

## **Recidiva de Embolia Pulmonar em paciente em uso de Rivaroxaban: Atenção para a Síndrome Nefrótica**

**Recurrence of Pulmonary Embolism in a patient using Rivaroxaban: Attention to Nephrotic Syndrome**

**Recurrencia de Embolia Pulmonar en un paciente que usa Rivaroxabán: Atención al Síndrome Nefrótico**

Recebido: 11/12/2024 | Revisado: 01/04/2025 | Aceitado: 19/04/2025 | Publicado: 22/04/2025

**Cintha Martins de Loiola Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6848-4071>

Hospital de Messejana, Brasil

E-mail: [cinthyamartins2612@gmail.com](mailto:cinthyamartins2612@gmail.com)

**Fabício André Martins da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-1386>

Hospital de Messejana, Brasil

E-mail: [fabricaoamc18@gmail.com](mailto:fabricaoamc18@gmail.com)

**George Cavalcante Dantas**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2242-6664>

Hospital de Messejana, Brasil

E-mail: [georgedantas@gmail.com](mailto:georgedantas@gmail.com)

### **Resumo**

A síndrome nefrótica é uma doença associada a eventos tromboembólicos, dentre eles o tromboembolismo pulmonar. De acordo com diretrizes como KDIGO, esses pacientes se beneficiam do uso de anticoagulantes para prevenção e tratamento, sendo o mais recomendado a varfarina. O uso de novos anticoagulantes orais (DOACS) vem expandindo cada vez mais em nosso meio, contudo sua administração segue controversa na literatura para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos em indivíduos com diagnóstico de glomerulopatias. O objetivo do presente artigo é apresentar um relato de caso de paciente que esteve internado em um hospital terciário devido a um quadro de tromboembolismo pulmonar, recebendo alta com uso de rivaroxabana. Foi internado novamente após um mês de sua alta devido a piora da dispnéia associado a dor ventilatório-dependente. Realizou nova angiotomografia que evidenciou presença de novas áreas de infarto pulmonar, mesmo em vigência de anticoagulação terapêutica com rivaroxabana. Em exame físico, foi evidenciado edema de membros inferiores, simétrico e indolor até joelhos. Durante a investigação do fator desencadeante, foi solicitado uma proteinúria de 24h com 12g/24 horas e anti-pla2r positivo, configurando o quadro de glomerulopatia membranosa primária.

**Palavras-chave:** Síndrome nefrótica; Glomerulonefrite membranosa; Embolismo pulmonar; Anticoagulantes orais de ação direta; Varfarina.

### **Abstract**

Nephrotic syndrome is a disease associated with thromboembolic events, including pulmonary thromboembolism. According to guidelines such as KDIGO, these patients benefit from the use of anticoagulants for prevention and treatment, with warfarin being the most recommended. The use of novel oral anticoagulants (DOACs) has been increasingly expanding in clinical practice; however, their administration remains controversial in the literature for the prevention and treatment of thromboembolic events in individuals diagnosed with glomerulopathies. The objective of this article is to present a case report of a patient who was hospitalized in a tertiary hospital due to a pulmonary thromboembolism and was discharged on rivaroxaban therapy. The patient was readmitted one month after discharge due to worsening dyspnea associated with ventilator-dependent pain. A new angiotomography showed the presence of new areas of pulmonary infarction, despite being on therapeutic anticoagulation with rivaroxaban. On physical examination, symmetrical and painless edema of the lower limbs up to the knees was noted. During the investigation of the triggering factor, a 24-hour proteinuria test was requested, revealing 12g/24 hours, and anti-PLA2R positivity, confirming the diagnosis of primary membranous glomerulopathy.

**Keywords:** Nephrotic syndrome; Membranous glomerulonephritis; Pulmonary embolism; Direct oral anticoagulants; Warfarin.

