

Material Suplementar

Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico do tromboembolismo pulmonar. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE

Quadro S1 - Tabelas com as estratégias de buscas para as questões PICO:

Pergunta 1: Deve-se utilizar anticoagulação domiciliar comparado com hospitalização em pacientes com tromboembolismo pulmonar (TEP) de baixo risco?

Questão estruturada

P: TEP agudo de baixo risco e início de tratamento com Heparina de baixo peso molecular ou DOACS (Apixabana, Rivaroxabana, Edoxabana, Dabigatran)

I: Domiciliar

C: Hospitalar

O: Recorrência de TEP ou Instabilidade hemodinâmica ou Sangramento grave ou Sangramento clinicamente relevante ou Mortalidade

Estratégia Medline e EMBASE

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) OR (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin) OR (Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND (home OR house OR residence OR domicile OR habitation OR Outpatient OR Ambulatory) AND (Random*)

Pergunta 2 - Deve-se utilizar anticoagulação com anticoagulantes de ação direta (DOACs) comparado a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes com TEP e diagnóstico de câncer?

Questão estruturada

P: Paciente oncológico com diagnóstico de TEP

I: DOACS (Apixabana, Rivaroxabana, Edoxabana, Dabigatran)

C: Heparina de baixo peso molecular

O: Recorrência de TEP ou Instabilidade hemodinâmica ou Sangramento grave ou Sangramento clinicamente relevante ou Mortalidade

Estratégia Medline/Embase

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND (Tumor OR Neoplasm OR Tumors OR Neoplasia OR Neoplasias OR Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasms) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran)

OR

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND (Tumor OR Neoplasm OR Tumors OR Neoplasia OR Neoplasias OR Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasms) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) OR (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND Random*

Pergunta 3 - Deve-se recomendar manter a anticoagulação estendida versus comparador [ácido acetilsalicílico (AAS) ou placebo] em pacientes com diagnóstico de TEP não provocado, que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação?

Questão estruturada

P: Paciente com diagnóstico de TEP baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto, após estabilização ou risco alto, após reperfusão e estabilização

I: DOACS (Apixabana, Rivaroxabana, Edoxabana, Dabigatrana)

C: HBPM em associação com antivitamina K

O: Recorrência de TEV, Sangramento grave, Sangramento clinicamente relevante, Mortalidade

Estratégia Medline/Embase

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR

Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND (low OR intermediate OR high OR reperfusion OR stabilization OR stabilized)

OR

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND random*

OR

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (recurrence OR bleeding OR mortality)

Pergunta 4 - Deve-se recomendar tratamento (3 a 6 meses) com DOACs em comparação com a anticoagulação convencional [HBPM ou heparina não fracionada (HNF) inicialmente seguidas de varfarina], em pacientes com diagnóstico de TEP de baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto, após estabilização ou risco alto, após reperfusão e estabilização?

Questão estruturada

P: Paciente com diagnóstico de TEP baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto, após estabilização ou risco alto, após reperfusão e estabilização

I: DOACS (Apixabana, Rivaroxabana, Edoxabana, Dabigatrana)

C: HBPM em associação com antivitamina K

O: Recorrência de TEV, Sangramento grave, Sangramento clinicamente relevante, Mortalidade

Estratégia Medline/Embase

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND (low OR intermediate OR high OR reperfusion OR stabilization OR stabilized)

OR

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (Dalteparin OR Enoxaparin OR Nadroparin OR Tinzaparin OR Apixaban OR Rivaroxaban OR Edoxaban OR Dabigatran) AND random*

OR

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolism) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND ((Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin) AND vitamin K) AND (recurrence OR bleeding OR mortality)

Pergunta 5 - Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM ou HNF), em pacientes com TEP de risco intermediário alto?

Questão estruturada

P: Pacientes com diagnóstico de TEP de risco intermediário alto ou TEP submaciço

I: Trombólise sistêmica (estreptoquinase, rTpa, alteplase, uroquinase, tenecteplase)

C: HBPM ou HNF

O: Recorrência de TEV, Sangramento grave, Sangramento clinicamente relevante, Mortalidade

Estratégia Medline/Embase

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolisms

AND

(Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin OR Heparin OR unfractionated Heparin OR anticoagulation)

AND

(Tenecteplase OR r-tPA OR Alteplase OR Streptokinase OR Urokinase OR Thrombolysis OR Thrombolytic OR Reperfusion) AND random*

AND

(recurrence OR hemodynamic decompensation OR hemodynamic collapse OR bleeding OR mortality OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension OR CTEPH)

Pergunta 6 - Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM, HNF), em pacientes com TEP de alto risco?

Questão estruturada

P: Pacientes com diagnóstico de TEP de alto risco ou TEP maciço

I: Trombólise sistêmica (estreptoquinase, rTpa, alteplase, uroquinase, tenecteplase)

C: HBPM ou HNF

O: Recorrência de TEV, Sangramento grave, Sangramento clinicamente relevante, Mortalidade

Estratégia Medline/Embase

(Pulmonary Embolism OR Pulmonary embolisms OR Pulmonary Thromboembolisms OR Pulmonary Thromboembolisms

AND

(Heparin, Low-Molecular-Weight OR LMWH OR Low Molecular Weight Heparin OR Heparin OR unfractionated Heparin OR anticoagulation)

AND

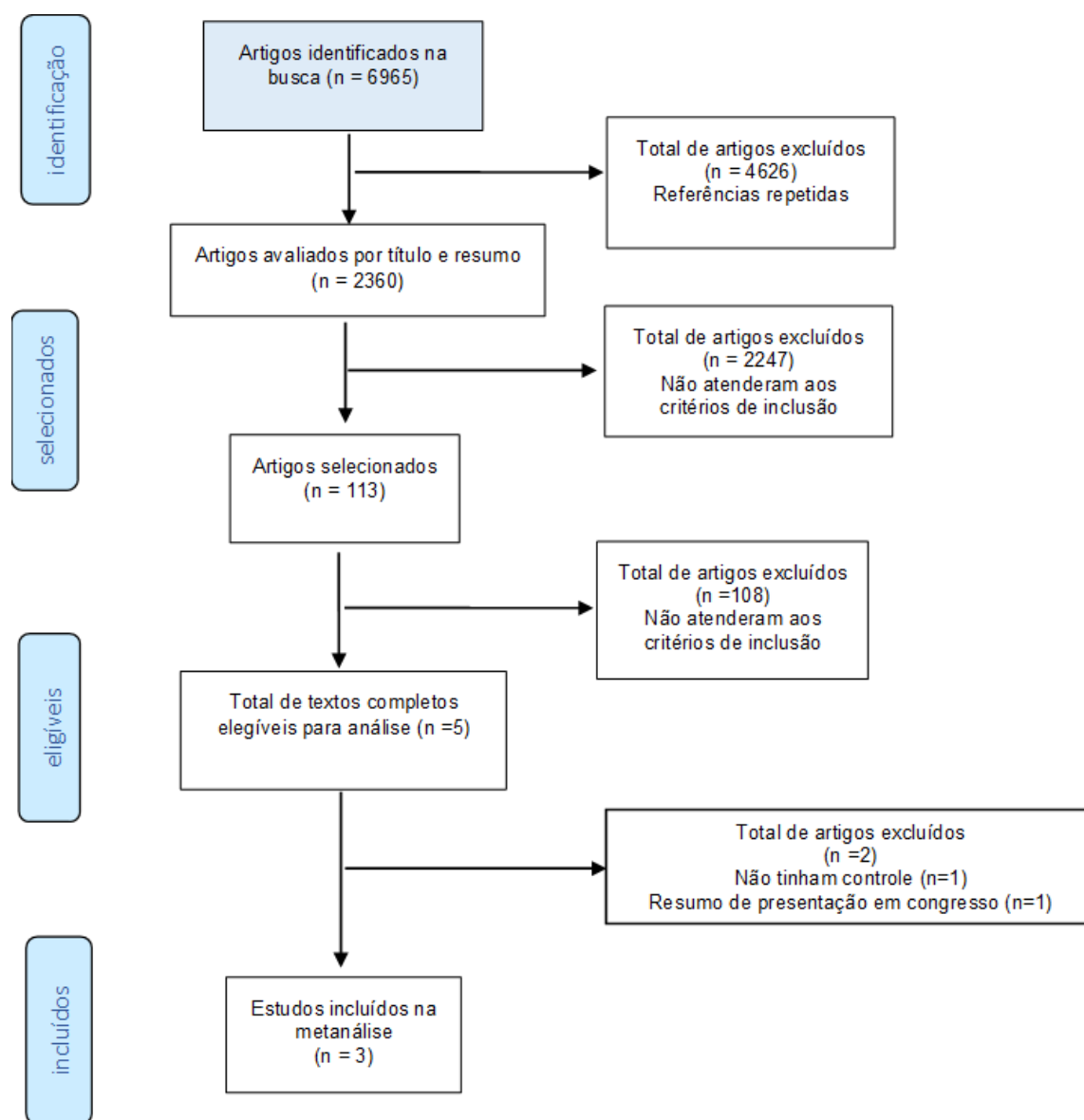
(Tenecteplase OR r-tPA OR Alteplase OR Streptokinase OR Urokinase OR Thrombolysis OR Thrombolytic OR Reperfusion) AND random*

