

**REVISÃO DAS INDICAÇÕES DE TERAPIA TROMBOLÍTICA EM PACIENTES COM
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO**

Autores:

Prates, GC

Faculdade de Medicina FACERES

São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

Guilherme Cardoso Prates, Alameda Perdizes, Nº 130, Condomínio Jardim do Cedro,

CEP 15.038-000

Telefone: (17) 99219-9870, e-mail: guiprates111@gmail.com

Não há conflito de interesses

Santos, RA

Faculdade de Medicina FACERES

São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

Rômulo Augusto dos Santos, Rua Projetada 1, Nº 599, Condomínio Golden Park, CEP

15.130-000

Telefone: (17) 99629-5659, e-mail: romuloendocrino@yahoo.com.br

Não há conflito de interesses

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism is a pathology that may present itself in various clinical scenarios and gravities, making it so different therapeutic practices are needed in each case. While low-mortality risk cases can be handled at the outpatient unit, with oral anticoagulation, patients with severe respiratory and hemodynamic involvement must be submitted to thrombolytic therapy, if there are no contraindications. In light of that, this paper is relevant for assaying the indications for thrombolytic therapy in patients with high-mortality risk pulmonary embolism for better approach and better results on treatment. It was highlighted that in addition to support and anticoagulation, high-mortality risk patients benefit from treatment with fibrinolytic agents, for those restore pulmonary artery perfusion in a faster rate, frequently improving the hemodynamic state of the patient.

Keywords: Embolism; Pulmonary Embolism; Thromboembolism; Thrombolytic Therapy; Fibrinolytic Agents

RESUMO

O tromboembolismo pulmonar é uma patologia que pode apresentar-se com variados quadros clínicos e gravidades, fazendo com que sejam necessárias diferentes condutas terapêuticas em cada caso. Enquanto casos com baixa mortalidade podem ser resolvidos ambulatorialmente, com anticoagulação oral, pacientes com graves alterações respiratórias e hemodinâmicas devem ser submetidos a terapia trombolítica caso não haja contraindicações. Diante disso, esse estudo tem relevância no sentido de avaliar as indicações de terapia trombolítica em pacientes com tromboembolismo grave para melhor abordagem e melhores resultados no tratamento destes. Foi evidenciado que além de medidas de suporte e anticoagulação, pacientes com alto risco de mortalidade se beneficiam da terapia com agentes fibrinolíticos, pois estes restauram a perfusão arterial pulmonar mais rapidamente, melhorando de maneira frequente o estado hemodinâmico do paciente.

Descritores: Embolia; Embolia Pulmonar; Tromboembolia; Terapia Trombolítica; Fibrinolíticos

INTRODUÇÃO

A tromboembolia venosa (TEV) é constituída por duas condições inter-relacionadas: a trombose venosa e a tromboembolia pulmonar (TEP). O evento agudo clássico da TEV é a trombose venosa profunda (TVP), e sua complicação aguda potencialmente fatal é a TEP aguda.^(1,2)

As conseqüências da TEP são principalmente respiratórias e hemodinâmicas.

Imediatamente após a instalação súbita do trombo em ramo da artéria pulmonar, ocorre aumento do espaço morto do compartimento alveolar em regiões onde a relação ventilação/perfusão é alta. Posteriormente, há a liberação de citocinas inflamatórias que promovem broncoconstrição e pneumoconstrição associadas, respectivamente, ao aumento da resistência de vias aéreas e redução da complacência pulmonar, levando a um efeito shunt nas áreas de atelectasia. Observa-se distúrbio difusional, hipo ou hipercapnia e taquipnéia. Tardamente há redução da produção do surfactante, com tendência ao colapso alveolar e edema pulmonar, aumento da resistência de vias aéreas e diminuição da complacência pulmonar, distúrbio difusional, distúrbios ventilação/perfusão, hipoxemia e taquipnéia.⁽³⁾

