



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

Veronica Moreira Amado¹, Caio Júlio César dos Santos Fernandes², William Salibe-Filho², Marcelo Basso Gazzana³, Ana Thereza Rocha⁴, Hugo Hyung Bok Yoo⁵, Wanderley Marques Bernardo^{6,7}, Suzana Tanni⁵

1. Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
2. Grupo de Circulação Pulmonar, Departamento de Cardiopneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Departamento de Saúde da Família, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
6. Programa de Diretrizes, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
7. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 16 setembro 2024.

Aprovado: 3 fevereiro 2025.

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira síndrome cardiovascular aguda atrás do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico. Nos últimos anos, observou-se o aumento da incidência de TEV relacionado ao envelhecimento populacional e às comorbidades mais comuns entre os idosos, como doenças cardiorrespiratórias crônicas e neoplasias. Por outro lado, a mortalidade relacionada à doença, em especial ao tromboembolismo pulmonar (TEP), mostra tendência de redução, o que pode ser explicado pelo ganho em capacidade diagnóstica, avanço nas terapias disponíveis e maior adesão a protocolos de manejo desses pacientes. Estas diretrizes têm como objetivo definir recomendações brasileiras para o tratamento do TEP, com base em evidências científicas e com foco em questões práticas e corriqueiras do atendimento médico. Foram elaboradas seis perguntas PICO [pacientes, intervenção, grupo comparador e *outcome* (desfecho)] por um grupo de especialistas brasileiros no tema. Foram feitas revisões sistemáticas da literatura para cada questão a partir de estudos clínicos randomizados, realizando-se meta-análises quando era possível metodologicamente. O nível de evidência dos trabalhos selecionados e a força das recomendações foram definidos de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Com estas diretrizes, espera-se fornecer informações relevantes, atualizadas e com bases científicas sólidas para o tratamento do TEP.

Descritores: Embolia pulmonar; Heparina, Heparina de baixo peso molecular; Inibidores do fator Xa; Fibrinolíticos.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) pode se apresentar clinicamente como trombose venosa profunda (TVP) e/ou tromboembolismo pulmonar (TEP). Em linhas gerais, resulta de condições que cursam com hipercoagulabilidade, estase sanguínea e lesão endotelial (tríade de Virchow). É a terceira síndrome cardiovascular aguda em prevalência, abaixo do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico. O TEP apresenta maior potencial de gravidade e pode levar ao desfecho de morte isoladamente ou em associação com outras comorbidades. Na literatura, a incidência de TEP varia entre 38 e 99 casos por 100.000 pessoas/ano.⁽¹⁾ Nos últimos anos, observou-se tendência de aumento da incidência atribuído ao envelhecimento da população e às comorbidades oncológicas e cardiopulmonares, mais frequentes em pacientes acima de 60 anos.⁽²⁾

Apesar do aumento na incidência, a mortalidade relacionada ao TEP apresenta tendência de redução, explicada em boa medida pela melhora da propedêutica

diagnóstica por imagem, além do surgimento de novas alternativas terapêuticas, como os anticoagulantes orais de ação direta (anti-Xa e antitrombina) e a maior adesão a protocolos diagnósticos.^(2,3)

A última recomendação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) para o tratamento do TEP foi publicada em 2010.⁽⁴⁾ Desde então, mudanças fundamentais nas estratégias terapêuticas ocorreram, sendo necessária a atualização das informações sobre esse tema. Assim, esta diretriz tem o objetivo de trazer informações atualizadas, práticas e relevantes sobre o tratamento farmacológico do TEP e contribuir com o avanço de boas práticas médicas no manejo desses pacientes, que seguem sendo desafiadores na clínica diária. Adicionalmente, espera-se que esta auxilie nas discussões com gestores, públicos e privados a respeito das opções de tratamento ao nível hospitalar e ambulatorial. Para tanto, entendemos que a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) é a forma mais robusta de tratar as evidências disponíveis na literatura.⁽⁵⁾

Endereço para correspondência:

Veronica Moreira Amado. Campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, CEP 70910-900, Brasília, DF, Brasil.

Tel.: 55 61 8123-8208. E-mail: veamado@gmail.com

Apoio Financeiro: Nenhum.

METODOLOGIA

As etapas do desenvolvimento da diretriz seguiram o modelo aprovado e proposto pela SBPT. A execução do trabalho iniciou-se com a formação do grupo de coordenadores, o qual incluiu dois especialistas no tema proposto e três especialistas em medicina baseada em evidência. Especialistas do país foram convidados a integrar o comitê para a realização destas diretrizes. Foi realizada uma reunião virtual em abril de 2019, e após a concordância com a metodologia que seria empregada, os especialistas receberam material escrito e vídeos de treinamento relativos à realização de cada um dos passos da metodologia GRADE.⁽⁶⁾ Após o treinamento, os especialistas formularam perguntas relacionadas ao tratamento farmacológico de pacientes com diagnóstico de TEP, utilizando o formato PICO [**P**acientes, **I**ntervenção, grupo **C**omparador e **O**utcome (desfecho)].

O grupo coordenador revisou o material e fez ajustes para adequar as perguntas propostas pelos especialistas ao formato PICO. Os desfechos de interesse para cada pergunta foram definidos a priori e classificados como críticos, importantes ou pouco importantes (Quadro 1).

A busca de artigos e a produção de meta-análises foram realizadas pela equipe de especialistas em medicina baseada em evidência. O projeto de

revisão sistemática com meta-análise foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42023481041). Os seguintes bancos de dados e bibliotecas foram utilizados para a realização das buscas de artigos científicos: MEDLINE, Embase e *Clinical Trials*. Nesta etapa, a estratégia de busca restringiu-se a artigos científicos de ensaios clínicos com a utilização de palavras-chave pré-estabelecidas pelos coordenadores especialistas, com a inclusão de artigos em inglês, português, espanhol e francês, sem restrição de data (material suplementar; Quadro S1).

Após a seleção dos artigos, os especialistas em medicina baseada em evidência (uma também especialista em manejo de TEP) avaliaram separadamente a inclusão dos artigos pelos seus títulos e resumos. Em caso de discordância nos resultados, era feita discussão para chegar ao consenso. A próxima etapa avaliou a inclusão dos artigos pela análise qualitativa em sua íntegra. Novamente, em caso de discordância de resultados, debatia-se até haver consenso a respeito da inclusão ou exclusão do artigo em questão. Após essa fase, os artigos selecionados eram avaliados quantitativamente. Os motivos de inclusão ou exclusão foram registrados e estão apresentados conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) no material suplementar (Figura S1).⁽⁷⁾

Quadro 1. Perguntas e desfechos incluídos na diretriz.