AND

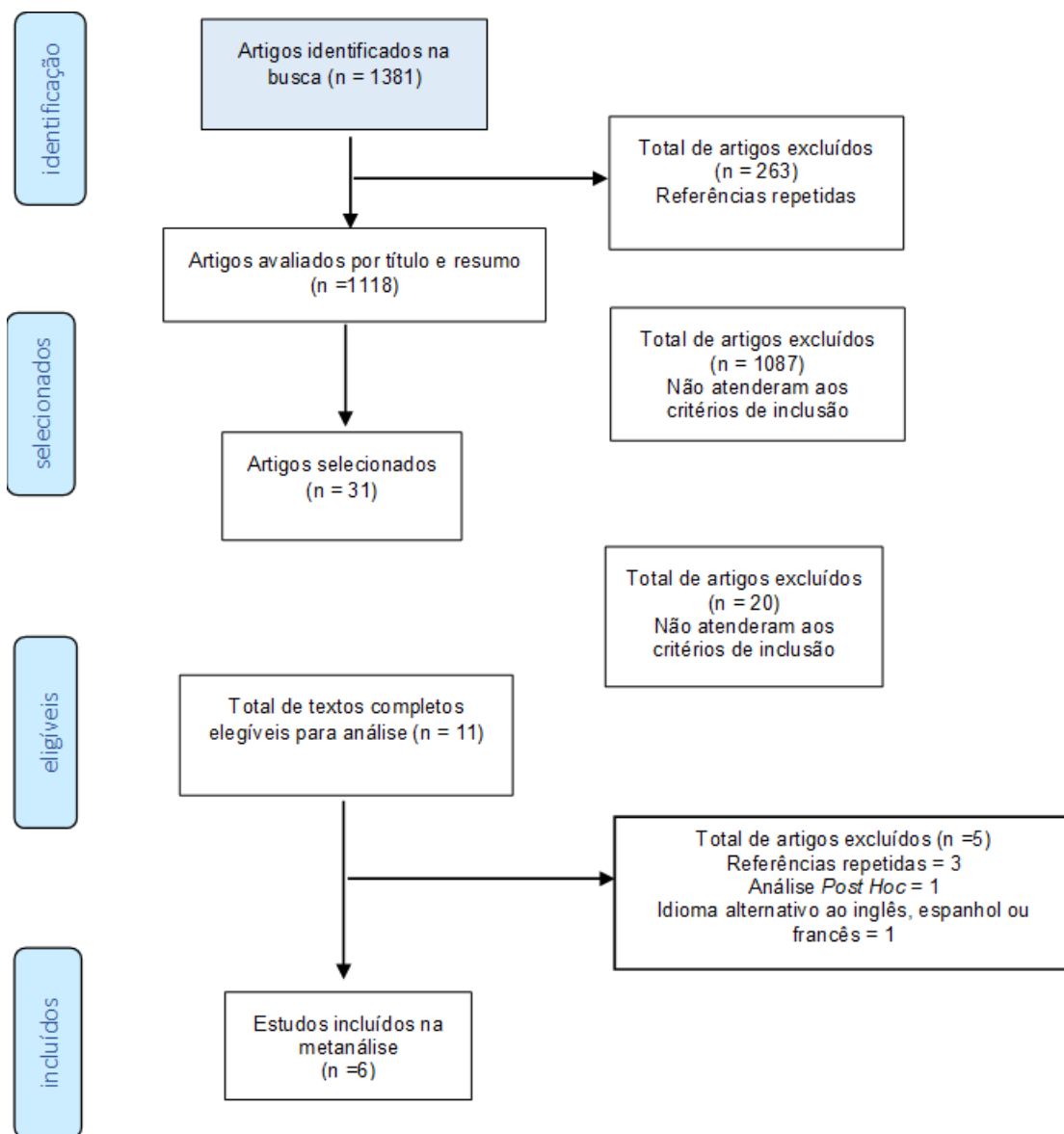
(recurrence OR hemodynamic decompensation OR hemodynamic collapse OR bleeding OR mortality OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension OR CTEPH)

Figura S1 - Fluxogramas de seleção dos artigos recuperados nas bases virtuais de informação científica para as questões PICO

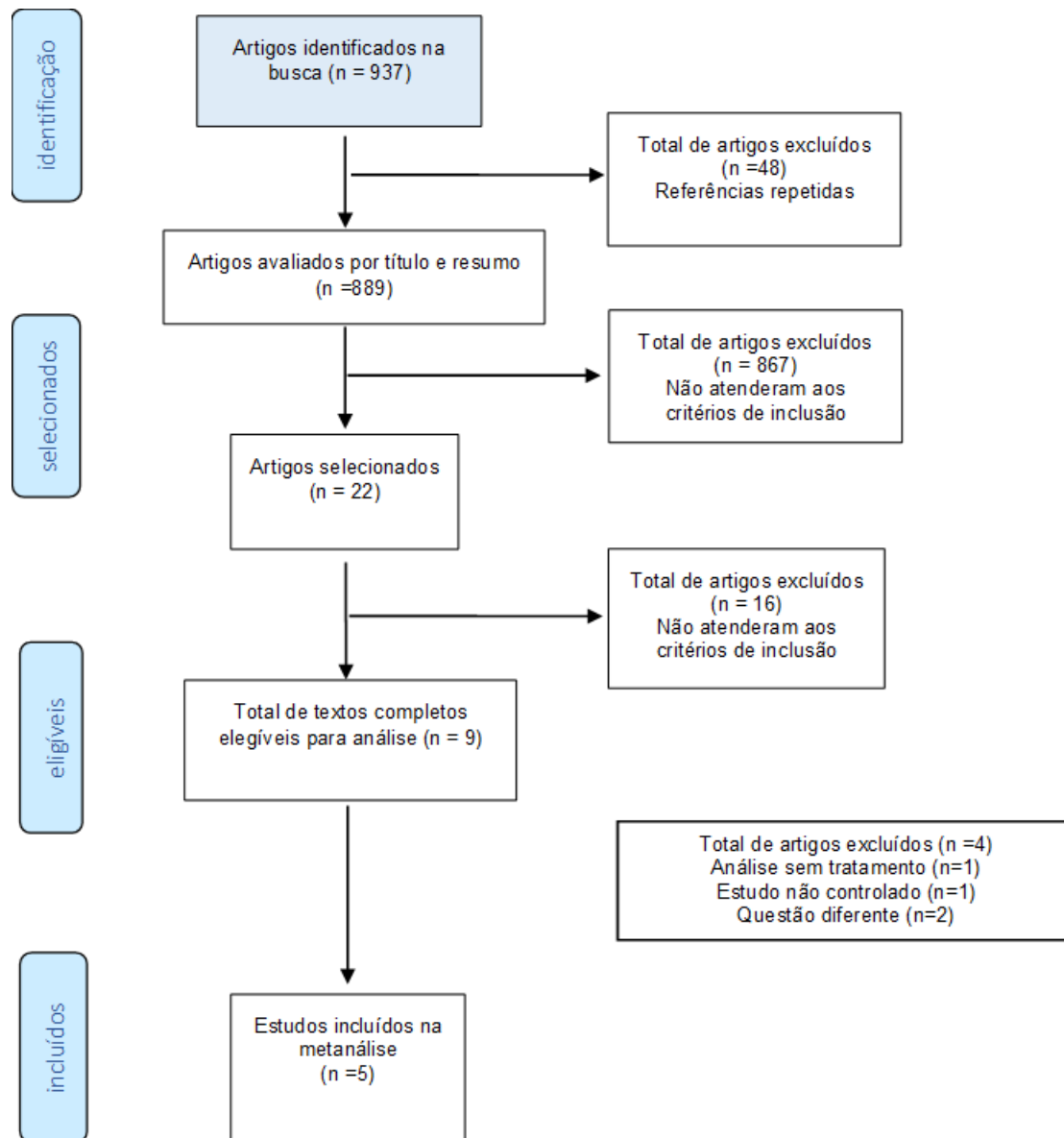
Pergunta 1 - Deve-se utilizar anticoagulação domiciliar comparado com hospitalização em pacientes com TEP de baixo risco?



