

Paciente jovem com derrame pleural e insuficiência respiratória*

ROSALI T. ROCHA¹, JANUÁRIO M. SOUZA², SERGIO A. OLIVEIRA³, EDSON NORBERT GENTA⁴

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 22 anos, natural e procedente de São Paulo, universitária. Procurou o Hospital da Beneficência Portuguesa com história de falta de ar aos esforços, dor torácica à direita, febre, tosse seca e dois episódios de escarro com sangue há dois meses. Trazia ecocardiograma que mostrava função cardíaca normal.

Antecedentes pessoais: irregularidade menstrual, uso de contraceptivos orais.

Exame físico: obesa, corada, afebril, eupnéica em repouso.

Tórax: propedêutica de derrame pleural na base do hemitórax direito, crepitações finas em terço médio direito, ritmo cardíaco regular taquicárdico.

Radiograma de tórax: elevação de cúpula diafragmática direita com pequeno velamento do seio costofrênico direito, sugerindo derrame pleural subpulmonar (figura 1), confirmado pela posição em decúbito lateral direito (figura 2).

Hemograma: Hb, 13,5g%; Ht, 40,8%; leucócitos, 11.700/mm³; plaquetas, 533.000/mm³; glicemia, 83g/dl; creatinina, 0,9g/dl; uréia, 16g/dl; atividade de protrombina, 70%; PPD, não reator.

Líquido pleural: aspecto xantocrômico, 1.800 hemácias/mm³, 140 leucócitos/mm³, 73% linfócitos, 6% eosinófilos, 21% neutrófilos; proteínas: 5,5g/dl (soro – 7,8g/dl); DHL: 462U/l (soro – 473U/l); glicose: 83g/dl; adenosina-deaminase (ADA): 26,7U/l (primeira punção), ADA-46,6U/l (segunda punção). A pesquisa de células LE e o fator antinúcleo foram negativos.

Biópsia pleural: processo inflamatório crônico inespecífico; realizamos nova punção e biópsia, que foram inconclusivas. Decidimos realizar exploração por videotoracoscopia para biópsia pleural e de lesões pulmonares detectadas à tomografia de tórax (figura 3).

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

ADA – Adenosina-deaminase

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

TEP – Tromboembolismo pulmonar

DP – Derrame pleural

PIOPED – *Perspective investigation of pulmonary embolism diagnosis*

AT-III – Antitrombina III

PCA – Proteína C ativada

TTPA – Tempo de tromboplastina parcial ativada

No centro cirúrgico, a paciente desenvolveu insuficiência respiratória aguda após indução respiratória anestésica com broncoespasmo, que foi revertido com broncodilatadores e corticosteróides. Persistia com dessaturação (80% à oximetria de pulso), em ventilação mecânica com fração inspirada de oxigênio de 100% e sem distúrbio hemodinâmico. O radiograma de tórax não apresentava pneumotórax ou atelectasia que justificassem o quadro.

Diagnóstico – Ecocardiograma transesofágico foi realizado, suspeitando-se de tromboembolismo pulmonar: mostrou massa em átrio direito, ventrículo direito com aumento importante, massa na altura da desembocadura de cava inferior com movimento aleatório, sugerindo trombos, artéria pulmonar dilatada com sinais de hipertensão pulmonar e derrame pericárdico discreto. Realizados, também, ultra-som abdominal, para afastar provável origem neoplásica, que se mostrou normal. A paciente foi submetida a cirurgia de emergência. Havia trombo no tronco pulmonar e artéria pulmonar esquerda. A artéria pulmonar direita estava ocluída por trombo organizado. No átrio direito havia trombo organizado na junção com veia cava inferior. Foi observado, também, infarto do lobo inferior do pulmão direito.