Questões	Desfechos Críticos	Desfechos Importantes	Desfechos Pouco Importantes
1. Deve-se utilizar anticoagulação domiciliar comparado com hospitalização em pacientes com TEP de baixo risco?	Recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Sangramento em 90 dias	–
2. Deve-se utilizar anticoagulação com DOAC comparado a anticoagulação com HBPM em pacientes com TEP e diagnóstico de câncer?	Sangramento maior; recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Qualquer sangramento	–
3. Deve-se recomendar manter a anticoagulação estendida versus comparador (aspirina ou placebo) em pacientes com diagnóstico de TEP não provocado, que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação?	Sangramento maior; recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Qualquer sangramento	–
4. Deve-se recomendar tratamento (3 a 6 meses) com DOAC 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?	Sangramento maior; recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Qualquer sangramento ou sangramento clinicamente significativo	–
5. Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM ou HNF), em pacientes com TEP de risco intermediário alto?	Sangramento maior; recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Qualquer sangramento; hipertensão pulmonar tromboembólica crônica	–
6. Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM, HNF), em pacientes com TEP de alto risco?	Sangramento maior; recorrência de tromboembolismo venoso; morte	Qualquer sangramento	–

TEP: tromboembolismo pulmonar; DOAC: anticoagulantes de ação direta (apixabana, dabigatрана, edoxabana e rivaroxabana); HBPM: heparina de baixo peso molecular; e HNF: heparina não fracionada.

Em seguida, resultados de estudos identificados com a mesma intervenção foram agrupados, e foram realizadas meta-análises, de maneira independente (Quadro 2 e Figura S2). Para cada uma das seis perguntas PICO, a qualidade das evidências dos estudos incluídos na meta-análise foi avaliada conforme a metodologia GRADE, através da elaboração de tabelas de evidência, empregando-se o software on-line GRADEpro.⁽⁶⁾

A qualidade da evidência depende do delineamento e implementação dos estudos, assim como riscos de viés, e podem ser classificadas em alto, moderado, baixo ou muito baixo. A qualidade pode ser reduzida em um ou dois níveis quando é identificado risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão ou viés de publicação. Por outro lado, a qualidade pode ser elevada quando apresentar forte associação com o efeito, sem identificação de fatores de confusão plausíveis, quando há evidência de dose-resposta ou quando fatores de confusão plausíveis estejam reduzindo o tamanho do efeito (Quadro 3).⁽⁸⁻¹⁰⁾ Esta etapa foi realizada pelos metodologistas separadamente e, em seguida, foi avaliada a concordância das avaliações até que se chegasse ao consenso.

Em fevereiro de 2024, o comitê coordenador reuniu-se com membros do comitê de especialistas de forma presencial na cidade de São Paulo para revisão de todas as tabelas contendo os resumos de evidências (Quadro S3). Foram feitas as recomendações para cada pergunta, a partir dos desfechos críticos, seguindo a metodologia GRADE. As recomendações foram classificadas em fortes ou condicionais, conforme a certeza sobre a força e qualidade de evidência, dentre outros fatores. Assim como a metodologia GRADE, usamos o termo "recomendamos" para recomendações fortes e "sugerimos" para recomendações condicionais. O Quadro 4 mostra interpretações sugeridas dessas recomendações para cada parte interessada, incluindo pacientes, profissionais de saúde e gestores. Utilizamos

a ferramenta GRADE conhecida como "evidência para decisão" (*evidence to decision framework*, ou *EtD*), para ajudar a organizar a discussão e garantir que cada um dos seguintes fatores fossem considerados na formulação das recomendações: balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da intervenção, grau de certeza baseado na qualidade da evidência existente, valores e preferência dos pacientes, implicações para o uso de recursos e viabilidade de implementação (Quadro S3).^(9,10) Em situações nas quais não houve consenso, foram realizadas votações e os resultados foram registrados.

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

A possibilidade de tratamento domiciliar para pacientes com TEP de baixo risco ganhou força nos últimos anos, com o surgimento dos *direct oral anticoagulants* (DOAC, anticoagulantes orais de ação direta). No entanto, a decisão do tratamento domiciliar desses pacientes deve levar em consideração aspectos fundamentais tais como:

1. Suporte social: compreensão da doença e de suas possíveis complicações, com garantia do uso adequado das medicações e reconhecimento de possíveis efeitos colaterais, além do acesso rápido ao serviço de saúde, em caso de necessidade.
2. Preferência do paciente, sendo possível a alternativa de uma internação de menor duração.⁽¹¹⁾

Evidências

Utilizando-se a metodologia descrita, foram identificados 6.965 artigos, dos quais 4.626 foram excluídos por serem repetidos. Dos 2.360 artigos restantes, 2.247 foram excluídos após avaliação do título por não preencherem os critérios de inclusão. Os resumos de 113 artigos foram então analisados, e 5 artigos foram selecionados. Após embate entre metodologistas e especialistas, foram excluídos 2

Quadro 2. Interpretação da qualidade de evidência segundo o sistema GRADE.^a

Qualidade da evidência	Implicações	Exemplos
Alta (⊕⊕⊕⊕)	É improvável que pesquisas futuras alterem a confiança no efeito estimado; estamos confiantes de que podemos esperar um efeito muito semelhante na população para a qual a recomendação se destina.	Ensaio randomizado sem limitações sérias. Estudos observacionais bem executados e com efeito muito grande.
Moderada (⊕⊕⊕○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e possam alterar essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações sérias. Estudos observacionais bem executados, com efeito grande.
Baixa (⊕⊕○○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e provavelmente alterem essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias. Estudos observacionais sem forças especiais ou limitações importantes.
Muito baixa (⊕○○○)	Qualquer estimativa de um efeito é muito incerta.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias e resultados inconsistentes. Estudos observacionais com sérias limitações. Observações clínicas não sistemáticas (por exemplo, séries ou relatos de caso).

^aAdaptado do Ministério da Saúde do Brasil.⁽¹⁰⁾

Quadro 3. Fatores que podem afetar a qualidade da evidência.^a

Qualidade da evidência	Situações em que a graduação pode ser reduzida	Situações em que a graduação pode ser elevada
<ul style="list-style-type: none"> Alta Moderada Baixa Muito baixa 	<ul style="list-style-type: none"> Risco de viés Evidência indireta Inconsistência Imprecisão Viés de publicação 	<ul style="list-style-type: none"> Forte associação, sem fatores de confusão plausíveis Evidência de dose-resposta Fatores de confusão plausíveis reduzindo o efeito

^aAdaptado de Guyatt et al. (8)

estudos, um por se tratar de resumo apresentado em congresso e outro por não ser um estudo controlado. Dessa forma, a meta-análise incluiu três estudos randomizados, controlados e abertos que avaliaram a estratégia de alta hospitalar precoce (dois estudos – alta dentro das primeiras 24 h de internação e um estudo, logo após as 24 h da randomização), seguida de tratamento domiciliar, para pacientes com diagnóstico de TEP agudo, estratificados como de baixo risco⁽¹²⁾ ou com todas as respostas negativas ao questionário Hestia.^(13,14) Dois estudos iniciaram o tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e varfarina e fizeram avaliação de não inferioridade em relação ao tratamento hospitalar convencional.^(12,14) Um estudo iniciou o tratamento com rivaroxabana e o comparou ao tratamento convencional, que ficava a critério da equipe assistente.⁽¹³⁾

Quanto ao desfecho crítico de recorrência de TEV, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias (diferença de risco [DR] = 0.00; IC 95%: -0,01 a 0,01; p = 0,48), com baixo nível de evidência. Da mesma forma, o desfecho crítico de morte por qualquer causa não apresentou diferença estatisticamente significativa (DR = -0.00; IC 95%: -0,01 a 0,01; p = 0,75), com muito baixo nível de evidência (Figura S2.1).

