
CASO CLÍNICO

Tromboembolismo pulmonar e anticonceptivos orais – a propósito de um caso clínico.

FERNANDO MATOS¹, LEOPOLDINA VICENTE¹, ORLANDO SANTOS²,
FERNANDO BARATA³, FERNANDO C. MATOS³, JORGE PIRES⁴

Serviço de Pneumologia - Director: Dr. Rui Pato
Serviço de Medicina - Director: Dr. Manuel Miraldo
Hospital Geral - Centro Hospitalar de Coimbra

RESUMO

A propósito de um caso de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), em mulher jovem a fazer anticonceptivo oral (ACO), os AA fazem uma revisão sumária dos ACO como factor de risco no TEP.

Palavras-chave: Contraceção oral, Tromboembolismo pulmonar, Factores de risco vascular.

SUMMARY

In reference to a clinical case of Pulmonary Thromboembolism (PTE) in a young woman taking oral contraceptives (OC), the authors review the role of OC as a risk factor in PTE.

Key-words: Oral contraception, Pulmonary embolism, Vascular risk factors

¹ - Interno de Medicina Interna
² - Interno de Pneumologia
³ - Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia
⁴ - Chefe de Serviço de Pneumologia

Recebido para publicação: 96.3.29

Aceite para publicação: 96.5.2

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) permanece um desafio diagnóstico, devido à inespecificidade da clínica e à inexistência de marcadores laboratoriais específicos. Na conceptualização actual do TEP, este é considerado uma complicação de trombose venosa profunda (TVP).

O risco aumentado de TVP associado ao uso de anticoncepcionais orais (ACO) foi pela primeira vez referido em 1967 (1). Confirmado posteriormente em numerosos estudos, estimando-se um risco acrescido em relação às mulheres que não fazem ACO de 2 a 11 vezes (2).

CASO CLÍNICO

CMAR, sexo feminino, 25 anos, costureira, com hábitos tabágicos (10 UMA) inicia na última semana de Janeiro de 1995 tosse não produtiva. Uma semana após surgiram mialgias, artralguas e hipertermia. Recorre ao médico assistente que diagnosticou pneumonia e prescreveu Cefuroxime axetil – 500 mg bid –, que cumpriu durante 12 dias com algum benefício, mantendo, no entanto, tosse com expectoração escassa, esporadicamente hemoptóica. No dia que antecedeu o internamento, iniciou dispneia em repouso, aumento da intensidade da tosse e toracalgia, de características pleuríticas na base do hemitórax esquerdo, motivo pelo que recorreu ao Serviço de Urgência (S.U.) do C.H.C. Antecedente de traumatismo cervical, com intervenção neurocirúrgica 5 anos antes. Fazia terapêutica habitual com ACO desde há cerca de 4 anos, iniciando ACO trifásico 6 meses antes (Levororgestrel – 0,050/0,075/0,125 mg + Etinilestradiol – 0,030/0,040/0,030 mg).

A entrada no S.U. apresentava-se taquipneica, não cianosada, com frequência respiratória de 36 ciclos/min., frequência cardíaca de 100/min., T.A. de 120/80 mmHg, temperatura axilar de 37,3° C. Obesidade (IMC=32) de distribuição ginóide. Não se observaram adenomegalias nem turgescência jugular. A auscultação pulmonar mostrava murmúrio vesicular

mantido e simétrico, sem ruídos adventícios e a auscultação cardíaca não evidenciava alterações. Abdómen sem alterações e membros sem edemas ou formações varicosas. Nos doseamentos analíticos de urgência apresentava leucocitose – $16,4 \times 10^9/L$ (80% de neutrófilos); hemoglobina – 15,8 g/L; creatinina, ureia, STGO, STGP, CPK, LDH, sódio e potássio normais; urina II normal. A gasimetria em ar ambiente mostrava pH = 7,430, pCO₂ = 25,7 mmHg, pO₂ = 105 mmHg, A-aO₂ = 14,5, PCR – 10 mg/dl. A telerradiografia do tórax (Fig. 1) revelava opacidade homogénea do andar inferior esquerdo, periférica, de limites mal definidos, com indefinição do ângulo costofrénico homolateral e ligeiro empastamento hilar esquerdo, acentuação do arco da pulmonar com artéria pulmonar direita parecendo terminar abruptamente. O ECG mostrava taquicardia sinusal a 102/min, QS em VI, padrão S I Q3 e T negativa em D3 e aVF.