No pós-operatório, foi realizada angiorrisonância magnética de membros inferiores e pelve, que não mostrou trombos (figura 4). A paciente evoluiu no pós-operatório sem intercorrências. Recebeu alta hospitalar bem, permanecendo em acompanhamento ambulatorial para controle clínico e de anticoagulação oral. No final do tratamento, iniciamos investigação para trombofilia hereditária e a paciente apresenta deficiência da atividade da antitrombina III (32,3%-80 a 120%). O fator V, proteína C e proteína S estavam em níveis normais. Pesquisamos também anticorpos antifosfolípidos, que resultaram negativos.

* Caso acompanhado no Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

1. Médica do grupo de apoio clínico.
2. Cirurgião da equipe de clínica e cirurgia cardíaca.
3. Chefe da equipe de clínica e cirurgia cardíaca.
4. Chefe do grupo de apoio clínico.

Endereço para correspondência – Av. Rouxinol, 837/102A, Moema – 04516-001 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 28/8/97. Aprovado, após revisão, em 1/9/97.

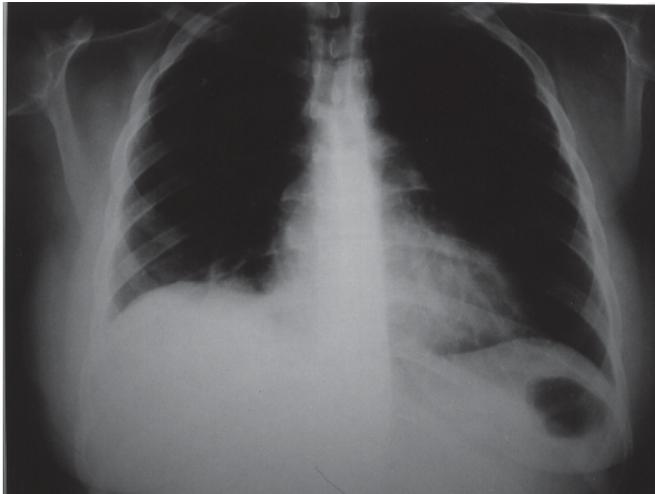


Figura 1 – A e B)
Radiografia de tórax com velamento de seio costofrênico e elevação de cúpula diafragmática sugerindo derrame pleural subpulmonar

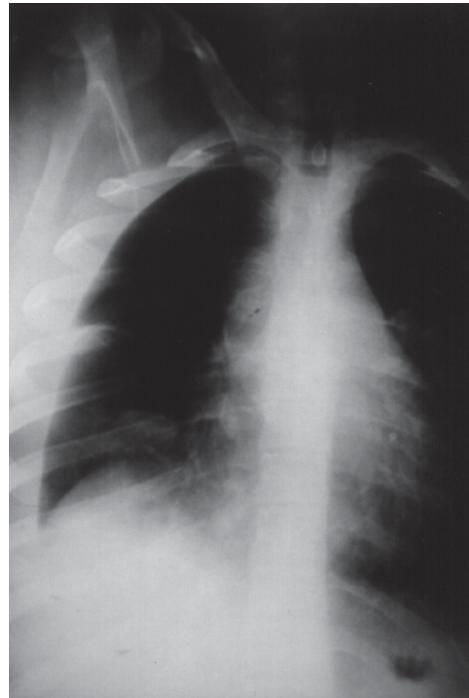
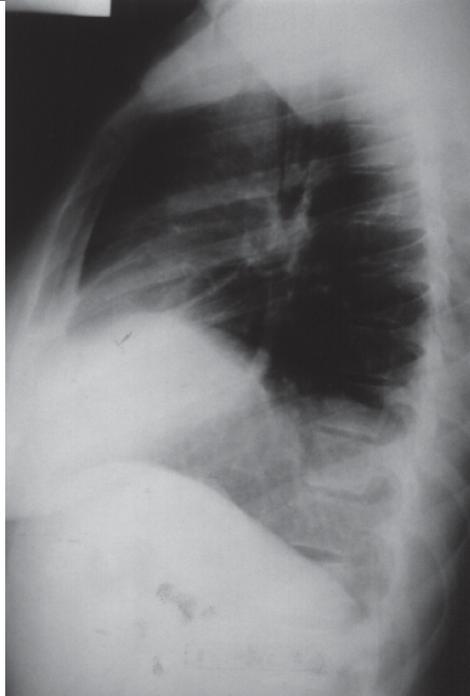


Figura 2
Radiografia em decúbito lateral direito: presença de derrame livre na cavidade pleural.