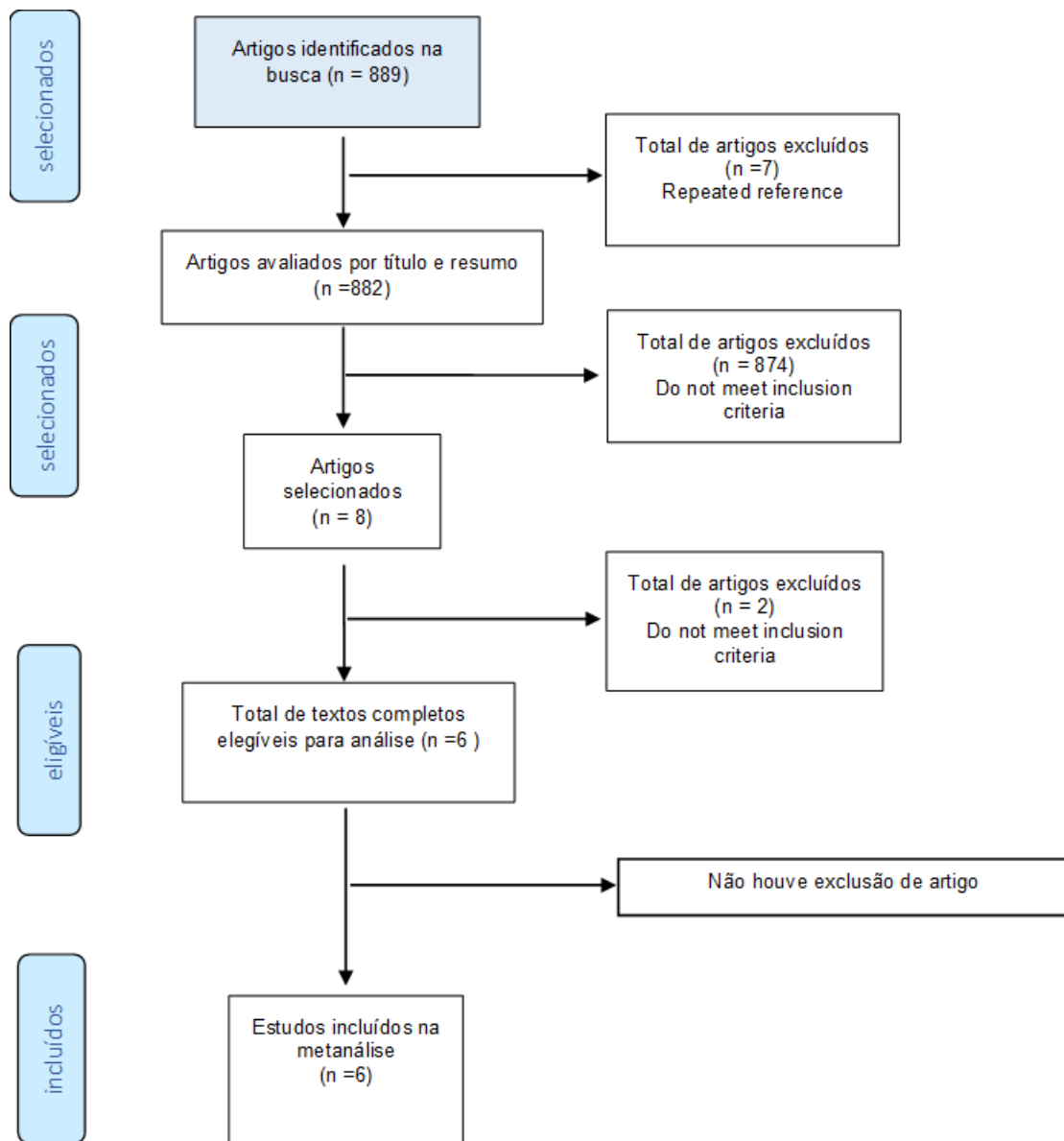
Pergunta 2 - Deve-se utilizar anticoagulação com DOACs comparado a anticoagulação com HBPM em pacientes com TEP e diagnóstico de câncer?