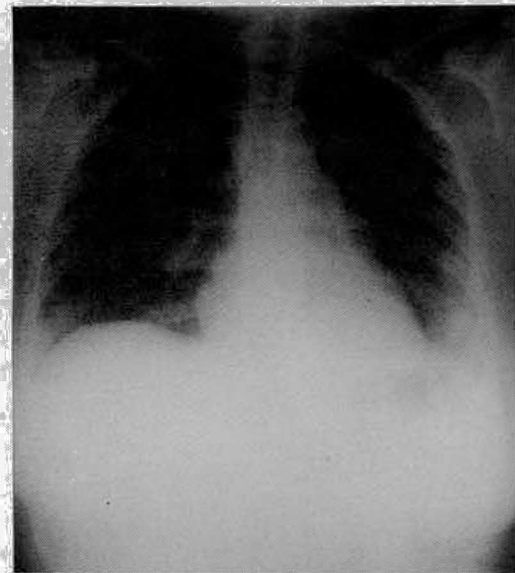


Fig. 1 – Telerradiografia do tórax na altura da admissão.

Foi internada com a hipótese diagnóstica de pneumonia e iniciou terapêutica com eritromicina e v., posteriormente substituída por ter feito intolerância

gástrica. É prescrito então amoxicilina+ácido clavulânico e.v.. Dos exames auxiliares de diagnóstico realizados inicialmente de destacar: vírus do grupo TORCH mostrando imunidade para Rubéola, Citomegalovírus e HSV; serologias para Mycoplasma, Legionella, Coxiella e Clamydea negativas; proteinograma electroforético e doseamento de Imunoglobulinas normais.

O estudo funcional respiratório, mostrava uma alteração ventilatória restritiva (volumes reduzidos para 62% do valor teórico), com insuficiência respiratória parcial moderada ($P_{O_2}=71$ mmHg) em repouso. Difusão para o CO reduzida (DLCO a 45% e DLCO/VA \leftarrow 70% do valor teórico).

Embora se verificasse evolução clínica e gasimétrica favorável, a taquipneia persistente aliada às alterações radiológicas e electrocardiográficas alertaram para a hipótese de TEP apesar da idade.

Inicia heparina de baixo peso molecular com progressiva melhoria clínica. A ecografia cardíaca mostrava cavidades de dimensões normais; ausência de valvulopatias; regurgitação tricúspida funcional; hipertensão pulmonar ligeira a moderada; ausência de hipodisquinesias; boa função sistólica global do VE. A pesquisa de anticorpos anti-nucleares e anti-cardiolipina foi negativa.

Efectuou angiografia pulmonar (Figs. 2 e 3), que constatou a existência de hipertensão pulmonar moderada e mostrou imagem de subtracção, no ramo lobar inferior esquerdo sugestiva de trombo. O estudo funcional respiratório mostrava então menor restrição (volumes reduzidos para 70%), menor hipoxémia (P_{O_2} - 86 mmHg, com PCO_2 - 33,7 mmHg e A-a O_2 - 21) e melhoria da difusão (DLCO 68% e DLCO/VA 99%).