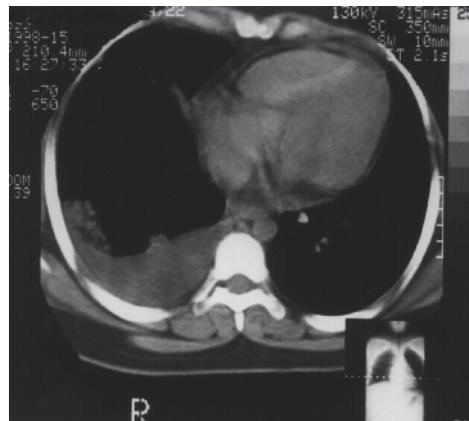


Figura 3
Tomografia computadorizada de tórax: presença de derrame pleural e imagens nodulares hipodensas em lobo inferior direito.

DISCUSSÃO

O derrame pleural pode ocorrer como complicação de muitas doenças diferentes. As causas mais comuns, quando transudatos, são insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cirrose, síndrome nefrótica, diálise peritoneal, obstrução de veia cava superior, mixedema. Quando o líquido pleural é um exsudato, a variedade de doenças possíveis aumenta. Dentre as causas mais comuns estão as neoplasias, doenças infecciosas (bacteriana, tuberculose, fungos, parasitas e vírus), tromboembolismo pulmonar, doenças gastrintestinais (pancreatite, abscesso subfrênico, perfuração de esôfago), doenças do colágeno (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren), induzido por drogas (nitro-

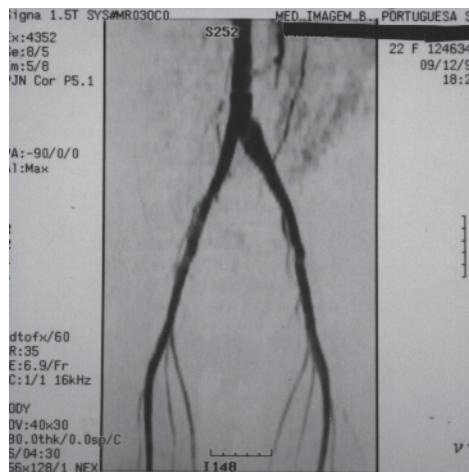


Figura 4
Angiorressonância magnética da pelve e membros inferiores sem evidência de trombos

furantoína, bromocriptina, amiodarona, metotrexato e outras condições (asbestos, sarcoidose, pericardites, após transplante pulmonar, hemotórax, quilotórax, etc.).

Miloslav Marel *et al.* realizaram estudo epidemiológico em região bem definida de Praga (Boêmia) e encontraram quatro causas principais de derrame pleural; por ordem, foram: ICC, malignidades, pneumonia e tromboembolismo pulmonar (TEP)⁽¹⁾.

Derrame pleural por TEP é, com frequência, sanguinolento e com numerosos eosinófilos.

Mecanismo fisiopatológico – Embolia pulmonar produz derrame pleural por dois mecanismos diferentes:

– A obstrução da vasculatura pulmonar pode conduzir ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita e elevar a pressão nos capilares da pleura parietal, aumentando a formação de líquido pleural, conduzindo ao acúmulo de líquido pleural, resultando em transudato. Isso ocorre em 24% dos casos⁽²⁾.