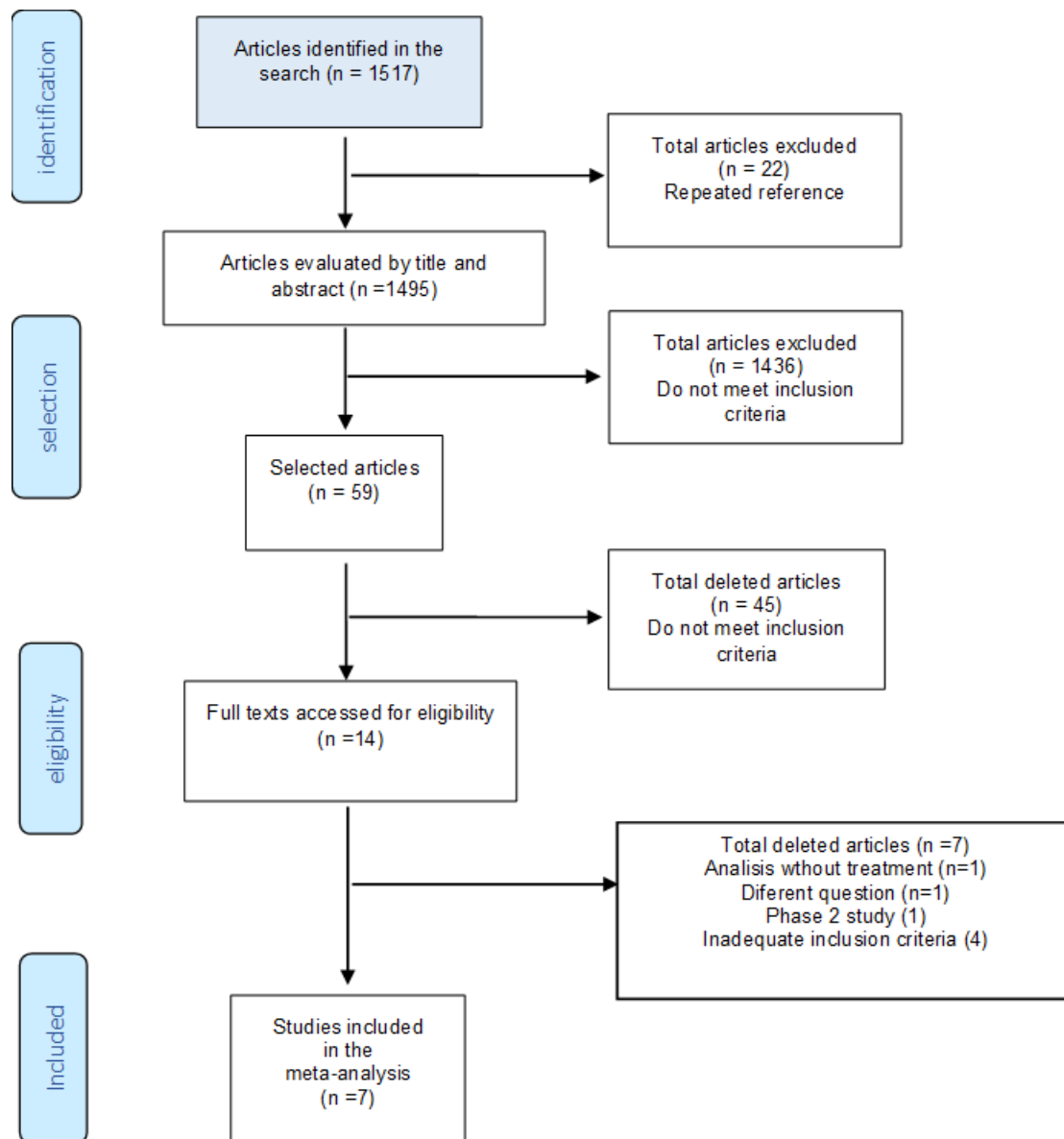
Pergunta 3 - Deve-se recomendar manter a anticoagulação estendida versus comparador (AAS ou placebo) em pacientes com diagnóstico de TEP não provocado, que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação?



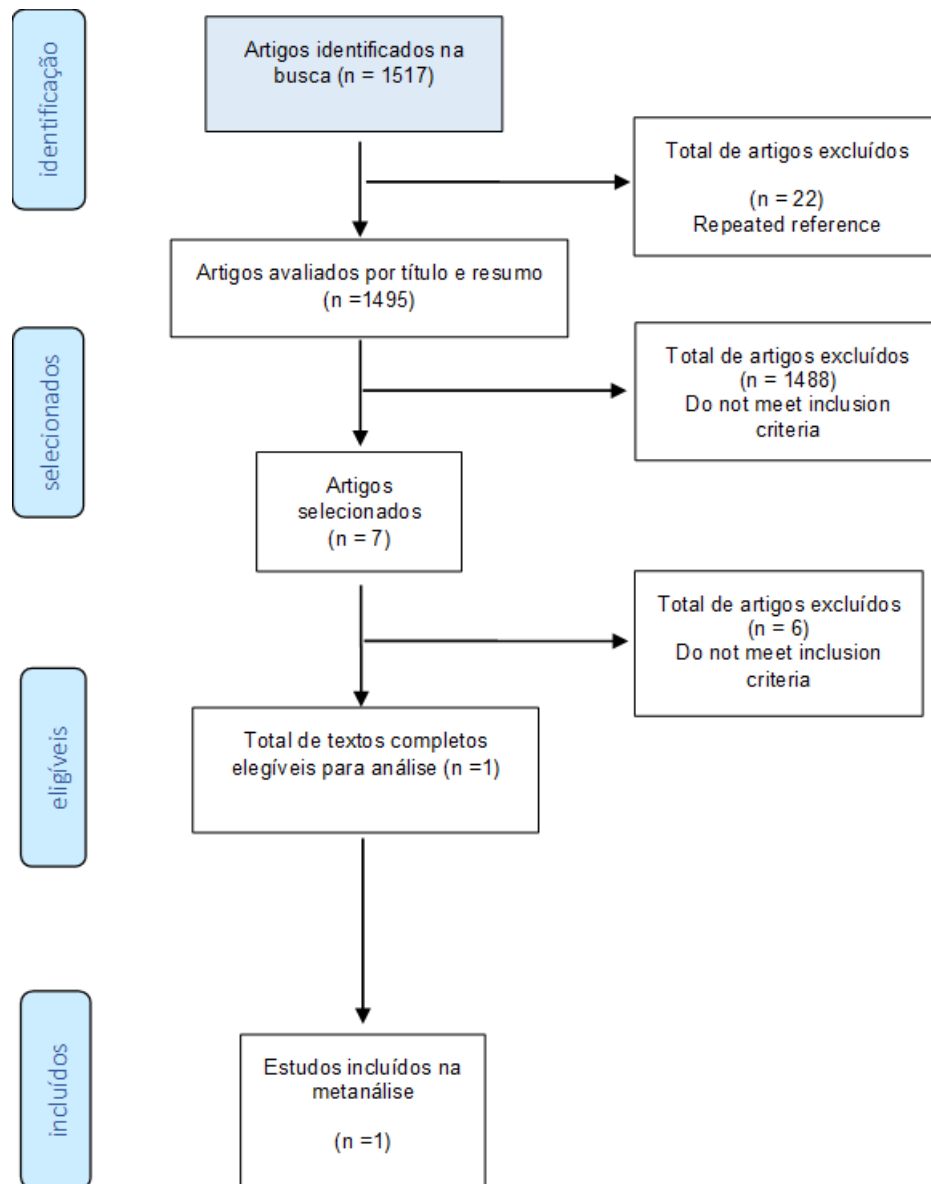
Pergunta 4 - Deve-se recomendar tratamento (3 a 6 meses) com DOACs* em comparação com a anticoagulação convencional (HBPM ou HNF inicialmente seguidas de varfarina), em pacientes com diagnóstico de TEP de baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto, após estabilização ou risco alto, após reperfusão e estabilização?



Pergunta 5 - Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM ou HNF), em pacientes com TEP de risco intermediário alto?



Pergunta 6 - Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM, HNF), em pacientes com TEP de alto risco?



Quadro S2 - Tabelas com a descrição dos estudos incluídos na análise quantitativa das questões PICO.

Pergunta 1 - Deve-se utilizar anticoagulação domiciliar comparado com hospitalização em pacientes com TEP de baixo risco?

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Tempo
Lancet 2011; 378: 41-48.	Ensaio clínico aberto, randomizado, de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 19 departamentos de emergência em 4 países. Nº de pacientes: 344	Pacientes com diagnóstico de TEP agudo, sintomático, de baixo risco de morte (PESI convencional - score I ou II).	Alta hospitalar em 24 horas ou menos, após a randomização, em uso de HBPM, seguida de AVK, por pelo menos 90 dias.	Internação habitual com início de HBPM, seguida de AVK, por pelo menos 90 dias.	Desfecho primário: recorrência de TEV sintomática confirmada. Secundários: sangramento maior (14-90 dias); mortalidade por qualquer causa (em 90 dias).	90 dias (avaliações em 14,30,60 e 90 dias).
Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 998-1006.	Ensaio clínico aberto, randomizado, de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 17 hospitais na Holanda. Nº de pacientes: 558	Pacientes com diagnóstico de TEP agudo, sintomático, de baixo risco de morte e/ou eventos adversos (score de Hestia negativo para todas as questões).	Pacientes que apresentavam NT-próBNP inferior a 500pg/ml receberam alta após 24 horas da confirmação diagnóstica de TEP e os pacientes com níveis superiores a esse valor, foram internados.	Internação habitual com início de HBPM, seguida de AVK, por pelo menos 90 dias.	Desfecho primário: Desfecho adverso definido por: morte relacionada a TEP, mortalidade relacionada a sangramento. Ressuscitação cardiopulmonar, admissão em terapia intensiva, necessidade de trombólise ou embolectomia cirúrgica. Secundários: recorrência sintomática de TEV, sangramento maior, morte por qualquer causa em 3 meses.	90 dias (avaliações em 4-6 semanas e em 90 dias).