## Resumen

La síndrome nefrótica es una enfermedad asociada con eventos tromboembólicos, entre ellos el tromboembolismo pulmonar. Según directrices como KDIGO, estos pacientes se benefician del uso de anticoagulantes para prevención y tratamiento, siendo la warfarina la más recomendada. El uso de nuevos anticoagulantes orales (DOACs) ha ido expandiéndose cada vez más en nuestra práctica clínica; sin embargo, su administración sigue siendo controvertida en la literatura para la prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos en individuos con diagnóstico de glomerulopatías. El objetivo del presente artículo es presentar un reporte de caso de un paciente que estuvo hospitalizado en un hospital terciario debido a un cuadro de tromboembolismo pulmonar y fue dado de alta con tratamiento con rivaroxabán. Fue readmitido un mes después de su alta debido a la aparición de disnea asociada con dolor dependiente de la ventilación. Se realizó una nueva angiotomografía que evidenció la presencia de nuevas áreas de infarto pulmonar, a pesar de estar bajo anticoagulación terapéutica con rivaroxabana. En el examen físico, se evidenció edema simétrico e indoloro de los miembros inferiores hasta las rodillas. Durante la investigación del factor desencadenante, se solicitó una proteinuria de 24 horas con 12g/24 horas y un test anti-PLA2R positivo, lo que configuró el cuadro de glomerulopatía membranosa primaria.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótica; Glomerulonefritis membranosa; Embolia pulmonar; Anticoagulantes orales de acción directa; Warfarina.

## 1. Introdução

A síndrome nefrótica é uma síndrome bem documentada na literatura, cursando com proteinúria acentuada, edema periférico, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, podendo ser classificada em primária e secundária. Devido a sua fisiopatologia, apresenta ligação direta com eventos tromboembólicos, incluindo tromboembolismo pulmonar.

O tromboembolismo pulmonar é considerado como terceira causa síndrome cardiovascular mais frequente em nosso meio, podendo apresentar uma clínica variada, desde casos assintomáticos a instabilidade hemodinâmica grave com risco de morte, sendo necessário fazer a investigação do seu fator causal.

A associação entre as duas patologias requer manejo específico. Além do tratamento da doença de base, é necessário pesar o risco-benefício do início de anticoagulantes para a profilaxia de eventos tromboembólicos, sendo o mais bem estudado o uso do varfarina.

Com o passar dos anos, a utilização dos novos anticoagulantes vem se difundindo em nosso meio, contudo seu uso para o tratamento de eventos tromboembólicos em pacientes com síndrome nefrótica segue controverso, necessitando de mais estudos para comprovação de sua eficácia e segurança.

O objetivo do presente artigo é apresentar um relato de caso de paciente que esteve internado em um hospital terciário devido a um quadro de tromboembolismo pulmonar, sem fator causal elucidado, recebendo alta com uso de rivaroxabana que evoluiu com novo TEP mesmo anticoagulado e ,após investigação clínica, recebeu o diagnóstico de glomerulonefrite membranosa primária.

## 2. Metodologia

### 2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, de natureza qualitativa de imagens radiográficas e quantitativa de valores de variáveis como é o caso da frequência cardíaca, saturação de oxigênio e outras e, do tipo relato de caso (Pereira et al., 2018; Toassi & Petry, 2021) utilizando-se dados obtidos por meio de anamnese e exame físico do paciente coletadas durante internação hospitalar, bem como informações retiradas do prontuário, os quais foram autorizados por meio de termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo próprio paciente. O estudo foi realizado no Hospital de Messejana dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM) em Fortaleza- CE em abril de 2024 e, seguiu os requisitos ético para estudos de caso que incluíram a coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) permitindo a divulgação de informações e imagens para fins científicos e aprovação do estudo em comitê de ética. Além disso, o estudo foi caracterizado por coleta de dados relacionados ao relato, através de registros médicos e exames complementares.

### 3. Relato de caso

Homem de 30 anos, sem relato de comorbidades prévias, teve primeiro internamento em fevereiro de 2024 com quadro de dispneia aos esforços associado a dor ventilatório-dependente há 1 mês. Nega tosse produtiva, febre, hemoptise e perda ponderal. Relata início dos sintomas após internamento em dezembro de 2023 por quadro de pneumonia, sendo tratado por 5 dias. Buscou pneumologista por conta própria que solicitou angiotomografia de tórax para elucidação do quadro que evidenciou extensas falhas de enchimento, ocluindo os ramos principais direito e esquerdo das artérias pulmonares com extensão para os ramos lobares e segmentares bilateralmente, além de aumento do calibre do tronco da artéria pulmonar, inferindo hipertensão pulmonar. Foi internado em hospital de referência em pneumologia, sendo iniciado anticoagulação terapêutica com enoxaparina 1mg/kg.

