistir^{6,52,74,76}:

1. trombo central como evento inicial.
2. arteriopatía de vasos de pequeno calibre progressiva.

6.4 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A abordagem terapêutica destes pacientes deve ser individualizada. O tratamento pode ser baseado nestes novos aspectos histopatológicos, tendo suporte em biópsias pulmonares. O tratamento de escolha para os casos de embolia pulmonar crônica com hipertensão pulmonar é a tromboendarterectomia. No entanto, este procedimento apresenta resultados ruins nos casos de obstrução distal ou acometimento de artérias subsegmentares. Em virtude disto, 10 a 30% dos casos são considerados inoperáveis^{6,53,54,77}.

A avaliação pré-operatória é fundamental para a decisão da melhor terapêutica nos casos de embolia pulmonar. Os pacientes com defeito tromboembólico nos troncos, porção lobar ou segmentar proximal são caracterizados por ter doença proximal e representam os principais casos operáveis^{17,78,79}. Já os pacientes com hipertensão pulmonar significativa, mas com pouca ou não visível evidência de doença tromboembólica são pobres candidatos a cirurgia. Há uma disparidade entre o grau de obstrução proximal (exames subsidiários) e o nível de acometimento hemodinâmico^{17,79,80}.

O tratamento para os casos não elegíveis para a cirurgia convencional pode ser o transplante, a angioplastia por balão (este ainda dependendo de maiores estudos) e a terapia medicamentosa^{6,78}.

A terapia com anticoagulante deve ser administrada por toda a vida para evitar a recorrência do quadro embólico ou crescimento de obstrução pulmonar “*in situ*”; o objetivo da terapia é manter o INR entre 2 e 3¹⁸.

Algumas outras drogas aprovadas para uso em casos de hipertensão pulmonar podem ser utilizadas nos casos de embolia crônica: prostanóides (epoprostenol, iloprosteno), antagonistas do receptor de endotelina (bosentan), inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil)⁸¹⁻⁸⁵.

O tratamento medicamentoso pode ser empregado de diversas maneiras nos pacientes com quadro tromboembólico crônico:

1. como terapia adjuvante: casos no pós-operatório de tromboendarterectomia que evoluem com hipertensão⁸⁶;
2. casos considerados inoperáveis^{81,85};
3. pacientes com alto risco cirúrgico por déficit hemodinâmico grave, a terapia medicamentosa é utilizada como “ponte” para a cirurgia^{87,88};
4. pacientes inoperáveis por comorbidades graves¹⁷.

O futuro pode estar na terapêutica baseada em aspectos histopatológicos, e em estudos que busquem a determinação do papel da isquemia nos casos hipertensivos pulmonares.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Foram observadas alterações histopatológicas do leito arterial pulmonar distal nos pacientes portadores de quadro tromboembólico agudo e crônico, em relação aos pacientes sem tromboembolismo prévio.

Estas alterações, entre os grupos agudo e crônico, foram:

- diferentes quanto aos critérios qualitativos, caracterizadas por maior vasoconstrição nos quadros tromboembólicos agudos e maior proliferação intimal concêntrica nos crônicos,
- semelhantes quanto aos critérios quantitativos, caracterizadas por hipertrofia da camada média.

As alterações qualitativas ocorreram, nos grupos agudo e crônico, com maior frequência nas porções proximais (pré-acinares), enquanto as quantitativas foram maiores nas porções mais distais (intra-acinares).

A isquemia decorrente da obstrução parece exercer um importante papel nestas alterações, o que, entretanto, necessita de comprovação futura.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263 (20): 2753-9.
2. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrina M, Savarapu P, Furlong JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community / teaching general hospital. *Chest* 2002;121 (3): 802-5.
3. Kadlecsek S, Rizi RR. New diagnostic testes for pulmonary emboli. *Acad Radiol.* 2005; 12 (2): 133 – 5.
4. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HÁ. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex and race. *Chest* 1999; 116(4): 909 – 13.
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350 (22): 2257-64.
6. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et. al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23 (4): 637 – 48.
7. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81(2): 151-8.
8. Wagenvoort CA. Pathology of Pulmonary Tromboembolism. *Chest* 1995; 107 (Supl.1): S10 – 7.

9. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, et. Al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1577 – 86.
10. Naeije R, Dorfmüller P. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Mon* 2003; 27: 191 – 203.
11. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Human Pathology* 2003; 34(12): 1290 - 8.
12. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361 (9368): 1533 – 44.
13. Riley DJ. Vascular remodeling. In: Crystal RG, et al., eds. *The Lung*. New York: Raven Press Ltd; 1991. p.1189-98.
14. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 (Supl 1): S2 – 8.
15. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15 (3): 440 – 8.
16. Fishman AP. Changing concepts of the pulmonary plexiform lesion. *Physiol Res* 2000; 49 (5): 485 – 92.
17. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (7): 608 – 14.

18. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (7): 601 – 7.
19. Hoeper MM, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (5): 499 – 505.
20. Morpurgo M, Torbicki A. Embolia polmonare: passato e...il futuro. *Ital Heart J* 2001; Suppl 2 : S1187 – 91.
21. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122(4): 1440 – 56.
22. Fennerty T. Fortnightly review: the diagnosis of pulmonary embolism. *BMJ* 1997; 314 (7078): 425 – 9.
23. 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.
24. Leriche R. Les embolie de l'artère pulmonaire et des artères des embers. Paris: Masson, 1947.
25. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge. Harvard University Press, 1970.
26. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339(2): 93 – 104.
27. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: Part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108(22): 2726 – 9.
28. Dunnick NR, Newman GE, Perlmutter LM, Braun SD. Pulmonary embolism. *Curr Probl Diagn Radiol* 1988; 17 (6): 197 – 237.

29. Lee LC, Shah K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19 (4): 925 – 42.
30. 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.
31. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameax H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161(1): 92 -7.
32. Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1940; 43: 305 – 26.
33. Feied CF. Pulmonary embolism. In: Rosen and Barkin, eds, *Emergency Medicine Principles and Practice*, 4th ed. 1998; 3: Chapter 111.
34. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *Canadian Medical Ass J* 2003; 168 (2): 183 – 94.
35. Fennerty T. Pulmonary Embolism. Hospitals should develop their own strategies for diagnosis and management. *BMJ* 1998; 317 (7151): 91 – 2.
36. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and Specificity of Helical Computed Tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (3): 227 – 32.
37. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral Computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109 (18): 2160 – 7.
38. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: Part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108 (23): 2834 – 8.

39. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129 (12): 1006 – 11.
40. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, deMoerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353(9148): 190 – 5.
41. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Buller HR, van den Berg-Huysmans AA et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (3): 345 – 8.
42. Perrier A. D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test?. *Chest* 2004; 125 (3): 807 – 8.
43. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109 (5): 357 – 61.
44. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106 (10): 1263 – 8.
45. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et. al. Independent prognostic value of cardiac troponin T inpatients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102 (2): 211– 7.

46. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96 (2): 303 - 5.
47. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med* 1998; 16 (1): 5 – 8.
48. Pavan D, Nicolosi GL, Antonini – Canterin F, Zanuttini D. Echocardiography in pulmonary embolism disease. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Supl. 1): S87 – 90.
49. Safriel Y, Zinn H. CT pulmonary angiography in the detection of pulmonary emboli. A meta-analysis of sensitivities and specificities. *Clin Imaging* 2002; 26 (2): 101 – 5.
50. Kipfmüller F, Quiroz R, Goldhaber SZ, Schoepf UJ, Costello P, Kucher N. Chest CT assessment following thrombolysis or surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *Vascular Medicine* 2005; 10 (2): 85 – 9.
51. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331(7511): 259 – 67.
52. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (7): 571 – 6.
53. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37 (3): 165 – 252.

54. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW et. al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 523 – 8.
55. Smith P, Heath D, Yacoub M, Madden B, Caslin A, Gosney J. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol* 1990; 160 (2): 111-21.
56. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997; 28 (4): 434-42.
57. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144 (2): 275-85.
58. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001; 88 (1): e2-e11.
59. Tow DE, Wagner HN. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276 (19): 1053 – 9.
60. Secker-Walker RH, Jackson JÁ, Goodwin J. Resolution of pulmonary embolism. *BMJ* 1970; 4: 135-9.
61. Fred HL, Axelrad MA, Lewis JM, Alexander JK. Rapid resolution of pulmonary thromboemboli in man. An angiographic study. *JAMA* 1966; 196 (13): 1137-39.

62. Wechsler BM, Karlson KE, Summers DN, Krasnow N, Garzon AA, Chait A. Pulmonary embolism: influence of cardiac hemodynamics and natural history on selection of patients for embolectomy and inferior cava ligation. *Surgery* 1969; 65 (1): 182-90.
63. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary embolism. *Eur Respir J* 1996; 9 (2): 356-63.
64. De Soyza ND, Muphy ML. Persistent post-embolic pulmonary hypertension. *Chest* 1972; 62 (6): 665-8.
65. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Bauchart JJ, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203 (1): 173-80.
66. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38 (6): 980-3.
67. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993; 104: 1441-4.
68. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103 (3): 685-92.
69. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1465 – 72.
70. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H. Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1982; 306 (22): 1326 - 31.

71. Jamieson SW, Baldwin J, Reitz BA, Stinson EB, Oyer PE, Hunt AS et. al. Clinical heart and lung transplantation. *Transplantation* 1984; 37 (1): 81-4.
72. Fedullo PF, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Kapelanski DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21(6): 563 – 74.
73. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37 (2): 79 – 92.
74. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (7): 564 – 7.
75. Fedullo PF, Moser KM. Acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension. *Adv Intern Med* 1997; 42: 67 – 104.
76. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113 (16): 2011 – 20.
77. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et. al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76 (5): 1457 – 62.
78. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. American College of Chest Physicians. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (Supl. 1): S63 – 71.
79. Kim NH. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (7): 584 – 8.

80. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH et. al.
Pre-operative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109 (1): 18 – 22.
81. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et. al.
Effect of orally active protacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123 (5): 1583 – 8.
82. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C et. al.
Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004; 5 (8): 618 – 23.
83. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W et. al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128 (4): 2599 – 603.
84. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW et. al.
Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60 (8): 707.
85. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T et. al.
Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128 (4): 2363 – 67.
86. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF.
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22 (3): 453 – 66.

- 87.** Kerr KM, Rubin LJ. Epoprotenol therapy as a bridge to pulmonary thormboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123 (2): 319 – 20.
- 88.** Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S et. al.
Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123 (2): 338 – 43.

APÊNDICE

APÊNDICE

TABELA 21: Comparação entre os grupos e diâmetros das artérias, divididos em faixas.

Comparação	Dif. média	E.P.(dif média)	p-valor
D <=100 - agudo/crônico	-0,20	1,17	0,862
D <=100 - agudo/controle	5,76	1,04	<0,0001
D <=100 - crônico/controle	5,97	0,91	<0,0001
D ENTRE 100 E 200 - agudo/crônico	-0,17	1,13	0,878
D ENTRE 100 E 200 - agudo/controle	7,37	0,93	<0,0001
D ENTRE 100 E 200 - crônico/controle	7,55	0,87	<0,0001
D ENTRE 200 E 400 - agudo/crônico	0,53	1,58	0,738
D ENTRE 200 E 400 - agudo/controle	5,73	1,53	0,0002
D ENTRE 200 E 400 - crônico/controle	5,20	1,23	<0,0001
D ENTRE 400 E 600 - agudo/crônico	2,76	2,19	0,208
D ENTRE 400 E 600 - agudo/controle	6,31	1,91	0,001
D ENTRE 400 E 600 - crônico/controle	3,55	1,53	0,021
D ENTRE 600 E 800 - agudo/crônico	2,32	1,77	0,190
D ENTRE 600 E 800 - agudo/controle	5,19	1,46	0,0004
D ENTRE 600 E 800 - crônico/controle	2,88	1,35	0,032
D > 800 - agudo/crônico	4,56	3,97	0,251
D > 800 - agudo/controle	10,14	2,64	0,0001
D > 800 - crônico/controle	5,58	3,47	0,108