Academic Emergency Medicine 2018; 25: 995-1003.	Ensaio clínico aberto, randomizado. Multicêntrico, envolvendo 60 centros nos Estados Unidos da América. Nº de pacientes: 114	Pacientes com diagnóstico de TEP agudo, sintomático, de baixo risco de morte e/ou eventos adversos (<i>score</i> de Hestia negativo para todas as questões).	Alta hospitalar em 12-24 horas após screening (screening < 12 horas do diagnóstico), em uso de rivaroxabana 15mg de 12/12horas, por 21 dias, seguido de redução para 20mg até o término do estudo.	Internação hospitalar e tratamento habitual a critério médico (HBPM e AVK ou DOAC).	Desfecho primário: duração em horas de internação hospitalar por TEV ou sangramentos nos primeiros 30 dias do estudo. Desfecho primário de segurança: sangramento maior Secundários: recorrência sintomática de TEV, morte relacionada a TEV, número de visitas não programadas por sintomas relacionados a TEV e/ou sangramentos, duração da internação inicial e outras internações por qualquer causa, sangramentos não maiores e satisfação do paciente com o atendimento.	90 dias (avaliações em 7, 14, 30 e 90 dias).
---	---	---	--	---	--	---

Legenda: AVK: anti-vitamina K; DOAC: anticoagulante oral de ação direta; HBPM: heparina de baixo peso molecular; NT-próBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso.

Pergunta 2 - Deve-se utilizar anticoagulação com DOACs comparado a anticoagulação com HBPM em pacientes com TEP e diagnóstico de câncer?

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Tempo
J Thromb Haemost. 2020; 18:411-421.	Ensaio clínico aberto, randomizado, de superioridade em relação ao risco de sangramentos. Multicêntrico, envolvendo 28 centros nos Estados Unidos da América. Nº	Pacientes > 18 anos, com diagnóstico de câncer ativo, expectativa de vida superior a 60 dias e diagnóstico de TEV agudo	Apixabana 10mg de 12/12 horas por 7 dias, seguido de dose de 5mg de 12/12horas.	Dalteparin 200UI/Kg/dia no primeiro mês, seguido de dose de 150UI/Kg.	Desfecho primário: qualquer episódio de sangramento. Secundários: recorrência de TEV, morte por TEP ou tromboembolismo arterial.	6 meses (avaliações mensais)

	de pacientes: 300.					
N Engl J Med 2020; 382:1599-1607.	Ensaio clínico aberto, randomizado, de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 119 centros em 9 países europeus, além de Israel e Estados Unidos da América. Nº de pacientes: 1170.	Adultos, com diagnóstico de câncer ativo e novo diagnóstico de TEV (incidental ou sintomático).	Apixabana 10mg de 12/12 horas por 7 dias, seguido de dose de 5mg de 12/12horas	Dalteparin 200UI/Kg/dia no primeiro mês, seguido de dose de 150UI/Kg.	Desfecho primário: recorrência de TEV. Desfecho principal de segurança: sangramento maior.	Seis meses de tratamento (avaliações em 4 semanas, 3 meses, 6 meses e 7 meses).
Chest 2022; 161: 781-790.	Ensaio clínico piloto, aberto, randomizado., de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 18 centros na França. Nº de pacientes: 158.	Adultos, com diagnóstico de câncer ativo e novo diagnóstico de TEV (incidental ou sintomático).	Rivaroxabana 15mg de 12/12 horas por 3 semanas, seguidas de dose de 20mg ao dia.	Dalteparin 200UI/Kg/dia no primeiro mês, seguido de dose de 150UI/Kg.	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV. Secundários: TVP de MMII, sangramento maior ou sangramentos clinicamente relevantes, não maiores.	Três meses (avaliações com 1 e 3 meses). .
J Clin Oncol 2018; 36:2017-2023.	Ensaio clínico piloto, aberto, randomizado. Multicêntrico, envolvendo 58 centros do Reino Unido. Nº de pacientes: 406.	Adultos, com diagnóstico de câncer ativo e novo diagnóstico de TEV (incidental ou sintomático).	Rivaroxabana 15mg de 12/12 horas por 3 semanas, seguidas de dose de 20mg ao dia	Dalteparin 200UI/Kg/dia no primeiro mês, seguido de dose de 150UI/Kg.	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV. Secundários: TVP de MMII, sangramento maior ou sangramentos clinicamente relevantes, não maiores.	Tratamento por 6 meses (avaliações trimestrais até completar 12 meses. Posteriormente, semestral até completar 24 meses).

N Eng J Med 2018; 378:615-624.	Ensaio clínico, aberto, randomizado, de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 114 centros de 13 países. Nº de pacientes: 1050.	Adultos, com diagnóstico de câncer ativo e novo diagnóstico de TEV (incidental ou sintomático).	HBPM 5 dias após o diagnóstico, seguida de edoxabana 60mg/dia.	Dalteparin 200UI/Kg/dia no primeiro mês, seguido de dose de 150UI/Kg.	Desfecho primário: composto de recorrência de TEV ou sangramento maior. Secundários: Recorrência de TEV, Recorrência de TVP, Recorrência de TEP, Sangramento maior, sangramento clinicamente relevante não maior, morte por qualquer causa e sobrevida livre de eventos.	Tratamento por 6 a 12 meses (avaliações: 31 dias após randomização, 3, 6, 9 e 12 meses. Mínimo até o nono mês).
JAMA 2023; 329: 1924-1933.	Ensaio clínico, aberto, randomizado, de não inferioridade. Multicêntrico, envolvendo 67 centros nos EUA. Nº de pacientes: 671.	Adultos, com diagnóstico de câncer ativo e novo diagnóstico de TEV (incidental ou sintomático).	DOACS de acordo com a preferência e conveniência para o paciente.	HBPM de acordo com a preferência e conveniência para o paciente.	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV. Secundários: sangramento maior, sangramento não maior e clinicamente relevante, sangramento menor, incidência de morte e sobrevida nos 6 meses de seguimento, qualidade de vida (SF12) e percepção de danos e benefícios da anticoagulação, baseado em questionário específico.	Tratamento por 6 meses (avaliações aos 3 e 6 meses).

Legenda: AVK: anti-vitamina K; DOAC: anticoagulante oral de ação direta; HBPM: heparina de baixo peso molecular; MMII: membros inferiores; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda.

Pergunta 3 - Deve-se recomendar manter a anticoagulação estendida versus comparador (AAS ou placebo) em pacientes com diagnóstico de TEP não provocado, que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação?