Considerando o desfecho de segurança importante de sangramentos de qualquer intensidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias de tratamento (DR = 0.01; IC 95%: -0,01 a 0,02; p = 0,32), com qualidade de evidência baixa. O desfecho crítico de sangramento maior não foi abordado isoladamente pelos estudos selecionados (Figura S2.1).

Recomendação

Para pacientes com diagnóstico de TEP agudo de baixo risco que atendam às premissas de acesso garantido ao serviço de saúde, sugerimos tratamento domiciliar. Recomendação condicional, com muito baixa evidência.

Comentários

A alta precoce para tratamento domiciliar do paciente com TEP de baixo risco ainda permanece um desafio. Apesar de ser uma estratégia tentadora e recomendada em diretrizes internacionais,⁽¹¹⁾ o receio de recorrência ou piora precoce após a alta podem ser riscos iminentes nesses casos. Na avaliação desta diretriz, foram selecionados três estudos randomizados que não encontraram diferenças no

risco de recorrência e sangramento menor nos pacientes tratados em domicílio versus internados. Dentre as opções terapêuticas disponíveis, foi avaliado o uso de DOAC ou HBPM seguida de varfarina. Quanto aos DOAC, a rivaroxabana foi comparada ao tratamento hospitalar convencional em um estudo clínico randomizado, que resultou em menor tempo de internação, sem aumento de eventos adversos.⁽¹³⁾ Embora a dabigatrana, a apixabana e a edoxabana sejam medicamentos aprovados para uso no TEP agudo com base em estudos que demonstraram sua eficácia e segurança em comparação com a HBPM e/ou varfarina,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ não existem estudos clínicos randomizados que tenham avaliado esses DOAC para o tratamento domiciliar.

Dessa forma, para que a alta precoce com anticoagulação domiciliar seja uma opção plausível, algumas premissas devem ser cumpridas. Entre elas, o risco de morte precoce ou complicações graves relacionadas ao TEP agudo deve ser baixo; o paciente não deve apresentar comorbidades importantes ou agravamento de condições concomitantes; deve ter acesso ao tratamento anticoagulante recomendado para essa estratégia; e deve haver possibilidade de retorno ao serviço de saúde em caso de piora dos sintomas. Se tais premissas forem cumpridas, sugerimos o tratamento domiciliar do TEP agudo de baixo risco.

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

Os eventos tromboembólicos venosos são comuns em pacientes oncológicos, e o tratamento é desafiador pelo maior risco de recorrência de TEV e pelo risco de sangramentos.⁽¹⁸⁾ A anticoagulação com HBPM por tempo igual ou superior a 3 meses mostrou-se mais segura do que a anticoagulação pelo mesmo tempo com as medicações de ação anti-vitamina K (AVK); no entanto, com o surgimento dos DOAC, a escolha das medicações para a anticoagulação prolongada voltou a ser questionada.

Evidências

Utilizando-se a metodologia descrita, foram identificados 1.381 artigos, dos quais 263 foram excluídos por serem repetidos. Dos 1.118 artigos restantes, 1.087 foram excluídos após a avaliação do título por não atenderem aos critérios de inclusão. Os resumos de 31 artigos foram analisados, e 11 artigos foram revisados integralmente, dos quais 5 foram excluídos: 3 por serem estudos repetidos,

1 por ser análise fibrinolíticas e 1 por não ser de língua hispânica, francesa ou inglesa. A meta-análise incluiu seis estudos randomizados e controlados que avaliaram anticoagulação com DOAC em pacientes oncológicos, com doença ativa, em comparação ao tratamento padrão com HBPM. Dois estudos avaliaram apixabana em comparação com dalteparina.^(19,20) Um estudo avaliou não inferioridade em relação ao desfecho de recorrência de TEV,⁽²⁰⁾ e o outro avaliou superioridade em relação ao desfecho de qualquer episódio de sangramento.⁽¹⁹⁾ Dois estudos avaliaram rivaroxabana em comparação a dalteparina. Os dois estudos tiveram como desfecho primário a recorrência de TEV e um deles utilizou análise de não inferioridade.^(21,22) Um ensaio clínico avaliou não inferioridade da edoxabana, comparada a dalteparina, em relação ao desfecho primário composto de recorrência de TEV ou sangramento maior.⁽²³⁾ Por fim, um estudo avaliou a não inferioridade do uso de DOAC, de acordo com a conveniência para o paciente, em relação a HBPM, selecionados de acordo com a preferência do médico assistente.⁽²⁴⁾

Quanto ao desfecho crítico de recorrência de TEV, houve diferença estatisticamente significativa, favorável à anticoagulação com DOAC comparados a HBPM (DR = -0.03; IC 95%: -0,05 a -0,01; $p < 0,001$), com moderado nível de evidência. O desfecho crítico de morte por qualquer causa não apresentou diferença estatisticamente significativa (DR = 0.01; IC95%: -0,02 a 0,03; $p = 0,66$), com moderado nível de evidência (Figura S2.2).

Quanto aos desfechos de segurança, a ocorrência do desfecho crítico de sangramentos maiores não apresentou diferença estatística entre as estratégias terapêuticas (DR = 0.01; IC 95%: -0,00 a 0,02; $p = 0,21$), com baixo nível de evidência. No entanto, quando se avaliou o desfecho importante de sangramentos não maiores, houve diferença estatisticamente significativa, favorável ao tratamento convencional com HBPM (DR = 0.03; IC 95%: 0,01-0,05; $p = 0,001$) com nível de evidência moderada (Figura S2.2).

Recomendação

Para pacientes com diagnóstico de TEV agudo e câncer, sugerimos tratamento com anticoagulantes de ação direta. Recomendação condicional e com baixa qualidade de evidência.

Comentários

Pacientes oncológicos têm uma alta incidência de fenômenos tromboembólicos venosos,⁽²⁵⁾ com um risco de 4 a 7 vezes superior ao da população não oncológica de desenvolver TEV.⁽²⁶⁾ Por outro lado, 20% dos pacientes com câncer desenvolvem TEV ao longo do curso clínico da sua doença,⁽²⁷⁾ evidenciando uma forte relação entre TEV e câncer. Além disso, TEV é a segunda causa de morte no paciente oncológico,⁽²⁸⁾ e em até 10% dos casos, pode ser um indicador de uma condição oncológica ainda não identificada.⁽²⁹⁾ No entanto, o tratamento convencional de TEV com

dicumarínicos nunca se mostrou eficiente para essa população. A taxa de recorrência e de sangramentos em pacientes oncológicos com TEV é 2-3 vezes maior do que na população não oncológica.⁽¹⁸⁾ Isso ocorre porque, dentre outros fatores, a manutenção dessa população na faixa do *international normalized ratio* (INR) terapêutico é bastante complexa e, em geral, insatisfatória.^(30,31)