A seguir, demonstramos a imagem (Figura 1) de um corte da angiotomografia de tórax realizada na admissão durante o primeiro internamento solicitada mediante principal suspeita clínica.

**Figura 1** - Imagem de angiotomografia de tórax realizada em primeiro internamento hospitalar.



Fonte: Arquivo dos Autores.

A Figura 1 confirma a principal suspeita clínica para o quadro do paciente, mostrando trombos obstruindo o fluxo das artérias pulmonares direita e esquerda, confirmando com quadro de embolia pulmonar.

Ao exame físico, apresentava ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, saturação de oxigênio de 97%, eupneico, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto, sem assimetrias em membros inferiores. Eletrocardiograma apresentando taquicardia sinusal. Em exames laboratoriais, não foram evidenciados sinais infecciosos. Coagulograma e função renal dentro da normalidade. Realizou ecocardiografia transtorácica que evidenciou ventrículo direito com dimensões aumentadas e hipocinesia difusa com alta probabilidade de hipertensão pulmonar (parâmetros: velocidade máxima da regurgitação tricúspide: 3,3 m/s; Psap estimada em 46 mmHg); foram solicitados exames para investigação de trombofilias (pesquisa de anticorpo antifosfolípide, mutação do gene da protrombina, fator V de Leiden, proteína C e S), tendo resultados negativos.

Diante de melhora clínica após início de anticoagulação terapêutica, optado por iniciar rivaroxabana na dose de 15 mg, duas vezes ao dia durante 21 dias e após reduzir dose para 20mg, uma vez ao dia, além de manter acompanhamento ambulatorial com setor de pneumologia.

Um mês após alta hospitalar e ainda em vigência de anticoagulação com rivaroxabana, na dose de 20mg, uma vez ao dia, paciente foi admitido novamente devido a queixa de piora da dispneia e dor ventilatório-dependente de forte intensidade, sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Optado por início de anticoagulação terapêutica com enoxaparina 1mg/kg e suporte de oxigênio devido a hipoxemia. Realizou nova angiotomografia de tórax com achados similares, contudo apresentando novas áreas de infarto pulmonar. Ecocardiograma transtorácico evidenciou função sistólica do ventrículo direito preservada e piora de Psap= 62 mmhg.

Abaixo, encontra-se as imagens de nova angiotomografia realizada em segundo internamento após o retorno dos sintomas (Figura 2).

**Figura 2** - Imagem realizada de angiotomografia de tórax realizada em segundo internamento hospitalar.



Fonte: Arquivo dos Autores.

A Figura 2 demonstra nova área de infarto pulmonar e evidencia sinal do Halo invertido, caracterizado por sua forma arredondada ou ovalar de opacidade em vidro fosco circundada completa ou parcialmente por um anel de consolidação, localizada em região subpleural esquerda.

Diante do quadro, foi iniciado varfarina em substituição a enoxaparina. O paciente evoluiu com melhora de dor ventilatório-dependente e hipoxemia, realizando desmame de oxigenoterapia. Recebeu alta com varfarina para manter INR entre 2-3.

Ao retornar em consulta em ambulatório de pneumologia, paciente referiu quadro de edema de membros inferiores (2+/4) até joelhos, sem cacifo. Diante de achado, solicitado exames laboratoriais para investigação, com função tireoidiana, sumário de urina, proteinúria de 24 horas e albumina com os resultados seguintes, respectivamente, TSH=8,1 mcUI/mL e T4L=0,92 ng/dL, sumário de urina com ausência de hemácias, leucócitos e proteínas, proteinúria de 24 horas com 12g/24h e albumina de 2,5 g/dL.

Prosseguindo a investigação, solicitado ANTI-PLA2R para avaliar nefropatia membranosa primária, com resultado positivo.

Após o diagnóstico, paciente foi encaminhado para hospital de referência em nefrologia, sendo optado por início de tratamento com Rituximabe.

