

CORRELAÇÃO ANATOMOCLÍNICA

Caso 2/94 (Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP)

Mulher de 26 anos de idade apresentou dispnéia em fevereiro de 1993, a qual intensificou-se rapidamente até ocorrer em repouso. Foi encaminhada ao Hospital para tratamento em junho de 1993.

Em janeiro de 1993, houve interrupção prematura da segunda gravidez no 6º mês, por óbito fetal. A primeira gestação não teve intercorrências, e a criança nasceu com espinha bífida. O exame físico revelou paciente em bom estado geral, pulso regular, 92bpm, pressão arterial 120x100mmHg. A pressão venosa jugular foi normal. O exame dos pulmões foi normal. O exame do coração evidenciou bulhas rítmicas, 1º bulha normal, 2º bulha hiperfonética em área pulmonar, 3º bulha intermitente, e sopro sistólico +/4+ em borda esternal esquerda, que se intensificava na inspiração. O exame do abdome foi normal, e não havia edema de membros.

O eletrocardiograma demonstrou ritmo sinusal, frequência cardíaca 100bpm, eixo de QRS a 120°, para trás, sinais de sobrecarga atrial direita e alterações difusas da repolarização ventricular (fig. 1). A radiografia do tórax foi normal. A taxa de hemoglobina foi 15,5g/dL, o hematócrito 47%, 5,2 milhões de hemácias/mm³, volume cor-

puscular médio de 90 micra³, concentração de hemoglobina corpuscular média de 33g/dl. Havia 12100 leucócitos/mm³ (9% bastonetes, 53% segmentados, 3% eosinófilos, 32% linfócitos) e 55000 plaquetas/mm³. A velocidade de eritrossedimentação na 1ª hora foi 12mm, o tempo de protrombina 14s (relação tempo observado/tempo normal 1,03), tempo de trombina 10,2s (normal de 10,0), tempo de trombolastina parcial ativada de 55,0s (normal de 50s). A taxa de mucoproteínas, expressa em tirosina, foi de 5,1mg/dl. A glicemia foi 109mg/dl, a taxa de uréia 35mg/dl, de creatinina de 1,4mg/dl, de sódio 139mEq/l e potássio 4mEq/l. A pesquisa de fatores antinucleares foi positiva com título de 1/320 com padrão homogêneo, a pesquisa de anticorpos anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB e anticardiolipina foram negativas. A pesquisa de anticoagulante lúpico foi negativa. O exame de urina demonstrou densidade 1015, pH 5,0, ausência de elementos anormais e o sedimento demonstrou 15000 células/ml (normal até 7000), 8000 leucócitos/ml (normal 8000) e 1000 eritrócitos/ml (normal 5000). A pesquisa de anticorpos anti-HIV e as reações sorológicas para o diagnóstico da toxoplasmose,

