

# BMJ Best Practice

## Embolia pulmonar

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	22
Exames diagnóstico	24
Diagnóstico diferencial	30
Critérios de diagnóstico	35
<b>Tratamento</b>	<b>37</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	37
Visão geral do tratamento	45
Opções de tratamento	48
Novidades	72
<b>Acompanhamento</b>	<b>73</b>
Recomendações	73
Complicações	74
Prognóstico	75
<b>Diretrizes</b>	<b>77</b>
Diretrizes de diagnóstico	77
Diretrizes de tratamento	77
<b>Recursos online</b>	<b>79</b>
<b>Referências</b>	<b>80</b>
<b>Imagens</b>	<b>96</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>101</b>

## Resumo

- ◇ Embolia pulmonar (EP) é uma doença potencialmente fatal que resulta do deslocamento de trombos que obstruem a vasculatura pulmonar; podem ocorrer insuficiência cardíaca direita e parada cardíaca se a condição não for tratada de maneira agressiva.
- ◇ Os sintomas incluem dor torácica, dispneia e sensação de apreensão. A hemoptise e a síncope são menos comuns; esta última está fortemente associada à carga trombótica aumentada.
- ◇ A probabilidade clínica, avaliada por uma regra de predição validada e/ou julgamento clínico, é a base de todas as estratégias de diagnósticos para embolia pulmonar (EP). A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada é a modalidade definitiva de diagnóstico. No entanto, um exame de ventilação/perfusão negativo descarta efetivamente a EP.
- ◇ Os pacientes hemodinamicamente instáveis requerem reperfusão primária urgente, anticoagulação e cuidados de suporte. Para aqueles que apresentam risco intermediário de um desfecho desfavorável, a anticoagulação e o monitoramento contínuo são necessários, e a reperfusão de resgate deve ser considerada.
- ◇ Terapia com anticoagulação contínua é indicada para reduzir o risco de eventos recorrentes ou embolia pulmonar (EP) fatal.

## Definição

A embolia pulmonar (EP) é consequência da formação de trombos em uma veia profunda do corpo, mais frequentemente nos membros inferiores. A formação de trombos no sistema venoso ocorre como resultado de estase venosa, trauma e hipercoagulabilidade. Esses fatores são coletivamente conhecidos como a tríade de Virchow.[1] Aproximadamente 51% dos trombos venosos profundos embolizam para a vasculatura pulmonar, resultando em uma EP.[2] Doença tromboembólica venosa é o termo preferido para descrever o espectro da doença, começando com os fatores de risco da tríade de Virchow, progredindo para trombose venosa profunda e resultando em EP com risco de vida.

## Epidemiologia

No Reino Unido, 47,594 casos de EP foram relatados no período de 1 ano entre 2013 e 2014. [Hospital episode statistics, admitted patient care: England 2013-2014] Dados do Swedish National Patient Registry indicam que, em 2005, 5793 pacientes de todas as idades foram diagnosticados com EP aguda (incidência nacional: 0.6/1000/ano).[7] Das 317,000 mortes relacionadas ao tromboembolismo venoso em 6 países da União Europeia (população de 454 milhões) em 2004, 34% foram causadas por EP repentina e fatal, 59% derivaram de mortes relacionadas à EP após um tromboembolismo venoso não diagnosticado e 7% derivaram de EP diagnosticada corretamente.[8]

Entre 2007 e 2009, a EP causou a internação hospitalar de 277,549 adultos ( $\geq 18$  anos) nos EUA.[9] Desses pacientes, morreram em média, 19,297 por ano. A taxa anual de internações hospitalares de adultos que tiveram alta com diagnóstico de EP entre 2007 e 2009 foi de 121 por 100,000 pessoas.[9]

De 1993 a 2012, o US National Inpatient Sample registrou um aumento de internações por EP de 23 por 100,000 para 65 por 100,000.[10] As taxas de EP maciça e de mortalidade aumentaram (de 1.5 para 2.8 por 100,000, e de 1.6 para 2.1 por 100,000, respectivamente), mas não são proporcionais ao aumento no número de internações.[10] A proporção de pacientes do sexo masculino internados com EP aumentou de 44.9% em 1993 para 47.3% em 2012. A maioria dos pacientes eram brancos (62.1% em 1993, 70.2% em 2012); no entanto, a proporção de pacientes negros internados aumentou consideravelmente (de 8.0% para 15.9%).

Entre adultos com mais de 65 anos nos EUA, a taxa ajustada de internação hospitalar por EP aumentou de 129/100,000 pessoas-ano em 1999 para 302/100,000 pessoas-ano em 2010.[11]

## Etiologia

A tríade de Virchow (ou seja, formada por estase venosa, danos da parede vascular e hipercoagulabilidade) ainda é o modelo etiológico preferido para trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP).[1]

- Danos à parede vascular: danos às células endoteliais promovem a formação de trombos, geralmente, nas válvulas venosas. Danos à parede vascular podem ocorrer após uma série de lesões, incluindo trauma, TVP prévia, cirurgia, dissecação venosa e cateterização venosa central.[12]
- Estase venosa: o hipofluxo sanguíneo e a estase promovem a formação de trombos. Estase venosa e congestão resultam em danos valvulares, promovendo ainda mais a formação de trombos. A estase venosa aumentada está associada com idade  $>40$  anos, imobilidade, anestesia geral, paralisia, lesão na medula espinhal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, veias varicosas,

insuficiência cardíaca congestiva (ICC) avançada e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançada.

- Hipercoagulabilidade: uma série de outras afecções (tanto hereditárias quanto adquiridas) aumenta o risco de EP. Entre essas estão câncer, estados com estrogênio elevado (contraceptivos orais, reposição hormonal, obesidade, gravidez), doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, sepse, transfusão sanguínea e trombofilia hereditária (mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de proteínas C e S, deficiência de antitrombina e síndrome do anticorpo antifosfolípido).

## Fisiopatologia

Os trombos raramente se desenvolvem de novo na vasculatura pulmonar. Os coágulos geralmente se formam no sistema venoso profundo dos membros inferiores e embolizam. Portanto, a fisiopatologia está diretamente relacionada à da trombose venosa profunda (TVP). TVP nos membros superiores está associada a uma incidência menor de EP.<sup>[13]</sup>

O dano endotelial parece ser menos importante na TVP que na trombose arterial.<sup>[14]</sup> Diferente dos trombos arteriais ricos em plaquetas, as TVPs são principalmente compostas de fibrina e eritrócitos aprisionados (coágulos vermelhos). Embora seja observada agregação plaquetária, esta não é evidente no local da formação trombótica, sugerindo que a ativação da cascata de coagulação precede a ativação plaquetária.<sup>[14] [15]</sup>

A embolia pulmonar (EP) ocorre quando um trombo se desloca e fica preso na vasculatura pulmonar. Essa obstrução aumenta a resistência vascular pulmonar (RVP), aumentando o trabalho do ventrículo direito. O ventrículo direito compensa aumentando a frequência cardíaca e usando a reserva de pré-carga de Frank-Starling através da dilatação. Aumentos adicionais na RVP fazem com que os mecanismos compensatórios do ventrículo direito (VD) sejam superados, causando superdistensão do ventrículo direito, aumento na pressão diastólica final do VD e diminuição no débito cardíaco do VD. A diminuição do débito do VD causa uma diminuição na pré-carga ventricular esquerda (VE). Conforme diminuem o enchimento e o débito cardíaco do ventrículo esquerdo, a queda na pressão arterial média evolui para hipotensão e choque. Em indivíduos previamente saudáveis, isso pode ocorrer quando 50% da vasculatura pulmonar estiver obstruída.<sup>[16]</sup>

## Prevenção primária

Há recomendações específicas para a prevenção primária do tromboembolismo venoso em várias populações de pacientes.[36] [64] [65] [66] As abordagens incluem profilaxia farmacológica (por exemplo, heparinas de baixo peso molecular [HBPM], heparina não fracionada, anticoagulantes orais de ação direta, fondaparinux) e trombopprofilaxia mecânica (por exemplo, meias de compressão graduada, compressão pneumática intermitente [CPI]).

Os filtros da veia cava inferior (VCI) não são recomendados para a prevenção primária de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a cirurgia geral, cirurgia abdominal/pélvica ou que sofreram trauma maior.[66] A eficácia dos filtros da VCI para a prevenção de EP ainda é desconhecida.[67] [68] [69]

### Pacientes não cirúrgicos

A trombopprofilaxia anticoagulante com HBPM, heparina não fracionada em dose baixa ou fondaparinux é recomendada para pacientes com afecções não cirúrgicas internados com doenças agudas que apresentam aumento do risco de tromboembolismo venoso.[64] Na presença de sangramento, ou caso o paciente apresente alto risco de sangramento importante, recomenda-se a trombopprofilaxia mecânica com meias de compressão graduada ou CPI. A CPI pode ser preferível em pacientes com afecções não cirúrgicas que tiveram um AVC.[70]

As profilaxias mecânica e farmacológica não são recomendadas para pacientes não cirúrgicos internados com doenças agudas que apresentam baixo risco de trombose.[64]

### Pacientes com cirurgia ortopédica

A profilaxia (por um período de 10 a 14 dias) com HBPM, fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, heparina não fracionada em dose baixa, antagonista da vitamina K com dose ajustada, aspirina ou CPI é recomendada para pacientes submetidos à artroplastia eletiva do joelho ou quadril.[65] Recomenda-se a trombopprofilaxia por até 35 dias a partir do dia da cirurgia para pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte.[65]

HBPM, fondaparinux, heparina não fracionada em dose baixa, antagonista da vitamina K com dose ajustada, aspirina ou CPI (por um período de 10 a 14 dias) é recomendada para pacientes submetidos à cirurgia para reparar uma fratura do quadril.

A mobilização precoce reduz o risco de tromboembolismo venoso após a artroplastia total de quadril.[71]

### Cirurgia geral e abdominal/pélvica

Recomenda-se a mobilização precoce para pacientes com risco muito baixo de tromboembolismo venoso.[66] Recomenda-se a profilaxia mecânica para pacientes de baixo risco submetidos a cirurgia geral ou abdominal/pélvica.

Para pacientes submetidos a cirurgia geral ou abdominal/pélvica que apresentam risco moderado de tromboembolismo venoso, sem alto risco de sangramentos importantes, recomenda-se HBPM, heparina não fracionada em dose baixa ou CPI.[66] Os pacientes com risco moderado de tromboembolismo venoso que apresentam alto risco de sangramento importante, ou para quem as consequências de um sangramento importante seriam graves, devem receber profilaxia mecânica com CPI.[72]

Os pacientes de alto risco que não apresentam alto risco de sangramento importante devem receber HBPM ou heparina não fracionada em dose baixa, além de profilaxia mecânica (meias elásticas ou CPI).[66] Aspirina em baixas doses, fondaparinux ou profilaxia mecânica são algumas alternativas, caso a HBPM e a heparina não fracionadas sejam contraindicadas. A CPI é recomendada para pacientes que apresentam alto risco de sangramento importante ou para aqueles a quem as consequências do sangramento seriam graves.

### Gestação



A HBPM é recomendada para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com aumento do risco de tromboembolismo venoso.[36] Para mulheres que preenchem os critérios clínicos e laboratoriais (com histórico de 3 ou mais perdas gestacionais) de síndrome antifosfolípídica, recomenda-se a administração anteparto de heparina não fracionada em doses intermediárias ou profiláticas, ou HBPM profilática combinada com aspirina em doses baixas. A profilaxia antitrombótica não é recomendada para: mulheres com trombofilia hereditária e histórico de complicações na gestação; ou mulheres que sofreram 2 ou mais abortos espontâneos, mas que não apresentam anticorpos antifosfolípeos ou trombofilia.[36]

#### Câncer e pacientes cirúrgicos com câncer

Recomenda-se HBPM em doses profiláticas ou heparina não fracionada em baixas doses para pacientes em regime ambulatorial com tumores sólidos que apresentam fatores de risco adicionais para tromboembolismo venoso e baixo risco de sangramento.[64]

A profilaxia farmacológica de rotina não é recomendada para pacientes ambulatoriais com câncer que não apresentam fatores de risco adicionais para tromboembolismo venoso.[64]

Pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica para o câncer, e aqueles que não apresentam alto risco de sangramento importante, devem receber profilaxia farmacológica prolongada (4 semanas) com HBPM.[66]

A tromboprophilaxia não é recomendada em pacientes ambulatoriais com câncer para a prevenção de trombose relacionada ao cateter.[64]

#### Cirurgia cardíaca e torácica

Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com evolução pós-operatória sem complicações devem receber profilaxia mecânica, de preferência com CPI.[66] Para os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, cuja internação é prolongada por uma complicação cirúrgica não hemorrágica, a HBPM ou heparina não fracionada em doses baixas pode ser adicionada à profilaxia mecânica.

Recomenda-se HBPM, heparina não fracionada em doses baixas ou CPI para pacientes submetidos à cirurgia torácica que apresentam risco moderado de tromboembolismo venoso e não apresentam alto risco de sangramento perioperatório.[66] Para pacientes submetidos à cirurgia torácica que apresentam alto risco de tromboembolismo venoso e não apresentam alto risco de sangramento perioperatório, recomenda-se HBPM ou heparina não fracionada em doses baixas, associada a CPI ou meias elásticas. A CPI é recomendada para pacientes submetidos à cirurgia torácica que apresentam alto risco de sangramento importante.

#### Pacientes com trauma importante

Recomenda-se HBPM, heparina não fracionada em doses baixas ou CPI para a prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes com trauma importante.[66] A profilaxia farmacológica é recomendada para pacientes que apresentam alto risco de tromboembolismo venoso (por exemplo, aqueles com lesão aguda na medula espinhal, lesão cerebral traumática e cirurgia da coluna vertebral em decorrência de um trauma); pode-se associar a profilaxia mecânica quando não for contraindicada devido a uma lesão nos membros inferiores.[72] Recomenda-se a CPI (caso não seja contraindicada) para pacientes com trauma maior, quando a HBPM e a heparina não fracionada em doses baixas são contraindicadas.[66]

#### Craniotomia e cirurgia da coluna vertebral

A CPI é recomendada para prevenir o tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a craniotomia e a cirurgia da coluna vertebral.[66] Para pacientes submetidos a craniotomia e a cirurgia da coluna vertebral que apresentam risco muito alto de tromboembolismo venoso (por exemplo, aqueles com doença maligna), a profilaxia farmacológica pode ser associada à profilaxia mecânica quando a homeostase é estabelecida e o risco de sangramento diminui.

#### Viagem de longa distância

A aspirina e os anticoagulantes não são recomendados para prevenir o tromboembolismo venoso em pessoas que fazem viagens de longa distância.<sup>[64]</sup> Os viajantes que apresentam aumento do risco de tromboembolismo venoso (por exemplo, em casos de cirurgia ou trauma recente, neoplasia ativa, gravidez) devem: usar meias de compressão graduada com ajuste adequado abaixo do joelho, com 15 a 30 mmHg de pressão no tornozelo durante a viagem; movimentar-se ou andar com frequência; exercitar os músculos da panturrilha; e sentar-se em um assento no corredor (se possível).

## Prevenção secundária

As diretrizes recomendam as seguintes durações para o tratamento anticoagulante oral:<sup>[75] [105]</sup>

- EP provocada por cirurgia: 3 meses
- EP provocada por um fator de risco transitório não cirúrgico: 3 meses
- EP não provocada com risco de sangramento baixo ou moderado: terapia anticoagulante prolongada (ou seja, sem data de parada programada) com reavaliação periódica para revisar a relação de risco-benefício
- EP não provocada com alto risco de sangramento: 3 meses

Evidências de estudos com duração de  $\geq 6$  meses sugerem que não há diferenças entre anticoagulantes orais de ação direta e anticoagulação convencional para o tratamento da EP,<sup>[180] [181]</sup> e geralmente não há necessidade de alterar o anticoagulante oral inicial em pacientes que recebem terapia de anticoagulação contínua ( $>3$  meses).<sup>[105]</sup> No entanto, anticoagulação de intensidade reduzida ou de baixa intensidade com rivaroxabana ou apixabana reduziu significativamente o risco de eventos recorrentes em pacientes com tromboembolismo venoso que haviam completado previamente de 6 a 12 meses de terapia de anticoagulação padrão (por exemplo, com um antagonista da vitamina K, enoxaparina ou um agente anticoagulante oral de ação direta, como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana).<sup>[198] [199]</sup> A rivaroxabana ou a apixabana não foram associadas a um risco aumentado de sangramento.<sup>[198] [199]</sup>

As recomendações para continuação da terapia anticoagulante variam de acordo com a população de pacientes. Em todos os pacientes que recebem terapia anticoagulante prolongada, seu uso contínuo deve ser reavaliado em intervalos periódicos (como anualmente)<sup>[105]</sup>

### Câncer ativo

- A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é preferível a um antagonista da vitamina K (AVK), dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana para o tratamento da EP em pacientes com malignidade ativa.<sup>[75] [105] [182]</sup> As diretrizes europeias recomendam a terapia anticoagulante para um período de 3 a 6 meses;<sup>[75]</sup> o American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda terapia anticoagulante prolongada (ou seja, sem data de término programada).<sup>[105]</sup> A HBPM é mais eficaz que um AVK em pacientes com câncer (evidência de qualidade moderada), é terapeuticamente confiável em pacientes para os quais a terapia oral pode ser inapropriada (por exemplo, vômitos) e é mais fácil de ajustar/reter se trombocitopenia se desenvolver ou intervenção invasiva for necessária.<sup>[105]</sup> Além disso, os pacientes com câncer tratados com AVK podem apresentar dificuldade para se manter na faixa terapêutica e apresentam taxas de recorrência substanciais.<sup>[105]</sup>

### Disfunção renal

- O American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave (ou seja, clearance de creatinina  $<30$  mL/minuto).<sup>[105]</sup> Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento renal.

### Comprometimento hepático e coagulopatias

- As diretrizes do ACCP recomendam HBPM nesta população de pacientes.<sup>[105]</sup> Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático.



Pacientes com tromboembolismo venoso recorrente que recebem terapia anticoagulante

O tromboembolismo venoso recorrente não é comum entre pacientes que recebem terapia anticoagulante em doses terapêuticas.<sup>[105]</sup> Além de estabelecer definitivamente a presença de EP recorrente, deve-se levar em consideração a adesão à terapia anticoagulante ou a presença de malignidades subjacentes.<sup>[105]</sup>

As diretrizes do ACCP recomendam uma mudança temporária para HBPM (por pelo menos 1 mês) para pacientes com EP recorrente que, acredita-se, aderiram a um anticoagulante não HBPM (ou dentro da faixa terapêutica se estiverem recebendo terapia com AVK).<sup>[105]</sup> Uma dose mais alta de HBPM (de um quarto a um terço) é adequada para pacientes com EP recorrente que têm recebido HBPM.<sup>[105]</sup>

Pacientes com tromboembolismo venoso recorrente

Para pacientes que não estão mais recebendo terapia anticoagulante e que apresentam uma segunda EP não provocada, as diretrizes recomendam as seguintes durações do tratamento anticoagulante:<sup>[75]</sup> <sup>[105]</sup>

- Risco de sangramento baixo ou moderado: terapia anticoagulante prolongada com reavaliação periódica para rever a relação risco-benefício
- Alto risco de sangramento: 3 meses.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 65 anos de idade dá entrada no pronto-socorro apresentando dispneia com início agudo e duração de 30 minutos. Inicialmente, ele apresentou sensação de desmaio, mas não perdeu a consciência. O paciente se queixa de dor torácica do lado esquerdo que piora com a respiração profunda. Ele não possui história de doença cardiopulmonar. Há uma semana, ele foi submetido a uma artroplastia total de quadril esquerdo e, após a alta, permaneceu em repouso no leito por 3 dias por conta da dor mal controlada. Subsequentemente, percebeu inchaço em sua panturrilha esquerda, que estava sensível à palpação no exame físico. Seus sinais vitais atuais revelam febre de 38.0 °C (100.4 °F), frequência cardíaca de 112 bpm, pressão arterial (PA) de 95/65 mmHg e saturação de O<sub>2</sub> em ar ambiente de 91%.

### Outras apresentações

Os sintomas preditivos de embolia pulmonar (EP) incluem dor torácica, dispneia e sensação de apreensão. Também pode ocorrer síncope, que está fortemente associada ao aumento na carga trombótica. Sinais importantes incluem taquipneia com frequência respiratória >16 respirações por minuto, febre >37.8 °C (>100.0 °F), e frequência cardíaca >100 bpm.[3]

Houve relatos de EP em pacientes submetidos a tomografia computadorizada (TC) do tórax por outros motivos que não a pesquisa por suspeita de EP.[4] [5]

Em um estudo, não se suspeitou do diagnóstico de EP em 70% das pessoas que acabam morrendo em consequência da doença.[6] O reconhecimento precoce é crucial pois, entre as pessoas que morreram por conta de uma EP não suspeitada, a morte ocorreu dentro de 1 hora em quase 79% dos pacientes e dentro de 2.5 horas em 93% dos pacientes.[6]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O histórico e o exame físico isolados raramente são suficientes para confirmar ou descartar a doença. Um alto índice de suspeita e o manejo rápido são necessários, pois o maior risco de morte está nas primeiras 2 horas após a apresentação.[73] Em um estudo, não se suspeitou do diagnóstico de EP em 70% das pessoas que acabam morrendo em consequência da doença.[6] Entre as pessoas que morreram, a morte ocorreu dentro de 1 hora em quase 79% dos pacientes e dentro de 2.5 horas em 93% dos pacientes.[6]

A probabilidade clínica, avaliada por uma regra de predição validada e/ou julgamento clínico, é a base de todas as estratégias de diagnósticos para embolia pulmonar (EP).[74] [75] Em pacientes hemodinamicamente estáveis com probabilidade clínica intermediária de EP, recomenda-se a medição de D-dímero para avaliar a necessidade de um exame de imagem.[74] Em pacientes com probabilidade clínica muito baixa de EP, o teste de D-dímero reserva-se àqueles que não atendem a todos os critérios de descarte de embolia pulmonar (CDEP).[74] Aqueles com alta probabilidade clínica de EP devem ser encaminhados imediatamente a uma angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (TC) (ou exame de ventilação/perfusão [V/Q] caso a angiografia pulmonar por TC seja contraindicada), como qualquer

paciente com suspeita de EP em choque ou hipotensão. É essencial confirmar a EP com um teste definitivo, pois o tratamento está associado a um risco significativo de sangramento.