– O aumento da permeabilidade dos capilares do pulmão resulta em aumento do fluido intersticial que atravessa a pleura visceral e leva ao acúmulo de líquido pleural. O principal fator para aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares é provavelmente a liberação de mediadores inflamatórios dos trombos ricos em plaquetas. A liberação de mediadores pode ampliar a permeabilidade dos capilares tanto da pleura visceral como do pulmão. A isquemia dos capilares distais ao êmbolo também pode contribuir para a permeabilidade aumentada⁽³⁾.

As manifestações clínicas de pacientes com TEP com DP não são diferentes de pacientes com TEP sem DP. A maioria dos pacientes tem dor torácica, mais de 75% do lado do derrame⁽⁴⁾.

Dispnéia está presente em mais de 70% dos pacientes, independente do tamanho do derrame, tosse em 50% e 50% apresentam febre, 15% hemoptise⁽⁴⁾. A maioria tem frequência respiratória maior que 20irpm e taquicardia com frequência maior que 100bpm. No estudo da PLOPED (*perspective investigation of pulmonary embolism diagnosis*), 97% dos pacientes tinham dispnéia, taquipnéia ou dor torácica e não tinham doenças cardíacas ou pulmonares associadas⁽⁴⁾.

Achados radiológicos de TEP

O derrame pleural por TEP pode ou não estar associado a infiltrado pulmonar. Os estudos variam muito (20 a 95%), geralmente os infiltrados são em lobos inferiores e convexos em relação ao hilo⁽⁴⁻⁶⁾.

Os derrames pleurais por TEP são pequenos. Em outros estudos, cerca de 86% têm velamento do seio costofrênico. Os derrames pleurais são geralmente unilaterais, ocasionalmente bilaterais⁽⁵⁾.

A análise do líquido pleural não é útil para estabelecer o diagnóstico de TEP, pois pode variar muito. Ele tanto pode ser transudato como um exsudato, nem sempre é hemorrágico, mas a toracocentese deve sempre ser realizada para

excluir outras causas como neoplasias, tuberculose ou pneumonia com derrame parapneumônico⁽³⁾.

As condições importantes que promovem trombose descritas por Virchow, quais sejam, lesão vascular, estase sanguínea e hipercoagulabilidade, não são componentes independentes; a anormalidade de um elemento pode promover anormalidade de outros elementos. Além disso, a anormalidade de um simples elemento não conduz à trombose a não ser que haja anormalidade de um segundo elemento; por exemplo, indivíduos com deficiência hereditária do mecanismo de anticoagulação têm risco de trombose significativa se houver lesão vascular ou estase sanguínea⁽⁷⁾.

O termo trombofilia é usado para descrever anormalidades familiares ou adquiridas dos mecanismos hemostáticos que predisõem à trombose. As anormalidades hereditárias incluem deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S, fator V (fator Leiden) e anormalidades adquiridas, aquelas causadas por anticoagulantes lúpicos e anticardiolipinas. Em termos clínicos, alguns autores definem trombofilia como tendência a doença tromboembólica venosa em adultos menores que 45 anos na ausência de fatores de risco como malignidades, imobilização e grandes cirurgias⁽⁷⁾.

Defeitos trombofílicos

Deficiência de antitrombina III – a trombofilia é de reconhecimento relativamente recente. A primeira família com tromboes e deficiência de antitrombina III (AT-III) foi descrita em 1963.

A incidência em populações normais varia entre 1:2.000 a 1:5.000 e em portadores de trombose venosa ocorre em 1:300⁽²⁾. A transmissão é autossômica dominante. Aproximadamente 70% dos pacientes com deficiência familiar de AT-III vão experimentar a doença tromboembólica durante a vida. Mulheres com deficiência de AT-III são suscetíveis a trombose durante a gravidez (18% de risco) e no período pós-parto (33% de risco) e naquelas que usam contraceptivos orais o risco de doença tromboembólica é muito aumentado⁽⁸⁾.