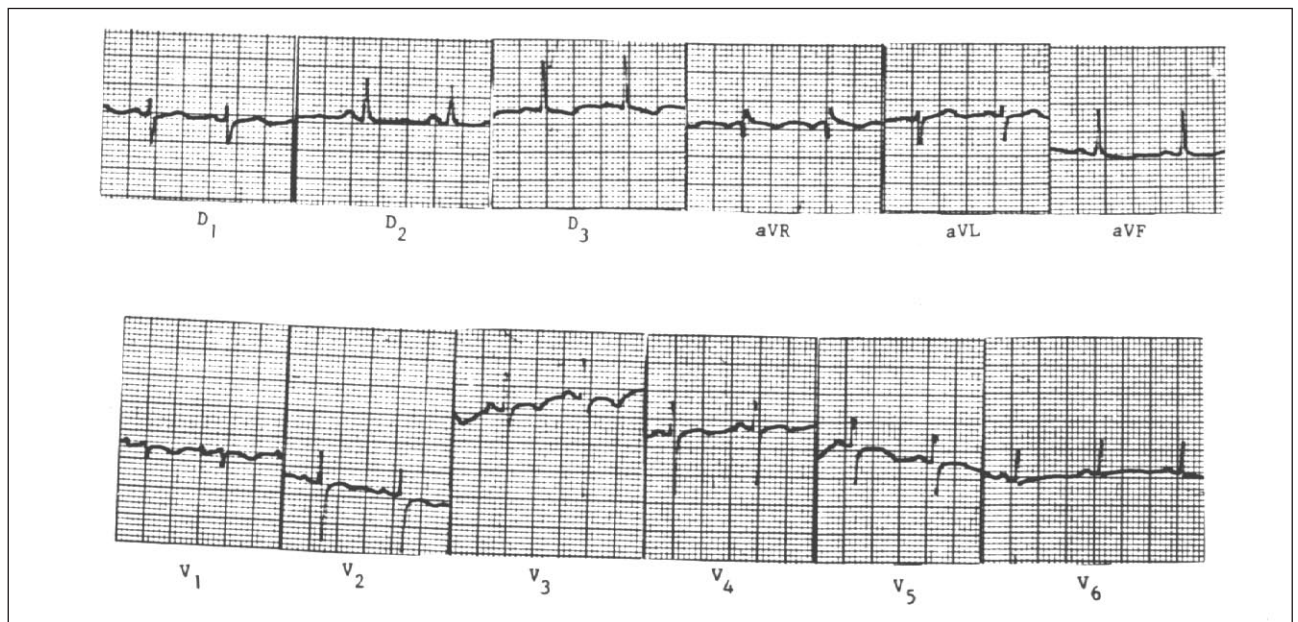


Fig. 1 - Eixo de SÂQRS desviado para a direita e sobrecarga atrial direita.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur
 Editores-associados: Desidério Favarato, Vera Demarchi Aiello
 Correspondência: Alfredo José Mansur - Incor
 Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

mononucleose e sífilis foram negativas, bem como a pesquisa de anticorpos e antígenos da hepatite B.

O ecocardiograma demonstrou sinais de hipertensão pulmonar, dilatação do ventrículo direito e ecos sugestivos da presença de trombo na região apical do ventrículo direito e ventrículo esquerdo normal.

Foram administrados hidroclorotiazida 50mg, warfarina sódica 5mg, nifedipina 20mg e diazepam 10mg diários. O exame com doppler do sistema venoso periférico não demonstrou sinais de trombose venosa profunda em membros inferiores. O cateterismo cardíaco direito demonstrou pressão média do átrio direito 8mmHg, pressão sistólica de ventrículo direito 75mmHg, pressão diastólica inicial 0mmHg e diastólica final 8mmHg, pressão sistólica da artéria pulmonar 75mmHg, diastólica 35mmHg e média de 48mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar 15mmHg. A angiografia demonstrou diminuição das imagens vasculares na base do hemitórax esquerdo, interpretada como sugestiva de oclusão arterial pulmonar. O exame do tórax com a ressonância nuclear magnética demonstrou trombos em artérias pulmonares. Foi feito o diagnóstico de hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo pulmonar crônico e obstrução embólica de grandes ramos arteriais pulmonares. Foi indicada a tromboendarterectomia pulmonar. No ato operatório não foram encontrados trombos em tronco pulmonar ou artérias pulmonares centrais.

A paciente evoluiu no período pós-operatório imediato com crises convulsivas e desconforto respiratório. A tomografia do crânio, normal inicialmente, revelou infarto laminar temporal direito e diminuição dos sulcos corticais no segundo exame. Na evolução apresentou coma e instabilidade hemodinâmica e no 4º dia de pós-operatório apresentou bradicardia seguida de parada cardíaca irreversível. No dia do óbito a avaliação laboratorial demonstrou 13,3g/dl de hemoglobina, hematócrito 40%, creatininemia 0,9mg/dl, taxa de uréia 69mg/dl, glicemia 210mg/dl, leucócitos 18600/mm³ (15% bastonetes, 78% segmentados, 6% linfócitos e 1% monócitos), plaquetas 56000/mm³. A taxa de sódio foi 142mEq/l e de potássio 3,8mEq/l, e a gasimetria arterial pH 7,42, pCO₂ 45,7mmHg, pO₂ 101,9mmHg, saturação de oxigênio 97,8%, bicarbonato 29,4mEq/l e excesso de bases + 4,5mEq/l.