Desde a publicação do estudo de Lee et al.⁽³¹⁾ em 2003 até 2017, as HBPM foram a primeira escolha para o tratamento do paciente com TEV oncológico.⁽³²⁾ No entanto, a adesão dos pacientes com câncer ao tratamento com anticoagulante injetável de longo prazo demonstrou-se insatisfatória.⁽³³⁾ A partir de 2017, os estudos com DOAC e TEV em pacientes com câncer começaram a ser publicados. Edoxabana⁽³⁴⁾ e rivaroxabana⁽²²⁾ se mostraram superiores à dalteparina na prevenção de TEV, mas inferiores no quesito sangramento, principalmente às custas de sangramentos do trato gastrointestinal em pacientes com lesões anatômicas não controladas nesses órgãos. Apixabana se mostrou tão eficiente e segura quanto à dalteparina para o tratamento de TEV na população oncológica, independente do sítio primário de lesão.⁽³⁵⁾ O tempo de manutenção dos DOAC no TEV oncológico ainda precisa de mais evidências; no entanto, a maioria dos estudos avaliou essa condição por um período de 6 meses, e esse parece um intervalo mínimo razoável para a manutenção de anticoagulação nessa população caso a doença oncológica já tenha sido resolvida ou controlada.

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

A decisão de manter a anticoagulação por tempo indeterminado, para além dos 3 meses iniciais de tratamento, após o diagnóstico de TEV sem fator predisponente conhecido, deve considerar cuidadosamente os riscos envolvidos. A recorrência de eventos tromboembólicos representa uma preocupação significativa, com incidência anual variando entre 5,4% e 11% ao ano após a cessação da anticoagulação.^(16,36) Este risco deve ser ponderado em relação às potenciais complicações hemorrágicas associadas ao uso de anticoagulantes.

O advento dos DOAC atenuou alguns inconvenientes decorrentes das diversas interações medicamentosas e alimentares inerentes aos AVK, assim como eliminou a necessidade de controles periódicos do INR. Além disso, o uso prolongado de anticoagulantes pode oferecer benefícios, além da prevenção de recorrências de TEV, incluindo potencial redução de risco de outras complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico.⁽³⁷⁾

Evidências

A partir da metodologia proposta, foram identificados 937 artigos, dos quais 48 foram excluídos por serem

repetidos, restando 889 artigos. Em seguida, foram excluídos 867 estudos após a avaliação dos títulos e resumos, por não atenderem aos critérios de inclusão. Foram selecionados 22 artigos para revisão completa do texto, com exclusão de 13 artigos por não preencherem os critérios de inclusão. Nove artigos foram discutidos entre os metodologistas, com exclusão de mais 4 artigos: 1 por não ter informações claras a respeito do tratamento, 1 por não ser um estudo controlado e 2 por avaliarem informações diferentes da proposta nessa questão. A meta-análise incluiu 5 estudos randomizados e controlados que avaliaram anticoagulação por tempo estendido, após ao menos 3 meses de tratamento anticoagulante inicial. Dois estudos avaliaram a varfarina, com alvo terapêutico de INR entre 2 e 3 vs. placebo. Um estudo avaliou a recorrência de TEV como desfecho primário, durante 24 meses de tratamento,⁽³⁸⁾ e o outro estudo estabeleceu o desfecho combinado de recorrência de TEV e sangramento maior durante 18 meses de tratamento.⁽³⁹⁾ Um estudo avaliou três grupos: apixabana na dose habitual de 5 mg a cada 12 h; apixabana em dose reduzida de 2,5 mg a cada 12 h; vs. placebo, por 12 meses, estabelecendo como desfecho primário de eficácia a recorrência de TEV ou morte por qualquer causa e o desfecho primário de segurança, sangramento maior.⁽¹⁶⁾ Um estudo avaliou três grupos: rivaroxabana na dose habitual de 20 mg ao dia, rivaroxabana em dose reduzida de 10 mg versus aspirina 100 mg ao dia, por um ano. Os desfechos primários de eficácia avaliados naquele estudo foram a combinação de recorrência de TEV ou morte por motivo desconhecido, em que não se pudesse excluir TEP como causa do evento fatal. O desfecho primário de segurança foi a ocorrência de sangramento maior.⁽⁴⁰⁾ Por fim, um estudo avaliou a dabigatrana na dose de 150 mg de 12/12 h versus placebo por seis meses. Os desfechos de eficácia foram recorrência de TEV ou morte por motivo desconhecido, em que não se pudesse excluir TEP como causa do evento fatal. O desfecho primário de segurança foi a ocorrência de sangramento maior ou sangramento não maior, mas clinicamente relevante.⁽³⁶⁾

Quanto ao desfecho crítico de recorrência de TEV, houve diferença estatisticamente significativa favorável à anticoagulação prolongada comparada a placebo (DR = -0,07; IC 95%: -0,10 a -0,04; $p < 0,001$), com alto nível de evidência. O desfecho crítico de morte por qualquer causa apresentou diferença estatisticamente significativa, favorável ao tratamento prolongado (DR = -0,01; IC 95%: -0,01 a -0,00; $p = 0,02$), com alto nível de evidência (Figura S2.3).

Quanto aos desfechos de segurança, a ocorrência de sangramentos maiores, considerado desfecho crítico, não apresentou diferença estatística entre as estratégias terapêuticas (DR = 0,00; IC 95%: -0,00 a 0,01; $p = 0,14$), com alto nível de evidência. No entanto, quando se avaliou o desfecho importante de sangramentos não maiores, houve diferença estatisticamente significativa, com maior número de sangramentos nos pacientes que receberam anticoagulação por tempo prolongado

(DR = 0,03; IC 95%: 0,01-0,06; $p = 0,01$) com nível de evidência alto (Figura S2.3).

Recomendação

Para pacientes com diagnóstico de TEV não provocado e que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação, recomenda-se anticoagulação estendida (por tempo indeterminado). Recomendação forte e alta qualidade de evidência.

Comentários

Após o período de tratamento de 3 meses para TEV, todos os pacientes devem ser avaliados quanto à terapia estendida. Os pacientes com TEV diagnosticada que apresentem um fator de risco transitório maior para eventos tromboembólicos, como cirurgias sob anestesia geral com duração superior a 30 min, traumas ou fraturas e internações prolongadas com restrição de mobilidade (superior a três dias), podem descontinuar a anticoagulação após 3 meses de tratamento, com baixo risco de recorrência de TEV.^(11,41)

Nos casos de pacientes com fatores de risco baixo para TEV e que apresentem baixo risco de sangramentos, a tendência da literatura é manter a anticoagulação estendida, mesmo que o fator de risco para trombose seja removido, entretanto, essa orientação não é consensual.^(11,41) Para os pacientes com diagnóstico de TEP não provocado que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação, recomenda-se a anticoagulação estendida. Para os pacientes com indicação de anticoagulação por tempo indeterminado, caso o risco de sangramento seja considerado não baixo, a conduta de manter a anticoagulação por tempo estendido deverá ser individualizada, frente à remoção do fator de risco para trombose.