Antitrombina III é o maior inibidor plasmático da trombina e outras proteases séricas da via de coagulação intrínseca. Ela circula no plasma, liga-se e inativa uma variedade de proteases séricas ativadas envolvidas na hemostasia (trombina ou fator IIa, fator Xa, IXa, XIa e XIIa). A atividade da AT-III é aumentada na presença de heparina⁽⁸⁾.

A deficiência de AT-III pode ser de dois tipos: tipo I é caracterizada pela redução concomitante da atividade funcional e do antígeno protéico e a tipo II é aquela em que a redução na atividade funcional e a do antígeno protéico são discordantes⁽⁸⁾. Duas situações diferentes são reconhecidas: incapacidade para ligação heparina-AT-III e diminuição da neutralização da trombina pela AT-III na ausência de heparina. Oitenta por cento da neutralização da trombina plasmática, em condições normais, são decorrentes da ação da AT-III, sendo o restante dependente de um segundo inibidor, a α

2-macroglobulina. O aumento sérico deste segundo inibidor explica a não ocorrência de trombose em condições fisiológicas de níveis baixos de AT-III, até seis meses de idade ou nos deficientes jovens de AT-III. Na ausência completa de AT-III as tromboses são comuns antes dos 16 anos.

A diminuição dos níveis de AT-III pode estar associada a algumas condições clínicas, como cirrose hepática (diminuição na produção), síndrome nefrótica (aumento da eliminação), CIVD; em algumas situações a diminuição é menos acentuada, como ocorre com o uso de estrógenos e L-asparaginase, e na eclâmpsia. A necessidade de doses mais elevadas que o normal para o tratamento de episódios agudos de tromboses deve servir de alerta para o diagnóstico nos pacientes com deficiência de AT-III^(7,8).

No caso relatado, a paciente apresenta deficiência de AT-III e, associado, o risco aumentado para trombose por usar contraceptivos orais.

Deficiência de proteína C – A proteína C é uma glicoproteína dependente de vitamina K sintetizada pelo fígado, células de Leydig de testículo humano e no epidídimo. Na superfície das células endoteliais, a trombina, na presença de trombomodulina, une arginina e leucina, convertendo proteína C em proteína C ativada (PCA). A PCA inativa os cofatores FVa e FVIIIa, exercendo atividade nas vias intrínsecas e extrínsecas da coagulação.

A deficiência de proteína C é um fator de risco para trombose em 2 a 5% dos pacientes. Dois tipos de deficiência são descritos: tipo I, em que o antígeno da proteína C e atividade funcional estão reduzidos; e tipo II, que tem antígeno da proteína C normal e atividade funcional baixa. A herança é autossômica dominante. A deficiência da proteína C em homozigotos é rara (1/200.000-1/400.000 pessoas) e está associada a trombose fatal no período neonatal. A prevalência da deficiência em heterozigotos associada a trombose é estimada em 1/16.000 a 1/32.000 da população. Em famílias gravemente afetadas, 75% dos membros apresentam uma ou mais tromboses, das quais a maioria é espontânea. Os episódios são raros antes dos 20 anos, mas geralmente o primeiro episódio ocorre antes dos 50 anos de idade^(7,8). A deficiência de proteína C, ocasionalmente, é associada à necrose de pele induzida pelo warfarin, que se desenvolve precocemente durante anticoagulação oral. Isso se explica pela hipercoagulabilidade induzida pela redução dos níveis de proteína C, resultado de meia-vida biológica curta, aproximadamente oito horas, da proteína C comparada aos outros fatores de coagulação vitamina K-dependentes⁽⁹⁾.

A concentração da PC no plasma é de 3-5mg/l, porém pode variar em algumas situações com níveis baixos: cirrose hepática, CIVD, uremia, síndrome do desconforto respiratório do adulto, pós-operatório, infecções virais e bacteriana. Na síndrome nefrótica, os níveis estão elevados^(8,9).