Discussão

Aspectos clínicos - Trata-se de mulher jovem com dispnéia há quatro meses. A dispnéia pode ser de causa respiratória ou cardíaca, e de causas mistas, destacando-se as anemias e os estados hipermetabólicos. Os dados de história, exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e exames laboratoriais não sugerem cardiopatia, anemia e tireotoxicose. Restam as doenças do aparelho respiratório.

Entre as causas respiratórias podemos citar as pneumopatias parenquimatosas e intersticiais, as obstruções das vias aéreas, as vasculopatias pulmonares e as alterações dos músculos respiratórios, pleura e caixa torácica. Na anamnese e exame clínico não foram detectadas obstruções de vias aéreas, nem alterações de caixa torácica. A radiografia de tórax não revelou alterações parenquimatosas, intersticiais, nem de cúpulas diafragmáticas.

O ecodoppler cardiograma demonstrou dilatação, imagens de trombos em ventrículo direito e sinais de hipertensão pulmonar¹. O estudo hemodinâmico confirmou a hipertensão pulmonar, pois demonstrou pressão sistólica de artéria pulmonar superior a 30mmHg e pressão média de artéria pulmonar superior a 20mmHg². Além disso o estudo angiográfico pulmonar, caracterizado por pobreza vascular em base de pulmão esquerdo, nos permite fazer a hipótese de tromboembolismo pulmonar.

A ausência de poliglobulia, cianose e baqueteamento digital permite supor quadro de curta duração ou pouco intenso até há quatro meses, quando se iniciaram os sintomas. Embora a presença de trombos intracavitários, plaquetopenia (55000/mm³), antecedentes de morte fetal e a presença de títulos de 1/320 de anticorpos antinucleares (FAN) com padrão homogêneo em mulher jovem indiquem a possibilidade de lúpus eritematoso sistêmico, não podemos firmar este diagnóstico com base nos critérios da *American Rheumatism Association*. Apesar de presentes em virtualmente todos os portadores de lúpus eritematoso sistêmico, o FAN (principalmente em títulos abaixo de 1/320) pode estar presente também na artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, polidermatomiosite, hepatites crônicas, doença intersticial pulmonar e, até mesmo, na população normal³.

Como causas das diversas vasculites⁴ que acometem os pulmões temos: a) quando o pulmão é o principal órgão acometido: granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, *overlap syndrome* e granulomatoses do tipo linfocítica, linfomatóide ou necrotizante; b) quando o pulmão é frequentemente acometido: síndrome de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, vasculite leucocitoclástica, arterite de células gigantes, doença de Behcet, arterite de Takayasu e poliarterite nodosa; c) quando o pulmão participa secundariamente: colagenoses, pneumonites eosinofílicas, sarcoidose, espondilite anquilosante, retocolite ulcerativa e asbestose. Estas aparentemente não podem ser imputadas como causadoras da hipertensão pulmonar desta paciente. Assim, não podemos, ainda, afastar o diagnóstico de hipertensão pulmonar primária.

A presença de imagens sugestivas de trombos em grandes ramos das artérias pulmonares, à ressonância magnética, é discordante da angiografia. Como a arteriografia pulmonar é ainda hoje reconhecida como o melhor método para o diagnóstico de oclusão arterial pulmonar, o resultado da ressonância deve ser considerado com restrições.

No ato operatório não foram encontrados êmbolos nos grandes ramos arteriais pulmonares. A evolução desfavorável no período pós-operatório imediato deveu-se a instabilidade hemodinâmica, possivelmente por falência de ventrículo direito, secundária à hipertensão arterial pulmonar, e complicações secundárias como o infarto cerebral perioperatório, o qual ocasionou o quadro convulsivo.