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Tempo
N Engl J Med 2013: 368:699-708	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, multicêntrico, envolvendo 328 hospitais em 28 países. Nº de pacientes: 2486.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV prévio, tratados por, ao menos 6 a 12 meses, com tratamento padrão ou apixabana ou enoxaparina e varfarina (como participantes de estudo AMPLIFY)	Apixaban 2,5mg de 12/12 horas ou Apixabana 5mg de 12/12 horas.	Placebo	Desfecho primário de eficácia combinado de: recorrência de TEV ou morte por qualquer causa. Desfecho primário de segurança: sangramento maior. Desfechos secundários: recorrência de TEV sintomático, morte relacionada a TEV, desfecho combinado de recorrência de TEV sintomático, IAM, AVE ou morte relacionada a doença cardiovascular.	Tempo de tratamento : 12 meses. Foram feitos contatos telefônicos mensais pelos 12 meses e 1 mês após o término do tratamento .
N Engl J Med 2017: 376:1211-1222	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, envolvendo 244 centros em 31 países. Nº de pacientes: 3396.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV prévio, tratados por, ao menos 6 a 12 meses, com AVK ou DOACS (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana.	Rivaroxabana 20mg ao dia ou Rivaroxabana 10mg ao dia.	Aspirina 100mg ao dia	Desfecho primário de eficácia: combinação entre recorrência de TEV e morte de causa desconhecida para a qual não se poderia excluir TEP. Desfecho primário de eficácia: sangramento maior. Desfechos secundários de segurança: IAM, AVE isquêmico, embolia sistêmica, outras trombozes venosas, além da TVP de MMII e morte por qualquer causa. Desfechos secundários de segurança: sangramentos não maiores, desfecho	Tempo de tratamento : 1 ano. Foram feitos contatos telefônicos nos dias 30, 90, 180, 270, 360 desde a randomização e 30 dias após a interrupção da droga do estudo.

					composto de sangramento maior ou sangramento não maior, mas clinicamente relevante e sangramento não maior que levou a interrupção da droga do estudo por mais de 14 dias.	
N Engl J Med 2013; 368: 709-718.	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, envolvendo 147 centros em 21 países. Nº de pacientes: 1353.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV prévio, tratados por, ao menos, 3 meses com algum anticoagulante aprovado para tratamento de TEV.	Dabigatran 150mg de 12/12 horas.	Placebo	Desfecho primário de eficácia: combinação entre recorrência de TEV sintomática e morte de causa desconhecida para a qual não se poderia excluir TEP. Desfecho de segurança: sangramento maior e sangramento não maior, mas clinicamente relevante.	Tempo de tratamento : 6 meses. Foi feita avaliação aos 12 meses da randomização.
N Engl J Med 1999; 340: 901-907.	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, envolvendo 14 centros no Canadá e EUA. Nº de pacientes: 162.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV prévio, sem fator de risco identificado, tratados por, ao menos, 3 meses, com AVK.	varfarina em dose suficiente para manter o RNI entre 2,0-3,0	Placebo	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV sintomático. Desfechos secundários: Sangramento maior, sangramentos não maiores e morte.	Tempo de tratamento : 24 meses.
JAMA 2015; 314: 31-40	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, envolvendo 14 centros na França. Nº de pacientes: 371.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV prévio, sem fator de risco identificado, tratados por, ao menos, 6 meses, com AVK.	Varfarina em dose suficiente para manter o RNI entre 2,0-3,0	Placebo	Desfecho primário combinado de recorrência de TEV sintomático e sangramento maior. Desfechos secundários: morte não relacionada a TEP ou sangramento maior, recorrência de TEV sintomática, sangramento maior.	Tempo de tratamento : 18 meses. Os pacientes foram acompanhados em média por 24 meses, após término do

						tratamento . Foram feitas visitas de acompanhamento aos 3, 6, 12, 18, 30 e 42 meses, após randomização. Acessos telefônicos aos 24 e 36 meses.
--	--	--	--	--	--	--

Legenda: AVE: acidente vascular encefálico; AVK: anti-vitamina K; DOAC: anticoagulante oral de ação direta; IAM: infarto agudo do miocárdio; MMII: membros inferiores; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda.

Pergunta 4 - Deve-se recomendar tratamento (3 a 6 meses) com DOACs em comparação com a anticoagulação convencional (HBPM ou HNF inicialmente seguidas de varfarina), em pacientes com diagnóstico de TEP de baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto, após estabilização ou risco alto, após reperfusão e estabilização?

Circulation 2014; 129: 764	Estudo clínico multicêntrico, duplo cego, duplo simulado, randomizado, de não inferioridade, envolvendo centros europeus americanos e asiáticos. Nº de pacientes: 2589.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV agudo, sintomático.	Dabigatran 150mg de 12/12horas.	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário: recorrência de TEV sintomático. Secundários: Sangramento maior, sangramento não maior, mas relevante e outros sangramentos.	Tempo de tratamento : 6 meses. Avaliações aos 7 dias e mensalmente até completar 6 meses.
----------------------------	---	---	---------------------------------	---------------------------------------	--	---

N Engl J Med 2013; 369: 1406-1415	Estudo clínico multicêntrico, duplo cego, randomizado, de não inferioridade, envolvendo 439 centros em 37 países. N° de pacientes: 8292.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV agudo, sintomático.	Edoxabana 60mg ao dia.	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV sintomático. Desfechos secundários de eficácia: combinação de recorrência ou morte por causa cardiovascular ou morte por qualquer causa. Desfecho primário de segurança: Sangramento clinicamente relevante (combinação de sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante).	Tempo de tratamento de 3 a 12 meses, de acordo com médico assistente. Foram programadas visitas com 5, 12, 30 e 60 dias. Posteriormente as visitas foram mensais, se o paciente estivesse em tratamento, ou trimestrais se tivesse suspenso o tratamento até 12 meses.
N Engl J Med 2013; 369: 799 – 808.	Estudo clínico multicêntrico, duplo cego, randomizado, de não inferioridade, envolvendo 358 centros em 28 países. N° de pacientes: 5400.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV agudo, sintomático.	Apixaban 5mg de 12/12 horas	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário combinado de eficácia: recorrência de TEV sintomático ou morte relacionada ao tromboembolismo. Desfechos secundários de eficácia: recorrência de TEV sintomático, morte relacionada ao tromboembolismo, morte por causa cardiovascular, morte por qualquer causa ou morte relacionada a	Tempo de tratamento de 6 meses. Visitas programadas nas semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24, após a randomização e 30 dias após o final previsto de

					TEV e sangramento maior. Desfecho primário de segurança: sangramento maior. Desfechos secundários de segurança: composto de sangramento clinicamente relevante (combinação de sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante).	tratamento .
N Engl J Med 2009; 361:2342-2352	Estudo clínico multicêntrico, duplo cego, duplo simulado, randomizado, de não inferioridade, envolvendo 228 centros em 29 países. N° de pacientes: 2564.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV agudo, sintomático.	Dabigatran 150mg de 12/12horas.	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV sintomático ou morte relacionada ao tromboembolismo. Desfechos secundários de eficácia: recorrência de TVP sintomático, recorrência de TEP sintomático, morte relacionada a TEV e morte por qualquer causa. Desfechos de segurança: Sangramento maior, sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante, qualquer sangramento.	Tempo de tratamento : 6 meses. Avaliações aos 7 dias e mensalmente até completar 6 meses. Realizada uma avaliação 30 dias após o término do tratamento .
N Engl J Med 2010; 363:2499-510.	Estudo clínico multicêntrico, aberto, randomizado, de não inferioridade. N° de pacientes: 3449.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TVP aguda, sintomática.	Rivaroxabana 20mg/dia	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV sintomática. Desfecho de segurança primário: sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante. Desfechos secundários de segurança: sangramento maior,	Tempo de tratamento em 3 estratos: 3, 6 e 12 meses.

					sangramento não maior clinicamente relevante, morte por qualquer causa, eventos vasculares (SCA, AVEi, AIT ou evento embólico sistêmico) e outros eventos adversos.	
N Engl J Med 2012; 366:1287-97.	Estudo clínico multicêntrico, aberto, randomizado, de não inferioridade. N° de pacientes: 4832.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEV agudo, sintomático.	Rivaroxabana 20mg/dia	Varfarina com alvo de RNI entre 2 - 3	Desfecho primário de eficácia: recorrência de TEV sintomática. Desfecho de segurança primário: sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante. Desfechos secundários: sangramento maior, morte por qualquer causa, eventos vasculares (SCA, AVEi, AIT ou evento embólico sistêmico) e benefício clínico composto por recorrência de TEV ou sangramento maior.	Tempo de tratamento em 3 estratos: 3, 6 e 12 meses.