Resistência à proteína C ativada (fator V-Leiden) – Resulta de um defeito molecular do fator V – é a causa mais comum de trombofilia hereditária. Heterozigotos têm risco sete vezes maior de doença tromboembólica e 30% desses pacientes desenvolverão trombose antes dos 60 anos de idade. O uso de contraceptivos orais aumenta em 34 vezes o risco de trombose em relação às mulheres normais. O risco para trombose está relacionado ao número de fatores de risco circunstanciais e genéticos a que o indivíduo é exposto. As combinações de deficiência de proteína C ou proteína S e defeito do fator V aumentam muito mais o risco de trombose do que apenas um defeito genético. Muitos portadores, mesmo homozigotos, nunca apresentarão trombose^(7,9).

Deficiência de proteína S – É ativadora da proteína C e inibidora direta dos fatores Va e Xa; é ativa na sua forma livre (40%) e ligada a componentes do sistema do complemento (C4b – 60%); processos inflamatórios reduzem sua atividade, tem características gerais semelhantes à AT-III e proteína C. Pacientes de famílias afetadas têm até 70% de risco de trombose antes de 60 anos. Homozigotos desenvolvem púrpura neonatal fulminante⁽⁸⁾.

Investigação de trombofilia – Os pacientes que devem ser submetidos à investigação são aqueles que apresentam tromboembolismo antes de 40 anos de idade, trombose venosa ou tromboflebitis recorrentes, trombose em local incomum (veia mesentérica), necrose de pele quando em uso de cumarínicos, trombose arterial antes dos 30 anos, familiares de pacientes com trombofilias, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado; sugere anticoagulante lúpico, se não houver outra explicação, perda fetal recorrente, lúpus eritematoso sistêmico.

A investigação laboratorial deverá ser realizada pelo menos três semanas após cessar o anticoagulante oral. Os testes iniciais incluem hemograma completo, contagem de plaquetas, TTPA, tempo de protrombina. Nos testes para trombofilia pesquisam-se fator V-Leiden, AT-III, proteína C, proteína S, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipinas. Os resultados positivos deverão ser repetidos pelo menos uma vez. Considerar as causas adquiridas de deficiências de AT-III, proteína C e proteína S (doença hepática, estrógenos, uso de warfarin). Solicitar testes laboratoriais para os familiares de pacientes com resultados positivos. A anormalidade laboratorial pode não ser detectada em 50% dos casos dos pacientes com trombose, o que não significa que o defeito não existe⁽⁸⁾.

Tratamento e prevenção – Os eventos espontâneos de trombose têm alto risco de recorrência, principalmente se associados a histórias familiares; é recomendado o uso de anticoagulantes orais por toda a vida. Se a trombose ocorrer por um fator precipitante conhecido e temporário, a anticoagulação deverá ser por alguns meses^(7,8).

CONCLUSÃO

O presente caso mostra a necessidade de incluir tromboembolismo pulmonar no diagnóstico diferencial de derrame pleural e, se ele ocorrer espontaneamente em pacientes com menos de 40 anos de idade, deve-se considerar a presença de trombofilias.

REFERÊNCIAS

1. Marel M, Arustova M, Stasny B, Light RW. Incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in Central Bohemia. *Chest* 1993;104:1486-1489.
2. Bynum LJ, Wilson III JE. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1976;136:159-162.
3. Light RW. *Pleural diseases*. 3rd edition, 1995;14:187-191.
4. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson T, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
5. Bynum LJ, Wilson III JE. Radiographic features of pleural effusions in pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:829-834.
6. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, Henry JW. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial blood pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:394-396.
7. Walker ID. Thrombophilia: how far should a clotter be investigated. *Postgrad Med J* 1994;70:411-417.
8. Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J* 1996;72:87-94.
9. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg506 to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* - F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbh (Stuttgart) 1995;74:139-148.