A anticoagulação estendida por tempo indeterminado é uma extrapolação dos resultados positivos dos estudos que avaliaram essa proposta, uma vez que eles analisaram os desfechos num intervalo que variou entre 12 e 24 meses de tratamento.^(16,38,39) Doses reduzidas de DOAC foram avaliadas nos trabalhos de extensão de tratamento, com resultados semelhantes aos das doses convencionais, quanto aos desfechos de efetividade e segurança, sendo uma alternativa ao tratamento com doses convencionais.^(16,40) A reavaliação dos pacientes quanto aos riscos de sangramentos em vigência de anticoagulação deve ser feita periodicamente, com auxílio de escalas específicas para esse fim.⁽¹¹⁾

Caso a anticoagulação estendida seja recomendada, a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos deve ser incluída na avaliação diagnóstica nos casos de pacientes jovens (< 50 anos), com trombose em sítio incomum ou em casos de trombose recorrentes e história de perda gestacional tardia, história de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, ou síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia).⁽⁴²⁾ O diagnóstico de síndrome de anticorpo antifosfolípido (SAF) implica na utilização de AVK ao invés de DOAC para a profilaxia de novos eventos trombóticos. Essa

recomendação se baseia em um estudo que comparou rivaroxabana vs. varfarina para a prevenção de eventos trombóticos em pacientes com SAF, triplo positivos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I). O estudo foi interrompido precocemente pelo aumento no risco de eventos tromboembólicos e maior número de sangramentos no grupo tratado com rivaroxabana.^(42,43)

Pergunta 4. Deve-se recomendar tratamento por pelo menos 3 a 6 meses com DOAC¹ em comparação com 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?

Por décadas, o tratamento convencional da embolia pulmonar, para maioria dos pacientes, envolveu a administração inicial de HNF ou HBPM, seguida de AVK. Embora eficaz, este regime é complexo, tanto pelas interações medicamentosas e alimentares relacionadas aos AVK, como pela necessidade de controles periódicos de INR. O desenvolvimento dos DOAC, como antagonistas do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e antagonista da trombina (dabigatrana) atenuou as diversas limitações da terapia convencional, eliminando a necessidade de ajustes periódicos de dose com base no monitoramento laboratorial obrigatório e nas restrições alimentares, apresentando menores interações medicamentosas.⁽⁴⁴⁾

Evidências

Segundo a metodologia descrita, foram identificados 889 artigos, dos quais 7 foram excluídos por serem repetidos, restando 882 artigos. Foram então excluídos 874 estudos após avaliação dos títulos e resumos por não atenderem aos critérios de inclusão. Oito artigos foram selecionados para a revisão completa do texto, com exclusão de 2 artigos por não preencherem os critérios de inclusão. A meta-análise incluiu 6 estudos randomizados e controlados que avaliaram a não inferioridade do tratamento de longo prazo, 3 a 6 meses, com DOAC, em comparação com a anticoagulação convencional (varfarina com alvo de INR entre 2 e 3). O desfecho de eficácia dos estudos foi a recorrência de TEV, e a segurança foi avaliada pela ocorrência de sangramentos maiores ou sangramentos não maiores clinicamente relevantes. Dois estudos avaliaram a dabigatrana, em relação à varfarina por um período de tratamento de 6 meses.^(15,45) Dois estudos avaliaram a rivaroxabana em relação a varfarina. Ambos estratificaram os pacientes por períodos de tratamento de 3, 6 ou 12 meses. O primeiro avaliou pacientes com diagnóstico inicial de TEV,⁽⁴⁶⁾ e o segundo envolveu pacientes com TEP agudo sintomático.⁽⁴⁷⁾ Um estudo avaliou o tratamento com apixabana em relação a varfarina em pacientes com TEV agudo sintomático durante

o tratamento por 6 meses e manteve o seguimento dos pacientes até 24 meses da randomização.⁽⁴⁸⁾ Por fim, um estudo avaliou a edoxabana em relação a varfarina por um tempo de tratamento mínimo de 3 meses, com duração prevista de até 12 meses.⁽¹⁷⁾

Quanto ao desfecho crítico de recorrência de TEV, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos com DOAC vs. varfarina (DR = -0,00; IC 95%: -0,01 a 0,00; p = 0,22), com moderado nível de evidência. O desfecho crítico de morte por qualquer causa não apresentou diferença estatisticamente significativa (DR = -0,00; IC 95%: -0,00 a 0,00; p = 0,75), com moderado nível de evidência (Figura S2.4).

Quanto ao desfecho crítico de ocorrência de sangramentos maiores, houve diferença estatística favorável aos DOAC (DR = -0,01; IC 95%: -0,01 a -0,00; p < 0,001), com moderado nível de evidência. O desfecho importante de sangramentos não maiores também foi favorável aos DOAC em comparação à varfarina (DR = -0,03; IC 95%: -0,05 a -0,01; p = 0,003) com nível de evidência moderado (Figura S2.4).

Recomendação

Para pacientes com diagnóstico de TEP estável ou após estabilização hemodinâmica, recomendamos tratamento com anticoagulante oral de ação direta por pelo menos 3 a 6 meses. Recomendação forte e com moderada qualidade de evidência.

Comentários

Considerando os resultados dos trabalhos incluídos na meta-análise que demonstraram perfil de eficácia não inferior ao do tratamento convencional com varfarina e perfil de segurança melhor, com menor número de sangramentos maiores e não maiores, além das vantagens posológicas dessas medicações, mesmo em pacientes obesos⁽⁴⁹⁾ ou com disfunção renal não grave (*clearance* de creatinina > 30 mL/min),⁽⁵⁰⁾ tornaram os DOAC a primeira opção para o tratamento ambulatorial do TEP.^(11,41) No Brasil não há protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para o manejo do TEP e a incorporação dos DOAC para o tratamento de TEP no sistema público de saúde se dá de forma heterogênea, de acordo com as secretarias de saúde dos estados federativos.

Nesse contexto, cabe ressaltar condições em que os DOAC são contraindicados, como em pacientes com o diagnóstico de SAF, para os quais a anticoagulação com varfarina ainda é a melhor opção terapêutica, e em pacientes gestantes ou durante a lactação, para os quais a HBPM é o tratamento indicado.^(11,41) Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min), os DOAC devem ser evitados, exceto a apixabana, que pode ser utilizada nessa situação. A varfarina também é uma alternativa para os pacientes com insuficiência renal grave.^(11,41)

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

1 apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana

A estratificação de risco de pacientes com TEP agudo é fundamental para o planejamento terapêutico. Pacientes sem instabilidade hemodinâmica [hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg ou necessidade de vasopressores para manter a PAS ≥ 90 mmHg, apesar de volemia adequada, e sinais de disfunção orgânica (rebaixamento do nível de consciência, pele fria e pegajosa, oligoanúria e/ou elevação de lactato sérico); hipotensão persistente (PAS < 90 mmHg ou redução em 40 mmHg dos valores habituais da PAS habitual do paciente, por mais de 15 minutos e não relacionada ao surgimento de arritmias, hipovolemia e/ou sepse e/ou parada cardiorespiratória)], mas com sinais de insuficiência ventricular direita em exames de imagem, como ecocardiograma ou angiotomografia de tórax, associados a elevação de biomarcadores de lesão miocárdica, troponina T ou I, e/ou de sobrecarga e dilatação ventricular direita, BNP/NT-próBNP, são considerados de risco intermediário alto, com mortalidade precoce em torno de 9% e mortalidade em 30 dias duas vezes maior que a de pacientes sem sinais de disfunção ventricular direita.^(11,51,52) Diante da gravidade desses pacientes, o tratamento fibrinolítico seria uma alternativa com potencial de reduzir o risco de instabilidade hemodinâmica e morte desses pacientes, frente ao tratamento convencional com HNF ou HBPM. No entanto, o risco de hemorragias graves, em especial de acidente vascular encefálico hemorrágico, se contrapõe aos benefícios postulados e deve ser ponderado na escolha do tratamento.⁽¹¹⁾