TABELA 22: Comparação das artérias de diâmetros diferentes dentro do mesmo grupo

Comparação	Dif. média	E.P. (dif média)	p-valor
D ENTRE 100 E 200 / D <=100 – agudo	-0,62	0,64	0,331
D ENTRE 200 E 400 / D <=100 – agudo	-0,64	1,36	0,637
D ENTRE 400 E 600 / D <=100 – agudo	-2,25	1,36	0,098
D ENTRE 600 E 800 / D <=100 – agudo	-2,10	1,84	0,253
D > 800 / D <=100 – agudo	-0,68	2,60	0,794
D ENTRE 100 E 200 / D <=100 – crônico	-0,65	0,62	0,292
D ENTRE 200 E 400 / D <=100 – crônico	-1,37	0,74	0,062
D ENTRE 400 E 600 / D <=100 – crônico	-5,22	1,45	0,000
D ENTRE 600 E 800 / D <=100 – crônico	-4,62	1,13	<0,0001
D > 800 / D <=100 – crônico	-5,45	2,91	0,062
D ENTRE 100 E 200 / D <=100 – controle	-2,24	0,59	0,0002
D ENTRE 200 E 400 / D <=100 – controle	-0,61	0,59	0,304
D ENTRE 400 E 600 / D <=100 – controle	-2,80	0,68	<0,0001
D ENTRE 600 E 800 / D <=100 – controle	-1,53	0,64	0,017
D > 800 / D <=100 – controle	-5,06	1,33	0,0001
D ENTRE 200 E 400 / D ENTRE 100 E 200 – agudo	-0,02	1,28	0,990
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 100 E 200 – agudo	-1,63	1,19	0,172
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 100 E 200 – agudo	-1,48	1,97	0,454
D > 800 / D ENTRE 100 E 200 – agudo	-0,06	2,65	0,983
D ENTRE 200 E 400 / D ENTRE 100 E 200 - crônico	-0,72	0,82	0,379
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 100 E 200 - crônico	-4,56	1,48	0,002
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 100 E 200 - crônico	-3,97	1,12	0,0004
D > 800 / D ENTRE 100 E 200 – crônico	-4,79	2,95	0,105
D ENTRE 200 E 400 / D ENTRE 100 E 200 - controle	1,63	0,90	0,069
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 100 E 200 - controle	-0,57	0,65	0,386
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 100 E 200 - controle	0,70	0,67	0,295
D > 800 / D ENTRE 100 E 200 – controle	-2,82	1,38	0,041
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 200 E 400 – agudo	-1,61	1,65	0,327
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 200 E 400 – agudo	-1,46	1,84	0,427
D > 800 / D ENTRE 200 E 400 – agudo	-0,04	2,29	0,986
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 200 E 400 - crônico	-3,85	1,17	0,001
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 200 E 400 - crônico	-3,25	1,26	0,010
D > 800 / D ENTRE 200 E 400 – crônico	-4,07	3,04	0,181
D ENTRE 400 E 600 / D ENTRE 200 E 400 - controle	-2,20	0,83	0,008
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 200 E 400 - controle	-0,93	0,73	0,204
D > 800 / D ENTRE 200 E 400 – controle	-4,45	1,47	0,003
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 400 E 600 – agudo	0,15	2,69	0,955
D > 800 / D ENTRE 400 E 600 – agudo	1,57	3,34	0,638
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 400 E 600 - crônico	0,60	2,03	0,768
D > 800 / D ENTRE 400 E 600 – crônico	-0,23	3,39	0,946
D ENTRE 600 E 800 / D ENTRE 400 E 600 - controle	1,27	0,64	0,046
D > 800 / D ENTRE 400 E 600 – controle	-2,25	1,51	0,135
D > 800 / D ENTRE 600 E 800 – agudo	1,42	2,23	0,525
D > 800 / D ENTRE 600 E 800 – crônico	-0,83	2,85	0,772
D > 800 / D ENTRE 600 E 800 – controle	-3,52	1,27	0,006