(Dr. Jorge Safi Jr)

A frequência de hipertensão pulmonar nas doenças difusas do tecido conectivo varia entre 5 e 14% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico, 16% na esclerose sistêmica, e é causa de um terço das mortes nos portadores de doença mista do conectivo^{5,6}. Raramente a hipertensão pulmonar é a forma de apresentação destas doenças. Além disso, a grande reserva funcional pulmonar, acrescida da restrição de natureza física imposta a estes pacientes, e da própria natureza crônica de instalação da lesão, faz com que o cansaço e a dispnéia surjam tardiamente após o acometimento pulmonar. Tais sintomas são habitualmente precedidos por alterações sorológicas específicas, por manifestações do estado geral, da pele, das articulações e, principalmente, pelo fenômeno de Raynaud. Mesmo nos casos com descompensação cardio-respiratória, em períodos de aparente acalmia, existem antecedentes claros de fase ativa da doença, caracterizados pela presença de lesões cutâneas, poliserosites, anemia ou glomerulite importantes, remitidos por uso de drogas.

A hipertensão pulmonar é consequência da vasculite das pequenas artérias, da fibrose que se estabelece no parênquima pulmonar, ou ainda do tromboembolismo devido à síndrome antifosfolípido. São comuns, nesta síndrome, a presença de anticorpo anticardiolipina, alongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada e a presença de anticoagulante lúpico.

No presente caso chama a atenção a ausência de manifestações clínicas comuns às doenças do tecido conectivo, precedendo ou acompanhando a instalação do quadro clínico. A descompensação funcional e a morte fetal ocorridas por ocasião da última gestação devem ser entendidas como consequência da quebra da homeostase, não sugerindo nenhuma doença específica, pois não há outros dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença de auto-agressão imunológica.

Os dados sorológicos são inespecíficos, quer pelo padrão do fator antinuclear, quer pela negatividade de todas as outras pesquisas de auto-anticorpos específicos para o diagnóstico das doenças em discussão, como a ausência dos padrões centromérico, nucleolar, periférico, do anti-DNA, do anti-Sm, do anti-RNP, do anti-SSA, anti-SSB, anti-cardiolipina e do anticoagulante lúpico. Deve-se também lembrar que a hipertensão pulmonar primária, tal como o lúpus, a esclerodermia e a doença mista do conectivo, incide preferencialmente em mulheres jovens. Assim, hipertensão pulmonar em mulher jovem, mesmo com fator antinuclear positivo, não significa necessariamente doença difusa do tecido conectivo.

(Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre)

O anticoagulante lúpico é anticorpo IgM e/ou IgM adquirido, que se dirige contra o componente fosfolípido do complexo ativador da protrombina ou de membrana plaquetária⁷. Deve ser suspeitado quando houver pro-

longamento dos testes de coagulação que são dependentes de fosfolípidos e/ou plaquetopenia⁸. O quadro pode estar associado a tromboembolismo arterial ou venoso e já foi examinada a associação do "anticoagulante lúpico" e doenças cardiovasculares⁷. Descrito inicialmente na década de 60, o anticorpo foi denominado anticoagulante lúpico, pois foi detectado em portador de lúpus eritematoso. A denominação anticoagulante é dada pela alteração laboratorial, pois paradoxalmente os pacientes evoluem com tendência a fenômenos tromboembólicos⁸.