Evidências

A partir da metodologia proposta, foram identificados 1.517 artigos, dos quais 22 foram excluídos por serem repetidos, restando 1.495 artigos. Foram então excluídos 1.436 estudos após avaliação dos títulos e resumos por não atenderem aos critérios de inclusão. Cinquenta e nove artigos foram selecionados para revisão completa do texto, com exclusão de 45 artigos por não preencherem os critérios de inclusão. Os 14 artigos restantes foram avaliados em conjunto pelos metodologistas, sendo excluído 1 artigo por análise de dados sem intervenção clara, 1 artigo por ter pergunta diferente da proposta, 1 artigo por ser fase 2 e 4 artigos por critérios de inclusão inadequados à questão. A meta-análise incluiu 7 estudos randomizados e controlados que compararam a fibrinólise por via periférica à anticoagulação convencional para tratamento de pacientes com diagnóstico de TEP agudo de risco intermediário alto.

Três estudos comparam alteplase associada a HNF ou HBPM vs. anticoagulação com os mesmos anticoagulantes isoladamente.^(53,54) Um dos estudos permitia o uso de estreptoquinase como alternativa fibrinolítica à alteplase.⁽⁵⁵⁾ Dois estudos consideraram morte ou deterioração hemodinâmica como desfechos primários,^(53,55) e um estudo considerou a melhora da insuficiência ventricular direita.⁽⁵⁴⁾ Todos os estudos avaliaram a ocorrência de sangramentos maiores ou outros sangramentos como desfechos de segurança.

Quatro estudos utilizaram a tenecteplase como droga fibrinolítica em comparação a anticoagulação com HNF ou HBPM. Três estudos definiram como desfecho primário a ocorrência de morte ou deterioração hemodinâmica nos primeiros dias da internação (5-7 dias).⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Um estudo analisou morte em 30 dias e em 24 meses.⁽⁵⁹⁾ A ocorrência de sangramentos foi avaliada pelos três estudos que analisaram a fase aguda.

Quanto ao desfecho crítico de recorrência de TEV, não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento fibrinolítico e a anticoagulação isoladamente (DR = -0,01; IC 95%: -0,02 a 0,00; p = 0,18), com moderado nível de evidência. O desfecho crítico de morte por qualquer causa não apresentou diferença estatisticamente significativa (DR = -0,00; IC 95%: -0,02 a 0,02; p = 0,12), com moderado nível de evidência. O desfecho de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, considerado importante, foi avaliado apenas por um estudo e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias de tratamento (p = 0,79). A evidência foi considerada fraca (Figura S2.5).

A ocorrência do desfecho crítico de sangramentos maiores não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o tratamento fibrinolítico e a anticoagulação (DR = 0,02; IC 95%: -0,04 a 0,09; p = 0,49), com moderado nível de evidência. O desfecho importante de sangramentos não maiores tendeu a ser mais frequente com o uso de fibrinolíticos, mas não atingiu significância estatística (DR = 0,13; IC 95%: -0,00 a 0,26; p = 0,06) e nível de evidência moderado (Figura S2.5).

Recomendação

Para pacientes com tromboembolismo de risco intermediário alto, sugerimos não utilizar trombólise medicamentosa sistêmica. Recomendação condicional e com moderada qualidade de evidência.

Comentários

O manejo de pacientes hemodinamicamente estáveis e com disfunção ventricular direita é um desafio na prática por esses serem relativamente frequentes e por cerca de 9% dos casos evoluírem desfavoravelmente.⁽⁵²⁾ O uso de ferramentas diagnósticas, como o ultrassom a beira do leito, contribui para a caracterização e definição do prognóstico, assim como para o planejamento da terapia desses pacientes.⁽⁶⁰⁾ Então, uma abordagem mais agressiva, que agregue risco em relação ao tratamento padrão com anticoagulação plena, sobretudo sangramento, não se mostrou a melhor estratégia para recomendação rotineira nesse grupo de pacientes. No entanto, a fibrinólise pode ser benéfica em casos selecionados, no contexto de sobrecarga ventricular direita e estabilidade hemodinâmica. Além da combinação da presença de disfunção ventricular direita nos exames de imagem e alteração de biomarcadores (troponinas e peptídeos natriuréticos, sobretudo quando ambos estão alterados), outros parâmetros podem ser considerados na avaliação individual e

Quadro 4. Resumo das recomendações destas diretrizes para o tratamento farmacológico do tromboembolismo pulmonar.

Questões	Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
Deve-se utilizar anticoagulação domiciliar comparada com hospitalização em pacientes com TEP de baixo risco?	Sugerimos tratamento domiciliar para pacientes com diagnóstico de tromboembolismo agudo de baixo risco, que atendam às premissas de acesso garantido ao serviço de saúde ^a	Condicional	Muito baixa evidência
Deve-se utilizar anticoagulação com DOAC comparado a anticoagulação com HBPM em pacientes com TEP e diagnóstico de câncer?	Sugerimos tratamento com DOAC	Condicional	Baixa qualidade de evidência
Deve-se recomendar manter a anticoagulação estendida vs. comparador (placebo ou aspirina) em pacientes com diagnóstico de TEP não provocado, que completaram ao menos 3 meses de anticoagulação?	Recomendamos anticoagulação estendida (por período indeterminado)	Forte	Alta qualidade de evidência
Deve-se recomendar tratamento por, pelo menos, 3 a 6 meses com DOAC em comparação com 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?	Recomendamos tratamento com DOAC por, pelo menos, 3 a 6 meses.	Forte	Moderada qualidade de evidência
Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM/HNF), em pacientes com TEP de risco intermediário alto?	Sugerimos não utilizar trombólise farmacológica sistêmica	Condicional	Moderada qualidade de evidência
Deve-se recomendar trombólise medicamentosa sistêmica comparada a anticoagulação isolada (HBPM/HNF), em pacientes com TEP de alto risco?	Sugerimos trombólise farmacológica sistêmica	Condicional	Muito baixa qualidade de evidência