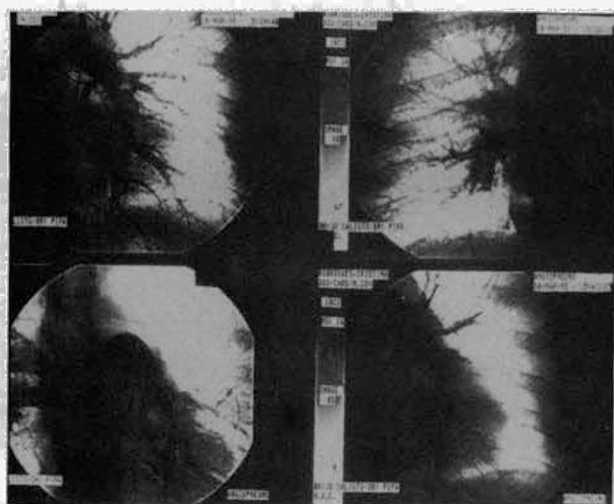


Fig. 2 - Estudo angiográfico pulmonar mostrando imagem de subtracção.



Fig. 3 - Pormenor da imagem de subtracção no ramo lobar inferior esquerdo sugestiva de trombo.

É instituída terapêutica dicumarínica tendo tido alta 8 dias após assintomática com valores gasimétricos normais. Orientada para Consulta de Planeamento Familiar e Consulta Externa de Pneumologia, onde na última avaliação em Setembro de 1995 se mantinha assintomática, sem intercorrências significativas, tendo sido suspensa a terapêutica dicumarínica que tinha mantido durante 6 meses.

DISCUSSÃO

Existe evidência crescente de que a TVP é a terceira doença vascular aguda mais comum, depois dos síndromes isquémicos coronários e do AVC. Só em 10% dos doentes com TEP e/ou TVP é possível demonstrar déficits de proteínas inibidoras da coagulação como a proteína S, a proteína C e a antitrombina III. São ainda mais raras as anomalias primárias do sistema fibrinolítico (3) que ocorrem preferencialmente em jovens, de forma recorrente e com história familiar positiva. Com base nos dados anamnésicos prévios ao acidente embólico, podem-se considerar diferentes grupos de doentes: TEP idiopático (40%), trauma ou cirurgia (43%), doença coronária (12%), doença neoplásica (4%) e doença sistémica (1%) (4). Dos doentes com aparente TEP idiopático, 9,1% evoluem, posteriormente, para neoplasia.

O presente caso, levantou algumas questões, sobretudo na interpretação de fenómenos trombóticos em jovens e particularmente em mulheres que fazem ACO. Um dos diagnósticos diferenciais colocados, foi o de Síndrome Antifosfolipídica (SAF) tipo I (Anticorpos anticardiolipina (ACA) + TVP/TEP). O SAF tipo I deve ser suspeitado em doentes jovens ou de meia idade com TVP ou TEP, na ausência de outros factores de risco. A pesquisa negativa de ACA afastou o diagnóstico, colocando o ACO como factor de risco determinante deste caso de TEP.

No estudo "Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis" (PIOPED), verificou-se que na

faixa etária abaixo dos 50 anos, as mulheres (mesmo as que faziam ACO) tinham menor incidência de TEP do que os homens com a mesma idade. Os factores de risco para TEP eram similares para ambos os sexos, com excepção das mulheres que faziam ACO, nas quais havia risco aumentado de TEP após cirurgia (5).

A evidência de que os ACO podem induzir anticorpos, foi inicialmente referida, em 1976, numa mulher de 36 anos que fazia ACO e desenvolveu TEP, tendo-se demonstrado presença de IgG sérica monoclonal com actividade anti-tinilestradiol (6). A pesquisa sistemática de anticorpos anti-hormonas sintéticas, em mulheres em idade fértil que faziam ACO, mostrou presença de anticorpos entre 25 a 30% dos casos. A sua pesquisa foi sempre negativa nos grupos de controlo (sem ACO) (7,8). O papel dos anticorpos nos fenómenos trombóticos foi suspeitado quando numa série de 50 mulheres que sofreram de acidente trombótico, e cujo único factor de risco era o uso de ACO, foram encontrados, em 90%, anticorpos anti-tinilestradiol (AcAE) (8). Verificou-se posteriormente que, uma vez induzidos, os AcAE persistem e podem ser detectados mesmo após a suspensão do ACO (9). O papel patogénico dos AcAE nos fenómenos tromboembólicos e nomeadamente no TEP permanece contudo por demonstrar. As lesões vasculares observadas em mulheres com ACO não são de natureza aterosclerótica (10). O estudo anátomo-patológico, demonstrou a presença de lesões vasculares microscópicas disseminadas ao longo da árvore vascular, consistindo em hiperplasia endotelial e da íntima com graus variáveis de estreitamento do lúmen, associados a alguns trombos oclusivos (11). Estas lesões são inespecíficas sendo similares às encontradas em muitas das doenças autoimunes como a periarterite nodosa, a esclerodermia e a arterite de células gigantes.