## História

O histórico geralmente revela um início agudo dos sintomas. No entanto, a EP pode ser completamente assintomática (e pode ser descoberta acidentalmente durante uma investigação de diagnóstico para outra doença, ou na autópsia) ou não específica em relação aos sintomas e sinais, conforme mostrado em um registro multicêntrico de medicina de emergência.[76]

Dor torácica pleurítica e a dispneia são características comumente presentes.[76] [77] Uma sensação de apreensão geralmente é relatada.[3] [78] A hemoptise e a síncope são menos comuns, mas sugerem uma carga trombótica maior e prognóstico mais desfavorável.[75] [76] [77]

Os fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP) ou EP devem ser determinados. História familiar de TVP ou EP, ou aborto recorrente, indicam uma trombofilia hereditária subjacente.[18] [30] [36] [57] O aborto recorrente está associado à trombofilia hereditária ou adquirida (por exemplo, síndrome antifosfolipídica). Outros fatores de risco fortes para TVP ou EP incluem: idade avançada; presença de TVP; cirurgia nos últimos 2 meses; >5 dias de repouso no leito; evento tromboembólico venoso prévio; neoplasia ativa; trauma ou fratura recente; gestação/período pós-parto; paralisia dos membros inferiores; fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina; antitrombina, deficiência de proteína C ou proteína S.[19] [57]

## Exame físico

Geralmente, o exame físico é inespecífico.[76] Apesar disso, quando o quadro clínico for suspeito de EP, deve-se realizar mais exames objetivos para confirmar o diagnóstico.

Na maioria dos pacientes, deve-se suspeitar de EP com base na presença de dispneia, dor torácica, pré-síncope ou síncope e/ou hemoptise.[76] [79] [80] A dor torácica é um sintoma frequente, geralmente causado pela irritação pleural decorrente de êmbolos distais que causam infarto pulmonar.[81] Na EP central (na qual o trombo está na artéria pulmonar principal, esquerda ou direita), pode haver dor torácica semelhante à angina, possivelmente devido à isquemia do ventrículo direito. Essa apresentação requer diferenciação da síndrome coronariana aguda ou da dissecação da aorta. A síncope não é frequente, mas pode ocorrer independente da presença de instabilidade hemodinâmica.[76] [77] [81] Outros sinais incluem febre, tosse ou inchaço/sensibilidade unilateral da panturrilha se houver presença de TVP.[76] [77]

## Pacientes com suspeita de EP em choque ou hipotensão

O choque ou hipotensão (PA sistólica <90 mmHg) são raros; mais de 95% dos pacientes que apresentam EP aguda estão hemodinamicamente estáveis.[82] No entanto, isso é sinal de EP central e/ou reserva hemodinâmica gravemente reduzida. Se a EP tiver causado cor pulmonale, o paciente pode apresentar pressão venosa jugular elevada, ictus esternal ou um acentuado componente pulmonar de B2, embora isso seja incomum.[83] [84]

De preferência, a EP deve ser confirmada por angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) antes que a terapia trombolítica seja administrada.[75] [85] No entanto, um exame de ventilação/perfusão (V/Q) negativo descarta efetivamente a EP e é um procedimento que permite poupar radiação e meios.[75] Caso o paciente apresente risco iminente de parada cardíaca, o tratamento pode ser iniciado apenas por meios clínicos.[86]

## Pacientes com suspeita de EP sem choque ou hipotensão

Quando o histórico e o exame físico não conseguem descartar a EP, a probabilidade pré-teste de EP deve ser determinada utilizando uma regra de predição validada e/ou o julgamento clínico.<sup>[74]</sup> <sup>[75]</sup> É preferível usar a regra de predição, principalmente em casos de médicos que raramente avaliam pacientes em relação à EP, pois não há padronização no julgamento clínico.<sup>[74]</sup> <sup>[75]</sup> <sup>[87]</sup>

## Como avaliar a probabilidade clínica de embolia pulmonar (EP)

Os pacientes com suspeita de EP podem ser classificados em diferentes categorias de probabilidade clínica (pré-teste) que correspondem à prevalência de EP confirmada, utilizando o critério de Wells original (modificado), o critério de Wells simplificado (modificado), o escore de Genebra original (revisado) ou o escore de Genebra simplificado (revisado).<sup>[75]</sup> <sup>[88]</sup> <sup>[89]</sup> Cada uma dessas ferramentas de decisão clínica atribui um valor (um único ponto ou pontos) a uma série de recursos de exame físico e histórico. A soma desses valores determina a probabilidade de EP.

Puntuación de Wells	Original	Simplificada
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3	1
EP o TVP previa	1.5	1
Frecuencia cardíaca >100 ppm	1.5	1
Cirurgía o inmovilización dentro de un período de 4 semanas	1.5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
<b>Probabilidad clínica</b>		
EP poco probable	≤4	≤1
EP probable	>4	>1

*Critério de Wells original e simplificado (modificado)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

Puntuación de Ginebra	Original	Simplificada
Dolor a la palpación venosa profunda de las extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
EP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca de 75-94 ppm	3	1
≥95 ppm	5	2
Dolor en las extremidades, unilateral	3	1
Cirugía o fractura dentro de 1 mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Edad >65 años	1	1
<b>Probabilidad clínica*</b>		
EP poco probable	≤5	≤2
EP probable	>5	>2

\* La puntuación de Ginebra revisada antes estaba disponible como un esquema de 3 categorías (es decir, 0-3 = probabilidad baja de EP; 4-10 = probabilidad intermedia de EP; y ≥11 = probabilidad alta de EP) pero recientemente cambió al esquema de 2 categorías que se muestra más arriba.

*Score de Genebra original e simplificado (revisado)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

As versões simplificadas do critério de Wells modificado ou do escore de Genebra revisado podem ser preferíveis na prática clínica devido à sua facilidade de uso.[90] Ambas as versões simplificadas já foram validadas; nenhuma se mostrou superior à outra.[74] [91] No entanto, o escore de Genebra baseia-se totalmente em itens clínicos objetivos e pode ser mais reproduzível (o critério de Wells [original e simplificado] inclui o item clínico subjetivo "diagnóstico alternativo menos provável que EP").[92]

O critério de Wells e o escore de Genebra modificado classificam os pacientes de maneira dicotômica (EP improvável ou EP provável). No entanto, versões anteriores de cada ferramenta atribuíam probabilidades clínicas baixa, intermediária ou alta de EP. Caso a classificação de dois níveis seja usada, a EP é confirmada em 50% dos pacientes da categoria de EP provável, comparado a 12% dos pacientes da categoria de EP improvável. Caso a classificação de três níveis seja usada, a proporção de pacientes com EP confirmada será de cerca de 10% na categoria de probabilidade baixa, 30% na categoria de probabilidade intermediária e 65% na categoria de probabilidade alta.[93]

## EP provável (alta probabilidade clínica)

A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) de múltiplos detectores deve ser solicitada para pacientes com EP provável (pré-teste).[74] [75] O exame de ventilação/perfusão (V/Q) descarta efetivamente a EP e é um procedimento que permite poupar radiação e meios.[75] Teste de dímero D não deve ser realizado: um nível de plasma normal de dímero D não obvia a necessidade para exame de imagem nesta população de pacientes.[74]

## EP improvável (probabilidade clínica intermediária ou baixa)

As diretrizes europeias recomendam que os pacientes com probabilidade clínica intermediária ou baixa de EP façam um teste de dímero D para determinar a necessidade de exames de imagem.[75]

As diretrizes do American College of Physicians recomendam a aplicação dos critérios de descarte de embolia pulmonar (CDEP) em pacientes com probabilidade clínica muito baixa de EP.[74]

Em pacientes que atendem a todos os critérios de CDEP (idade <50 anos; frequência cardíaca inicial <100 bpm; saturação de oxigênio inicial >94% em ar ambiente; ausência de edema unilateral dos membros inferiores; ausência de hemoptise; ausência de cirurgia ou trauma nas últimas 4 semanas; ausência de histórico de tromboembolismo venoso; sem uso de estrogênio), o risco de EP é considerado inferior ao risco do teste; portanto, nenhum teste adicional é indicado. Os pacientes que não atendem a todos os critérios de CDEP podem ser classificados utilizando o teste de dímero D.[74]

Uma metanálise de estudos que avaliou a precisão dos CDEP para descartar a EP indicou uma sensibilidade de 97%.[94]

## Teste de dímero D

Casos em que o teste de dímero D é indicado:

- Pacientes hemodinamicamente estáveis com probabilidade clínica intermediária de EP[74]
- Pacientes cuja classificação de risco inicial os identifica como tendo um risco muito baixo de EP e que não atendem a todos os critérios de CDEP[74]
- Pacientes cuja classificação de risco inicial os identifica como tendo um risco muito baixo de EP e que não passaram por uma avaliação de CDEP.

Os médicos não devem obter uma medição de dímero D em pacientes com probabilidade clínica alta de EP.[74]

O teste de dímero D é altamente sensível (>95%) em pacientes cuja probabilidade pré-teste indica que a EP é improvável (probabilidade clínica intermediária ou baixa).[74] [95] No entanto, sua especificidade é baixa e pode diminuir ainda mais com o avanço da idade do paciente.[74] [95] Os resultados da metanálise indicam que utilizar um corte de dímero D adequado à idade em pacientes >50 anos pode aumentar a especificidade, ao mesmo tempo em que mantém a sensibilidade para EP.[96] Em pacientes com câncer, o uso de um corte de dímero D adequado à idade dobrou a proporção de pacientes nos quais a EP pôde ser excluída pela regra de decisão clínica e dímero D, sem exames de imagem.[97]

Um nível normal de dímero D no plasma (de preferência, adequado à idade [idade x 10 nanogramas/mL, acima de 50 anos], ou <500 nanogramas/mL) descarta com segurança a EP em pacientes com EP improvável (intermediária ou baixa) no pré-teste, e não é necessário realizar nenhum outro teste.[74] [85] O risco de EP dentro de 3 meses é <1% nesses pacientes.[98] [99]

Os pacientes com nível anormal de dímero D devem ser submetidos a uma angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) de múltiplos detectores (ou a uma relação V/Q pulmonar caso a APTC seja contraindicada) para confirmar ou descartar o diagnóstico de EP.[74] [75] [85]

## Exames de imagem iniciais

A APTC confirma o diagnóstico pela visualização direta do trombo em uma artéria pulmonar; aparece como uma falha parcial ou completa do enchimento intraluminal. A razão de probabilidade para confirmar



a EP com uma falha de enchimento nos ramos segmentar ou subsegmentar é de 24.1 (faixa de 12.4 a 46.7), enquanto a probabilidade para descartar é de 0.11 (faixa de 0.06 a 0.19), o que significa que a APTC tem a melhor precisão diagnóstica de todos os métodos de exames de imagem não invasivos avançados.[100]

[Fig-3]

A relação V/Q pulmonar, de preferência utilizando uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, que pode reduzir o número de exames não conclusivos) é uma alternativa à APTC.[101] Uma cintilografia V/Q negativa descarta efetivamente a EP. A cintilografia V/Q é um procedimento que permite poupar radiação e meios, que pode ser adequado a pacientes com contraindicação total ou relativa à TC (por exemplo, alergia ao contraste, insuficiência renal de moderada a grave, gravidez, pacientes jovens).[75]

## Outros exames de imagem

Uma radiografia torácica normal não exclui um diagnóstico de EP, e os achados podem apenas sugerir a EP.[102]

O eletrocardiograma (ECG) não pode estabelecer ou descartar efetivamente o diagnóstico de EP, e os achados específicos podem apenas sugerir a EP.[77] [103] [104] No entanto, o ECG pode ser usado para avaliar a função ventricular direita de pacientes com EP sem choque ou hipotensão.[75] [105] A disfunção ventricular direita é preditiva de desfechos adversos e permite a classificação de risco nesses pacientes.[106] [107] [108] Caso uma modalidade de exame de imagem definitiva não esteja disponível, o ECG pode ser considerado para pacientes com suspeita de EP em choque ou com hipotensão.[75] [85]

A angiografia por ressonância magnética e a ressonância nuclear magnética de perfusão podem ser usadas para avaliar as artérias centrais e segmentares.[102] Geralmente, a ecocardiografia transtorácica não é indicada para o diagnóstico de EP aguda (embora possa ser útil para identificar a distensão do ventrículo direito e auxiliar no prognóstico).[102] A evidência ecocardiográfica de trombos cardíacos do lado direito está significativamente associada ao aumento da mortalidade no prazo de 30 dias em pacientes diagnosticados com EP aguda.[109]

[Fig-4]

Apesar da precisão no diagnóstico, a angiografia pulmonar raramente é utilizada para diagnosticar ou descartar a EP.[75] [110] Ela está associada ao risco de morbidade/mortalidade, e a APTC (menos invasiva) oferece uma precisão diagnóstica comparável.[75] [111]

## Investigações laboratoriais

Exames laboratoriais iniciais incluindo tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e razão normalizada internacional (INR) são importantes para auxiliar nas decisões sobre a segurança e o tipo de anticoagulação inicial selecionada. O hemograma completo pode detectar anormalidades hematológicas.

O rastreamento para trombofilia não é indicado em todos os casos de eventos tromboembólicos venosos; no entanto, ele pode ser útil se o local do trombo for incomum, se houver uma carga trombótica grande ou se houver eventos recorrentes. Caso o exame de trombofilia seja indicado, ele deve ser adiado até, pelo menos, 3 meses de terapia anticoagulante, pois alguns exames de trombofilia são influenciados pela presença de trombose aguda ou terapia anticoagulante.[112] De maneira alternativa, uma abordagem

de rastreamento de dois estágios pode ser implementada, por meio da qual são realizados testes de trombofilia que podem ser feitos durante a anticoagulação inicial (ou seja, fator V de Leiden, mutação do gene G20210A da protrombina, cardiolipina e anticorpos beta-2 glicoproteína I) e, se estiverem normais, a anticoagulação é descontinuada. Os testes restantes, cujos níveis de soro podem diminuir na fase hiperaguda de formação do trombo ou em decorrência do uso de anticoagulantes (por exemplo, anticoagulante lúpico, proteína C, proteína S, antitrombina), são então realizados.[112]

A hipoxemia é considerada um achado típico na EP aguda, mas a análise da gasometria arterial tem uma capacidade de diagnóstico muito limitada, isolada ou combinada com outras variáveis clínicas, quando há suspeita de EP.[75] [113] Uma  $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg, uma  $\text{PaCO}_2 < 36$  mmHg, ou um gradiente alveolar-arterial anormal ( $A-a\text{O}_2$ ) não são preditivos de EP em pacientes com suspeita de EP.[113] Em pacientes com suspeita de EP aguda com resultados normais para a gasometria arterial, a EP não pôde ser descartada em 38% dos pacientes sem doença cardiopulmonar e em 14% dos pacientes com doença cardiopulmonar preexistente, respectivamente.[114]

## Populações de pacientes especiais

### Gestantes

Os sinais e sintomas de tromboembolismo venoso podem ser menos específicos em gestantes que em pacientes não gestantes.[85] As diretrizes de consenso da American Thoracic Society indicam que o teste de dímero D não deve ser usado para descartar a EP durante a gestação.[115] Um estudo de coorte que avaliou a capacidade de diagnóstico de vários biomarcadores para a suspeita de tromboembolismo venoso durante a gestação, inclusive o dímero D, não conseguiu identificar candidatos com um limite relevante para diagnosticar ou descartar o tromboembolismo venoso.[116] Os níveis crescentes de dímero D durante a gestação podem ser controlados utilizando valores de corte adaptados para ajudar a aumentar a especificidade, mas é necessário realizar mais avaliações.[85] [117]

A exposição a exames de imagem com radiação deve ser minimizada. Recomenda-se realizar uma ultrassonografia de compressão venosa bilateral para determinar a presença de trombose indicativa de EP em gestantes com suspeita de EP.[115] A radiografia torácica é o primeiro procedimento de radiação que deve ser realizado em casos de suspeita de EP.[115] Não há consenso sobre qual deve ser o próximo passo: a cintilografia pulmonar (com cintilografia V/Q) ou a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC).[101] Diante de uma radiografia torácica normal, as diretrizes de consenso da American Thoracic Society recomendam a cintilografia pulmonar (com cintilografia V/Q).[115] Gestantes com cintilografia V/Q sem diagnóstico, que precisem de uma investigação mais profunda, podem ser submetidas à APTC.[115] A dose administrada de radiofarmacêuticos deve ser reduzida pela metade quando sejam indicados exames de pulmão em gestantes; tempos de aquisição mais longos devem ser usados para alcançar a imagem adequada.[101]

### Adolescentes e adultos jovens

A APTC deve ser usada com discrição, principalmente se a EP puder ser descartada por outros métodos não invasivos com menos exposição à radiação.[118]

### Índices de baixa gravidade para embolia pulmonar (EP)

A APTC parece aumentar a proporção de pacientes diagnosticados com EP subsegmentar sem diminuir o risco de tromboembolismo em 3 meses, sugerindo que a EP subsegmentar pode não ser clinicamente relevante.[119] O monitoramento clínico é preferível à anticoagulação em pacientes com

EP subsegmentar (ou seja, sem comprometimento de mais artérias pulmonares proximais) que não apresentem trombose venosa profunda (TVP) proximal nos membros inferiores e com baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente.[105]

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade mais avançada

- A incidência e a mortalidade direta de embolia pulmonar (EP) aumentam com a idade.[17]
- Taxas de mortalidade específicas por faixa etária dobram a cada 10 anos, iniciando aos 25 anos de idade.[18]

#### diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP)

- Presente em 45% a 50% dos pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar (EP).[19] [20]

#### cirurgia nos 2 meses anteriores

- Presente em 29% dos pacientes com EP confirmada.[19]

#### repouso total no leito >5 dias

- Presente em 28% dos pacientes com EP confirmada.[19]

#### evento tromboembólico venoso prévio

- Presente em 25% dos pacientes com EP confirmada.[19]

#### histórico familiar de tromboembolismo venoso

- O histórico familiar de tromboembolismo pulmonar está associado a uma taxa consideravelmente maior de tromboembolismo pulmonar entre parentes de primeiro grau.[21] O risco é mais de 20 vezes superior em pacientes com ao menos dois irmãos afetados, fazendo disso um dos fatores de risco mais fortes identificados para tromboembolismo venoso.[22]

#### neoplasia ativa

- Presente em 22% dos pacientes com EP confirmada.[19]
- Os cânceres de ovário, útero, próstata e cérebro estão mais comumente associados com o óbito decorrente de EP.[18]

#### trauma ou fratura recente

- Presente em 11% dos pacientes com EP confirmada.[19]

#### gestação/período pós-parto

- Há um aumento mais de 4 vezes do risco de trombose durante a gestação, e esse risco pode aumentar no período pós-parto.[30] [31] [32]

#### paralisia dos membros inferiores

- Sabe-se que a estase venosa e o repouso total no leito prolongado aumentam o risco de eventos tromboembólicos venosos.[34]

## mutação do fator V de Leiden

- Presente em 11% a 21% dos pacientes com um evento tromboembólico venoso (taxas de incidência combinadas de TVP/EP).[\[55\]](#) Portadores heterozigotos têm um risco estimado de evento tromboembólico venoso 7 vezes maior que aqueles sem a mutação. Portadores homozigotos têm um risco 80 vezes maior de evento tromboembólico venoso que indivíduos não afetados.[\[56\]](#)
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso associado à primeira gestação com mutação de fator V de Leiden heterozigota ou homozigota é de 1.1% e 6.2%, respectivamente.[\[57\]](#)
- Pacientes com o fator V de Leiden são menos sujeitos a ter uma EP que os indivíduos com outras trombofilias hereditárias. Esse paradoxo destaca as diferenças que existem entre os fatores e risco para TVP e EP.[\[58\]](#) [\[59\]](#)

## Mutação no gene G20210A da protrombina

- A prevalência de mutação no gene G20210A da protrombina em pacientes com TVP ou EP varia de acordo com a localização geográfica e a etnia.
- Na América do Norte, foi registrada uma taxa de portadores do gene G20210A da protrombina de 1% em indivíduos afro-americanos e entre 6.4% e 10.4% em indivíduos brancos com histórico de tromboembolismo venoso.[\[60\]](#)
- Em um estudo holandês, a mutação foi encontrada em 6.3% dos pacientes não selecionados consecutivos que apresentaram um primeiro episódio de TVP.[\[61\]](#)
- Estima-se que ela aumente entre 2 a 5 vezes o risco de um evento tromboembólico venoso em relação aos que não têm a mutação.[\[51\]](#)
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso associado à primeira gestação com mutação do gene G20210A da protrombina heterozigoto é de 0.9%.[\[57\]](#)

## deficiência de antitrombina

- Apresenta grande variabilidade para o distúrbio. Pode não aumentar de forma significativa o risco de trombose em indivíduos sem histórico familiar concomitante. Cinquenta por cento dos pacientes com deficiência na antitrombina e histórico familiar de trombose apresentam um evento tromboembólico venoso antes dos 40 anos de idade.[\[51\]](#)
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso associado à primeira gestação em mulheres com deficiência de antitrombina é de 16.6%.[\[57\]](#)

## deficiência de proteína C

- Rara trombofilia hereditária.
- Na população branca, a deficiência de proteína C é encontrada em, aproximadamente, 2% a 5% dos pacientes com tromboembolismo venoso e em 5% a 10% dos pacientes com tromboembolismo venoso recorrente.[\[62\]](#)
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso associado à primeira gestação em mulheres com deficiência de proteína C é de 7,8%.[\[57\]](#)

## deficiência de proteína S

- Encontrada em 1% a 2% de pacientes com TVP.
- O aumento no risco associado com esse distúrbio não está bem-establishado, a incidência de evento tromboembólico venoso é de, aproximadamente, 3.5% por ano.[\[51\]](#)
- O risco absoluto de tromboembolismo venoso associado à primeira gestação em mulheres com deficiência de proteína S é de 4.8%.[\[57\]](#)

## **síndrome do anticorpo antifosfolípideo**

- Relatou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos em até 14% dos pacientes com tromboembolismo venoso.[63]

## **Fracos**

### **obesidade (IMC $\geq 29$ kg/m<sup>2</sup>)**

- Presente em 29% dos pacientes com diagnóstico de EP.[19]
- Mais provavelmente presente em pacientes que vão a óbito por EP.