TEP: tromboembolismo pulmonar; DOAC: anticoagulantes de ação direta; HBPM: heparina de baixo peso molecular; e HNF: heparina não fracionada. ^aEsta estratégia utiliza premissas básicas: suporte social (compreensão da doença e de suas possíveis complicações, com garantia do uso adequado das medicações e reconhecimento de possíveis efeitos colaterais, além do acesso rápido ao serviço de saúde, em caso de necessidade) e preferência do paciente, sendo possível a alternativa de uma internação de menor duração. Classificação de risco de morte hospitalar ou em até 30 dias do TEP agudo⁽¹¹⁾; Nota: Pacientes com avaliação clínica pela escala *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI)⁽⁶⁸⁾ = I ou II ou PESI simplificada (PESIs)⁽⁶⁹⁾ = 0. Se biomarcadores avaliados – troponinas, peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ou N-terminal proBNP (NT-próBNP) – são negativos e ausência de sinais de sobrecarga ventricular direita por métodos de imagem (angiotomografia e/ou ecocardiograma transtorácico); Pacientes com avaliação clínica pela escala PESI = III-V ou PESIs ≥ 1 associada a sinais de sobrecarga ventricular direita avaliada pelo aumento biomarcadores ou por métodos de imagem; Pacientes com avaliação clínica pela escala PESI = III-V ou PESIs ≥ 1 associados a sinais de sobrecarga ventricular direita avaliada pelo aumento biomarcadores e por métodos de imagem. Pacientes estáveis hemodinamicamente, apesar da sobrecarga ventricular direita; Pacientes em choque obstrutivo [hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica [PAS] < 90 mmHg ou necessidade de vasopressores para manter a PAS ≥ 90 mmHg, apesar de volemia adequada, e sinais de disfunção orgânica (rebaixamento do nível de consciência, pele fria e pegajosa, oligoanúria e/ou elevação de lactato sérico); hipotensão persistente (PAS < 90 mmHg ou redução em 40 mmHg dos valores habituais da PAS habitual do paciente, por mais de 15 minutos e não relacionada ao surgimento de arritmias, hipovolemia e/ou sepse e/ou parada cardiorrespiratória)]

contribuir para a decisão terapêutica, tais como uso de escores de prognóstico (por exemplo, escore Bova e escore TELOS), idade, hipotensão relativa, sinais de hipoperfusão (aumento dos níveis de lactato, creatinina, transaminases hepáticas), presença de TVP concomitante, achados de maior gravidade no ecocardiograma (trombo livre em cavidades direitas) e/ou na angio-TC (refluxo para veias hepáticas, trombo em tronco ou ramos principais arteriais pulmonares),

necessidade de maior aporte de oxigenoterapia, presença de comorbidades grave/limitação na expectativa de vida e risco de sangramento.⁽⁶¹⁾

A decisão de utilizar uma estratégia de reperfusão primária, não cirúrgica, no cenário de risco intermediário alto (disfunção ventricular direita evidente, associada ao aumento da pós-carga relacionado ao TEP), deve levar em consideração a maior chance de sangramentos graves em mulheres com mais de 75 anos.⁽⁵⁸⁾ Há

opções que podem minimizar o risco de sangramento como o uso de dose reduzida de trombolíticos (por via periférica ou dirigida por cateter) e a embolectomia pulmonar por cateter percutâneo. Alguns estudos sugerem que o uso de dose reduzida (alteplase 50 mg em 2 h quando comparado ao esquema padrão de 100 mg em 2 h, por acesso periférico) pode reduzir a incidência de sangramento com eficácia semelhante.^(62,63) Um grande ensaio clínico randomizado está em andamento e espera-se que esclareça essa questão.⁽⁶⁴⁾ Também há dados com embolectomia pulmonar por cateter no manejo do TEP, embora em número limitado, pois a recomendação atual para esta modalidade é em pacientes com instabilidade hemodinâmica que tenham contraindicação ou não responderam a trombólise farmacológica.⁽⁶³⁾ Estudos demonstraram melhora em termos hemodinâmicos com uso da embolectomia por cateter, com baixa taxa de complicações.^(63,65) As limitações dessa tecnologia são o custo dos insumos, a disponibilidade do método nos hospitais, a expertise do médico executor e a logística para otimizar o tempo entre a admissão do paciente e a realização do procedimento. No entanto, a ausência de grupos controles tratados com anticoagulação (HNF ou HBPM) nesses trabalhos os enfraquece metodologicamente e não permite avaliar o real benefício dessas modalidades terapêuticas frente ao tratamento convencional. Pesquisas com delineamento e desfechos mais robustos, envolvendo estas abordagens estão em andamento.

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

Os pacientes com diagnóstico de TEP maciço também podem ser denominados como de alto risco de morte durante a internação ou 30 dias após o evento agudo. Caracterizam-se por choque obstrutivo [hipotensão arterial sistêmica (PAS < 90 mmHg ou necessidade de vasopressores para manter a PAS ≥ 90 mmHg, apesar de volemia adequada), e sinais de disfunção orgânica (rebaixamento do nível de consciência, pele fria e pegajosa, oligoanúria e/ou elevação de lactato sérico); hipotensão persistente (PAS < 90 mmHg ou redução em 40 mmHg dos valores habituais da PAS habitual do paciente, por mais de 15 minutos e não relacionada ao surgimento de arritmias, hipovolemia e/ou sepse e/ou parada cardiorrespiratória)].⁽¹¹⁾

Pelo alto risco de morte relacionado a essa condição, esses pacientes precisam ser diagnosticados rapidamente para iniciar o tratamento de reperfusão, sendo a fibrinólise por acesso venoso periférico o tratamento mais utilizado, na ausência de contraindicação formal.⁽¹¹⁾

Evidências

De acordo com a metodologia proposta, foram identificados 1.517 artigos, dos quais 22 foram excluídos por serem repetidos, restando 1.495 artigos. Foram então excluídos 1.488 estudos após avaliação

dos títulos e resumos, por não atenderem aos critérios de inclusão. Sete artigos foram selecionados para revisão completa do texto, com exclusão de 6 artigos por não preencherem os critérios de inclusão. Restou apenas um artigo para ser avaliado e, portanto, não se realizou a meta-análise dos dados.⁽⁶⁶⁾

O estudo avaliou apenas oito pacientes com diagnóstico de TEP agudo, todos com instabilidade hemodinâmica e foi interrompido precocemente por avaliação do comitê de ética ao considerar o desfecho desfavorável no grupo controle. Quatro pacientes do grupo intervenção receberam estreptoquinase por via venosa periférica e os quatro pacientes do grupo controle receberam HNF. Todos os pacientes do grupo controle faleceram no período da internação. Três pacientes foram submetidos a necropsia, com achados de TEP maciço e infarto de ventrículo direito, sem obstruções coronarianas importantes em nenhum deles. Os pacientes que receberam estreptoquinase foram seguidos por 2 anos e evoluíram sem sinais de hipertensão pulmonar e sem recorrência de TEP. Não ocorreram sangramentos nos pacientes estudados. Considerando-se as características desse único estudo, a fibrinólise foi superior à anticoagulação com HNF ou HBPM, com muito baixa qualidade de evidência.⁽⁶⁶⁾

Recomendação

Para pacientes com diagnóstico de TEP de risco alto, sugerimos trombólise medicamentosa sistêmica. Recomendação condicional e com muito baixa qualidade de evidência.

Comentários

No TEP, a trombólise medicamentosa sistêmica é reconhecida como uma opção terapêutica nos casos de instabilidade hemodinâmica há muitos anos.⁽⁶⁷⁾ É recomendada na diretriz europeia de 2019 para TEP agudo⁽¹¹⁾ como uma das opções de terapia de reperfusão para pacientes em alto risco. Entretanto, os estudos randomizados e controlados que sustentam essa intervenção são escassos.