Legenda: AIT: acidente isquêmico transitório; AVEi: acidente vascular encefálico isquêmico; DOAC: anticoagulante oral de ação direta; SCA: síndrome coronariana aguda; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda.

Pergunta 5 - Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM ou HNF), em pacientes com TEP de risco intermediário alto?

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Tempo
Am J Med Sci 2011;	Estudo clínico randomizado,	Pacientes adultos, com	Alteplase 100mg.	Placebo. Mantida	Desfecho primário de eficácia: melhora da	Avaliações

341: 33-39.	duplo cego, unicêntrico. Nº pacientes: 72.	diagnóstico de TEP submaciço (sinais de disfunção de VD ao ecocardiograma e ECG, com estabilidade hemodinâmica) e início de sintomas até 6 horas antes da randomização.	Mantida HNF 1000U/h, IV, ajustada de acordo com TTPa. Tratamento de longo prazo com varfarina.	HNF 1000U/h, IV, ajustada de acordo com TTPa. Tratamento de longo prazo com varfarina.	disfunção de VD avaliada por ecocardiograma na admissão até 180 dias da randomização. Desfechos secundários: recorrência de TEP ou deterioração clínica (necessidade de infusão de drogas vasoativas por hipotensão persistente, IOT, RCP, embolectomia de emergência ou embolectomia por intervenção hemodinâmica. Desfechos de segurança: sangramentos maiores e não maiores.	paciente até 180 dias da randomização.
J Thromb Haemost 2014; 12: 459-468	Estudo clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, Nº pacientes: 83.	Pacientes adultos com diagnóstico de TEP de risco moderado alto (hipocinesia de VD no ecocardiograma e elevação de troponina I ou T ou BNP ou NT-próBNP).	Todos os pacientes receberam inicialmente HBPM, além da droga do estudo: tenecteplase. O tratamento de longo prazo foi realizado com varfarina, a menos que houvesse alguma contraindicação.	Todos os pacientes receberam inicialmente HBPM, além da droga do estudo: placebo. O tratamento de longo prazo foi realizado com varfarina, a menos que houvesse alguma contraindicação.	Desfecho relacionados ao TEP, até 5 dias de internação: morte, choque ou necessidade de IOT. Desfechos relacionados ao tratamento, até 5 dias de internação: morte por sangramento, sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante. Desfechos de longo prazo, 90 dias: recorrência de TEV; capacidade funcional reduzida (sinais de IVD ao ecocardiograma ou intolerância aos esforços); qualidade de vida (SF36 e VEINES QOL).	Avaliação intra-hospitalar 5 dias. Avaliação de longo prazo – 90 dias.

JACC 2017; 69:1536-1544	Estudo clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, envolvendo 76 centros em 13 países. Nº de pacientes: 1005.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEP e início dos sintomas no máximo nos 15 dias anteriores. Disfunção de VD avaliada por ecocardiograma ou sinais observados em angiotomografia e lesão miocárdica confirmada por troponinas I ou T.	Tenecteplase (dose calculada de acordo com o peso, conforme bula) em bolus, seguida de HNF IV, por 48 horas. Posteriormente a medicação anticoagulante seguia a rotina do serviço.	Placebo em bolus, seguida de HNF IV, por 48 horas. Posteriormente a medicação anticoagulante seguia a rotina do serviço.	Desfecho primário de eficácia: morte nos primeiros 30 dias de seguimento e morte por qualquer entre a randomização e 24 meses. Desfecho secundário: HPTEC	Avaliação em 30 dias e 24 meses.
N Engl J Med 2002; 347: 1143-1150	Estudo clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico envolvendo 49 centros na Alemanha. Nº de pacientes: 256.	Pacientes adultos com diagnóstico de TEP agudo e sinais de disfunção ventricular direita avaliados por ecocardiograma, hemodinâmica invasiva ou sinais novos de sobrecarga de ventrículo direito ao ECG.	Alteplase 100mg. Mantida HNF 1000U/h, IV, ajustada de acordo com TTPa (2,0 a 2,5 vezes o limite superior da normalidade). Tratamento de longo prazo com AVK, com alvo de RNI de 2,5 e 3,0.	Placebo. Mantida HNF 1000U/h, IV, ajustada de acordo com TTPa (2,0 a 2,5 vezes o limite superior da normalidade). Tratamento de longo prazo com AVK, com alvo de RNI de 2,5 e 3,0.	Desfecho primário de eficácia: morte durante a internação ou deterioração clínica com necessidade de escalonamento terapêutico (necessidade de DVA, trombólise de resgate, IOT, RCP e embolectomia cirúrgica ou fragmentação do trombo por cateter). Desfechos secundários: recorrência de TEV e sangramento maior.	Avaliação na alta hospitalar ou após 30 dias da randomização, o que ocorrer primeiro.

N Engl J Med 2014; 370: 1402-1411.	Estudo clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, envolvendo 76 centros em 13 países. Nº de pacientes: 1005.	Pacientes adultos, com diagnóstico de TEP e início dos sintomas no máximo nos 15 dias anteriores. Disfunção de VD avaliada por ecocardiograma ou sinais observados em angiotomografia e lesão miocárdica confirmada por troponinas I ou T.	Tenecteplase (dose calculada de acordo com o peso, conforme bula) em bolus, seguida de HNF IV, por 48 horas. Posteriormente a medicação anticoagulante seguia a rotina do serviço.	Placebo em bolus, seguida de HNF IV, por 48 horas. Posteriormente a medicação anticoagulante seguia a rotina do serviço.	Desfecho primário de eficácia: morte por qualquer causa ou descompensação hemodinâmica em até 7 dias da randomização. Desfechos secundários de eficácia: morte em até 7 dias da randomização, descompensação hemodinâmica em até 7 dias da randomização, recorrência de TEV em até 7 dias da randomização, morte em até 30 dias da randomização e efeitos adversos maiores até 30 dias da randomização. Desfechos de segurança: AVE hemorrágico em até 7 dias da randomização, sangramento extracraniano maior em até 7 dias da randomização e eventos adversos sérios em até 30 dias da randomização.	Avaliação em 7 dias após a randomização.
J Th Univ Heart Ctr 2014; 9: 104-108.	Estudo clínico randomizado, cego apenas para o paciente. Unicêntrico, Nº pacientes: 50.	Pacientes adultos com diagnóstico de TEP submaciço (disfunção ventricular direita ao ecocardiograma)	Alteplase 100mg ou streptokinase 1.500.000 u/2 horas, além de enoxaparina 1mg/Kg duas vezes ao dia.	Placebo e enoxaparina 1mg/Kg duas vezes ao dia.	Desfecho primário de eficácia: morte durante internação ou deterioração clínica, com necessidade de escalonamento terapêutico (pelo menos uma das condições: infusão de catecolaminas, trombólise de resgate, IOT, RCP, embolectomia cirúrgica de emergência ou fragmentação do trombo por cateter).	Avaliação ecocardiográfica após uma semana de randomização e na alta hospitalar.

					Desfechos secundários: sangramento maior, hipertensão pulmonar avaliada por ecocardiograma e dilatação ventricular ao final da primeira semana após randomização.	
J Clin Med res 2017; 9:163-169.	Estudo clínico randomizado. Unicêntrico, N° pacientes: 86.	Pacientes adultos com diagnóstico de TEP agudo, com início de sintomas até 14 dias da randomização, estáveis hemodinamicamente, com sinais de disfunção ventricular direita avaliada por ecocardiograma e/ou lesão miocárdica por biomarcadores.	Tenecteplase (dose calculada de acordo com o peso, conforme bula) em bolus, seguida de HNF IV, com alvo de TTPA entre 2 – 2,5 vezes o limite superior da normalidade.	Placebo, seguido de de HNF IV, bolus, seguido de infusão com alvo de TTPA entre 2 – 2,5 vezes o limite superior da normalidade.	Desfecho primário de eficácia: combinação de morte por qualquer causa, descompensação hemodinâmica nos 7 dias após a randomização. Desfechos secundários de eficácia: composição do desfecho primário e recorrência de TEP, nos 7 dias após a randomização; morte e re-hospitalização nos 30 dias desde a randomização. Desfechos de segurança: AVE isquêmico ou hemorrágico ou sangramento maior extracraniano nos 7 dias após a randomização.	Avaliação nos 7º e 30º dias após a randomização.