## **tabagismo**

- O tabagismo moderado aumenta o risco de tromboembolismo venoso (razão de risco: 1.19, 95% CI 1.08 a 1.32).[23]
- As análises de subtipos indicam que o tabagismo está associado ao tromboembolismo venoso provocado (mas não sem fatores precipitantes), possivelmente por meio de comorbidades clínicas como o câncer.
- Presente em 18% dos pacientes com EP confirmada.[19]

## **doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

- Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em estágio III/IV apresentam maior risco de tromboembolismo venoso que os pacientes sem DPOC (razão de risco: 1.61, 95% CI 0.90 a 2.93).[24]
- A gravidade da DPOC (definida pela limitação do fluxo aéreo ou uso de medicação), e não a frequência das exacerbações, pode estar associada a eventos de tromboembolismo venoso em pessoas com DPOC.[25]
- Presente em 12% dos pacientes com EP confirmada.[19]

## **insuficiência cardíaca congestiva (ICC)**

- A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é um fator de risco independente para tromboembolismo venoso.[26] Ela está presente em 10% dos pacientes com EP confirmada.[19]
- Os dados de atestados de óbito do United States Census Bureau indicam que a EP foi a causa da morte de 2.7% dos adultos (20,387 de 755,807) que morreram com insuficiência cardíaca entre 1980 e 1998.[27]

## **cateterização venosa central**

- Estudos com pacientes com câncer estimaram que a taxa global de trombose relacionada ao cateter está entre 14% e 18%.[28]
- Entre pacientes com câncer de mama invasivo não metastático, foi relatada uma taxa de incidência de 2.18/100 pacientes-meses para tromboembolismo venoso relacionado ao cateter venoso central.[29]

## **veias varicosas**

- O risco de trombose venosa profunda (TVP) incidente aumentou consideravelmente entre pessoas com veias varicosas, comparado às pessoas sem essa condição (6.55 vs 1.23 por 1000 pessoas-anos).[33] Os achados relativos à EP são menos claros.

## **viagem aérea recente**

- Viagens longas são um fator de risco fraco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso.[34]

- A incidência de tromboembolismo venoso em voos com >8 horas de duração é de, aproximadamente, 0.5% em passageiros com risco baixo ou moderado de desenvolver tromboembolismo venoso.[34]
- Vários fatores fisiopatológicos foram atribuídos ao aumento do risco, incluindo imobilidade, hipóxia relativa que ocorre na cabine de pressão controlada e desidratação.
- Fatores de risco individuais para tromboembolismo venoso relacionado à viagem aérea também desempenham um papel importante. Idade >40 anos, sexo feminino, mulheres que tomam contraceptivos orais, pessoas com insuficiência venosa crônica e/ou veias varicosas nos membros inferiores, obesidade e trombofilia genética são fortes moduladores de tromboembolismo venoso atribuído a voos de longa distância.[35]

### história de aborto espontâneo

- Fatores trombofílicos adquiridos relacionados à trombose arterial e/ou venosa são associados a aborto recorrente.[30] [36]

### infarto agudo do miocárdio recente

- Os estudos do Registry indicam que o infarto do miocárdio está associado a um aumento transitório do risco de tromboembolismo venoso, independente dos fatores de risco ateroscleróticos ou de não ser um fator de risco independente para tromboembolismo venoso.[37] [38]

### seps

- Em um pequeno estudo prospectivo com pacientes com sepse grave e choque séptico, a incidência de tromboembolismo venoso foi de 37.2%, apesar da tromboprofilaxia.[39]
- Um estudo prospectivo de coorte que utilizou dados do banco de dados do National Surgical Quality Improvement Program do American College of Surgeons (ACS-NSQIP) constatou que a sepse pré-operatória em pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico aumentou o risco de trombose venosa pós-operatória, comparado a pacientes sem nenhuma inflamação sistêmica (razão de chances [RC] 3.3, 95% CI 3.2 a 3.4).[40]

### transfusão sanguínea recente

- A transfusão de eritrócitos, plaquetas e plasma fresco congelado está associada a um aumento do risco de eventos trombóticos venosos e arteriais, além da mortalidade em pacientes hospitalizados com câncer, síndrome coronariana aguda ou sangramento agudo.[41] [42] [43]

### contracepção hormonal combinada

- A exposição atual a um contraceptivo oral combinado (COC) está associada a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (RC ajustada 2.97, 95% CI 2.78 a 3.17), comparada à não exposição no ano anterior.[44]
- O risco de tromboembolismo venoso associado a diferentes COCs parece ser influenciado pelo tipo de progestogênio. Os COCs que contêm levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato apresentam o risco mais baixo (5-7 eventos por 10,000 mulheres por ano), enquanto aqueles que contêm drospirenona, desogestrel ou gestodeno apresentam o risco mais alto (9-12 eventos por 10,000 mulheres por ano). [European Medicines Agency: combined hormonal contraceptives]
- Estudos observacionais com o adesivo transdérmico de etinilestradiol e norelgestromina registraram um nível similar ou maior de risco de tromboembolismo venoso, comparado a COCs que contêm progestogênios de segunda geração. [Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare: statement - venous thromboembolism (VTE) and hormonal contraception]



- Os métodos de contracepção que utilizam apenas progestogênio não parecem estar associados a um aumento do risco de tromboembolismo venoso. [Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare: statement - venous thromboembolism (VTE) and hormonal contraception]

### terapia de reposição hormonal (TRH) oral

- As preparações orais para TRH que contêm estrogênio ou estrogênio e progestogênio combinados, aumentam o risco de tromboembolismo venoso.[45] O risco é maior conforme a dose de estrogênio aumenta.

### doença inflamatória intestinal

- O risco de tromboembolismo venoso é maior em pacientes com doença inflamatória intestinal, comparado a aqueles que não têm essa doença.[46]
- Mais possivelmente observada nos que vão a óbito por EP, com uma razão de mortalidade ajustada duas vezes maior que em indivíduos não afetados.[18]
- Anormalidades sorológicas encontradas na doença de Crohn inativa e na colite ulcerativa, incluindo anormalidades em fibrinólise, podem aumentar o risco de EP.

### síndrome nefrótica

- A síndrome nefrótica aumentou o risco de tromboembolismo venoso em um estudo de controle de caso (RC 2.89, 95% CI 2.26 ou 3.69).[47] A associação foi mais forte nos 3 primeiros meses.
- A síndrome nefrótica grave causa hipercoagulabilidade, resultando em tromboembolismo em locais como a vasculatura renal e pulmonar.

### Doença de Behçet

- As estimativas de eventos trombóticos na doença de Behçet variam de 10% a 30%.[48] O tromboembolismo venoso parece ser mais comum em homens.
- Uma auditoria de 8 anos na Turquia constatou que os eventos tromboembólicos venosos ocorreram em 12.8% dos pacientes com a doença.[49]
- Essa associação pode estar ligada à hiper-homocisteinemia.

### homocisteinemia

- Estudos prospectivos indicam que a hiper-homocisteinemia está associada ao aumento do risco de tromboembolismo venoso.[50]
- A homocisteinemia pode aumentar o risco relativo de evento tromboembólico venoso em 2.5 vezes.[51]
- Uma análise combinada de estudos de coorte e controle de caso constatou que a variante genética de C677T metilenetetraidrofolato redutase (MTHFR) (que codifica uma enzima termolábil que é menos ativa em temperaturas elevadas) não está associada de maneira independente ao risco de tromboembolismo venoso.[52]

### neoplasia mieloproliferativa negativa para Filadélfia

- Estudos demonstram uma associação significativa entre a carga do alelo JAK2V617F e eventos tromboembólicos venosos em pacientes com neoplasia mieloproliferativa negativa para Filadélfia.[53] [54]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: idade avançada; presença de trombose venosa profunda (TVP); cirurgia nos últimos 2 meses; >5 dias de repouso no leito; evento tromboembólico venoso; história familiar de tromboembolismo venoso; neoplasia ativa; trauma ou fratura recente; gestação/período pós-parto; paralisia dos membros inferiores; fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina; antitrombina, deficiência de proteína C ou proteína S; e síndrome do anticorpo antifosfolípideo.

### dor torácica (comum)

- A dor torácica pleurítica ocorre em, aproximadamente, 40% dos pacientes.[\[76\]](#) [\[77\]](#)

### dispneia (comum)

- Encontrada em 50% a 72% dos pacientes com EP confirmada.[\[76\]](#) [\[77\]](#)

### taquipneia (comum)

- Característica do choque.
- A taquipneia (frequência respiratória de  $\geq 20$  respirações por minuto) é um sinal comum em pacientes com EP aguda (21% a 39%).[\[76\]](#) [\[77\]](#)

### pré-síncope ou síncope (incomum)

- A síncope é encontrada em 6% dos pacientes com EP.[\[76\]](#) [\[77\]](#)
- A presença sugere uma carga trombótica maior e prognóstico mais desfavorável.

### hipotensão (pressão arterial [PA] sistólica $<90$ mmHg) (incomum)

- Característica do choque.
- Presente em 3% dos pacientes com EP confirmada.[\[76\]](#)
- Indica EP central e/ou reserva hemodinâmica gravemente reduzida.

## Outros fatores de diagnóstico

### sensação de apreensão (comum)

- Encontrada em 59% a 63% dos pacientes.[\[3\]](#) [\[78\]](#)

### tosse (comum)

- Encontrada em 19% a 23% dos pacientes.[\[76\]](#) [\[77\]](#)

### taquicardia (comum)

- Característica do choque.
- $>100$  batimentos por minuto em 33% dos pacientes com EP aguda.[\[77\]](#)

### febre (comum)

- Presente em 9.7% dos pacientes com EP confirmada.[\[76\]](#)

### inchaço/sensibilidade unilateral da panturrilha (incomum)

- Uma característica eliciada na presença de trombose venosa profunda (TVP).

**hemoptise (incomum)**

- Constatou-se a presença de hemoptise em 4% a 8% dos pacientes.[\[76\]](#) [\[77\]](#)
- Mais comum com infarto pulmonar.

**pressão venosa jugular elevada (incomum)**

- Pode ser suscitada na presença de cor pulmonale.[\[83\]](#)

**ictus esternal (incomum)**

- Pode ser suscitada na presença de cor pulmonale.[\[84\]](#)

**componente pulmonar acentuado da B2 (incomum)**

- Pode ser suscitada na presença de cor pulmonale.

# Exames diagnóstico

## Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p><b>Crítério de Wells/escore de Genebra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser calculado nos pacientes com suspeita de EP.</li> <li>Cada uma dessas ferramentas de decisão clínica atribui um valor (um único ponto ou pontos) a uma série de recursos de exame físico e histórico. A soma desses valores determina a probabilidade de EP.</li> <li>A sensibilidade ficou entre 88% (Genebra revisado simplificado) e 96% (Wells simplificado), e a especificidade ficou entre 48% (Genebra revisado) e 53% (Genebra revisado simplificado) quando cada ferramenta de decisão clínica (Wells original, Wells modificado, Wells simplificado, Genebra revisado e Genebra revisado simplificado; todos com teste de dímero D em caso de EP improvável) foi validada em um conjunto de dados de atenção primária.<sup>[91]</sup></li> <li>As versões simplificadas do critério de Wells modificado ou do escore de Genebra revisado podem ser preferíveis na prática clínica devido à sua facilidade de uso.<sup>[90]</sup> Ambas as versões simplificadas já foram validadas; nenhuma se mostrou superior à outra.<sup>[74] [91]</sup> No entanto, o escore de Genebra baseia-se totalmente em itens clínicos objetivos e pode ser mais reproduzível (o critério de Wells [original e simplificado] inclui o item clínico subjetivo "diagnóstico alternativo menos provável que EP").<sup>[92]</sup></li> <li>O escore de probabilidade clínica (pré-teste) isolado não é suficiente para diagnosticar ou descartar EP. Ele deve ser combinado com testes adicionais.</li> </ul>	<p><b>critério de Wells original:</b> EP improvável <math>\leq 4</math>, EP provável <math>&gt;4</math>; <b>critério de Wells simplificado:</b> EP improvável <math>\leq 1</math>, EP provável <math>&gt;1</math>; <b>escore de Genebra revisado:</b> EP improvável <math>\leq 5</math>, EP provável <math>&gt;5</math>; <b>escore de Genebra simplificado:</b> EP improvável <math>\leq 2</math>, EP provável <math>&gt;2</math></p>

Puntuación de Wells	Original	Simplificada
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3	1
EP o TVP previa	1.5	1
Frecuencia cardíaca $>100$ ppm	1.5	1
Cirugía o inmovilización dentro de un período de 4 semanas	1.5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
<b>Probabilidad clínica</b>		
EP poco probable	$\leq 4$	$\leq 1$
EP probable	$>4$	$>1$

*Crítério de Wells original e simplificado (modificado)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

Puntuación de Ginebra	Original	Simplificada
Dolor a la palpación venosa profunda de las extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
EP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca de 75-94 ppm	3	1
$\geq 95$ ppm	5	2
Dolor en las extremidades, unilateral	3	1
Cirugía o fractura dentro de 1 mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Edad $>65$ años	1	1
<b>Probabilidad clínica*</b>		
EP poco probable	$\leq 5$	$\leq 2$
EP probable	$>5$	$>2$

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no site web atualizada pela última vez em: Jul 09, 2018.

\* La puntuación de Ginebra revisada antes estaba disponible como un esquema de 3 categorías (es decir, 0-3 = probabilidad baja de EP; 4-10 = probabilidad intermedia de EP; y  $\geq 11$  = probabilidad alta de EP) pero recientemente cambió a esquema de 2 categorías que se muestra más arriba.

Exame	Resultado
<p><b>angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) de múltiplos detectores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitada para pacientes com EP provável (pré-teste).[74] [75]</li> <li>A APTC tem a melhor precisão diagnóstica de todos os métodos de exames de imagem não invasivos avançados.[100] A razão de probabilidade para confirmar a EP com uma falha de enchimento nos ramos segmentar ou subsegmentar é de 24.1 (faixa de 12.4 a 46.7), enquanto a probabilidade para descartar é de 0.11 (faixa de 0.06 a 0.19).[100]</li> <li>A especificidade é de 96%.[120] A incidência no período de três meses de um evento tromboembólico venoso subsequente após um resultado negativo na tomografia computadorizada (TC) é &lt;2%.[100] [121]</li> <li>A TC é contraindicada em aproximadamente 25% dos pacientes, por conta de gestação ou insuficiência renal.[120] No entanto, a exposição à radiação por meio da tomografia computadorizada (TC) ocorre em uma dose muito mais baixa que a exposição associada a danos ao feto e, caso necessário, não deve ser suspensa em pacientes gestantes.[122]</li> <li>A APTC deve ser usada com discrição em crianças e adolescentes, e estratégias alternativas de exames de imagem devem ser utilizadas sempre que possível.[118] [123] Caso seja usada, a exposição à radiação ionizante deve ser monitorada de perto e minimizada.[124]</li> <li>[Fig-3]</li> </ul>	<p><b>o diagnóstico é confirmado pela visualização direta do trombo em uma artéria pulmonar; aparece como uma falha parcial ou completa do enchimento intraluminal</b></p>
<p><b>cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A relação V/Q pulmonar, de preferência utilizando uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, que pode reduzir o número de exames não conclusivos) é uma alternativa à APTC.[101]</li> <li>Em um estudo retrospectivo com 2328 pacientes com suspeita clínica de EP, 601 de 608 pacientes com diagnóstico final de EP apresentaram uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) V/Q positiva (99% de sensibilidade), e 1153 pacientes sem diagnóstico final de EP apresentaram uma SPECT V/Q negativa (98% de especificidade).[125] Um estudo prospectivo com pacientes com suspeita de EP aguda relatou uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 88% para a SPECT V/Q.[126]</li> <li>A cintilografia V/Q é um procedimento de radiação e preservação mediana, que pode ser adequado a pacientes com contraindicação total ou relativa à TC (por exemplo, alergia ao contraste, insuficiência renal de moderada a grave, gravidez, pacientes jovens).[75]</li> </ul>	<p><b>probabilidade de embolia pulmonar (EP) quando uma área de ventilação não está perfundida; uma cintilografia V/Q negativa descarta a EP efetivamente</b></p>
<p><b>exames de coagulação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Razão normalizada internacional (INR), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) devem ser solicitados.</li> <li>Obrigatório estabelecer a linha basal antes de iniciar a anticoagulação.</li> <li>Auxilia nas decisões sobre a segurança e o tipo de anticoagulação inicial a prescrever.</li> </ul>	<p><b>valores basais; estabelecendo a faixa terapêutica correta</b></p>

Exame	Resultado
<b>ureia e creatinina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser necessário ajustar as doses de alguns anticoagulantes (por exemplo, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, apixabana, rivaroxabana, dabigatрана, edoxabana) em pacientes com comprometimento renal. Os valores basais devem ser obtidos.</li> </ul>	<b>valores basais</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode indicar trombocitopenia.</li> <li>• A terapia com heparina pode estar associada à trombocitopenia induzida por heparina; as contagens plaquetárias devem ser medidas na linha basal e com regularidade durante todo o tratamento.</li> <li>• Uma contagem plaquetária elevada pode indicar trombocitose essencial ou doença mieloproliferativa.</li> <li>• Pode detectar anemia, leucopenia.</li> </ul>	<b>valores basais</b>
<b>Crítérios de Descarte de Embolia Pulmonar (CDEP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As diretrizes do American College of Physicians recomendam a aplicação dos critérios de descarte de embolia pulmonar (CDEP) em pacientes com probabilidade clínica muito baixa de EP.[74]</li> <li>• Em pacientes que atendem a todos os critérios de CDEP (idade &lt;50 anos; frequência cardíaca inicial &lt;100 bpm; saturação de oxigênio inicial &gt;94% em ar ambiente; ausência de edema unilateral dos membros inferiores; ausência de hemoptise; ausência de cirurgia ou trauma nas últimas 4 semanas; ausência de histórico de tromboembolismo venoso; sem uso de estrogênio), o risco de EP é considerado inferior ao risco do teste; portanto, nenhum teste adicional é indicado. Os pacientes que não atendem a todos os critérios de CDEP podem ser classificados utilizando o teste de dímero D.[74]</li> <li>• Uma metanálise de estudos que avaliou a precisão dos CDEP para descartar a EP indicou uma sensibilidade de 97%.[94]</li> </ul>	<b>não atende a todos os critérios (escore positivo)</b>



Exame	Resultado
<b>Teste de dímero D</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste de dímero D é indicado para: pacientes hemodinamicamente estáveis com probabilidade clínica intermediária de EP;<sup>[74]</sup> Pacientes cuja classificação de risco inicial os identifica como tendo um risco muito baixo de EP e que não atendem a todos os critérios de CDEP;<sup>[74]</sup> Pacientes cuja classificação de risco inicial os identifica como tendo um risco muito baixo de EP e que não passaram por uma avaliação de CDEP.</li> <li>Os médicos não devem obter uma medição de dímero D em pacientes com probabilidade clínica alta de EP.<sup>[74]</sup></li> <li>O teste de dímero D é altamente sensível (&gt;95%) em pacientes cuja probabilidade pré-teste indica que a EP é improvável.<sup>[74] [95]</sup> No entanto, sua especificidade é baixa e pode diminuir ainda mais com o avanço da idade do paciente.<sup>[74] [95]</sup> Os resultados da metanálise indicam que utilizar um corte de dímero D adequado à idade pode aumentar a especificidade, ao mesmo tempo em que mantém a sensibilidade para EP.<sup>[96]</sup></li> <li>Um nível normal de dímero D no plasma (de preferência, adequado à idade [idade x 10 nanogramas/mL, acima de 50 anos], ou &lt;500 nanogramas/mL) descarta com segurança a EP em pacientes com EP improvável no pré-teste, e não é necessário realizar nenhum outro teste.<sup>[74] [85]</sup></li> <li>As diretrizes da American Thoracic Society indicam que o teste de dímero D não deve ser usado para descartar a EP durante a gestação.<sup>[115]</sup> Os níveis crescentes de dímero D durante a gestação podem ser controlados utilizando valores de corte adaptados para ajudar a aumentar a especificidade, mas é necessário realizar mais avaliações.<sup>[85] [117]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma radiografia torácica normal não exclui um diagnóstico de EP, e os achados podem apenas sugerir a EP.<sup>[102]</sup></li> <li>Pode demonstrar sinal de Fleischner/artéria pulmonar central proeminente (20%); sinal de Westermarck/oligoemia na área de distribuição da EP (11%); giba de Hampton/áreas de base pleural com aumento da opacidade correspondendo à distribuição da EP (27%).<sup>[89] [104] [114] [127]</sup></li> <li>A radiografia torácica é o primeiro procedimento de radiação que deve ser realizado em casos de suspeita de EP durante a gestação.<sup>[115]</sup></li> </ul>	<b>atelectasia de banda, elevação do hemidiafragma, artéria pulmonar central proeminente, oligoemia no local do embolismo</b>

Exame	Resultado
<b>angiografia por ressonância magnética (RM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Três diferentes técnicas disponíveis: angiografia melhorada por contraste de gadolínio (ARM-Gd), angiografia em tempo real (ARM-TR) e imagens de perfusão por RM.[128] [Fig-4]</li> <li>Podem ser usadas para avaliar as artérias centrais e segmentares.[102]</li> <li>A alta especificidade (91% a 98%) permite um diagnóstico preciso.</li> <li>A baixa sensibilidade (75% a 93%) não permite excluir de forma confiável a EP com um teste negativo.[128]</li> <li>O contraste de gadolínio, usado na ARM-Gd e nos estudos de perfusão por RM têm contraindicação relativa na gestação.</li> </ul>	<b>o diagnóstico é confirmado pela visualização direta do trombo em uma artéria pulmonar; aparece como uma falha parcial ou completa do enchimento intraluminal</b>
<b>angiografia pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar da precisão no diagnóstico, a angiografia pulmonar raramente é utilizada para diagnosticar ou descartar a EP.[75] [110] Ela está associada ao risco de morbidade/mortalidade, e a APTC (menos invasiva) oferece uma precisão diagnóstica comparável.[75] [111]</li> <li>O valor preditivo negativo pode ser de até 99%.[129]</li> <li>Teste invasivo com morbidade de 3% a 6% e mortalidade de 0.2% a 0.5%.[111] [130]</li> <li>Requer o uso de contraste e é relativamente contraindicado para pacientes gestantes e com insuficiência renal.</li> </ul>	<b>diagnóstico pela visualização de uma falha completa ou incompleta de enchimento na artéria pulmonar</b>
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O eletrocardiograma (ECG) não pode estabelecer ou descartar efetivamente o diagnóstico de EP, e os achados específicos podem apenas sugerir a EP.[77] [103] [104]</li> <li>No entanto, o ECG pode ser usado para avaliar a função ventricular direita de pacientes com EP sem choque ou hipotensão.[75] [105] A disfunção ventricular direita é preditiva de desfechos adversos e permite a classificação de risco nesses pacientes.[106] [107] [108]</li> <li>Caso uma modalidade de exame de imagem definitiva não esteja disponível, o ECG pode ser considerado para pacientes com suspeita de EP em choque ou com hipotensão.[75] [85]</li> </ul>	<b>disfunção do ventrículo direito; aumento do ventrículo direito</b>
<b>gasometria arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A análise da gasometria arterial tem uma capacidade de diagnóstico muito limitada, isolada ou combinada com outras variáveis clínicas, quando há suspeita de EP.[113]</li> <li>Na ausência de doença cardiopulmonar, a EP não pôde ser descartada em 38% dos pacientes com resultados normais na gasometria arterial (ou seja, que sugere EP).[114]</li> <li>Na doença cardiopulmonar preexistente, a EP não pôde ser descartada em 14% dos pacientes com resultados normais na gasometria arterial (ou seja, que sugere EP).[114]</li> </ul>	<b>hipóxia e hipocapnia podem ser sugestivas</b>