A pesquisa de anticoagulante lúpico é importante na rotina de laboratórios de coagulação. Os critérios do Comitê Britânico de Anticoagulante Lúpico⁹ são: a) critérios laboratoriais: prolongamento dos testes de coagulação dependentes de fosfolípidos, tempo de coagulação de mistura do plasma normal e o plasma do paciente prolongado, plaquetopenia, teste falso-positivo para sífilis quando o antígeno utilizado for cardiolipina; b) critérios clínicos: doença tromboembólica venosa, especialmente trombose espontânea, em adultos abaixo de 40 anos, tromboes venosas recorrentes, trombose venosa rara como síndrome de Budd-Chiari, tromboembolismo pulmonar com hipertensão arterial pulmonar, oclusão arterial de causa não definida em adultos jovens, acidentes vasculares cerebrais de causa não definida, história obstétrica de abortos de repetição ou pré-eclâmpsia precoce e grave, lúpus eritematoso disseminado ou outras colagenoses com distúrbios vasculares, púrpura trombocitopênica idiopática, livedo reticular.

(Dr. Cyrillo Cavalheiro Fº)

Hipótese diagnóstica - Hipertensão pulmonar primária.

Necrópsia

À necrópsia, encontrou-se coração com volume aumentado (450g) às custas de predominante hipertrofia de ventrículo direito com discreta dilatação, principalmente de cone pulmonar. Abertos o tronco e ramos da artéria pulmonar observaram-se as suturas decorrentes da operação de exploração arterial para retirada de trombos, não se encontrando vestígio de trombo ou êmbolo recente ou organizado (fig. 2). O ventrículo e átrio esquerdos, bem como as quatro valvas cardíacas, macroscopicamente, não apresentavam alterações. Os pulmões pesaram 1.100g, com vasculatura saliente à superfície de corte. Os brônquios eram livres e havia pequenas áreas pálidas e outras vinhosas, sem distribuição específica pelo parênquima pulmonar. O encéfalo pesava 1.300g, mostrando edema e amígdalas cerebelares proeminentes, e pequenas áreas vinhosas em região sub-cortical frontal e parieto-occipital, bilateralmente. Não foi encontrado trombo em veia femoral direita. Demais órgãos não mostraram alterações macroscópicas.

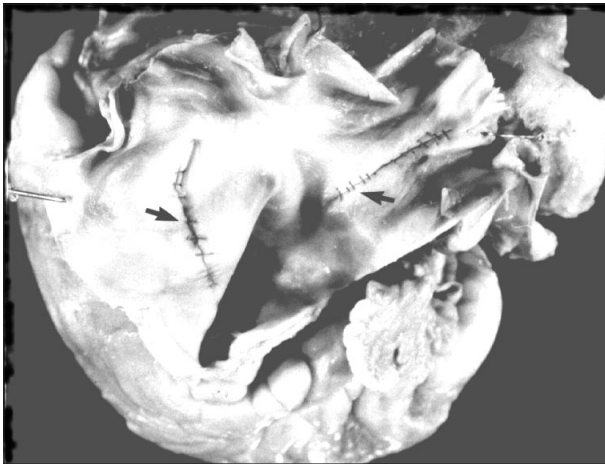


Fig. 2 - Vista superior da base do coração, onde se observa o tronco da artéria pulmonar e seus ramos abertos, exibindo incisões cirúrgicas longitudinais (setas) e superfície endotelial lisa, sem sinais de trombose recente ou leito de trombo antigo.

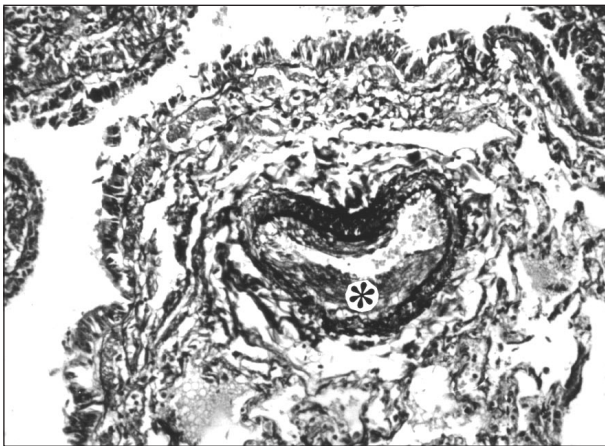


Fig. 3 - Microfotografia mostrando ramo muscular periférico de artéria pulmonar, com hipertrofia irregular da túnica média e espessamento excêntrico intimal (asterisco).