O risco acrescido de TEP com o uso de ACO é dose-dependente em relação ao estrogéneo (12), não parecendo existir relação de risco dose-dependente com a progesterona (13). O tabaco constitui importante factor de risco nas mulheres que fazem ACO, especialmente naquelas com presença de AcAE: 17% de incidência de acidentes trombóticos em fumadoras sem AcAE versus 47% nas fumadoras com AcAE (8).

CONCLUSÕES

A preocupação *major* no uso de ACO constitui o risco aumentado de trombose vascular, sobretudo quando presentes outros factores de risco como a HTA, a Dislipidemia, a Diabetes Mellitus, a Obesidade e sobretudo o Tabagismo. A determinação da presença de AcAE parece constituir no futuro (ainda restrito aos

centros de investigação), um teste útil no rastreio de mulheres que usam ACO, em risco de trombose, a complicação que representa o maior risco deste método contraceptivo.

Autor responsável: Fernando Matos
Correspondência: Urb. S. Bento Lot.10, 1ªEsq
Casais - 3040 Coimbra

BIBLIOGRAFIA

1. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS - Oral contraception and thromboembolic disease. *J Roy Gen Pract* 1967;13: 267-79.
2. VESSEY MP. - Female hormones and vascular disease - an epidemiological overview. *Br J Family Planing* 1980; 6: (suppl): 1-12.
3. HEIJBOER H, BRANDJES DPM, BULLER HR, et al. - Deficiencies of coagulation- inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N. Engl J Med* 1990; 323: 1512-6.
4. GIUNTINI C, DI RICCO G, MARINI C, et al. - Epidemiology of venous thromboembolism. *Chest* 1995;107: (suppl): 3-9.
5. QUINN DA, TAYLOR THOMPSON B, TERRIN ML, et al. - A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1068-72.
6. BEAUMONT JL, LEMORT N. - Oral contraceptives, pulmonary artery thrombosis and anti-éthynyl monoclonal IgG. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 455-63.
7. BEAUMONT V, LEMORT N, BEAUMONT JL. - Oral contraception, circulating immune complexes, anti-éthynyl-oestradiol antibodies and thrombosis. *Am J Reprod Immunol* 1982; 2: 8-13.
8. BEAUMONT V, LEMORT N, BEAUMONT JL. - Complications vasculaires de la contraception orale. Chez qui et comment les prévenir. *Presse Med* 1983;12:2977-81.
9. BUCALA R, LAHITA G, FISHMAN J, et al. - Antiestrogen antibodies in users of oral contraceptives and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987; 67:167-75.
10. ENGEL JH, ENGEL E, LICHTEN PR. - Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women. Role of oral contraceptives. *Eur Heart J* 1983; 2: 1-8.
11. IREY NS, MANION WC, TAYLOR HB. - Vascular lesions in women taking oral contraceptives. *Arch Path* 1970; 89:1-8.
12. GERSTMAN BB, PIPER IM, TOMITA DK, et al. - Oral contraceptive estrogen dose and risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133: 32-7.
13. GERSTMAN BB, PIPER IM, FREIMAN IP, et al. - Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thromboembolism. *Int J Epidemiol* 1990;19: 931-6.