Exame	Resultado
<b>rastreamento para trombofilia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é indicado em todos os casos de eventos tromboembólicos venosos; no entanto, ele pode ser útil se o local do trombo for incomum, se houver uma carga trombótica grande ou se houver eventos recorrentes.</li> <li>O exame de trombofilia deve ser adiado até, pelo menos, 3 meses de terapia anticoagulante, pois alguns exames de trombofilia são influenciados pela presença de trombose aguda ou terapia anticoagulante.<sup>[112]</sup></li> <li>De maneira alternativa, uma abordagem de rastreamento de dois estágios pode ser implementada, por meio da qual são realizados testes de trombofilia que podem ser feitos durante a anticoagulação inicial (ou seja, fator V de Leiden, mutação do gene G20210A da protrombina, cardiolipina e anticorpos beta-2 glicoproteína I) e, se estiverem normais, a anticoagulação é descontinuada. Os testes restantes, cujos níveis de soro podem diminuir na fase hiperaguda de formação do trombo ou em decorrência do uso de anticoagulantes (por exemplo, anticoagulante lúpico, proteína C, proteína S, antitrombina), são então realizados.<sup>[112]</sup></li> </ul>	<b>positivo na trombofilia hereditária</b>
<b>ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se realizar uma ultrassonografia de compressão venosa bilateral para determinar a presença de trombose indicativa de EP em gestantes com suspeita de EP.<sup>[115]</sup></li> </ul>	<b>incapacidade de comprimir totalmente o lúmen da veia usando o transdutor da ultrassonografia</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>peptídeo natriurético do tipo B (PNB), pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proPNB), proteína de ligação de ácido graxo (H-FABP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ajudar a prever a evolução clínica em pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão.<sup>[131] [132] [133]</sup></li> <li>Não existem evidências suficientes para dar suporte ao seu uso rotineiro na prática clínica.<sup>[134]</sup></li> </ul>	<b>pode estar elevada; pode ser útil para prognóstico</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Angina instável</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A dor torácica cardíaca típica é descrita como uma pressão retroesternal ou peso irradiando para a mandíbula, braço ou pescoço.</li> <li>A dor pode ser intermitente ou persistente.</li> <li>Fatores de risco diferenciadores incluem hipertensão, diabetes ou hipercolesterolemia de longa data.</li> <li>Pode ser difícil diferenciar de embolia pulmonar (EP) com base somente nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depressão do segmento ST em derivações contíguas na eletrocardiografia (ECG).</li> <li>Troponina I ou T normal. Esses exames podem ser elevados na EP. Estudo de imagem diagnóstica negativo para EP.</li> <li>Estenose crítica de uma artéria coronária na angiografia coronariana.</li> </ul>
<b>Infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta-se como uma dor torácica na região central, cuja natureza é classicamente descrita como “em peso”, semelhante a uma sensação de pressão ou aperto.</li> <li>Os achados dos exames propedêuticos são variáveis e vão de normal a um paciente criticamente doente em choque cardiogênico.</li> <li>Muitas vezes, é difícil diferenciá-lo da EP em um quadro agudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O ECG não mostra supra do segmento ST, mas os níveis séricos dos biomarcadores cardíacos estão elevados.</li> <li>O ECG pode apresentar alterações isquêmicas inespecíficas, como infradesnívelamento do segmento ST ou inversão da onda T.</li> <li>É possível ver aumento bilateral da congestão vascular pulmonar na radiografia torácica, consistente com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).</li> <li>Troponina I ou T elevada. Esses testes podem também estar elevados no início da EP.</li> <li>Anormalidade da contratilidade da parede regional do ventrículo esquerdo na ecocardiografia.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se como uma dor torácica na região central, cuja natureza é classicamente descrita como “em peso”, semelhante a uma sensação de pressão ou aperto.</li> <li>• Os achados dos exames propedêuticos são variáveis e vão de normal a um paciente criticamente doente em choque cardiogênico.</li> <li>• Muitas vezes, é difícil diferenciá-lo da EP em um quadro agudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O IAMCSST é diagnosticado por supra persistente do segmento ST em 2 ou mais derivações de ECG anatomicamente contíguas em um paciente com história clínica consistente.</li> <li>• Troponina I ou T elevadas também podem estar elevadas na EP.</li> <li>• Anormalidade da contratilidade da parede regional do ventrículo esquerdo na ecocardiografia.</li> <li>• Estenose crítica de uma artéria coronária na angiografia coronariana.</li> </ul>
<b>Adquirida na comunidade, pneumonia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser difícil diferenciar com base somente nos sinais e sintomas.</li> <li>• Tosse produtiva com expectoração purulenta.</li> <li>• Febre acima de 39.0 °C (102.2 °F); geralmente mais alta que na EP.[135]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem leucocitária normalmente <math>&gt;11 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;11,000/\text{microlitro}</math>).</li> <li>• A radiografia torácica pode exibir uma opacidade focal e outras características de consolidação pneumônica. Isso também pode ser observado na EP.</li> <li>• A cultura do catarro (expectoração) promove a proliferação de um organismo reconhecido como causador de pneumonia.</li> <li>• Estudo de imagem diagnóstica negativo para EP.</li> </ul>
<b>Bronquite aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início mais insidioso e subagudo de sintomas que a EP.</li> <li>• Sibilos/roncos difusos na ausculta pulmonar.</li> <li>• Tosse produtiva com expectoração purulenta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia torácica normal. Isso também pode ser observado na EP.</li> <li>• Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de tabagismo prévio/contínuo.</li> <li>• Sibilos difusos na ausculta pulmonar.</li> <li>• Diminuição difusa dos murmúrios vesiculares na ausculta pulmonar.</li> <li>• Aumento da fase expiratória do ciclo respiratório.</li> <li>• A EP pode estar presente em 6% a 25% dos pacientes com exacerbação de DPOC de causa desconhecida.<a href="#">[136]</a> <a href="#">[137]</a> <a href="#">[138]</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência de hiperinsuflação, diafragmas achatados e aumento do ar retroesternal na radiografia torácica.</li> <li>• Redução incompletamente reversível no volume expiratório forçado 1 (VEF1) e no VEF1/CVF (capacidade vital forçada) na espirometria.</li> <li>• Troponina I e T normais. Peptídeo natriurético do tipo B (PNB) normal.</li> <li>• Função ventricular direita e esquerda normais na ecocardiografia.</li> <li>• Distensão do ventrículo direito (VD) com diminuição da função do VD pode ser observada na ecocardiografia em pacientes com hipertensão pulmonar secundária à DPOC. Isso também pode ser observado na EP.</li> <li>• Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>
<b>Exacerbação aguda da asma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História pregressa de asma/atopia.</li> <li>• Sibilos difusos na ausculta pulmonar.</li> <li>• Murmúrios vesiculares diminuídos difusamente na ausculta pulmonar.</li> <li>• Fase expiratória prolongada do ciclo respiratório.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia torácica normal. Isso também pode ser observado na EP.</li> <li>• Redução reversível na medição do pico de fluxo (pico do fluxo expiratório ou VEF1).</li> <li>• Troponina I e T normal e PNB normal.</li> <li>• Dímero D, angiotomografia pulmonar e cintilografia ventilação/perfusão (V/Q) normal.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Exacerbação aguda, insuficiência cardíaca congestiva (ICC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser difícil diferenciar somente com base nos sinais e sintomas.</li> <li>• Início mais insidioso e subagudo de sintomas que aqueles geralmente observados com EP.</li> <li>• Ortopneia, dispneia paroxística noturna e ganho de peso documentado são comuns.</li> <li>• Aumento bilateral de edema de membros inferiores.</li> <li>• Estertores difusos na ausculta pulmonar.</li> <li>• Pressão venosa jugular elevada.</li> <li>• Características de insuficiência cardíaca do lado direito podem ocorrer na EP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da congestão vascular pulmonar na radiografia torácica com silhueta cardíaca aumentada.</li> <li>• Infiltrados alveolares bilaterais na radiografia torácica.</li> <li>• PNB elevado. Também pode ser observado na EP, mas a EP raramente resulta em níveis de PNB &gt;1000 nanogramas/L (&gt;1000 picogramas/mL).<sup>[139]</sup></li> <li>• Função ventricular esquerda reduzida com fração de ejeção reduzida na ecocardiografia.</li> <li>• Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>
<b>Pericardite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser difícil diferenciar com base somente nos sinais e sintomas.</li> <li>• A dor torácica melhora ao sentar-se e piora quando em posição supina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevação do segmento ST em todas as derivações no ECG.</li> <li>• Alternância dos eixos elétricos no ECG.</li> <li>• Radiografia torácica normal. É possível observar uma silhueta cardíaca aumentada.</li> <li>• Troponina I ou T elevada. Também pode ser observada na EP.</li> <li>• Derrame pericárdico na ecocardiografia.</li> <li>• Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>
<b>Tamponamento cardíaco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil de diferenciar com base nos sinais e sintomas.</li> <li>• A tríade de Beck de hipotensão, bulha cardíaca hipofonética e pressão venosa jugular elevada é uma característica clássica, embora nem sempre esteja presente.</li> <li>• Muitas vezes, os pacientes queixam de dispneia e dor torácica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia torácica normal. É possível observar uma silhueta cardíaca aumentada.</li> <li>• O derrame pericárdico na ecocardiografia com evidência de fisiologia de tamponamento permite seu diagnóstico.</li> <li>• Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hipertensão pulmonar decorrente de doença tromboembólica crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de EP; sopros nos campos pulmonares (murmúrios de fluxo pulmonar) presentes em 30% dos casos.<sup>[140]</sup></li> <li>Início mais insidioso e subagudo de sintomas que aqueles geralmente observados com EP.</li> <li>Ganho de peso documentado.</li> <li>Edema de membros inferiores bilateral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os achados eletrocardiográficos podem exibir desvio do eixo direito, ondas P pulmonale e/ou possível bloqueio de ramo direito.</li> <li>Dímero D/radiografia torácica normais.</li> <li>Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão: um ou mais defeitos de perfusão de tamanho segmentar ou maiores não correlacionados.</li> <li>Angiografia pulmonar: redes vasculares ou estreitamento em forma de banda, irregularidades da íntima, defeitos da bolsa, estreitamento abrupto e angular e obstrução proximal.</li> </ul>
<b>Pneumotórax</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser difícil diferenciar com base somente nos sinais e sintomas.</li> <li>História de trauma recente no tórax.</li> <li>Murmúrios vesiculares diminuídos unilateralmente na ausculta pulmonar.</li> <li>Hiper-ressonância/timpanismo à percussão do lado afetado.</li> <li>Desvio da traqueia do pulmão afetado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perda da trama (vascular) pulmonar na periferia, com evidência de colapso pulmonar na radiografia torácica.</li> <li>Pode exibir evidência de pneumotórax associado à fratura de costela na radiografia torácica.</li> <li>Dímero D normal na situação clínica correta ou estudo de diagnóstico por imagem negativo para EP.</li> </ul>
<b>Costocondrite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta-se com início insidioso de dor na parede torácica anterior, exacerbada por certos movimentos do tórax e inspiração profunda.</li> <li>Pontos de sensibilidade à palpação das articulações costocondrais (especialmente da segunda até a quinta).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum teste diagnóstico específico.</li> <li>Dímero D normal ou estudo de imagem de diagnóstico negativo para EP.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Transtorno de pânico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedade de início súbito, sensação de desmaio e palpitações.</li> <li>• Período recorrente e distinto de medo/desconforto intenso.</li> <li>• A sensação de apreensão pode se manifestar como medo da morte ou de doenças fatais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico clínico que requer avaliação psiquiátrica formal.</li> <li>• Dímero D normal ou estudo de imagem de diagnóstico negativo para EP.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Regras de decisão clínica

Os pacientes com suspeita de EP podem ser classificados em diferentes categorias de probabilidade clínica (pré-teste) que correspondem à prevalência de EP confirmada, utilizando o critério de Wells original (modificado), o critério de Wells simplificado (modificado), o escore de Genebra original (revisado) ou o escore de Genebra simplificado (revisado).<sup>[75] [88] [89]</sup> Cada uma dessas ferramentas de decisão clínica atribui um valor (um único ponto ou pontos) a uma série de recursos de exame físico e histórico. A soma desses valores determina a probabilidade de EP.

Puntuación de Wells	Original	Simplificada
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3	1
EP o TVP previa	1.5	1
Frecuencia cardíaca >100 ppm	1.5	1
Cirurgia o inmovilización dentro de un período de 4 semanas	1.5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
<b>Probabilidad clínica</b>		
EP poco probable	≤4	≤1
EP probable	>4	>1

*Critério de Wells original e simplificado (modificado)*  
*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

Puntuación de Ginebra	Original	Simplificada
Dolor a la palpación venosa profunda de las extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
EP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca de 75-94 ppm	3	1
≥95 ppm	5	2
Dolor en las extremidades, unilateral	3	1
Cirugía o fractura dentro de 1 mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Edad >65 años	1	1
<b>Probabilidad clínica*</b>		
EP poco probable	≤5	≤2
EP probable	>5	>2

\* La puntuación de Ginebra revisada antes estaba disponible como un esquema de 3 categorías (es decir, 0-3 = probabilidad baja de EP; 4-10 = probabilidad intermedia de EP; y ≥11 = probabilidad alta de EP) pero recientemente cambió al esquema de 2 categorías que se muestra más arriba.

*Score de Genebra original e simplificado (revisado)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

As versões simplificadas do critério de Wells modificado ou do escore de Genebra revisado podem ser preferíveis na prática clínica devido à sua facilidade de uso.[90] Ambas as versões simplificadas já foram validadas; nenhuma se mostrou superior à outra.[74] [91] No entanto, o escore de Genebra baseia-se totalmente em itens clínicos objetivos e pode ser mais reproduzível (o critério de Wells [original e simplificado] inclui o item clínico subjetivo "diagnóstico alternativo menos provável que EP").[92]

## Crítérios de Descarte de Embolia Pulmonar (CDEP)

As diretrizes do American College of Physicians recomendam a aplicação dos critérios de descarte de embolia pulmonar (CDEP) em pacientes com probabilidade clínica muito baixa de EP.[74]

Em pacientes que atendem a todos os critérios (idade <50 anos; frequência cardíaca inicial <100 bpm; saturação de oxigênio inicial >94% em ar ambiente; ausência de edema unilateral dos membros inferiores; ausência de hemoptise; ausência de cirurgia ou trauma nas últimas 4 semanas; ausência de histórico de tromboembolismo venoso; sem uso de estrogênio), o risco de EP é considerado inferior ao risco do teste; e nenhum teste adicional é indicado. Os pacientes que não atendem a todos os critérios de CDEP podem ser classificados utilizando o teste de dímero D.[74]

Uma metanálise de estudos que avaliou a precisão dos CDEP para descartar a EP indicou uma sensibilidade de 97%.[94]

## Abordagem passo a passo do tratamento

A gravidade da EP baseia-se no risco estimado de morte precoce.[85] As considerações incluem a estabilidade hemodinâmica (pressão arterial [PA] sistólica >90 mmHg ou PA sistólica <90 mmHg) e probabilidade clínica (critério de Wells ou escore de Genebra).

Os pacientes hemodinamicamente instáveis requerem reperfusão primária urgente, anticoagulação e cuidados de suporte. Para aqueles que apresentam risco intermediário de um desfecho desfavorável, a anticoagulação e o monitoramento contínuo são necessários, e a reperfusão de resgate deve ser considerada. Os pacientes com baixo risco de desfecho desfavorável podem ser considerados para a alta precoce ou tratamento domiciliar com a anticoagulação adequada, analisando cuidadosamente as circunstâncias pessoais do paciente.[75] [85] [105]

### Suspeita de EP em choque ou hipotensão

Os pacientes de alto risco (que apresentam choque ou hipotensão [ou seja, PA sistólica <90 mmHg]) requerem tratamento agressivo com reperfusão primária, anticoagulação e terapia de suporte.

As terapias de suporte e anticoagulação empírica (a menos que contraindicadas) devem ser instituídas sem atraso.[105] A heparina não fracionada (HNF) pode ser preferível nessa população;[75] no entanto, a escolha do anticoagulante pode ser influenciada por fatores do paciente, como a presença de câncer, gravidez, função renal, função hepática, obesidade e risco de sangramento (por exemplo, estabilidade hemodinâmica, terapia trombolítica sistêmica, necessidade de anticoagulação prolongada). A escolha também pode depender da preferência do médico ou do paciente ou de recomendações das diretrizes locais.

### Terapias de suporte

Os protocolos locais de reanimação devem ser seguidos.

#### Suporte respiratório

- Deve-se administrar oxigênio suplementar em alta concentração, visando saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).[141]
- A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para pacientes com hipoxemia grave/ insuficiência respiratória grave. A ventilação mecânica pode causar hipotensão; portanto a PA deve ser monitorada rigorosamente.

**[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração ]**

**[VIDEO: Ventilação com ressuscitador manual ("bolsa-válvula-máscara") - Vídeo de demonstração ]**

#### Fluidoterapia intravenosa

- Se a PA sistólica for <90 mmHg, fluidoterapia intravenosa deverá ser administrada. Insuficiência aguda do ventrículo direito com débito sistêmico baixo resultante é a principal causa de morte em pacientes com EP.[75]
- Estudos indicam que a expansão agressiva do volume não tem benefícios e pode até agravar a função do ventrículo direito causando distensão mecânica excessiva ou mecanismos de reflexo

que deprimem a contratilidade. No entanto, prova volêmica modesta (ou seja, 500 mL) pode ser benéfica em pacientes com EP, índice cardíaco baixo e PA normal.[145]

#### Agentes vasoativos

- Caso a PA sistólica seja <90 mmHg, os vasopressores podem ser administrados em paralelo com (ou enquanto se aguarda) tratamento farmacológico, cirúrgico ou reperfusão intervencionista.[75]
- A noradrenalina pode melhorar a função ventricular direita e a perfusão coronária ventricular direita.[75] No entanto, seu uso provavelmente deve ser limitado a pacientes hipotensos.[75]
- A dobutamina eleva a contratilidade com um aumento no volume sistólico e no débito cardíaco. No entanto, seu efeito vasodilatador sistêmico pode causar hipotensão.[75]
- A adrenalina combina as propriedades benéficas da noradrenalina (vasoconstrição com aumento da perfusão ventricular direita, inotropismo positivo) e da dobutamina (inotropismo positivo), mas sem os efeitos vasodilatadores associados a esta última.[75] [146]

## Anticoagulação na fase aguda

Os pacientes com suspeita de EP devem receber um anticoagulante na fase aguda (o período inicial de 10 dias após o diagnóstico de EP), a menos que seja contraindicado.[75] [105] Se a EP for descartada subsequentemente, a anticoagulação poderá ser descontinuada. Em pacientes com EP confirmada, a anticoagulação deve continuar por pelo menos 3 meses.[75] [85] [105]

A anticoagulação parenteral na fase aguda (heparina não fracionada [HNF], heparina de baixo peso molecular [HBPM] ou fondaparinux) deve se sobrepor à iniciação de um antagonista da vitamina K. A anticoagulação parenteral com HNF por, no mínimo, 5 dias, é o tratamento de preferência na fase aguda para pacientes com EP de alto risco (para quem a reperfusão primária [ou seja, terapia trombolítica sistêmica ou embolectomia] é considerada).[75] [105] A HNF parenteral pode ser suspensa quando a razão normalizada internacional (INR) de 2.0 a 3.0 for estabelecida.[75] [85] A HNF possui meia-vida curta, é fácil de monitorar e é facilmente reversível com protamina.[75]

Dois dos anticoagulantes orais de ação direta, rivaroxabana e apixabana, podem ser prescritos sem a necessidade de pré-tratamento com um anticoagulante parenteral. No entanto, a dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral por 5 a 10 dias. Uma metanálise constatou que os anticoagulantes orais de ação direta têm eficácia similar a um regime de heparina/AVK, mas com risco reduzido de sangramento importante (risco relativo 0.61, 95% CI 0.21 a 0.68).[85] [147] Além disso, os anticoagulantes orais de ação direta não precisam de monitoramento, têm rápido início de ação e são de ação curta. Eles não causam interações com alimentos, mas podem causar interações com outros agentes farmacoterapêuticos. Dabigatrana pode ser revertida com idarucizumabe. Alfa-andexanete foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para reverter anticoagulação com apixabana e rivaroxabana em pacientes com sangramentos descontrolados ou que representam risco de vida. No momento, não há nenhum agente reversivo aprovado para edoxabana.

As diretrizes europeias recomendam HNF para pacientes obesos e para pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina <30 mL/minuto).[75] O American College of Chest Physicians recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave.[105]

A HBPM é o agente preferencial para a anticoagulação inicial em pacientes com câncer ativo ou insuficiência hepática e coagulopatia.[105]

Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático ou insuficiência renal.