Coloração Verhoeff-Van Gieson, aumento original de 100x.

O exame microscópico revelou doença vaso-oclusiva pulmonar acentuada, comprometendo principalmente as artérias musculares, que apresentavam hipertrofia variável da túnica média e grande espessamento fibroso intimal concêntrico e excêntrico (fig. 3). Com grande frequência a luz das pequenas artérias estava ocluída por trombos em organização ou organizados e recanalizados. Também eram facilmente encontradas as lesões de dilatação e plexiformes (fig. 4). Em nenhum momento foi encontrada lesão tromboembólica oclusiva total ou parcial das artérias elásticas pulmonares nas artérias maiores, do hilo pulmonar. Havia ainda focos de colapso, hemorragia e edema pulmonares. O quadro neurológico correspondia a pequenos infartos hemorrágicos subcorticais decorrentes do baixo débito.

(Dra. Raimunda Violante Campos de Assis)

Diagnóstico anatomopatológico - Hipertensão pulmonar primária.

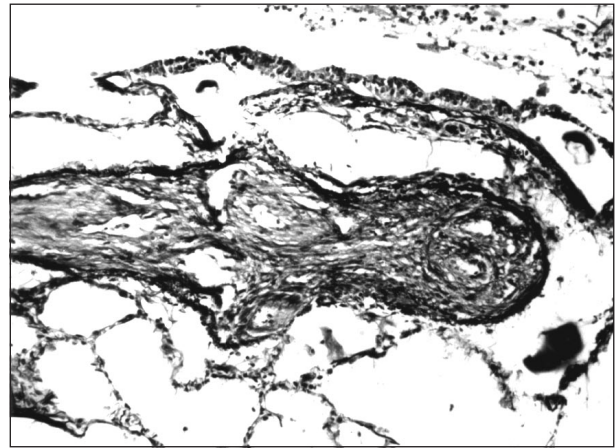


Fig. 4 - Microfotografia de artéria muscular pulmonar mostrando lesão plexiforme. Verhoeff-Van Gieson, aumento original 100x.

Comentários

Como “hipertensão pulmonar primária” consideram-se todos os casos de hipertensão pulmonar de causa desconhecida, conforme definição da Organização Mundial de Saúde, diferentemente da hipertensão pulmonar secundária, cuja principal característica é uma etiologia identificável^{10,11}. As alterações morfológicas não definem isoladamente o padrão primário da doença, sendo um diagnóstico, na maioria das vezes, de exclusão. Na patogênese da hipertensão pulmonar primária, o mecanismo mais aceito é o da vasoconstrição^{12,13}. Pode ser que a vasoconstrição pulmonar não seja o fenômeno primário, mas, nos estudos acima citados, fica claro que a doença acomete pessoas com predisposição, e que alguns fatores devem concorrer para desencadear este fenômeno. Os fatores citados como desencadeadores da vasoconstrição são: hipóxia normobárica ou hipobárica, doenças autoimunes, uso de drogas, agressão por toxinas, aumento do fluxo sanguíneo pulmonar com ou sem aumento de pressão, e aumento do tônus simpático resultante de lesão por catecolaminas^{14,15}. Na cadeia de eventos, estes estímulos lesam o endotélio pulmonar, acabando por comprometer o equilíbrio entre os mediadores vasoativos. Posteriormente, uma cascata de acontecimentos culmina com remodelamento da árvore vascular pulmonar e perpetuação da lesão. As classificações anatomopatológicas recentes^{16,17}, estabelecem três grupos para hipertensão pulmonar primária: a) arteriopatia pulmonar primária; b) doença veno-oclusiva pulmonar e c) hemangiomas pulmonares capilares.

O padrão morfológico da arteriopatia pulmonar primária inclui, desde as lesões microtrombóticas não plexiformes até a arteriopatia plexiforme. Na realidade, as lesões plexiformes são alterações reparadoras da vasculatura pulmonar, resposta inespecífica a distúrbio hemodinâmico. Por outro lado, microtrombos também são achados morfológicos comuns, tanto na hipertensão pulmonar primária quanto secundária, decorrência possível de microagressões intimaes¹³.