Legenda: AVE: acidente vascular encefálico; BNP: peptídeo natriurético tipo B; DVA: drogas vasoativas; ECG: eletrocardiograma; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; IOT: intubação orotraqueal; NT-próBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; RCP: ressuscitação cardiopulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativado; VD: ventrículo direito.

Pergunta 6 -: Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM, HNF), em pacientes com TEP de alto risco?

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Tempo
Journal of Thrombosis and Thrombolysis 1995; 2: 227-229	Estudo clínico randomizado, unicêntrico, N° pacientes: 8.	Pacientes com TEP maciço (mais de 9 segmentos obstruídos pela avaliação da cintilografia de V/Q, com ou sem hipotensão, porém com disfunção de VD*.	Estreptiquinas e 1.500.000UI, seguido de HNF.	HNF	Mortalidade hospitalar	Internação hospitalar 2 anos após a randomização.

* Todos os pacientes apresentavam instabilidade hemodinâmica.

Legenda: cintilografia de V/Q: cintilografia de ventilação e perfusão; HNF: heparina não fracionada; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo direito.

Quadro S3 - Tabelas de evidências para decisões

Pergunta 1	Devemos recomendar tratamento domiciliar comparado a tratamento hospitalar para tromboembolismo pulmonar de baixo risco?	
	Questão de interesse	Opções de resposta
Importância do problema	O problema é prioritário?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos desejáveis	Qual a magnitude dos efeitos desejáveis?	☐ Trivial ☒ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos indesejáveis	Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis?	☐ Trivial ☒ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Certeza geral da evidência	Qual a certeza da evidência (nível de evidência para o conjunto da evidência)?	☒ Muito baixa ☐ Baixa ☐ Moderada ☐ Alta
Balanço entre riscos e benefícios	O balanço entre os riscos e os benefícios favorece a intervenção ou o comparador?	☐ Favorece o comparador ☐ Provavelmente favorece o comparador ☒ Não favorece o comparador ou a intervenção ☐ Provavelmente favorece a intervenção ☐ Favorece a intervenção ☐ Varia

		☐ Desconhecido
Viabilidade	A intervenção é viável para implementação?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☒ Provavelmente sim ☐ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Conclusão	Para pacientes tromboembolismo de baixo risco, que atendam premissas acesso ao tratamento de saúde, sugerimos tratamento domiciliar (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência)	

Pergunta 2	Devemos recomendar anticoagulante oral de ação direta comparado a heparina de baixo peso molecular para pacientes com tromboembolismo e câncer?	
	Questão de interesse	Opções de resposta
Importância do problema	O problema é prioritário?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos desejáveis	Qual a magnitude dos efeitos desejáveis?	☐ Trivial ☐ Pequena ☒ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos indesejáveis	Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis?	☐ Trivial ☐ Pequena ☒ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Certeza geral da evidência	Qual a certeza da evidência (nível de evidência para o conjunto da evidência)?	☐ Muito baixa ☒ Baixa ☐ Moderada ☐ Alta

Balanço entre riscos e benefícios	O balanço entre os riscos e os benefícios favorece a intervenção ou o comparador?	☐ Favorece o comparador ☐ Provavelmente favorece o comparador ☐ Não favorece o comparador ou a intervenção ☒ Provavelmente favorece a intervenção ☐ Favorece a intervenção ☐ Varia ☐ Desconhecido
Viabilidade	A intervenção é viável para implementação?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☒ Provavelmente sim ☐ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Conclusão	Para pacientes com tromboembolismo e câncer sugerimos anticoagulante oral de ação direta (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência)	

Pergunta 3	Devemos recomendar anticoagulante oral estendido versus comparador (suspensão ou AAS), para pacientes com tromboembolismo que completaram 3 meses de anticoagulação?	
	Questão de interesse	Opções de resposta
Importância do problema	O problema é prioritário?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos desejáveis	Qual a magnitude dos efeitos desejáveis?	☐ Trivial ☐ Pequena ☐ Moderada ☒ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos indesejáveis	Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis?	☐ Trivial ☒ Pequena

		☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Certeza geral da evidência	Qual a certeza da evidência (nível de evidência para o conjunto da evidência)?	☐ Muito baixa ☐ Baixa ☐ Moderada ☒ Alta
Balanço entre riscos e benefícios	O balanço entre os riscos e os benefícios favorece a intervenção ou o comparador?	☐ Favorece o comparador ☐ Provavelmente favorece o comparador ☐ Não favorece o comparador ou a intervenção ☐ Provavelmente favorece a intervenção ☒ Favorece a intervenção ☐ Varia ☐ Desconhecido
Viabilidade	A intervenção é viável para implementação?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Conclusão	Para pacientes com tromboembolismo que completaram 3 meses de anticoagulação recomendamos anticoagulação estendida (recomendação forte, alta qualidade de evidência)	

Pergunta 4	Devemos recomendar tratamento (3 a 6 meses) com anticoagulante oral de ação direta em comparação com anticoagulação convencional em pacientes com tromboembolismo estável ou após estabilização hemodinâmica?	
	Questão de interesse	Opções de resposta
Importância do problema	O problema é prioritário?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia

		☐ Desconhecido
Efeitos desejáveis	Qual a magnitude dos efeitos desejáveis?	☒ Trivial ☐ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos indesejáveis	Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis?	☐ Trivial ☒ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Certeza geral da evidência	Qual a certeza da evidência (nível de evidência para o conjunto da evidência)?	☐ Muito baixa ☐ Baixa ☒ Moderada ☐ Alta
Balanço entre riscos e benefícios	O balanço entre os riscos e os benefícios favorece a intervenção ou o comparador?	☐ Favorece o comparador ☐ Provavelmente favorece o comparador ☐ Não favorece o comparador ou a intervenção ☒ Provavelmente favorece a intervenção ☐ Favorece a intervenção ☐ Varia ☐ Desconhecido
Viabilidade	A intervenção é viável para implementação?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Conclusão	Para pacientes com tromboembolismo estável ou após estabilização hemodinâmica recomendamos anticoagulante oral de ação direta por 3 a 6 meses (recomendação forte, moderada qualidade de evidência)	

Pergunta 5	Devemos recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparado a heparinização para tromboembolismo de risco intermediário alto?	
	Questão de interesse	Opções de resposta
Importância do problema	O problema é prioritário?	☐ Não ☐ Provavelmente não ☐ Provavelmente sim ☒ Sim ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos desejáveis	Qual a magnitude dos efeitos desejáveis?	☒ Trivial ☐ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Efeitos indesejáveis	Qual a magnitude dos efeitos indesejáveis?	☐ Trivial ☒ Pequena ☐ Moderada ☐ Grande ☐ Varia ☐ Desconhecido
Certeza geral da evidência	Qual a certeza da evidência (nível de evidência para o conjunto da evidência)?	☐ Muito baixa ☐ Baixa ☒ Moderada ☐ Alta
Balanço entre riscos e benefícios	O balanço entre os riscos e os benefícios favorece a intervenção ou o comparador?	☐ Favorece o comparador ☒ Provavelmente favorece o comparador ☐ Não favorece o comparador ou a intervenção ☐ Provavelmente favorece a intervenção ☐ Favorece a intervenção ☐ Varia ☐ Desconhecido
Viabilidade	A intervenção é viável para implementação?	☐ Não ☐ Provavelmente não