A fondaparinux apresenta baixo risco de induzir trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e parece ser eficaz para pacientes com TIH suspeita ou confirmada.[75] [148] É contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave.[75]

### Gestação

A HBPM é recomendada para gestantes (dose ajustada de acordo como peso) ou com suspeita de gravidez.[36] [75] Ela não atravessa a placenta, e normalmente não é necessário o monitoramento de rotina.[75] [149] Outros anticoagulantes, incluindo AVKs, podem atravessar a placenta.[75] [105]

## Reperusão primária em pacientes em choque ou com hipotensão

A terapia trombolítica sistêmica é recomendada para pacientes com comprometimento hemodinâmico (choque ou PA sistólica <90 mmHg), pois esse grupo de pacientes apresenta uma taxa de mortalidade alta.[75] [85] [105] [150] [151]

A terapia trombolítica sistêmica está associada a uma taxa de mortalidade por todas as causas mais baixa que a anticoagulação isolada em pacientes com EP maciça (EP aguda com hipotensão sustentada [ou seja, PA sistólica <90 mmHg por, pelo menos, 15 minutos]).[150] [151] [152]

De preferência, a EP deve ser confirmada por angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) antes que a terapia trombolítica seja administrada.[85] No entanto, um exame de ventilação/perfusão (V/Q) negativo descarta efetivamente a EP e é um procedimento que permite poupar radiação e meios.[75] Caso o paciente apresente risco iminente de parada cardíaca, o tratamento pode ser iniciado apenas por meios clínicos.[86]

A terapia trombolítica sistêmica induz a dissolução de coágulos e melhora a função ventricular direita, o fluxo sanguíneo pulmonar e a perfusão pulmonar.[75] [152] A trombólise associada à heparina apresentou uma taxa de mortalidade consideravelmente reduzida no prazo de 30 dias, comparada à heparina isolada (2.3% [24/1033] vs 3.9% [40/1024], respectivamente; razão de chances [RC] 0.59, 95% CI 0.36 a 0.96, P = 0.03) em uma metanálise de pacientes com EP aguda.[152] No entanto, a trombólise está associada a um aumento considerável do risco de sangramento importante.[150] [151] [152] Um número maior de pacientes que receberam terapia trombolítica associada à heparina apresentou um episódio de sangramento importante, comparado aos pacientes que receberam anticoagulante isolado (9.9% [96/974] vs 3.6% [35/961], respectivamente; RC 2.91, 95% CI 1.95 a 4.36).[152] A incidência registrada de hemorragia intracraniana ou fatal foi de 1.7% no grupo de trombólise e 0.3% no grupo de anticoagulante.[152]

As contraindicações absolutas à trombólise incluem: acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ou AVC de origem desconhecida a qualquer momento; AVC isquêmico nos 6 meses precedentes; danos ou neoplasias no sistema nervoso central (SNC); trauma maior/cirurgia/traumatismo cranioencefálico recente (nas 3 semanas precedentes); hemorragia digestiva dentro do último mês; risco de sangramento conhecido.[75] [153]

As contraindicações relativas à trombólise incluem: ataque isquêmico transitório nos 6 meses precedentes; terapia anticoagulante oral; gestação ou dentro de 1 semana pós-parto; ressuscitação



traumática (em relação a este episódio de EP); hipertensão refratária (PA sistólica >180 mmHg); doença hepática avançada; endocardite infecciosa; úlcera péptica ativa.[75] [153]

A terapia trombolítica não costuma ser administrada em pacientes hemodinamicamente estáveis com EP aguda.[75] [105] A terapia trombolítica com reperfusão primária associada à heparina em pacientes normotensos com EP de risco intermediário (disfunção ventricular direita aguda e lesão do miocárdio sem comprometimento hemodinâmico evidente) preveniu a descompensação hemodinâmica, comparada à heparina isolada, mas elevou o risco de hemorragia e AVC.[154]

## Embolectomia cirúrgica ou terapia dirigida por cateter

A terapia trombolítica sistêmica aumenta o risco de sangramento, inclusive sangramento intracraniano.[105] A embolectomia pulmonar cirúrgica e a terapia dirigida por cateter apresentam um risco de sangramento mais baixo que a terapia sistêmica e, portanto, podem ser consideradas para pacientes de alto risco que não podem receber terapia trombolítica devido ao risco de sangramento, ou quando não há tempo suficiente para uma terapia trombolítica sistêmica eficaz, ou quando essa terapia não funcionou.[75] [105] [155] [156]

A embolectomia pulmonar cirúrgica é recomendada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica não funcionou ou é totalmente contraindicada.[75] As taxas de mortalidade após a embolectomia pulmonar variam de 4% a 27%;[157] Em um pequeno coorte de pacientes submetidos à embolectomia pulmonar cirúrgica para tromboembolismo pulmonar agudo maciço, a taxa de sobrevivência de 10 anos foi de 84%.[158]

A terapia dirigida por cateter, que, normalmente, envolve a combinação de fragmentação de trombo mecânica e farmacoterapêutica, pode ser considerada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica de dose completa não funcionou.[105] A terapia dirigida por cateter utiliza um medicamento trombolítico de dose mais baixa (aproximadamente um terço da terapia trombolítica sistêmica de dose completa) e acredita-se que reduz os riscos de sangramentos em locais remotos (por exemplo, sangramento intracraniano ou gastrointestinal).[105] Uma metanálise de ensaios clínicos não randomizados de terapias dirigidas por cateter registrou uma taxa de sucesso clínico de 87% com um risco associado de complicações maiores e menores de 2% e 8%, respectivamente.[159]

## Filtros venosos

Um filtro de veia cava inferior (VCI) pode ser inserido em pacientes com EP aguda e contraindicação absoluta à terapia anticoagulante, pacientes que sofrem um sangramento importante durante a fase aguda ou pacientes com EP confirmada recorrente, apesar da anticoagulação adequada.[75] [156] Alguns centros inserem filtros de VCI de maneira intraoperatória ou imediatamente no pós-operatório em pacientes submetidos à embolectomia pulmonar cirúrgica.[160] [161] [162]

As indicações relativas podem incluir embolia pulmonar (EP) maciça com trombo venoso profundo residual em um paciente em risco adicional de EP, trombo iliofemoral flutuante ou trombo na veia cava inferior (VCI), doença cardiopulmonar grave e trombose venosa profunda (TVP) (por exemplo, cor pulmonale com hipertensão pulmonar).[163]

A colocação do filtro de VCI deve ocorrer assim que possível, caso seja o único tratamento que possa ser iniciado. Há pouca evidência disponível para sugerir o momento ideal da colocação. No entanto, o maior risco de morte está nas primeiras 2 horas após a apresentação,[164] o que pode indicar que existe um período de ocorrência razoável para a colocação do filtro. Estudos observacionais sugerem que a

colocação de um filtro venoso pode reduzir as taxas de mortalidade relacionadas à EP na fase aguda, mas com um aumento do risco de tromboembolismo venoso associado ao filtro.[165] [166]

Complicações associadas aos filtros de VCI permanentes são comuns, embora raramente sejam fatais.[166] Em geral, complicações precoces (inclusive trombose no local da colocação) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes. Complicações tardias são mais frequentes e incluem TVP recorrente (aproximadamente 20% dos pacientes) e síndrome pós-trombótica (até 40% dos pacientes).[167] [168] A oclusão da VCI afeta aproximadamente 22% dos pacientes em 5 anos e 33% em 9 anos, independentemente do uso e da duração de anticoagulação.[168]

A anticoagulação pós-filtro deve ser considerada caso a caso, de acordo com as contraindicações relativas e absolutas.[169] A anticoagulação deve ser iniciada se a contraindicação for resolvida ou se uma análise de risco/benefício sugerir que essa é uma conduta razoável.[105] Quando são usados filtros recuperáveis, eles devem ser removidos assim que o uso de anticoagulantes for seguro.[75]

## Estratificação prognóstica de pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão

Os pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão requerem outra estratificação de risco, por exemplo com o índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI) ou o índice simplificado de gravidade da embolia pulmonar (sPESI).[75] [85]

O PESI classifica os pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão em categorias de risco que variam de 1 a 5, associadas ao aumento da mortalidade em 30 dias. A categoria de risco PESI deriva da soma de pontos de 11 critérios clínicos; o sPESI tem apenas 6 critérios e apresenta uma estratificação de risco dicotômica (risco baixo [0 pontos] ou alto [ $\geq 1$  ponto(s)] de mortalidade em 30 dias).

Estudos indicam que PESI e sPESI predizem mortalidade em curto prazo com precisão comparável, mas o último é mais fácil de usar.[170] [171] Uma metanálise que avaliou a capacidade prognóstica do PESI/ sPESI para mortalidade por todas as causas relatou sensibilidade e especificidade combinadas de 91% e 41%, respectivamente.[171]

Com base nas características sociais e na probabilidade de adesão ao tratamento, as diretrizes da European Society of Cardiology indicam que os pacientes de baixo risco (PESI classe I ou II) e, potencialmente, aqueles com um score sPESI de 0, podem ser considerados para a alta precoce e o tratamento ambulatorial.[75] O PESI foi usado para identificar pacientes adequados ao tratamento ambulatorial em estudos prospectivos.[172] [173]

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)		
Criteria	Score	Risk stratification
age	age in years	<b>class I:</b> ≤65 points very low 30-day mortality risk (0% to 1.6%)  <b>class II:</b> 66–85 points low mortality risk (1.7% to 3.5%)  <b>class III:</b> 86–105 points moderate mortality risk (3.2% to 7.1%)  <b>class IV:</b> 106–125 points high mortality risk (4.0% to 11.4%)  <b>class V:</b> >125 points very high mortality risk (10.0% to 24.5%)
male sex	10	
history of cancer	30	
history of heart failure	10	
history of chronic lung disease	10	
pulse ≥110 beats/min	20	
systolic blood pressure <100 mmHg	30	
respiratory rate ≥30 breaths/min	20	
temperature <36°C	20	
altered mental status	60	
arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	20	

*Crítérios do PESI e estratificação de risco*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)		
Criteria	Score	Risk stratification
age >80 years	1	<b>low risk:</b> 0 points (30-day mortality risk 1.0%)  <b>high risk:</b> ≥1 point(s) (30-day mortality risk 10.9%)
history of cancer	1	
chronic cardiopulmonary disease	1	
pulse ≥110 beats/min	1	
systolic blood pressure <100 mmHg	1	
arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	1	

*Crítérios do sPESI e estratificação de risco*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

## Trombólise de resgate

A função ventricular direita avaliada por ecocardiografia e o teste de troponina cardíaca devem ser considerados em pacientes com estratificação de risco PESI ≥III ou sPESI ≥1.<sup>[75] [105]</sup> Em pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão: a disfunção ventricular direita é preditiva de desfechos adversos e permite a estratificação do risco;<sup>[106] [107] [108]</sup> níveis elevados de troponina (troponina I ou troponina T) estão associados ao aumento do risco de mortalidade em curto prazo, mortalidade associada à EP e eventos adversos graves.<sup>[174] [175]</sup> Em um estudo prospectivo com 526 pacientes

normotensos com EP aguda, troponina de alta sensibilidade  $\geq 14$  picogramas/mL foi associada a uma sensibilidade prognóstica de 87% para desfechos adversos em 30 dias.[176]

Os pacientes com estratificação de risco PESI  $\geq III$ , ou sPESI  $\geq 1$ , com disfunção ventricular direita e teste positivo para troponina cardíaca I ou T pertencem a um grupo de risco alto-intermediário.[75] A trombólise de resgate pode ser indicada para pacientes com risco alto-intermediário e para pacientes com outras características clínicas de comprometimento cardiopulmonar (por exemplo, frequência cardíaca elevada, frequência respiratória, pressão venosa jugular) que iniciaram a terapia anticoagulante, e:[75] [105] [156]

- Estão deteriorando, mais ainda não desenvolveram hipotensão
- Apresentam sinais de descompensação hemodinâmica (por exemplo, PA sistólica  $< 90$  mmHg por, pelo menos, 15 minutos, ou queda da PA sistólica para ao menos 40 mmHg por, pelo menos, 15 minutos, com sinais de hipoperfusão de órgão-alvo).

A consideração do risco de sangramento determinará a escolha da terapia trombolítica.

Os pacientes normotensos com estratificação de risco PESI  $\geq III$ , ou sPESI  $\geq 1$ , com ecocardiografia normal e/ou teste de troponina cardíaca (por exemplo, troponina T de alta sensibilidade  $< 14$  picogramas/mL) são considerados pacientes de risco baixo-intermediário.[75] Os pacientes de risco baixo-intermediário devem ser monitorados caso o teste de troponina cardíaca seja positivo (mesmo na ausência de disfunção ventricular direita); a terapia anticoagulante deve ser mantida em todos os pacientes de risco baixo-intermediário.[75]

## Outros índices prognósticos

O RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa) e os critérios HESTIA podem ser úteis para selecionar os pacientes (com tromboembolismo venoso e baixo risco de desfechos clínicos adversos) que podem ser tratados de maneira ambulatorial.[177] [178] [179]

Uma pesquisa preliminar identificou vários biomarcadores (por exemplo, peptídeo natriurético do tipo B [PNB], peptídeo natriurético do tipo B [NT-proPNB] e proteína de ligação de ácido graxo de tipo cardíaco [H-FABP]) que podem ajudar a prever a evolução clínica em pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão.[131] [132] [133] No entanto, não existem evidências suficientes para dar suporte ao seu uso rotineiro na prática clínica.[134]

## Terapia anticoagulante contínua

As recomendações para continuação da terapia anticoagulante variam de acordo com o grupo de pacientes. Em pacientes que recebem terapia de anticoagulação contínua, em geral não há necessidade de mudar o anticoagulante oral inicial.[105] A terapia anticoagulante contínua pode ser administrada em um período de ocorrência predeterminado (por exemplo, 3 meses) ou de maneira prolongada (sem data de término programada).

Evidências de estudos com duração de  $\geq 6$  meses sugerem que não há diferenças entre anticoagulantes orais de ação direta e anticoagulação convencional para o tratamento da EP.[180] [181] Em todos os pacientes que recebem terapia anticoagulante prolongada, seu uso contínuo deve ser reavaliado em intervalos periódicos (como anualmente).[105]

Ao avaliar o risco de sangramento, deve-se considerar os seguintes fatores:[105] idade  $> 65$  anos, sangramento prévio, câncer, insuficiência renal, insuficiência hepática, trombocitopenia, AVC prévio,

diabetes mellitus, anemia, terapia antiagregante plaquetária, baixo controle do anticoagulante, comorbidade com capacidade funcional reduzida, cirurgia recente, quedas frequentes, abuso de álcool, uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

Os pacientes sem nenhum desses fatores de risco são considerados em baixo risco; um fator de risco confere risco moderado a um paciente; e dois ou mais fatores de risco conferem alto risco a um paciente.

As diretrizes recomendam as seguintes durações para o tratamento anticoagulante oral:[75] [105]

- EP provocada por cirurgia: 3 meses
- EP provocada por um fator de risco transitório não cirúrgico: 3 meses
- EP não provocada com risco de sangramento baixo ou moderado: terapia anticoagulante prolongada (ou seja, sem data de parada programada) com avaliação periódica do risco para revisar a relação risco-benefício
- EP não provocada com alto risco de sangramento: 3 meses

#### Câncer ativo

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é preferível a um antagonista da vitamina K (AVK), dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana para o tratamento da EP em pacientes com malignidade ativa.[75] [105] [182] As diretrizes europeias recomendam a terapia anticoagulante para um período de 3 a 6 meses;[75] o American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda terapia anticoagulante prolongada (ou seja, sem data de término programada).[105] A HBPM é mais eficaz que um AVK em pacientes com câncer (evidência de qualidade moderada), é terapeuticamente confiável em pacientes para os quais a terapia oral pode ser inapropriada (por exemplo, vômitos) e é mais fácil de ajustar/reter se trombocitopenia se desenvolver ou intervenção invasiva for necessária.[105] Além disso, os pacientes com câncer tratados com AVK podem apresentar dificuldade para se manter na faixa terapêutica e apresentam taxas de recorrência substanciais.[105]

#### Gestação

- A HBPM deve ser administrada por pelo menos 6 semanas após o parto em mulheres com alto risco de tromboembolismo venoso pós-parto, e por uma duração total mínima do tratamento de 3 meses.[75] [149] Outros anticoagulantes, incluindo AVKs, podem atravessar a placenta.[75] [105]
- AVKs são uma opção para mães que amamentam.[75]

#### Comprometimento renal grave

- O American College of Chest Physicians (ACCP) recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave (ou seja, clearance de creatinina <30 mL/minuto).[105] Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento renal.

#### Comprometimento hepático e coagulopatias

- As diretrizes do ACCP recomendam HBPM nesta população de pacientes.[105] Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático.

## Pacientes com tromboembolismo venoso recorrente que recebem terapia anticoagulante

O tromboembolismo venoso recorrente não é comum entre pacientes que recebem terapia anticoagulante em doses terapêuticas.[105] Além de estabelecer definitivamente a presença de EP recorrente, deve-se levar em consideração a adesão à terapia anticoagulante ou a presença de malignidades subjacentes.[105]

As diretrizes do ACCP recomendam uma mudança temporária para HBPM (por pelo menos 1 mês) para pacientes com EP recorrente que, acredita-se, aderiram a um anticoagulante não HBPM (ou dentro da faixa terapêutica se estiverem recebendo terapia com AVK).[105] Uma dose mais alta de HBPM (de um quarto a um terço) é adequada para pacientes com EP recorrente que têm recebido HBPM.[105]

## Pacientes com tromboembolismo venoso recorrente

Para pacientes que não estão mais recebendo terapia anticoagulante e que apresentam uma segunda EP não provocada, as diretrizes recomendam as seguintes durações do tratamento anticoagulante:[75] [105]

- Risco de sangramento baixo ou moderado: terapia anticoagulante prolongada com reavaliação periódica para rever a relação risco-benefício
- Alto risco de sangramento: 3 meses.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
<b>alto risco (EP maciça ou alta probabilidade clínica de EP com choque ou hipotensão [ou seja, PA sistólica &lt;90 mmHg]), sem contraindicação à anticoagulação ou trombólise</b>	
1a	suporte respiratório
mais	fluidoterapia intravenosa
mais	agentes vasoativos
mais	anticoagulação
mais	trombólise ou embolectomia ou terapia dirigida por cateter
adjunto	filtros venosos
<b>alto risco ou risco alto-intermediário, contraindicação à anticoagulação ou trombólise</b>	

Agudo		( resumo )
	1a	suporte respiratório
	mais	fluidoterapia intravenosa
	mais	agentes vasoativos
	mais	embolectomia e/ou filtro venoso
risco alto-intermediário no escore PESI/sPESI, nenhuma contraindicação à anticoagulação ou trombólise		
	1a	suporte respiratório
	mais	anticoagulação
	adjunto	fluidoterapia intravenosa
	adjunto	trombólise ou embolectomia ou terapia dirigida por cateter
risco alto-intermediário ou risco baixo no escore PESI/sPESI, nenhuma contraindicação à anticoagulação		
	1a	oxigênio
	mais	anticoagulação
risco alto-intermediário ou risco baixo no escore PESI/sPESI, contraindicação à anticoagulação		
	1a	oxigênio
	mais	filtros venosos

Em curso		( resumo )
EP confirmada: nenhuma malignidade subjacente, não gestante, nenhuma contraindicação à anticoagulação		
	1a	anticoagulação
embolia pulmonar (EP) confirmada: malignidade, nenhuma contraindicação para a anticoagulação		
	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
embolia pulmonar (EP) confirmada: gestante, nenhuma contraindicação para a anticoagulação		



Em curso		( resumo )
	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
EP confirmada: comprometimento renal grave, nenhuma contraindicação para a anticoagulação		
	1a	antagonista de vitamina K (AVK)
EP confirmada: comprometimento hepático e coagulopatia, sem contraindicação à anticoagulação		
	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
EP confirmada: EP recorrente		
	1a	heparina de baixo peso molecular (HBPM)
	adjunto	filtros venosos

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**alto risco (EP maciça ou alta probabilidade clínica de EP com choque ou hipotensão [ou seja, PA sistólica <90 mmHg]), sem contraindicação à anticoagulação ou trombólise**

#### 1a **suporte respiratório**

» Deve-se administrar oxigênio suplementar em alta concentração, visando saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).<sup>[141]</sup>

» A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para pacientes com hipoxemia grave/insuficiência respiratória grave. A ventilação mecânica pode causar hipotensão; portanto, a pressão arterial (PA) deve ser monitorada rigorosamente.

#### mais **fluidoterapia intravenosa**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se a PA sistólica for <90 mmHg, fluidoterapia intravenosa deverá ser administrada. Insuficiência aguda do ventrículo direito com débito sistêmico baixo resultante é a principal causa de morte em pacientes com EP.<sup>[75]</sup>

» Estudos indicam que a expansão agressiva do volume não tem benefícios e pode até agravar a função do ventrículo direito causando distensão mecânica excessiva ou mecanismos de reflexo que deprimem a contratilidade. No entanto, prova volêmica modesta (ou seja, 500 mL) pode ser benéfica em pacientes com EP, índice cardíaco baixo e PA normal.<sup>[145]</sup>

#### mais **agentes vasoativos**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **noradrenalina:** 0.5 a 1 micrograma/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose

## Agudo

habitual 2-12 microgramas/minuto, máximo de 30 microgramas/minuto

**OU**

» **dobutamina**: 0.5 a 1 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose habitual 2-20 microgramas/kg/minuto, máximo de 40 microgramas/kg/minuto

**OU**

» **adrenalina**: 1 micrograma/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose habitual 2-10 microgramas/minuto

» Caso a PA sistólica seja <90 mmHg, os vasopressores podem ser administrados em paralelo com (ou enquanto se aguarda) tratamento farmacológico, cirúrgico ou reperfusão intervencionista.[75]

» A noradrenalina pode melhorar a função ventricular direita e a perfusão coronária ventricular direita.[75] Seu uso provavelmente deve ser limitado a pacientes hipotensos.[75]

» A dobutamina eleva a contratilidade com um aumento no volume sistólico e no débito cardíaco. No entanto, seu efeito vasodilatador sistêmico pode causar hipotensão.[75]

» A adrenalina combina as propriedades benéficas da noradrenalina (vasoconstrição com aumento da perfusão ventricular direita, inotropismo positivo) e da dobutamina (inotropismo positivo), mas sem os efeitos vasodilatadores associados a esta última.[75]  
[146]

### **mais anticoagulação**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 18 unidades/kg/hora em infusão intravenosa, ajustar a dose de acordo com TTPa; 333 unidades/kg por via subcutânea inicialmente, seguidas por 250 unidades/kg a cada 12 horas

**-e-**

## Agudo

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

### Opções secundárias

» **rivaroxabana**: 15 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 3 semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

**OU**

» **apixabana**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia

**OU**

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, iniciar 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

**OU**

» **edoxabana**: peso corporal ≤60 kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 após o tratamento com um anticoagulante parenteral; peso corporal >60 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

### Opções terciárias

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

## Agudo

» **fondaparinux**: peso corporal <50 kg: 5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal 50-100 kg: 7.5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal >100 kg: 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

» Os pacientes com suspeita de EP devem receber um anticoagulante na fase aguda (o período inicial de 10 dias após o diagnóstico de EP), a menos que seja contraindicado.[75] [105] Se a EP for descartada subsequentemente, a anticoagulação poderá ser descontinuada. Em pacientes com EP confirmada, a anticoagulação deve continuar por pelo menos 3 meses.[75] [85] [105] A anticoagulação parenteral na fase aguda (heparina não fracionada [HNF], heparina de baixo peso molecular [HBPM] ou fondaparinux) deve se sobrepor à iniciação de um antagonista da vitamina K (AVK).