#### 4. Discussão

A síndrome nefrótica é uma doença glomerular caracterizada por proteinúria > 3,0 - 3,5 g por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal por dia, hipoalbuminemia e edema, com ou sem hiperlipidemia.

Pode ser classificada como primária ou secundária. Dentre as causas primárias encontram-se glomerulonefrite membranosa, lesão mínima, glomerulonefrite segmentar focal e glomerulopatia membranoproliferativa, enquanto as principais causas de síndrome nefrótica secundária incluem malignidades, doenças infecciosas, nefropatia diabética, mieloma múltiplo, secundário a medicamentos e desordens autoimunes.

A síndrome nefrótica está associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos, tanto venosos quanto arteriais. Os eventos mais frequentemente relatados na literatura são trombose venosa renal, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Pacientes com nefropatia membranosa apresentam um risco ainda maior, principalmente nos primeiros 6-12 meses do início da doença. Diante disso, é de fundamental importância a discussão sobre o início da terapia anticoagulante após seu diagnóstico.

O risco de eventos tromboembólicos está relacionado ao nível sérico de albumina e é importante salientar sobre as diferenças entre os testes para sua dosagem. Uma concentração de albumina sérica igual a 25g/l (2,5g/dl) com bromocresol verde é equivalente a concentração de 20g/l (2,0 g/dl) de bromocresol roxo. Contudo a maioria dos estudos utiliza o bromocresol verde.

O uso de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos em pacientes com nefropatia membranosa deve ser baseada na estratificação de risco de novos eventos pelo escore de Framingham que levam em consideração a idade, história de eventos anteriores, diabetes, taxa de filtração glomerular, tabagismo, severidade da síndrome nefrótica e complicações relacionadas a sangramentos.

Após estratificação e em pacientes que já apresentaram eventos embólicos, se baixo risco quanto a sangramentos, tratamento deve ser iniciado com heparina de baixo peso molecular e posteriormente inserido a varfarina, até atingir a meta terapêutica entre 2-3 de INR, para então suspender a heparina de baixo peso molecular. O tratamento deve ser continuado por um período de 6-12 meses ou durante o curso da síndrome nefrótica.

Quanto a profilaxia primária de eventos tromboembólicos, alguns fatores devem ser levados em consideração em relação ao início anticoagulante. A droga de escolha também é a varfarina, sendo bem indicada em pacientes com predisposição genética a eventos tromboembólicos; albumina sérica < 2,5 - 2,0 mg/dl; insuficiência cardíaca com NYHA III e IV; índice de massa corpórea >35 kg/m<sup>2</sup>; pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominal ou ortopédicos;

Em relação aos inibidores de fator Xa e inibidores diretos da trombina, apesar de alguns relatos de caso serem favoráveis ao seu uso, suas propriedades farmacocinéticas necessitam de mais estudos para garantir efetividade e segurança antes de seu uso em pacientes com glomerulopatias.

## 5. Conclusão

Sobre o caso supracitado, devemos sempre investigar patologias que possam predispor a eventos tromboembólicos. Em pacientes com diagnóstico tromboembolismo pulmonar, no screening consta a investigação de fatores de risco como imobilização recente, histórico de eventos anteriores, rastreamento de trombofilias e câncer. Diante do seu alto risco pró-trombótico, devemos atentar para o diagnóstico das glomerulopatias e levar em consideração que os eventos tromboembólicos podem preceder a própria doença de base, sendo um importante diagnóstico diferencial em indivíduos com eventos tromboembólicos não provocados.

Alguns poucos estudos já foram realizados favorecendo o uso de DOACs na associação de eventos tromboembólicos e nefropatia membranosa, contudo apresentaram diversas limitações em sua metodologia, desde um número pequeno de pacientes ou um tempo curto de seguimento. Dessa forma, novos trials devem ser realizados para garantir a efetividade do tratamento e assegurar seu uso na prática clínica.