As lesões das artérias musculares pulmonares é que melhor caracterizam a hipertensão pulmonar primária. Neste aspecto encontramos descritos três padrões histológicos: a) hipertrofia isolada da túnica média; b) hipertrofia da média com proliferação celular laminar e concêntrica intimal; e c) hipertrofia da média e fibrose não laminar concêntrica e excêntrica intimal¹⁶. No caso aqui relatado, além das lesões de artérias musculares de padrão "c" citado acima, havia lesões plexiformes, microtrombos recentes e em organização nas artérias musculares. A ausência de trombo-embolos nas artérias elásticas é um dado que fala contra hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo de repetição. A presença de trombos em artérias pulmonares musculares é considerado um fenômeno de ocorrência *in situ*¹⁷.

Resta a indagação sobre a causa desencadeante da doença pulmonar na paciente. É possível que na gravidez, em doentes susceptíveis, os hormônios que produzem hipertrofia da parede dos vasos uterinos possam também desencadear vasoconstrição pulmonar e as alterações morfológicas subseqüentes. O aparecimento de hipertensão pulmonar primária, seguindo gestação já foi relatado, o que demonstra que a gravidez pode agravar ou iniciar a doença vascular pulmonar¹⁰.

A biópsia pulmonar em casos de hipertensão pulmonar primária tem valor questionável e relativo. Em primeiro lugar, quando a doença se manifesta clinicamente, as lesões morfológicas estão bem estabelecidas e há dificuldade de intervenção terapêutica. Além disso, a biópsia a céu aberto inclui apenas as artérias musculares periféricas, e não os ramos elásticos, o que impossibilita o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar de repetição como causa da doença vascular. Uma situação em que a biópsia poderia ser útil seria na detecção de vasculites, auxiliando no diagnóstico de doença sistêmica¹⁷.

Referências

1. Rubin LJ - Approach to the diagnostic and treatment of pulmonary hypertension. Chest 1989; 96: 659-64.
2. Voelkel NF - Pulmonary circulation and pulmonary hypertension. Chest 1988; 93(suppl 3): 79S-188S.
3. Hahn BH - Systemic lupus erythematosus. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG et al - Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: MacGraw-Hill 1987: 1418-23.
4. Fulmer JD - The pulmonary vasculitis. Chest 1982; 82: 615-24.
5. Costallat LTL, Barros PDS, Fernandes SRM et al - Hipertensão pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol 1991; 31: 13-7.
6. Silver RM, Miller KS - Lung involvement in systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Amer 1990; 16: 199-216.
7. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, Furie RA - Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. Am Heart J 1992; 124: 1331-8.
8. D'Amico EA - Manual de procedimentos do Laboratório de Coagulação da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo. 1993.
9. Lupus Anticoagulant Working Party, on behalf of the BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. J Clin Pathol 1991; 44: 885-90.
10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh MB, McGoon MD, Frye RL - Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70: 580-7.
11. Brandstetter RD, Fishman AP, Hurewitz AN, Bergosky EH - Secondary pulmonary hypertension. Heart & Lung 1986; 15: 325-35.
12. Wagenvoort CA, Wagenvoort N - Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970; 42: 1163-84.
13. Barts RJ - Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. Chest 1986; 98: 497-503.
14. Heath D, Whitaker W - Hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation 1962; 25: 323-43.
15. Guazzi MD, Alimeato M, Fiorentini C, Pepi M, Polese A - Hypersensitivity of lung vessels to catecholamines in systemic hypertension. Br Med J 1986; 293: 291-4.
16. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR et al - Primary Pulmonary Hypertension. Chest 1993; 104: 236-250.
17. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM et al - Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute Primary Pulmonary Hypertension Registry. Circulation 1989; 80: 1198-206.