» A anticoagulação parenteral com HNF por, no mínimo, 5 dias, é o tratamento de preferência na fase aguda para pacientes com EP de alto risco (para quem a reperfusão primária [ou seja, terapia trombolítica sistêmica ou embolectomia] é considerada).[75] [105] A HNF parenteral pode ser suspensa quando a razão normalizada internacional (INR) de 2.0 a 3.0 for estabelecida.[75] [85] A HNF possui meia-vida curta, é fácil de monitorar e é facilmente reversível com protamina.[75]

» Dois dos anticoagulantes orais de ação direta, rivaroxabana e apixabana, podem ser prescritos sem a necessidade de pré-tratamento com um anticoagulante parenteral. No entanto, a dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral por 5 a 10 dias. Uma metanálise constatou que os anticoagulantes orais de ação direta têm eficácia similar a um regime de heparina/AVK, mas com risco reduzido de sangramento importante (risco relativo 0.61, 95% CI 0.21 a 0.68).[85] [147] Além disso, os anticoagulantes orais de ação direta não precisam de monitoramento, têm rápido início de ação e são de ação curta. Eles não causam interações com alimentos, mas podem causar interações com outros agentes farmacoterapêuticos. Dabigatrana pode ser revertida com idarucizumabe. Alfa-andexanete

## Agudo

foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para reverter anticoagulação com apixabana e rivaroxabana em pacientes com sangramentos descontrolados ou que representam risco de vida. No momento, não há nenhum agente reversivo aprovado para edoxabana.

» As diretrizes europeias recomendam HNF para pacientes obesos e para pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina <30 mL/minuto).<sup>[75]</sup> O American College of Chest Physicians recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave.<sup>[105]</sup>

» A HBPM é o agente preferencial para a anticoagulação inicial em pacientes com câncer ativo ou insuficiência hepática e coagulopatia.<sup>[105]</sup>

» Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático ou insuficiência renal.

» A fondaparinux apresenta baixo risco de induzir trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e parece ser eficaz para pacientes com TIH suspeita ou confirmada.<sup>[75]</sup> <sup>[148]</sup> É contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave.<sup>[75]</sup>

» A HBPM é recomendada para gestantes (dose ajustada de acordo como peso, consulte seu especialista para obter orientações) ou com suspeita de gravidez.<sup>[36]</sup> <sup>[75]</sup> Ela não atravessa a placenta, e normalmente não é necessário o monitoramento de rotina.<sup>[75]</sup> <sup>[149]</sup> Outros anticoagulantes, incluindo AVKs, podem atravessar a placenta.<sup>[75]</sup> <sup>[105]</sup>

mais

**trombólise ou embolectomia ou terapia dirigida por cateter**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **alteplase**: 100 mg por via intravenosa administrada ao longo de 2 horas

**OU**

» **reteplase**: 10 unidades por via intravenosa inicialmente, seguidas por uma segunda dose de 10 unidades 30 minutos depois

## Agudo

- » A terapia trombolítica sistêmica é recomendada para pacientes com comprometimento hemodinâmico (choque ou PA sistólica <90 mmHg), pois esse grupo de pacientes apresenta uma taxa de mortalidade alta.[75] [85] [105] [150] [151]
- » A terapia trombolítica sistêmica está associada a uma taxa de mortalidade por todas as causas mais baixa que a anticoagulação isolada em pacientes com EP maciça (EP aguda com hipotensão sustentada [ou seja, PA sistólica <90 mmHg por, pelo menos, 15 minutos]).[150] [151] [152] No entanto, a trombólise está associada a um aumento considerável do risco de sangramento importante.[150] [151] [152]
- » As contraindicações absolutas à trombólise incluem: acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ou AVC de origem desconhecida a qualquer momento; AVC isquêmico nos 6 meses precedentes; danos ou neoplasias no sistema nervoso central (SNC); trauma maior/cirurgia/traumatismo cranioencefálico recente (nas 3 semanas precedentes); hemorragia digestiva dentro do último mês; risco de sangramento conhecido.[75] [153]
- » A embolectomia pulmonar cirúrgica e a terapia dirigida por cateter apresentam um risco de sangramento mais baixo que a terapia sistêmica e, portanto, podem ser consideradas para pacientes de alto risco que não podem receber terapia trombolítica devido ao risco de sangramento, ou quando não há tempo suficiente para uma terapia trombolítica sistêmica eficaz, ou quando essa terapia não funcionou.[75] [105] [155] [156]
- » A embolectomia pulmonar cirúrgica é recomendada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica não funcionou ou é totalmente contraindicada.[75]
- » A terapia dirigida por cateter, que, normalmente, envolve a combinação de fragmentação de trombo mecânica e farmacoterapêutica, pode ser considerada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica de dose completa não funcionou.[105] A terapia dirigida por cateter utiliza um medicamento trombolítico de dose mais baixa (aproximadamente um terço da terapia trombolítica sistêmica de dose completa) e acredita-se que reduz os riscos de sangramentos em locais remotos (por exemplo, sangramento intracraniano ou gastrointestinal).[105]



## Agudo

### adjunto filtros venosos

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um filtro de veia cava inferior (VCI) pode ser colocado em pacientes que apresentam um evento de sangramento importante durante a fase aguda.<sup>[75] [156]</sup> Alguns centros inserem filtros de VCI de maneira intraoperatória ou imediatamente no pós-operatório em pacientes submetidos à embolectomia pulmonar cirúrgica.<sup>[160] [161] [162]</sup>

» Estudos observacionais sugerem que a colocação de um filtro venoso pode reduzir as taxas de mortalidade relacionadas à EP na fase aguda, mas com um aumento do risco de tromboembolismo venoso associado ao filtro.<sup>[165] [166]</sup>

» Complicações associadas aos filtros de VCI permanentes são comuns, embora raramente sejam fatais.<sup>[166]</sup> Em geral, complicações precoces (que incluem trombose no local da colocação) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes. Complicações tardias são mais frequentes e incluem TVP recorrente (aproximadamente 20% dos pacientes) e síndrome pós-trombótica (até 40% dos pacientes).<sup>[167] [168]</sup> A oclusão da VCI afeta aproximadamente 22% dos pacientes em 5 anos e 33% em 9 anos, independente do uso e da duração de anticoagulação.<sup>[168]</sup>

» A anticoagulação pós-filtro deve ser considerada caso a caso, de acordo com as contraindicações relativas e absolutas.<sup>[169]</sup> A anticoagulação deve ser iniciada se a contraindicação for resolvida ou se uma análise de risco/benefício sugerir que essa é uma conduta razoável.<sup>[105]</sup> Quando são usados filtros recuperáveis, eles devem ser removidos assim que o uso de anticoagulantes for seguro.<sup>[75]</sup>

**alto risco ou risco alto-intermediário, contraindicação à anticoagulação ou trombólise**

### 1a suporte respiratório

» Deve-se administrar oxigênio suplementar em alta concentração, visando saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).<sup>[141]</sup>

## Agudo

» A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para pacientes com hipoxemia grave/insuficiência respiratória grave. A ventilação mecânica pode causar hipotensão; portanto a PA deve ser monitorada rigorosamente.

### mais fluidoterapia intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se a PA sistólica for <90 mmHg, fluidoterapia intravenosa deverá ser administrada. Insuficiência aguda do ventrículo direito com débito sistêmico baixo resultante é a principal causa de morte em pacientes com EP.[75]

» Estudos indicam que a expansão agressiva do volume não tem benefícios e pode até agravar a função do ventrículo direito causando distensão mecânica excessiva ou mecanismos de reflexo que deprimem a contratilidade. No entanto, prova volêmica modesta (ou seja, 500 mL) pode ser benéfica em pacientes com EP, índice cardíaco baixo e PA normal.[145]

### mais agentes vasoativos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **noradrenalina**: 0.5 a 1 micrograma/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose habitual 2-12 microgramas/minuto, máximo de 30 microgramas/minuto

#### OU

» **dobutamina**: 0.5 a 1 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose habitual 2-20 microgramas/kg/minuto, máximo de 40 microgramas/kg/minuto

#### OU

» **adrenalina**: 1 micrograma/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, intervalo de dose habitual 2-10 microgramas/minuto

» Caso a PA sistólica seja <90 mmHg, os vasopressores podem ser administrados em paralelo com (ou enquanto se aguarda)

## Agudo

tratamento farmacológico, cirúrgico ou reperfusão intervencionista.[75]

» A noradrenalina pode melhorar a função ventricular direita e a perfusão coronária ventricular direita.[75] Seu uso provavelmente deve ser limitado a pacientes hipotensos.[75]

» A dobutamina eleva a contratilidade com um aumento no volume sistólico e no débito cardíaco. No entanto, seu efeito vasodilatador sistêmico pode causar hipotensão.[75]

» A adrenalina combina as propriedades benéficas da noradrenalina (vasoconstrição com aumento da perfusão ventricular direita, inotropismo positivo) e da dobutamina (inotropismo positivo), mas sem os efeitos vasodilatadores associados a esta última.[75] [146]

**mais**

### **embolectomia e/ou filtro venoso**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A embolectomia pulmonar cirúrgica apresenta um risco de sangramento mais baixo que a terapia sistêmica e, portanto, pode ser considerada para pacientes de alto risco que não podem receber terapia trombolítica devido ao risco de sangramento.[75] [105] [155] [156] Alguns centros inserem filtros de veia cava inferior (VCI) de maneira intraoperatória ou imediatamente no pós-operatório em pacientes submetidos à embolectomia pulmonar cirúrgica.[160] [161] [162]

» As contraindicações absolutas à trombólise incluem: acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ou AVC de origem desconhecida a qualquer momento; AVC isquêmico nos 6 meses precedentes; danos ou neoplasias no sistema nervoso central (SNC); trauma maior/cirurgia/traumatismo cranioencefálico recente (nas 3 semanas precedentes); hemorragia digestiva dentro do último mês; risco de sangramento conhecido.[75] [153]

» Um filtro de VCI pode ser colocado em pacientes com EP aguda e com contraindicação absoluta à terapia anticoagulante.[75] [156]

» Estudos observacionais sugerem que a colocação de um filtro venoso pode reduzir as taxas de mortalidade relacionadas à EP na fase aguda, mas com um aumento do risco de tromboembolismo venoso associado ao filtro.[165] [166]

## Agudo

» Complicações associadas aos filtros de VCI permanentes são comuns, embora raramente sejam fatais.[166] Em geral, complicações precoces (que incluem trombose no local da colocação) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes. Complicações tardias são mais frequentes e incluem TVP recorrente (aproximadamente 20% dos pacientes) e síndrome pós-trombótica (até 40% dos pacientes).[167] [168] A oclusão da VCI afeta aproximadamente 22% dos pacientes em 5 anos e 33% em 9 anos, independente do uso e da duração de anticoagulação.[168]

» A anticoagulação pós-filtro deve ser considerada caso a caso, de acordo com as contraindicações relativas e absolutas.[169] A anticoagulação deve ser iniciada se a contraindicação for resolvida ou se uma análise de risco/benefício sugerir que essa é uma conduta razoável.[105] Quando são usados filtros recuperáveis, eles devem ser removidos assim que o uso de anticoagulantes for seguro.[75]

**risco alto-intermediário no  
escore PESI/sPESI, nenhuma  
contraindicação à anticoagulação ou  
trombólise**

### 1a suporte respiratório

» Deve-se administrar oxigênio suplementar em alta concentração, visando saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).[141]

» A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para pacientes com hipoxemia grave/insuficiência respiratória grave. A ventilação mecânica pode causar hipotensão; portanto a PA deve ser monitorada rigorosamente.

### mais anticoagulação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **rivaroxabana**: 15 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 3 semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

**OU**

## Agudo

» **apixabana**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia

**OU**

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, iniciar 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

**OU**

» **edoxabana**: peso corporal  $\leq 60$  kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 após o tratamento com um anticoagulante parenteral; peso corporal  $> 60$  kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

**OU**

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 18 unidades/kg/hora em infusão intravenosa, ajustar a dose de acordo com TTPa; 333 unidades/kg por via subcutânea inicialmente, seguidas por 250 unidades/kg a cada 12 horas

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

### Opções secundárias

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

## Agudo

» **fondaparinux**: peso corporal <50 kg: 5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal 50-100 kg: 7.5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal >100 kg: 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

» Os pacientes com suspeita de EP devem receber um anticoagulante na fase aguda (o período inicial de 10 dias após o diagnóstico de EP), a menos que seja contraindicado.[75] [105] Se a EP for descartada subsequentemente, a anticoagulação poderá ser descontinuada. Em pacientes com EP confirmada, a anticoagulação deve continuar por pelo menos 3 meses.[75] [85] [105] A anticoagulação parenteral na fase aguda (heparina não fracionada [HNF], heparina de baixo peso molecular [HBPM] ou fondaparinux) deve se sobrepor à iniciação de um antagonista da vitamina K (AVK).

» Dois dos anticoagulantes orais de ação direta, rivaroxabana e apixabana, podem ser prescritos sem a necessidade de pré-tratamento com um anticoagulante parenteral. No entanto, a dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral por 5 a 10 dias. Uma metanálise constatou que os anticoagulantes orais de ação direta têm eficácia similar a um regime de heparina/AVK, mas com risco reduzido de sangramento importante (risco relativo 0.61, 95% CI 0.21 a 0.68).[85] [147] Além disso, os anticoagulantes orais de ação direta não precisam de monitoramento, têm rápido início de ação e são de ação curta. Eles não causam interações com alimentos, mas podem causar interações com outros agentes farmacoterapêuticos. Dabigatrana pode ser revertida com idarucizumabe. Alfa-andexanete foi aprovado pela FDA para reverter a anticoagulação com apixabana e rivaroxabana em pacientes com sangramentos descontrolados ou que representam risco de vida. No momento, não há nenhum agente reversivo aprovado para edoxabana.

» A anticoagulação parenteral com HNF por, no mínimo, 5 dias, é o tratamento de preferência na fase aguda para pacientes com EP de alto risco (para quem a reperfusão primária

## Agudo

[ou seja, terapia trombolítica sistêmica ou embolectomia] é considerada).[75] [105] A HNF parenteral pode ser suspensa quando a razão normalizada internacional (INR) de 2.0 a 3.0 for estabelecida.[75] [85] A HNF possui meia-vida curta, é fácil de monitorar e é facilmente reversível com protamina.[75]

» A anticoagulação parenteral com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux (com tratamento sobreposto com antagonista da vitamina K [AVK], de preferência iniciado no mesmo dia da terapia parenteral) pode ser usada durante a fase aguda.[75] [85] A administração de anticoagulante parenteral pode ser suspensa quando a razão normalizada internacional (INR) de 2.0 a 3.0 for estabelecida.[75] [85]

» As diretrizes europeias recomendam HNF para pacientes obesos e para pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina <30 mL/minuto).[75] O American College of Chest Physicians recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave.[105]

» A HBPM é o agente preferencial para a anticoagulação inicial em pacientes com câncer ativo ou insuficiência hepática e coagulopatia.[105]

» Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático ou insuficiência renal.

» A fondaparinux apresenta baixo risco de induzir trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e parece ser eficaz para pacientes com TIH suspeita ou confirmada.[75] [148] É contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave.[75]

» A HBPM é recomendada para gestantes (dose ajustada de acordo como peso, consulte seu especialista para obter orientações) ou com suspeita de gravidez.[36] [75] Ela não atravessa a placenta, e normalmente não é necessário o monitoramento de rotina.[75] [149] Outros anticoagulantes, incluindo AVKs, podem atravessar a placenta.[75] [105]

### adjunto **fluidoterapia intravenosa**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado



## Agudo

» Se a PA sistólica ficar abaixo de 90 mmHg, a fluidoterapia intravenosa deverá ser administrada. Insuficiência aguda do ventrículo direito com débito sistêmico baixo resultante é a principal causa de morte em pacientes com EP.[75]

» Estudos indicam que a expansão agressiva do volume não tem benefícios e pode até agravar a função do ventrículo direito causando distensão mecânica excessiva ou mecanismos de reflexo que deprimem a contratilidade. No entanto, prova volêmica modesta (ou seja, 500 mL) pode ser benéfica em pacientes com EP, índice cardíaco baixo e PA normal.[145]

### adjunto **trombólise ou embolectomia ou terapia dirigida por cateter**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **alteplase**: 100 mg por via intravenosa administrada ao longo de 2 horas

#### OU

» **reteplase**: 10 unidades por via intravenosa inicialmente, seguidas por uma segunda dose de 10 unidades 30 minutos depois

» Os pacientes com estratificação de risco PESI  $\geq$  III, ou sPESI  $\geq$  1, com disfunção ventricular direita e teste positivo para troponina cardíaca I ou T pertencem a um grupo de risco alto-intermediário.[75] A trombólise de resgate pode ser indicada para pacientes com risco alto-intermediário e para pacientes com outras características clínicas de comprometimento cardiopulmonar (por exemplo, frequência cardíaca elevada, frequência respiratória, pressão venosa jugular) que já iniciaram a terapia anticoagulante e: estão deteriorando, mas ainda não desenvolveram hipotensão; apresentam sinais de descompensação hemodinâmica (por exemplo, PA sistólica  $<$ 90 mmHg por, pelo menos, 15 minutos, ou queda da PA sistólica de ao menos 40 mmHg por, pelo menos, 15 minutos, com sinais de hipoperfusão de órgão-alvo).[75] [105] [156] A consideração do risco de sangramento determinará a escolha da terapia trombolítica.

» As contraindicações absolutas à trombólise incluem: acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ou AVC de origem desconhecida a qualquer momento; AVC isquêmico nos 6 meses

## Agudo

precedentes; danos ou neoplasias no sistema nervoso central (SNC); trauma maior/cirurgia/traumatismo cranioencefálico recente (nas 3 semanas precedentes); hemorragia digestiva dentro do último mês; risco de sangramento conhecido.[75] [153]

» A embolectomia pulmonar cirúrgica e a terapia dirigida por cateter apresentam um risco de sangramento mais baixo que a terapia sistêmica e, portanto, podem ser consideradas para pacientes de alto risco que não podem receber terapia trombolítica devido ao risco de sangramento, ou quando não há tempo suficiente para uma terapia trombolítica sistêmica eficaz, ou quando essa terapia não funcionou.[75] [105] [155] [156]

» A embolectomia pulmonar cirúrgica é recomendada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica não funcionou ou é totalmente contraindicada.[75]

» A terapia dirigida por cateter, que, normalmente, envolve a combinação de fragmentação de trombo mecânica e farmacoterapêutica, pode ser considerada para pacientes para quem a terapia trombolítica sistêmica de dose completa não funcionou.[105] A terapia dirigida por cateter utiliza um medicamento trombolítico de dose mais baixa (aproximadamente um terço da terapia trombolítica sistêmica de dose completa) e acredita-se que reduz os riscos de sangramentos em locais remotos (por exemplo, sangramento intracraniano ou gastrointestinal).[105]

**risco alto-intermediário ou risco baixo no escore PESI/sPESI, nenhuma contraindicação à anticoagulação**

### 1a oxigênio

» Oxigênio suplementar em alta concentração pode ser necessário. Visa saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).[141]

### mais anticoagulação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **rivaroxabana**: 15 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 3 semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

**Agudo****OU**

» **apixabana**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia

**OU**

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, iniciar 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

**OU**

» **edoxabana**: peso corporal ≤60 kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral; peso corporal >60 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

**Opções secundárias**

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

**OU**

» **fondaparinux**: peso corporal <50 kg: 5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal 50-100 kg: 7.5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; peso corporal >100 kg: 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia

**-e-**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

## Agudo

OU

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 18 unidades/kg/hora em infusão intravenosa, ajustar a dose de acordo com TTPa; 333 unidades/kg por via subcutânea inicialmente, seguidas por 250 unidades/kg a cada 12 horas

-e-

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

» Os pacientes com suspeita de EP devem receber um anticoagulante na fase aguda (o período inicial de 10 dias após o diagnóstico de EP), a menos que seja contraindicado.[75] [105] Se a EP for descartada subsequentemente, a anticoagulação poderá ser descontinuada. Em pacientes com EP confirmada, a anticoagulação deve continuar por pelo menos 3 meses.[75] [85] [105] A anticoagulação parenteral na fase aguda (heparina não fracionada [HNF], heparina de baixo peso molecular [HBPM] ou fondaparinux) deve se sobrepor com a iniciação de um antagonista da vitamina K (AVK). O anticoagulante parenteral pode ser suspenso quando a razão normalizada internacional (INR) de 2.0 a 3.0 for estabelecida.[75] [85]

» Dois dos anticoagulantes orais de ação direta, rivaroxabana e apixabana, podem ser prescritos sem a necessidade de pré-tratamento com um anticoagulante parenteral. No entanto, a dabigatрана e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral por 5 a 10 dias. Uma metanálise constatou que os anticoagulantes orais de ação direta têm eficácia similar a um regime de heparina/AVK, mas com risco reduzido de sangramento importante (risco relativo 0.61, 95% CI 0.21 a 0.68).[85] [147] Além disso, os anticoagulantes orais de ação direta não precisam de monitoramento, têm rápido início de ação e são de ação curta. Eles não causam interações com alimentos, mas podem causar interações com outros agentes farmacoterapêuticos. Dabigatрана pode ser revertida com idarucizumabe. Alfa-andexanete foi aprovado pela FDA para reverter a anticoagulação com apixabana e rivaroxabana em pacientes com sangramentos descontrolados ou que representam risco de vida. No momento, não há nenhum agente reversivo aprovado para edoxabana.

## Agudo

» As diretrizes europeias recomendam HNF para pacientes obesos e para pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina <30 mL/minuto).<sup>[75]</sup> O American College of Chest Physicians recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave.<sup>[105]</sup>

» A HBPM é o agente preferencial para a anticoagulação inicial em pacientes com câncer ativo ou insuficiência hepática e coagulopatia.<sup>[105]</sup>

» Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático ou insuficiência renal.