Devido aos critérios utilizados para seleção de artigos desta diretriz, apenas um estudo foi selecionado. O trabalho de Jerjes-Sanchez et al.⁽⁶⁶⁾ avaliou oito pacientes, quatro no grupo intervenção (receberam estreptoquinase sistêmica) e quatro no grupo controle (receberam HNF), e no final todos os pacientes do grupo HNF faleceram. Já no grupo intervenção não houve mortes e os pacientes foram seguidos por 2 anos, sem sinais de hipertensão pulmonar ou recorrência de TEP. Esses resultados, associados ao risco iminente de morte, além da dificuldade de realizar estudos randomizados e controlados com esse perfil de pacientes e a disponibilidade das medicações fibrinolíticas na maior parte dos hospitais, fizeram com que esta diretriz sugira a trombólise medicamentosa em TEP de alto risco. Por outro lado, há um crescente número de publicações avaliando outras opções para reperfusão pulmonar, que representem menores riscos de complicações hemorrágicas para os pacientes, como a trombólise

guiada por cateter, a embolectomia por cateter e, em casos selecionados, a embolectomia cirúrgica. Essas alternativas demandam estrutura e equipe treinada para os procedimentos, os quais são mais onerosos.⁽⁶³⁾

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

VMA: formulação das perguntas PICO; revisão sistemática e meta-análises; discussão dos resultados e formulação das recomendações; escrita da versão final do texto. CJCSF, MBG, ATR e HHHY: formulação das perguntas PICO; discussão dos resultados e formulação das recomendações; escrita da versão final

do texto. WSF: discussão dos resultados; formulação das recomendações; escrita da versão final do texto. WMB: Revisão sistemática e meta-análises; discussão dos resultados e formulação das recomendações. ST: revisão sistemática e meta-análises; discussão dos resultados; formulação das recomendações; escrita da versão final do texto. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.024>
- Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>
- Gomes JA, Barros JEB, Nascimento ALOD, Rocha CAO, Almeida JPO, Santana GBA, et al. Hospitalizations for pulmonary embolism in Brazil (2008-2019): an ecological and time series study. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210434. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210434>
- Terra-Filho M, Menna-Barreto SS; Comissão de Circulação Pulmonar da SBPT. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010. *J Bras Pneumol.* 2010;36(Suppl 1):S1-S68.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [monograph on the Internet]. Hamilton, ON: GRADEpro; 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-51. <https://doi.org/10.1136/bmj.39493.646875.AE>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Ostervwalder J, Eglöf M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6)
- Frank Peacock W, Coleman CI, Diercks DB, Francis S, Kabrhel C, Keay C, et al. Emergency Department Discharge of Pulmonary Embolus Patients. *Acad Emerg Med.* 2018;25(9):995-1003. <https://doi.org/10.1111/acem.13451>
- Den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijssvoeg M, et al. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the heparin clinical decision rule with or without N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in patients with acute pulmonary embolism: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(8):998-1006. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2494OC>
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
- Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>
- Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
- McBane li R, Loprinzi CL, Ashrani A, Perez-Botero J, Leon Ferre RA, Henkin S, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1952-1961. <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0193>
- Agnelli G, Muñoz A, Franco L, Mahé I, Brenner B, Connors JM, et al. Apixaban and Dalteparin for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *J Thromb Haemost.* 2022;122(5):796-807. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735194>
- Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest.* 2022;161(3):781-790. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.037>
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
- Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-87. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30057-6)
- Schrag D, Uno H, Rosovsky R, Rutherford C, Sanfilippo K, Villano JL, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(22):1924-1933. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7843>
- Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18991>
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa (RIETE) registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232>
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
- Martins MA, Silva TF, Fernandes CJ. An Update in Anticoagulant Therapy for Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(5):425-32. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01384-7>
- Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180119. <https://doi.org/10.1183/16000671.0119-2018>
- Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga

- LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-154. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
31. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313>
 32. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
 33. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028-1035. <https://doi.org/10.1111/jth.12923>
 34. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
 35. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
 36. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>
 37. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):62S-69S. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02776-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02776-6)
 38. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A Comparison of Three Months of Anticoagulation with Extended Anticoagulation for a First Episode of Idiopathic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340(12):901-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903253401201>
 39. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(1):31-40. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7046>
 40. Weitz J, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>
 41. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):2247-59. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056>
 42. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>
 43. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
 44. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017559>
 45. Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *J Thromb Haemost.* 2016;116(4):714-21. <https://doi.org/10.1160/TH16-04-0271>
 46. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
 47. Bailey AL. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *Cardiol Rev.* 2012;28:1287.
 48. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin.* 2013;10:25.
 49. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):388-96. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02179-4>
 50. Su X, Yan B, Wang L, Cheng H, Chen Y. Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in the patients with different renal functions: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(2):e048619. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048619>
 51. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)[see comment]. *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07534-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07534-5)
 52. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101(24):2817-22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.24.2817>
 53. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021274>
 54. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: Comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011;341(1):33-9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e>
 55. Taherkhani M, Taherkhani A, Hashemi SR, Faghihi Langroodi T, Sadeghi R, Beyranvand M. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Along Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent.* 2014;9(3):104-108.
 56. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with teneceplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):459-68. <https://doi.org/10.1111/jth.12521>
 57. Sinha SK, Sachan M, Goel A, Singh K, Mishra V, Jha MJ, et al. Efficacy and Safety of Thrombolytic Therapy in Acute Submassive Pulmonary Embolism: Follow-Up Study. *J Clin Med Res.* 2017;9(2):163-9. <https://doi.org/10.14740/jocmr2829w>
 58. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
 59. Konstantinides SV, Meyer G, Vicaut E. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of patients with intermediate-risk pulmonary embolism: Results of the large multicentre pulmonary embolism thrombolysis (PEITHO) trial. *Eur Heart J.* 2016;37:406. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612285244&from=export>
 60. Falster C, Jacobsen N, Coman KE, Højlund M, Gaist TA, Posth S, et al. Diagnostic accuracy of focused deep venous, lung, cardiac and multiorgan ultrasound in suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb.* 2022;77(7):679-89. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-216838>
 61. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Grosgrain O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11(9):2533. <https://doi.org/10.3390/jcm11092533>
 62. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;133(3):357-63. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.026>
 63. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013083.pub2>
 64. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *J Thromb Haemost.* 2022;122(5):857-66. <https://doi.org/10.1055/a-1653-4699>
 65. Mathew D, Kim J, Kosuru BP, Devagudi D, Sherif A, Shrestha U, et al. Mortality and bleeding associated with the management of submassive pulmonary embolism: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):7169. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34348-9>
 66. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De M, Garcia L, Arriaga-Nava R, Valencia S, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2(3):227-229. <https://doi.org/10.1007/BF01062714>
 67. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341(8844):507-11. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90274-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90274-K)
 68. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008;100(5):943-8. <https://doi.org/10.1160/TH08-05-0285>
 69. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Luis Lobo J, Uresandi F, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>