## Referências

- Agarwal, M., Sharma, K. K., Bharti, N., & Deokar, K. (2022). Nephrotic syndrome leading to recurrent pulmonary embolism: A report of two cases. *Acta Biomedica*, 93(1), e2022024.
- Akimoto, T., Yamazaki, T., Kusano, E., & Nagata, D. (2016). Therapeutic dilemmas regarding anticoagulation: An experience in a patient with nephrotic syndrome, pulmonary embolism, and traumatic brain injury. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 9, 103-107.
- Al-Azzawi, H. F., Obi, O. C., Safi, J., & Song, M. (2016). Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 6(2), 85-88.
- Chaudesaygues, E., Grasse, M., Marchand, L., Villar, E., & Aupetit, J. F. (2014). Embolie pulmonaire révélant un syndrome néphrotique: À propos de quatre cas. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 63(5), 385-388.
- De Pascali, F., Brunini, F., Rombolà, G., & Squizzato, A. (2024). Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Journal*, 54(2), 214-223.
- Dupree, L. H., & Reddy, P. (2014). Use of rivaroxaban in a patient with a history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(12), 1655-1658.
- Fraisse, C., Nouvier, M., Lainez, S., Nesme, P., Ernesto, S., & Devouassoux, G. (2017). Embolie pulmonaire révélant un syndrome néphrotique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 34(7), 765-769.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. (2021). KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*, 100(4S), S1-S276.
- Keldal, S., Nykjær, K. M., Gregersen, J. W., & Birn, H. (2019). Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrology*, 20(1), 139.
- Kumar, M., Malhotra, A., Gupta, S., & Singh, R. (2017). Thromboembolic complications at the onset of nephrotic syndrome. *Sudan Journal of Pediatrics*, 17(2), 60-63.
- Laslandes, M., Connault, J., Nicolet, L., Ternisien, C., Grégoire, M., Ville, S., Dantal, J., & Masset, C. (2023). Monitoring the activity of direct oral anticoagulants in a patient with severe nephrotic syndrome and pulmonary embolism: Lessons for the clinical nephrologist. *Journal of Nephrology*, 36(1), 237-239.
- Leslom, A. N., Alrawiah, Z. M. S., Al-Asmari, A. M. A., Alqashaneen, M. D. A., Alahmari, A. O. T., & Al-Ahmari, H. O. B. T. (2020). Prevalence of pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(2), 497-501.
- Mohamed, H. N., Bashir, A. M., & Mohamed, Y. G. (2022). Multiple venous and pulmonary artery thrombosis as a presenting complaint of nephrotic syndrome: Case report and challenges in management. *Vascular Health and Risk Management*, 18, 589-593
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Shi, H. K., Chook, S., Leow, L., Lim, S. L., Ramanathan, K., Kofidis, T., & Kang, G. S. (2021). Massive pulmonary embolism in a patient with nephrotic syndrome and single lung. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 52(2), 680-682.
- Shinkawa, K., Yoshida, S., Seki, T., Yanagita, M., & Kawakami, K. (2020). Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: A retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Advance online publication.
- Song, Z., Wu, H., Cao, H., Tang, M., Yang, S., & Qin, L. (2018). Nephrotic syndrome with acute pulmonary embolism in young adults: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*, 97(29), e11495. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011495>

Toassi, R. F. C. & Petry, P. C. (2021). *Metodologia científica aplicada à área da Saúde*. (2. ed.). Editora da UFRGS.

Van Meerhaeghe, T., Cez, A., Dahan, K., Esteve, E., Elalamy, I., Boffa, J. J., & Ponlot, E. (2022). Apixaban prophylactic anticoagulation in patients with nephrotic syndrome. *TH Open*, 6(4), e299-e303.

Wright, F., & Gilchrist, M. (2023). Nephrotic syndrome: Delays in diagnosis and a cause of pulmonary embolism not to miss. *British Journal of Hospital Medicine (London)*, 84(5), 1-4.

Yang, Y., Lv, J., Zhou, F., Chen, M., Wang, R., Zhao, M., & Wang, H. (2014). Risk factors of pulmonary thrombosis/embolism in nephrotic syndrome. *American Journal of Medical Sciences*, 348(5), 394-398.

Zhang, L. J., Zhang, Z., Li, S. J., Meinel, F. G., Nance, J. W. Jr, Zhou, C. S., Zhao, Y. E., Schoepf, U. J., & Lu, G. M. (2014). Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: Prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*, 273(3), 897-906.