» A fondaparinux apresenta baixo risco de induzir trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e parece ser eficaz para pacientes com TIH suspeita ou confirmada.<sup>[75]</sup> <sup>[148]</sup> É contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave.<sup>[75]</sup>

» A HBPM é recomendada para gestantes (dose ajustada de acordo como peso, consulte seu especialista para obter orientações) ou com suspeita de gravidez.<sup>[36]</sup> <sup>[75]</sup> Ela não atravessa a placenta, e normalmente não é necessário o monitoramento de rotina.<sup>[75]</sup> <sup>[149]</sup> Outros anticoagulantes, incluindo AVKs, podem atravessar a placenta.<sup>[75]</sup> <sup>[105]</sup>

» Os pacientes de baixo risco (PESI classe I ou II) e, potencialmente, aqueles com um score sPESI de 0, podem ser considerados para alta precoce e o tratamento ambulatorial.<sup>[75]</sup> As características sociais e a probabilidade de adesão ao tratamento também devem fundamentar a decisão.

**risco alto-intermediário ou risco baixo no escore PESI/sPESI, contraindicação à anticoagulação**

### 1a oxigênio

» Oxigênio suplementar em alta concentração pode ser necessário. Visa saturações de oxigênio de 94% a 98% (ou 88% a 92% em pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica).<sup>[141]</sup>

### mais filtros venosos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

- » Um filtro de veia cava inferior (VCI) pode ser colocado em pacientes com EP aguda e com contraindicação absoluta à terapia anticoagulante.<sup>[75] [156]</sup>
- » Estudos observacionais sugerem que a colocação de um filtro venoso pode reduzir as taxas de mortalidade relacionadas à EP na fase aguda, mas com um aumento do risco de tromboembolismo venoso associado ao filtro.<sup>[165] [166]</sup>
- » Complicações associadas aos filtros de VCI permanentes são comuns, embora raramente sejam fatais.<sup>[166]</sup> Em geral, complicações precoces (que incluem trombose no local da colocação) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes. Complicações tardias são mais frequentes e incluem TVP recorrente (aproximadamente 20% dos pacientes) e síndrome pós-trombótica (até 40% dos pacientes).<sup>[167] [168]</sup> A oclusão da VCI afeta aproximadamente 22% dos pacientes em 5 anos e 33% em 9 anos, independente do uso e da duração de anticoagulação.<sup>[168]</sup>
- » A anticoagulação pós-filtro deve ser considerada caso a caso, de acordo com as contraindicações relativas e absolutas.<sup>[169]</sup> A anticoagulação deve ser iniciada se a contraindicação for resolvida ou se uma análise de risco/benefício sugerir que essa é uma conduta razoável.<sup>[105]</sup> Quando são usados filtros recuperáveis, eles devem ser removidos assim que o uso de anticoagulantes for seguro.<sup>[75]</sup>

## Em curso

**EP confirmada: nenhuma malignidade subjacente, não gestante, nenhuma contraindicação à anticoagulação**

### 1a anticoagulação

#### Opções primárias

» **rivaroxabana**: 20 mg por via oral uma vez ao dia; 10 mg por via oral uma vez ao dia após completar pelo menos 6 meses de tratamento

#### OU

» **apixabana**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia; 2.5 mg por via oral duas vezes ao

## Em curso

dia após completar pelo menos 6 meses de tratamento

OU

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **edoxabana**: peso corporal  $\leq 60$  kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal  $> 60$  kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea a cada 12 horas

OU

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

» As recomendações para continuação da terapia anticoagulante variam de acordo com o grupo de pacientes. Em pacientes que recebem terapia de anticoagulação contínua, em geral não há necessidade de mudar o anticoagulante oral inicial.[105] A terapia anticoagulante contínua pode ser administrada em um período de ocorrência predeterminado (por exemplo, 3 meses) ou de maneira prolongada (sem data de término programada).

» Evidências de estudos com duração de  $\geq 6$  meses sugerem que não há diferenças entre anticoagulantes orais de ação direta e anticoagulação convencional para o tratamento da EP.[180] [181] Em todos os pacientes que recebem terapia anticoagulante prolongada, seu uso contínuo deve ser reavaliado em intervalos periódicos (como anualmente).[105]

» Ao avaliar o risco de sangramento, deve-se considerar os seguintes fatores:[105] idade  $> 65$  anos, sangramento prévio, câncer, insuficiência



## Em curso

renal, insuficiência hepática, trombocitopenia, AVC prévio, diabetes mellitus, anemia, terapia antiagregante plaquetária, baixo controle do anticoagulante, comorbidade com capacidade funcional reduzida, cirurgia recente, quedas frequentes, abuso de álcool, uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

» Os pacientes sem nenhum desses fatores de risco são considerados em baixo risco; um fator de risco confere risco moderado a um paciente; e dois ou mais fatores de risco conferem alto risco a um paciente.

» As diretrizes recomendam a seguinte duração para os tratamentos anticoagulantes orais: EP provocada por cirurgia: 3 meses; EP provocada por um fator de risco transitório não cirúrgico: 3 meses; EP não provocada com risco de sangramento baixo ou moderado: terapia anticoagulante prolongada (ou seja, sem data de parada programada) com avaliação periódica do risco para revisar a relação risco-benefício; EP não provocada com alto risco de sangramento: 3 meses.<sup>[75] [105]</sup>

**embolia pulmonar (EP) confirmada: malignidade, nenhuma contraindicação para a anticoagulação**

#### 1a heparina de baixo peso molecular (HBPM)

##### Opções primárias

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

##### OU

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez por dia durante 1 mês, seguido de 150 unidades/kg uma vez por dia durante 5 meses, máximo de 18,000 unidades/dose

» A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é preferível a um antagonista da vitamina K (AVK), dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana para o tratamento da EP em pacientes com malignidade ativa.<sup>[75] [105] [182]</sup>

» As diretrizes europeias recomendam a terapia anticoagulante por um período de 3 a 6 meses;<sup>[75]</sup> o American College of Chest Physicians recomenda terapia anticoagulante

## Em curso

prolongada (ou seja, sem data de término programada).<sup>[105]</sup>

» A HBPM é mais eficaz que um AVK em pacientes com câncer (evidência de qualidade moderada), é terapêuticamente confiável em pacientes para os quais a terapia oral pode ser inapropriada (por exemplo, vômitos) e é mais fácil de ajustar/reter se trombocitopenia se desenvolver ou intervenção invasiva for necessária.<sup>[105]</sup> Além disso, os pacientes com câncer tratados com AVK podem apresentar dificuldade para se manter na faixa terapêutica e apresentam taxas de recorrência substanciais.<sup>[105]</sup>

**embolia pulmonar (EP) confirmada: gestante, nenhuma contraindicação para a anticoagulação**

**1a heparina de baixo peso molecular (HBPM)**

**Opções primárias**

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

**OU**

» **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea a cada 12 horas

» A HBPM deve ser administrada por pelo menos 6 semanas após o parto em mulheres com alto risco de tromboembolismo venoso pós-natal, e por uma duração total mínima do tratamento de 3 meses.<sup>[75] [149]</sup>

» Outros anticoagulantes, incluindo antagonistas da vitamina K (AVKs), podem atravessar a placenta.<sup>[75] [105]</sup>

» AVKs são uma opção para mães que amamentam.<sup>[75]</sup>

**EP confirmada: comprometimento renal grave, nenhuma contraindicação para a anticoagulação**

**1a antagonista de vitamina K (AVK)**

**Opções primárias**

» **varfarina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (a INR-alvo é 2 a 3)

## Em curso

- » O American College of Chest Physicians recomenda um AVK para pacientes com comprometimento renal grave (ou seja, clearance de creatinina <30 mL/minuto).<sup>[105]</sup>
- » Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento renal.

**EP confirmada: comprometimento hepático e coagulopatia, sem contraindicação à anticoagulação**
**1a heparina de baixo peso molecular (HBPM)**
**Opções primárias**

- » **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

**OU**

- » **dalteparina**: 200 unidades/kg por via subcutânea uma vez ao dia, máximo de 18,000 unidades/dose; ou 100 unidades/kg por via subcutânea a cada 12 horas

- » O American College of Chest Physicians recomenda HBPM nesta população de pacientes.<sup>[105]</sup>

- » Os profissionais da saúde devem consultar o rótulo e/ou formulários locais antes de prescrever um anticoagulante oral de ação direta para um paciente com comprometimento hepático.

**EP confirmada: EP recorrente**
**1a heparina de baixo peso molecular (HBPM)**
**Opções primárias**

- » **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

- » **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » O tromboembolismo venoso recorrente não é comum entre pacientes que recebem terapia anticoagulante em doses terapêuticas.<sup>[105]</sup> Além de estabelecer definitivamente a presença de EP recorrente, deve-se levar em consideração a adesão

## Em curso

à terapia anticoagulante ou a presença de malignidades subjacentes.[105]

» As diretrizes do American College of Chest Physicians recomendam uma mudança temporária para HBPM (por pelo menos 1 mês) para pacientes com EP recorrente que se acredita estarem em conformidade com um anticoagulante não-HBPM (ou dentro da faixa terapêutica se estiverem recebendo terapia com AVK).[105] Uma dose mais alta de HBPM (de um quarto a um terço) é adequada para pacientes com EP recorrente que têm recebido HBPM.[105]

» Para pacientes que não estão mais recebendo terapia anticoagulante e que apresentam uma segunda EP não-provocada, as diretrizes recomendam as seguintes durações do tratamento anticoagulante: risco de sangramento baixo ou moderado : terapia anticoagulante prolongada com reavaliação periódica para rever a relação risco-benefício; alto risco de sangramento: 3 meses.[75] [105]

## adjunto

## filtros venosos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um filtro de veia cava inferior (VCI) pode ser colocado em pacientes com EP recorrente confirmada apesar da anticoagulação adequada.[75] [156]

» Complicações associadas aos filtros de VCI permanentes são comuns, embora raramente sejam fatais.[166] Em geral, complicações precoces (que incluem trombose no local da colocação) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes. Complicações tardias são mais frequentes e incluem TVP recorrente (aproximadamente 20% dos pacientes) e síndrome pós-trombótica (até 40% dos pacientes).[167] [168] A oclusão da VCI afeta aproximadamente 22% dos pacientes em 5 anos e 33% em 9 anos, independentemente do uso e da duração de anticoagulação.[168]

## Novidades

### Edoxabana para o tratamento do tromboembolismo venoso associado ao câncer

Em um ensaio aberto e randomizado de pacientes com câncer com tromboembolismo venoso agudo sintomático ou incidental, a edoxabana não foi inferior à dalteparina em relação a recorrência de tromboembolismo venoso ou sangramento importante (desfecho composto).<sup>[183]</sup> A taxa de sangramento importante foi maior com edoxabana do que com dalteparina.

### Betrixabana

Betrixabana, um inibidor direto do fator Xa, foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para profilaxia de tromboembolismo venoso em adultos (com mobilidade restrita e outros fatores de risco para tromboembolismo venoso) hospitalizados devido a uma doença aguda.

## Recomendações

### Monitoramento

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) deve ser descartada em pacientes com dispneia persistente após EP aguda (e 3 meses de terapia de anticoagulação).[75] O rastreio de rotina para HPTEC não é recomendado. Anticoagulação indefinida é recomendada em pacientes com diagnóstico de HPTEC[75]

Não existe uma abordagem única e definitiva para o monitoramento da heparina parenteral para o manejo do tromboembolismo venoso. Uma abordagem sugerida é verificar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou o nível anti-Xa a cada 6 horas até que dois resultados terapêuticos consecutivos sejam obtidos, após isso a frequência de monitoramento pode ser reduzida para uma vez ao dia[196] Pode ser dada preferência ao monitoramento do nível de anti-Xa em vez do TTPa em pacientes com resistência à heparina, TTPa basal prolongado ou responsividade alterada da heparina.[196] Um intervalo terapêutico de 0.3 - 0.7 unidades/mL é sugerida quando o monitoramento anti-Xa é usado.[196]

Os pacientes tratados com um antagonista da vitamina K requerem monitoramento frequente da razão normalizada internacional (INR), preferencialmente em uma clínica especializada em anticoagulantes. No entanto, pacientes selecionados podem ser candidatos a terapia de automonitoramento de antagonista da vitamina K usando unidades portáteis de ponto de atendimento. Pacientes em anticoagulação oral que se automonitoram ou autoadministram podem melhorar a qualidade de sua terapia de anticoagulação oral.[197]

Dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana não requerem monitoramento laboratorial com ensaios de coagulação. Uma avaliação da função renal antes do início da terapia anticoagulante oral de ação direta, e a monitorização da função renal e hepática durante a terapia, devem ser realizadas conforme clinicamente indicado

A orientação de consenso recomenda que os pacientes (com tromboembolismo venoso) que recebem heparina de baixo peso molecular devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento e alteração da função renal com necessidade de ajuste de dose.[196] O hemograma completo, a contagem de plaquetas e a creatinina sérica devem ser monitorados periodicamente; o monitoramento de rotina anti-Xa não é recomendado.[196]

O monitoramento terapêutico de rotina do fondaparinux pode não ser necessária na maioria dos pacientes; o ensaio anti-Xa calibrado para fondaparinux pode ser considerado se houver suspeita de acumulação de fondaparinux.[196]

### Instruções ao paciente

A educação do paciente é essencial antes de iniciar a varfarina. Os pacientes devem ser informados sobre o uso adequado da varfarina, a necessidade de um teste regular de coagulação do sangue (INR) e a necessidade de acompanhamento regular

Os pacientes devem estar cientes de que:

- A varfarina impede que o sangue coagule muito facilmente ("dilui" o sangue).
- A varfarina pode causar sangramento. Os pacientes devem estar cientes dos sinais e sintomas de sangramento.
- A dose de varfarina pode variar com o dia da semana (por exemplo, 4 mg na segunda, quarta, sexta e domingo; 5 mg na terça, quinta e sábado).

- Se uma dose de varfarina for perdida, deve ser tomada assim que o paciente se lembrar.
- As doses diárias planejadas devem ser anotadas e uma anotação deve ser feita após a dose ser administrada. Um organizador de comprimidos pode ajudar o paciente a lembrar quando e com que frequência tomar a varfarina.
- Um teste de coagulação sanguínea (o INR) pode precisar ser feito várias vezes por semana.
- Os valores almejados de INR são geralmente entre 2 e 3 ou 2.5 e 3.5.
- Alimentos contendo grandes quantidades de vitamina K (por exemplo, espinafre, brócolis) podem interferir com o efeito da varfarina. Comer qualquer quantidade de legumes ou verduras é aceitável, desde que a ingestão seja consistente de semana para semana
- A varfarina interage com muitos outros medicamentos. Os pacientes devem perguntar ao profissional da saúde que supervisiona a terapia com varfarina, ou farmacêutico, para ver se é seguro tomar um novo medicamento. Eles também devem falar com seu médico se o medicamento atual for interrompido

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>sangramento agudo durante o tratamento</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Fatores associados ao sangramento durante a terapia anticoagulante incluem idade avançada (>65 anos e particularmente >75 anos), sangramento anterior, câncer, câncer metastático, insuficiência renal, insuficiência hepática, trombocitopenia, acidente vascular cerebral prévio, diabetes, anemia, terapia antiplaquetária, controle anticoagulante ruim, capacidade funcional reduzida, cirurgia recente, quedas frequentes, abuso de álcool e anti-inflamatórios não esteroidais. <sup>[105]</sup> Lesões patológicas não reconhecidas, tais como úlcera duodenal, angiodisplasia no cólon, doença microvascular (por exemplo, hemorragia intracerebral no estriado em um paciente com hipertensão) ou (raramente) angiopatia amiloide no sistema nervoso central, contribuem para o aumento do risco de hemorragia importante. <sup>[186]</sup> <sup>[187]</sup>		
<b>infarto pulmonar</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Necrose localizada de tecido pulmonar decorrente da obstrução no suprimento de sangue arterial.  O infarto pulmonar não é comum quando o êmbolo obstrui artérias centrais, mas é frequente quando as artérias distais estão obstruídas. <sup>[188]</sup>		
<b>parada cardíaca/óbito</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Parada cardíaca e óbito podem resultar do colapso ventricular decorrente de uma embolia maciça e oclusão da vasculatura pulmonar. <sup>[189]</sup>  Menos de 5% dos pacientes com EP aguda evoluirão para parada cardíaca. A taxa de mortalidade naqueles que apresentam essa evolução é considerável (65% a 90%). <sup>[189]</sup>		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipertensão pulmonar tromboembólica crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Incidência de aproximadamente 1.5% a 3.8% após um episódio agudo de EP.[190] [191] [192]		
<b>trombocitopenia associada à heparina (TIH)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A TIH é uma reação adversa ao medicamento mediada imunologicamente que leva à formação de anticorpos de imunoglobulina G contra os complexos do fator IV de plaquetas e heparina.[193]</p> <p>Estima-se que a incidência de TIH (após um mínimo de 4 dias de exposição à heparina) esteja entre 0.1% e 1% em pacientes clínicos que recebem doses profiláticas ou terapêuticas de heparina.[193] Em pacientes com câncer, a incidência pode ser de 1%.[193]</p> <p>Os fatores de risco incluem (mas não estão limitados a) duração e tipo de exposição à heparina, população de pacientes, gravidade do trauma e sexo.[193] As mulheres têm aproximadamente o dobro do risco de desenvolver THI que os homens.[194] A incidência pode ser minimizada pelo uso de heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux.[195]</p> <p>Regras de predição clínicas para ajudar os médicos a determinar a probabilidade de um paciente ter TIH foram desenvolvidas.[193]</p>		
<b>evento tromboembólico venoso recorrente</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados nos quais pacientes com EP confirmada foram alocados para receber um anticoagulante oral de ação direta por no mínimo 3 meses, o risco de EP recorrente não pareceu diferir entre: dabigatrana e varfarina (20 por 1000 pessoas vs. 20 por 1000 pessoas, respectivamente, razões de chance [RC] 1.02, IC de 95% 0.50 a 2.04); inibidores orais do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana, betrixabana) e varfarina (24 por 1000 pessoas vs. 22 por 1000 pessoas, respectivamente; RC 1.08, IC de 95% 0.46 a 2.56).[180]</p> <p>O risco de tromboembolismo venoso recorrente não pareceu diferir entre: dabigatrana e varfarina (29 por 1000 pessoas vs. 31 por 1000 pessoas, respectivamente; RC 0.93, IC de 95% 0.52 a 1.66); inibidores do fator Xa oral (rivaroxabana, apixabana, edoxabana, betrixabana) e varfarina (20 por 1000 pessoas vs. 24 por 1000 pessoas, respectivamente; RC 0.85, IC de 95% 0.63 a 1.15).[180]</p>		

## Prognóstico

O Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar (PESI) e o Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar simplificado (sPESI) classificam os pacientes com EP confirmada sem choque ou hipotensão em categorias associadas ao aumento da mortalidade em 30 dias. Estudos indicam que PESI e sPESI predizem mortalidade em curto prazo com precisão comparável, mas o último é mais fácil de usar.[170] [171] Usando o sPESI, os pacientes na categoria de alto risco têm uma mortalidade em curto prazo de 10.9%, enquanto os pacientes na categoria de baixo risco têm uma mortalidade de 30 dias de 1%.

A mortalidade geralmente se deve ao choque cardiogênico secundário ao colapso ventricular direito (VD). Uma revisão sistemática e meta-análise de 3283 pacientes hemodinamicamente estáveis com EP aguda constatou que o risco de mortalidade em curto prazo era significativamente maior naqueles com disfunção do VD do que naqueles sem disfunção do VD (razão de chances 2.29, IC de 95% 1.61 a 3.26).[184] A mortalidade hospitalar ou de 30 dias foi relatada em 167 de 1223 pacientes (13.7%) com disfunção do VD e em 134 de 2060 pacientes (6.5%) sem disfunção do VD.[184]

Os dados de registo confirmam que, em pacientes com EP aguda, a hipotensão (pressão arterial [PA] sistólica <90 mmHg) está associada ao aumento da mortalidade.<sup>[185]</sup> Dos 1875 pacientes incluídos na prospectiva observacional Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry, a mortalidade por internação por todas as causas (13.8% vs 3.0%,  $P < 0.001$ ) e mortalidade em 30 dias (14.0% vs 1.8%,  $P < 0.001$ ) foram significativamente maiores entre os 58 pacientes com hipotensão do que aqueles sem.<sup>[185]</sup> No registo internacional prospectivo Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE), a taxa de mortalidade de 90 dias para os 248 pacientes com EP sintomática com hipotensão (PA sistólica <90 mmHg) foi de 9.27%, comparada com 2.99% para pacientes sintomáticos com EP não maciça sintomática.<sup>[82]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:**  
2014

### América do Norte

#### ACR appropriateness criteria: acute chest pain - suspected pulmonary embolism

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2017

#### Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians

**Publicado por:** American College of Physicians

**Última publicação em:**  
2015

#### An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy

**Publicado por:** American Thoracic Society; Society of Thoracic Radiology

**Última publicação em:**  
2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Thrombosis and embolism in pregnancy and the puerperium: reducing the risk (Green-top guideline no. 37a)

**Publicado por:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**Última publicação em:**  
2015

#### Thrombosis and embolism in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline no. 37b)

**Publicado por:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**Última publicação em:**  
2015

## Europa

### Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

### Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:**  
2014

### International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer

**Publicado por:** Groupe Francophone Thrombose et Cancer

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report

**Publicado por:** American College of Chest Physicians

**Última publicação em:**  
2016

### ACR-SIR-SPR practice parameter for the performance of inferior vena cava (IVC) filter placement for the prevention of pulmonary embolism

**Publicado por:** American College of Radiology; Society of Interventional Radiology

**Última publicação em:**  
2014; revised 2016

### Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

## Recursos online

---

1. [Hospital episode statistics, admitted patient care: England 2013-2014](#) (*external link*)
2. [European Medicines Agency: combined hormonal contraceptives](#) (*external link*)
3. [Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare: statement - venous thromboembolism \(VTE\) and hormonal contraception](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 3;163(9):701-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 1;67(8):976-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1200-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Aleva FE, Voets LW, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017 Mar;151(3):544-54. [Resumo](#)
- Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 4;(12):CD010957. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):404-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Cervantes J, Rojas G. Virchow's legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg.* 2005;29 Suppl 1:S30-4. [Resumo](#)
2. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest.* 1989 Mar;95(3):498-502. [Resumo](#)
3. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med.* 1977 Mar;62(3):355-60. [Resumo](#)
4. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010 Jun;125(6):518-22. [Resumo](#)

5. Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, et al. Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a narrative review with pooled data. *Intern Emerg Med*. 2014 Jun;9(4):375-84. [Resumo](#)
6. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995 Oct;108(4):978-81. [Resumo](#)
7. Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jun 14;17(1):155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756-64. [Resumo](#)
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jun 8;61(22):401-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016 Jul;150(1):35-45. [Resumo](#)
11. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, et al. National trends in pulmonary embolism hospitalization rates and outcomes for adults aged ≥65 years in the United States (1999 to 2010). *Am J Cardiol*. 2015 Nov 1;116(9):1436-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ*. 1992 Sep 5;305(6853):567-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Levy MM, Albuquerque F, Pfeifer JD. Low incidence of pulmonary embolism associated with upper-extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2012 Oct;26(7):964-72. [Resumo](#)
14. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol*. 1974 Jul;27(7):517-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Paterson JC, McLachlin J. Precipitating factors in venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet*. 1954 Jan;98(1):96-102. [Resumo](#)
16. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971 Sep;28(3):288-94. [Resumo](#)
17. Stein PD, Huang HI, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest*. 1999 Oct;116(4):909-13. [Resumo](#)
18. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14):1711-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)



19. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9. [Resumo](#)
20. Lee JS, Moon T, Kim TH, et al. Deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: prevalence, clinical significance and outcome. *Vasc Specialist Int*. 2016 Dec;32(4):166-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Sindet-Pedersen C, Bruun Oestergaard L, Gundlund A, et al. Familial clustering of venous thromboembolism - a Danish nationwide cohort study. *PLoS One*. 2016 Dec 29;11(12):e0169055. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011 Aug 30;124(9):1012-20. [Resumo](#)
23. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Næss I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2017 Jan 3;135(1):7-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Børvik T, Brækkan SK, Enga K, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):473-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Morgan AD, Herrett E, De Stavola BL, et al. COPD disease severity and the risk of venous thromboembolic events: a matched case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Apr 28;11:899-908. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1245-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Beemath A, Skaf E, Stein PD. Pulmonary embolism as a cause of death in adults who died with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 15;98(8):1073-5. [Resumo](#)
28. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(6):748-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Debourdeau P, Espié M, Chevret S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of central venous catheter-related thromboembolism in breast cancer patients: the CAVECCAS study. *Cancer Med*. 2017 Nov;6(11):2732-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Martínez-Zamora MÁ, Cervera R, Balasch J. Thromboembolism risk following recurrent miscarriage. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Nov;11(11):1503-13. [Resumo](#)
31. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706. [Resumo](#)

32. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):632-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Chang SL, Huang YL, Lee MC, et al. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral artery disease. *JAMA.* 2018 Feb 27;319(8):807-17. [Resumo](#)
34. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2011 Jan;152(1):31-4. [Resumo](#)
35. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2011 Apr;6(2):113-6. [Resumo](#)
36. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Rinde LB, Lind C, Småbrekke B, et al. Impact of incident myocardial infarction on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2016 Jun;14(6):1183-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Barsoum MK, Cohoon KP, Roger VL, et al. Are myocardial infarction and venous thromboembolism associated? Population-based case-control and cohort studies. *Thromb Res.* 2014 Sep;134(3):593-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2015 Nov;148(5):1224-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SR, et al. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Sep 8;349:g5334. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 24;168(21):2377-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, et al. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 2;53(22):2019-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):568-72. [Resumo](#)
44. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015 May 26;350:h2135. [Texto completo](#) [Resumo](#)

45. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):979-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):835-48.e6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014 Sep;12(9):1449-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Tomasson G, Monach PA, Merkel PA. Thromboembolic disease in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Jan;21(1):41-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Kuzu MA, Ozaslan C, Köksoy C, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: 8-year audit. *World J Surg.* 1994 Nov-Dec;18(6):948-53. [Resumo](#)
50. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Dec;50(12):2213-9. [Resumo](#)
51. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1369-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013 Aug;28(8):621-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2015 Feb;135(2):272-80. [Resumo](#)
54. Ball S, Thein KZ, Maiti A, et al. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiologic mechanisms. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 May;45(4):516-28. [Resumo](#)
55. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(4):367-79. [Resumo](#)
56. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995 Mar 15;85(6):1504-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017 Oct 26;359:j4452. [Texto completo](#) [Resumo](#)

58. van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, et al. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):933-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, et al. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan;5(1):98-101. [Resumo](#)
60. Dziadosz M, Baxi LV. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jul;27(5):481-9. [Resumo](#)
61. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006 Sep 12;4:15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Ortel TL. Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:462-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-77S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Kidane B, Madani AM, Vogt K, et al. The use of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review. *Injury*. 2012 May;43(5):542-7. [Resumo](#)
68. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 26;70(13):1587-97. [Resumo](#)
69. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, et al; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76. [Resumo](#)
70. Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al; CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-

stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2015 Sep;19(76):1-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)

71. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1758-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 7;(9):CD005258. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring;18(2):129-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 Nov 3;163(9):701-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):700-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Apr;37(3):287-92. [Resumo](#)
78. Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1981 Feb;47(2):218-23. [Resumo](#)
79. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129(12):997-1005. [Resumo](#)
81. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997 Oct;112(4):974-9. [Resumo](#)
82. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado

- de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1711-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
83. Bajaj R, Ramanakumar A, Mamidala S, et al. Successful treatment of mobile right atrial thrombus and acute pulmonary embolism with intravenous tissue plasminogen activator. *BMJ Case Rep*. 2013 Jul 25;2013:bcr2013010255. [Resumo](#)
- 
84. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev*. 2008 Feb;4(1):49-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
85. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
86. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003 Jun;58(6):470-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
87. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):448-60. [Resumo](#)
- 
88. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416-20. [Resumo](#)
- 
89. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165-71. [Resumo](#)
- 
90. van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017 Apr;15(4):678-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
91. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ*. 2015 Sep 8;351:h4438. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
92. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008 Jan;6(1):40-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
93. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):957-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
94. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism - revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2013 Sep;30(9):701-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-



95. Crawford F, Andras A, Welch K, et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 5;(8):CD010864. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 May 3;346:f2492. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Wilts IT, Le Gal G, Den Exter PL, et al. Performance of the age-adjusted cut-off for D-dimer in patients with cancer and suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017 Apr;152:49-51. [Resumo](#)
98. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009 May;101(5):886-92. [Resumo](#)
99. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):266-74. [Resumo](#)
100. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1760-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol*. 2015 Jul;84(7):1392-400. [Resumo](#)
102. Kirsch J, Brown RK, Henry TS, et al; Expert Panels on Cardiac and Thoracic Imaging, American College of Radiology. ACR appropriateness criteria®: acute chest pain - suspected pulmonary embolism. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):S2-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Brown G, Hogg K. Best evidence topic report: diagnostic utility of electrocardiogram for diagnosing pulmonary embolism. *Emerg Med J*. 2005 Oct;22(10):729-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Sukhija R, Aronow WS, Ahn C, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with right ventricular dilation due to acute pulmonary embolism. *Cardiology*. 2006;105(1):57-60. [Resumo](#)
105. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Vanni S, Polidori G, Vergara R, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):257-64. [Resumo](#)
107. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Weekes AJ, Thacker G, Troha D, et al. Diagnostic accuracy of right ventricular dysfunction markers in normotensive emergency department patients with acute pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2016 Sep;68(3):277-91. [Resumo](#)



109. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017 Feb;151(2):409-16. [Resumo](#)
110. Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):397-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992 Feb;85(2):462-8. [Resumo](#)
112. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):154-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2105-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996 Jan;109(1):78-81. [Resumo](#)
115. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1200-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, et al. The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(5):694-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):1004-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Arnold RW, Janitz E, Poulton TB, et al. Pulmonary CT angiography to evaluate for pulmonary embolism in children visiting adult-centered community hospitals. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):W823-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010 Aug;8(8):1716-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al; Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):172-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

122. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656 summary: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):418. [Resumo](#)
123. Thacker PG, Lee EY. Pulmonary embolism in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jun;204(6):1278-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Tang CX, Schoepf UJ, Chowdhury SM, et al. Multidetector computed tomography pulmonary angiography in childhood acute pulmonary embolism. *Pediatr Radiol.* 2015 Sep;45(10):1431-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Bajc M, Olsson B, Palmer J, et al. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med.* 2008 Oct;264(4):379-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med.* 2009 Dec;50(12):1987-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001 Jan 8;161(1):92-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Clemens S. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10 Suppl 2):S2-12. [Resumo](#)
129. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9. [Resumo](#)
130. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2160-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Jia D, Liu F, Zhang Q, et al. Rapid on-site evaluation of routine biochemical parameters to predict right ventricular dysfunction in and the prognosis of patients with acute pulmonary embolism upon admission to the emergency room. *J Clin Lab Anal.* 2018 May;32(4):e22362. [Resumo](#)
132. Coutance G, Le Page O, Lo T, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care.* 2008;12(4):R109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2015 Oct;30(5):1151.e1-7. [Resumo](#)
134. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Prognostic value of biomarkers in acute non-massive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Lung.* 2015 Oct;193(5):639-51. [Resumo](#)
135. Stein PD. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest.* 2000 Jan;117(1):39-42. [Resumo](#)
136. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2007 Feb;62(2):121-5. [Resumo](#)

137. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006 Mar 21;144(6):390-6. [Resumo](#)
138. Aleva FE, Voets LW, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017 Mar;151(3):544-54. [Resumo](#)
139. Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):60-5. [Resumo](#)
140. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007 Mar;28(1):255-69. [Resumo](#)
141. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017 Jun;72(Suppl 1):ii1-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al; Adult advanced life support section collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100-47. [Resumo](#)
143. Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, eds. ABC of resuscitation. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2004.
144. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-147. [Resumo](#)
145. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):540-4. [Resumo](#)
146. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997 Jan;111(1):218-24. [Resumo](#)
147. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015 Feb 5;125(6):924-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No. 37a. Apr 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
150. Hao Q, Dong BR, Yue J, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 30;(9):CD004437. [Texto completo](#) [Resumo](#)

151. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA. 2014 Jun 18;311(23):2414-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015 Mar 7;36(10):605-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al; task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2003 Jan;24(1):28-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1402-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med. 2000 Jan 24;160(2):181-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. Konstantinides SV, Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? Semin Respir Crit Care Med. 2017 Feb;38(1):56-65. [Resumo](#)
157. Fukuda I, Daitoku K. Surgical embolectomy for acute pulmonary thromboembolism. Ann Vasc Dis. 2017 Jun 25;10(2):107-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. Ann Thorac Surg. 2011 Mar;91(3):728-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
159. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. J Vasc Interv Radiol. 2009 Nov;20(11):1431-40. [Resumo](#)
160. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 May;129(5):1018-23. [Resumo](#)
161. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. Circulation. 2002 Mar 26;105(12):1416-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, et al. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Dec;142(6):1423-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. American College of Radiology; Society of Interventional Radiology. ACR-SIR-SPR practice parameter for the performance of inferior vena cava (IVC) filter placement for the prevention of pulmonary embolism. Revised 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

164. Tow DE, Wagner HN. Urokinase pulmonary embolism trial: Phase I results. JAMA. 1970 Dec 21;214(12):2163-72. [Texto completo](#)
165. Stein PD, Matta F, Keyes DC, et al. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. Am J Med. 2012 May;125(5):478-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. J Am Coll Cardiol. 2014 Apr 29;63(16):1675-83. [Resumo](#)
167. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. Blood Rev. 2013 Sep;27(5):225-41. [Resumo](#)
168. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005 Jul 19;112(3):416-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al; Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1998 Feb 12;338(7):409-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Vinson DR, Ballard DW, Mark DG, et al; MAPLE Investigators of the KP CREST Network. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? Thromb Res. 2016 Dec;148:1-8. [Resumo](#)
171. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, et al. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Respir Res. 2012 Dec 4;13:111. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, et al. Outpatient management of pulmonary embolism. Thromb Res. 2017 Jul;155:92-100. [Resumo](#)
173. Bledsoe JR, Woller SC, Stevens SM, et al. Management of low-risk pulmonary embolism patients without hospitalization: the Low-Risk Pulmonary Embolism Prospective Management Study. Chest. 2018 Feb 2 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
174. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. Heart Lung. 2015 Jul-Aug;44(4):327-34. [Resumo](#)
175. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007 Jul 24;116(4):427-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation. 2011 Dec 13;124(24):2716-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)

177. Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA, et al; RIETE Investigators. A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. *Am J Med*. 2015 Jan;128(1):90.e9-15. [Resumo](#)
178. Zondag W, Vingerhoets LM, Durian MF, et al; Hestia Study Investigators. Hestia criteria can safely select patients with pulmonary embolism for outpatient treatment irrespective of right ventricular function. *J Thromb Haemost*. 2013 Apr;11(4):686-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Weeda ER, Kohn CG, Peacock WF, et al. External validation of the Hestia criteria for identifying acute pulmonary embolism patients at low risk of early mortality. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Oct;23(7):769-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 4;(12):CD010957. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):404-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
183. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-24. [Resumo](#)
184. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 May 6;14:64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. Lin BW, Schreiber DH, Liu G, et al. Therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1774-81. [Resumo](#)
186. White RH, Beyth RJ, Zhou H, et al. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med*. 1999 Nov;107(5):414-24. [Resumo](#)
187. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011 Jan;139(1):69-79. [Resumo](#)
188. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med*. 1977 Jun 23;296(25):1431-5. [Resumo](#)
189. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10: special circumstances of resuscitation. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S501-18. [Erratum in: *Circulation*. 2016 Aug 30;134(9):e122.] [Texto completo](#) [Resumo](#)



190. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006 Jul;130(1):172-5. [Resumo](#)
191. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
192. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):pii1601792. [Resumo](#)
193. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
194. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):2937-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
195. Pitlick JM, Crannage A, Murphy J. Use of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A review of the literature. *J Pharm Technol*. 2009 Jul-Aug;25(4):244-9. [Texto completo](#)
196. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):165-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 5;(7):CD003839. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
199. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708. [Texto completo](#) [Resumo](#)



## Imagens

Puntuación de Wells	Original	Simplificada
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3	1
EP o TVP previa	1.5	1
Frecuencia cardíaca >100 ppm	1.5	1
Cirurgía o inmovilización dentro de un período de 4 semanas	1.5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
<b>Probabilidad clínica</b>		
EP poco probable	≤4	≤1
EP probable	>4	>1

Figura 1: Critério de Wells original e simplificado (modificado)

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

Puntuación de Ginebra	Original	Simplificada
Dolor a la palpación venosa profunda de las extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
EP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca de 75-94 ppm	3	1
≥95 ppm	5	2
Dolor en las extremidades, unilateral	3	1
Cirugía o fractura dentro de 1 mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Edad >65 años	1	1
<b>Probabilidad clínica*</b>		
EP poco probable	≤5	≤2
EP probable	>5	>2

\* La puntuación de Ginebra revisada antes estaba disponible como un esquema de 3 categorías (es decir, 0-3 = probabilidad baja de EP; 4-10 = probabilidad intermedia de EP; y ≥11 = probabilidad alta de EP) pero recientemente cambió al esquema de 2 categorías que se muestra más arriba.

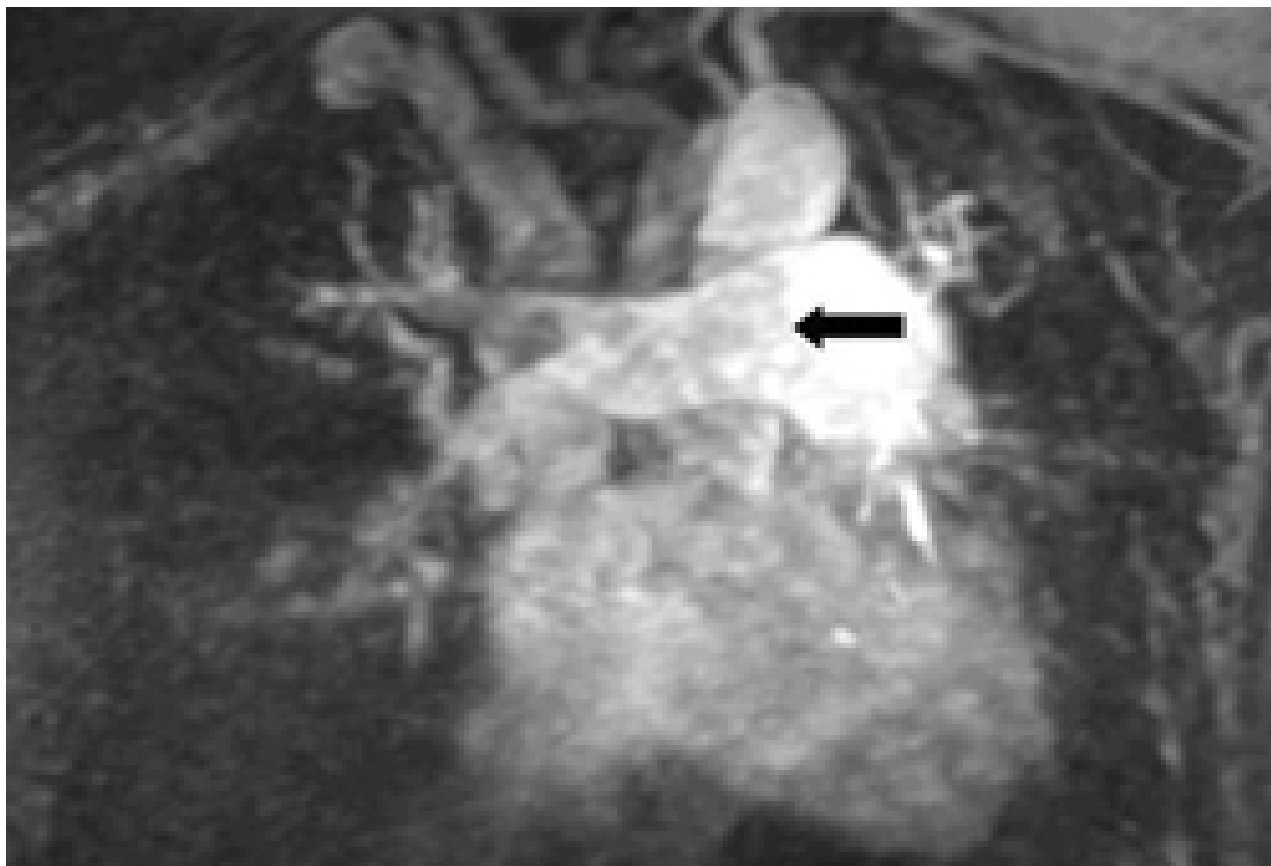
Figura 2: Escore de Genebra original e simplificado (revisado)

Criado pelo BMJ Knowledge Centre



*Figura 3: Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (APTC) com contraste exibindo êmbolos arteriais pulmonares direitos subsegmentares (veja as setas)*

*Do acervo de Seth W. Clemens; usado com permissão*



*Figura 4: Angiografia melhorada por contraste de gadolínio (ARM-Gd) mostrando uma embolia pulmonar na artéria pulmonar principal direita (veja a seta)*

*Do acervo de Seth W. Clemens; usado com permissão*

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)		
Criteria	Score	Risk stratification
age	age in years	<b>class I:</b> ≤65 points very low 30-day mortality risk (0% to 1.6%)  <b>class II:</b> 66–85 points low mortality risk (1.7% to 3.5%)  <b>class III:</b> 86–105 points moderate mortality risk (3.2% to 7.1%)  <b>class IV:</b> 106–125 points high mortality risk (4.0% to 11.4%)  <b>class V:</b> >125 points very high mortality risk (10.0% to 24.5%)
male sex	10	
history of cancer	30	
history of heart failure	10	
history of chronic lung disease	10	
pulse ≥110 beats/min	20	
systolic blood pressure <100 mmHg	30	
respiratory rate ≥30 breaths/min	20	
temperature <36°C	20	
altered mental status	60	
arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	20	

Figura 5: Critérios do PESI e estratificação de risco

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)		
Criteria	Score	Risk stratification
age >80 years	1	<b>low risk:</b> 0 points (30-day mortality risk 1.0%)  <b>high risk:</b> ≥1 point(s) (30-day mortality risk 10.9%)
history of cancer	1	
chronic cardiopulmonary disease	1	
pulse ≥110 beats/min	1	
systolic blood pressure <100 mmHg	1	
arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	1	

Figura 6: Critérios do sPESI e estratificação de risco

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jul 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Geno Merli, MD**

---

Professor of Medicine and Surgery

Section of Vascular Medicine, Department of Surgery, Co-Director, Jefferson Vascular Center, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: GM has received grants or research support from BMS, J&J, Sanofi-Aventis, Portola, and Janssen; he has served as a Scientific Consultant for BMS, J&J, and Sanofi-Aventis.

#### **Luis H. Eraso, MD, MPH**

---

Assistant Professor of Medicine and Surgery

Section of Vascular Medicine, Department of Surgery, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: LHE declares that he has no competing interests.

#### **Taki Galanis, MD**

---

Assistant Professor of Medicine and Surgery

Section of Vascular Medicine, Department of Surgery, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: TG declares that he has no competing interests.

#### **Geoffrey Ouma, DO**

---

Assistant Professor of Medicine and Surgery

Section of Vascular Medicine, Department of Surgery, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: GO declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Geno Merli, Dr Luis H. Eraso, Dr Taki Galanis, and Dr Geoffrey Ouma would like to gratefully acknowledge Dr Miguel Angel de Gregorio, Dr Alicia Laborda, and Dr Seth W. Clemens, previous contributors to this monograph. MAG, AL, and SWC declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Scott M. Stevens, MD**

---

Professor of Medicine

Department of Internal Medicine, University of Utah, Director, Thrombosis Clinic, Intermountain Medical Center, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: SMS is an investigator for two investigator-initiated clinical trials for which his institution receives funds from Bristol-Myers Squibb to enrol patients.

#### **Keith Wille, MD, MSPH**

---

Associate Professor of Medicine

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL

# Colaboradores:

---

DIVULGAÇÕES: KW declares that he has no competing interests.

## **John R. Charpie, MD, PhD**

---

Associate Professor of Pediatrics

Medical Director, Pediatric Cardiothoracic Intensive Care Unit, University of Michigan Congenital Heart Center, C.S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: JRC declares that he has no competing interests.

## **Sanjeev Wasson, MD**

---

Advanced Clinical Fellow

Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: SW declares that he has no competing interests.

## **David Jimenez, MD, PhD**

---

Respiratory Physician and Associate Professor

Ramón y Cajal Hospital and Alcalá de Henares University, Respiratory Department and Medicine Department, Madrid, Spain

DIVULGAÇÕES: DJ has received consulting fees from Boehringer Ingelheim, Bayer, Leo-Pharm, and Rovi, and lecture fees from Sanofi Aventis.