Hemodinamicamente após a instalação de trombo, observa-se redução do leito arterial pulmonar, elevando a resistência vascular e, conseqüentemente, a pressão da artéria pulmonar. Há um aumento da pós-carga e do trabalho do ventrículo direito (eventualmente ocasionando sua falência e cor pulmonale), queda do débito cardíaco com taquicardia reflexa, diminuição da perfusão coronariana levando à isquemia

miocárdica, prejuízo de enchimento do ventrículo esquerdo com sua posterior disfunção e choque circulatório. Desta forma, o quadro clínico e sua gravidade dependerão da carga embólica, das condições cardiopulmonares prévias e da capacidade de resposta humoral de cada indivíduo.⁽³⁾

A TEP ainda é uma doença enigmática no ponto de vista epidemiológico, com diferentes dados na literatura. Isso se deve ao fato de ser uma doença de quadro clínico variado e natureza muitas vezes silenciosa, sendo que frequentemente não é diagnosticado clinicamente em pacientes vivos em ambiente hospitalar e, conseqüentemente, não tem seus dados computados. Portanto, a real incidência da TEP é provavelmente subestimada.⁽⁴⁾

Os principais dados epidemiológicos disponíveis a respeito de TEP são de literatura estrangeira, principalmente norte-americana. Estudos realizados em comunidades mostraram uma incidência anual de 60-70 casos/100.000 habitantes.⁽³⁾

Estudos sobre a epidemiologia de TEP no Brasil são incomuns, todos realizados com dados de necropsias, e mostram que, nessas condições, a prevalência de TEP varia de 3,9% a 16,6%. Esses resultados são similares aos de estudos norte-americanos, nos quais a variação é de 3,4% a 14,8%.

Estudos nacionais mostram que, das necropsias realizadas, cerca de 3% a 5% revelam a presença de êmbolos em vasos pulmonares e, em 68% destes casos, estes êmbolos foram a causa do óbito. É estimado que em 75% dos casos, o diagnóstico não seja realizado e os exames clássicos de imagem nem sempre são disponíveis.^(5,6)

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura e atualização sobre as novas indicações de terapia trombolítica em pacientes com embolia pulmonar grave.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR: DEFINIÇÃO, QUADRO CLINICO E FATORES DE RISCO

A tromboembolia pulmonar refere-se ao processo no qual um trombo, que normalmente se origina de veias profundas, principalmente dos membros inferiores, cai em circulação e acaba por se instalar nas artérias pulmonares ou em seus ramos. O resultado desse processo pode variar de acordo, principalmente, com a existência ou não de doença cardiopulmonar subjacente no indivíduo, e com a carga embólica deslocada.^(1,7)

A anamnese e o exame físico na embolia pulmonar costumam ser insensíveis e inespecíficos, podendo a doença se apresentar de diversas maneiras, sendo os sintomas mais comuns na embolia aguda a dispnéia, frequentemente de início súbito, taquipnéia e taquicardia, além de tosse, palpitações, ansiedade e desorientação. Êmbolos menores costumam instalar-se em ramos mais periféricos da vasculatura pulmonar levando ao infarto pulmonar, que mais caracteristicamente manifesta-se com hemoptise e dor torácica, normalmente pleurítica. Embolias mais volumosas podem levar a quadros de síncope ou morte súbita.^(3,7)

Outras manifestações clínicas incluem febre, sibilos, atrito pleural, estertores, aumento de segunda bulha, terceira ou quarta bulha em coração direito, distensão venosa jugular e edema assimétrico de membros inferiores (possibilidade de TVP).^(1,3,7)

Nos casos graves, quando há a formação de embolias maciças, observa-se redução drástica do leito arterial pulmonar com consequente elevação da resistência periférica e do trabalho cardíaco, levando à hipertensão pulmonar. A resposta adaptativa é limitada, levando à dilatação do ventrículo direito e, como resultado disso, ocorre queda do débito cardíaco, diminuição do volume sanguíneo nas câmaras esquerdas e redução da perfusão coronariana, levando à isquemia miocárdica e, finalmente, disfunção miocárdica e choque circulatório. A insuficiência respiratória é consequência predominantemente desses distúrbios hemodinâmicos.^(3,7)

Diversos fatores, sejam eles permanentes ou temporários, podem ser predisponentes para a ocorrência de embolia pulmonar em maior ou menor grau. Podemos dividi-los quanto ao risco de ocorrência da doença:

Menor Risco: Idade avançada; Repouso por mais de 3 dias em leito; Imobilidade por viagem prolongada; Obesidade; *Diabetes mellitus*; Hipertensão arterial sistêmica; Gestação; Varizes.^(1,8,9)

Moderado Risco: Insuficiência cardíaca aguda; Insuficiência respiratória aguda; Internação por pneumonia ou ITU; AVC com paresia ou plegia; Catéter venoso central; Hemotransfusão; Câncer(principalmente em fase metastática); Quimioterapia; Período pós parto; Uso de contraceptivos hormonais orais; Fertilização *in vitro*; Agentes estimuladores de eritropoiese; Estados de hipercoagulabilidade; Síndrome do anticorpo antifosfolípide; Doença autoimune; Doença inflamatória intestinal; Trombose venosa superficial; Artroscopia de joelho.^(1,8,9,10)

Maior Risco: Tromboembolia prévia; Cirurgia ortopédica (principalmente quadril e joelho); Fraturas de membros inferiores; IAM há menos de 90 dias; Internação por

insuficiência cardíaca e/ou FA há menos de 90 dias; Lesão de medula espinhal;

Traumatismo múltiplo.^(1,10)

A presença desses fatores é a condição inicial para o estabelecimento de uma suspeita clínica, e para que uma conduta profilática seja realizada adequadamente. De maneira geral nessas situações, observamos a presença de um ou mais componentes da tríade de Virchow, que é composta por estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade.⁽¹¹⁾

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA TEP GRAVE

Uma vez realizado o diagnóstico de TEP, é necessário que o paciente seja avaliado quanto ao seu risco de mortalidade precoce. Para isso, temos o índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI), além de sua versão simplificada (Tabelas 1 e 2). Este é o escore mais utilizado na avaliação da gravidade da embolia pulmonar. Ele leva em consideração parâmetros clínicos e laboratoriais, e atribui a eles um sistema de pontos, que são utilizados para classificar a gravidade de uma TEP já diagnosticada e o risco de mortalidade precoce do paciente.⁽¹²⁾

Além disso, devem ser levadas em conta para a avaliação de risco e para o tratamento variáveis clínicas, marcadores de lesão miocárdica e disfunção de ventrículo direito. A presença de hipotensão ou choque, aumento de BNP ou NT-proBNP, e elevação de troponinas (TnI ou TnT) indicam maior comprometimento hemodinâmico e pior prognóstico.^(1,9,13)

Para todo paciente com diagnóstico de TEP, o passo inicial deve ser sua avaliação pelo PESI. Para pacientes classificados como PESI I ou II, não há recomendação formal para avaliação de função cardíaca com ecocardiograma. Pacientes estáveis, sem disfunções cardíacas ou indícios tomográficos de dilatação de ventrículo direito não apresentam vantagens com a solicitação de troponinas ou peptídeo natriurético. Pacientes com PESI de III a V devem passar por avaliação de função de ventrículo direito por ecocardiograma e/ou angiotomografia e biomarcadores cardíacos para considerar a necessidade de terapia de reperfusão. Pacientes com presença de hipotensão ou choque devem ser encaminhados para terapia de reperfusão primária.^(14, 15)

Suporte

A falência ventricular direita associada à hipoperfusão sistêmica é a principal causa de morte no paciente com embolia pulmonar, tornando fundamental o tratamento de suporte clínico nesse paciente. Para isso, um bôlus inicial de 500ml de cristalóide em 15 a 30 minutos pode ser testado no paciente hipotenso, guiando a administração de volume adicional pela resposta clínica. Contudo, a administração agressiva de cristalóide pode levar à dilatação ainda maior do ventrículo direito, piorando sua função contrátil e agravando o edema pulmonar. Em caso de hipotensão persistente, a administração de norepinefrina pode melhorar a função ventricular direita por ação inotrópica positiva. A dobutamina pode ser associada em seguida.^(9,16)

Pacientes com TEP frequentemente apresentam hipoxemia e hipocapnia, e por isso é fundamental a administração de suporte ventilatório. Frequentemente a aplicação de máscara de oxigênio é suficiente para o controle da hipoxemia. O consumo de O₂ deve ser minimizado com medidas para redução de febre e agitação, e a ventilação

mecânica pode ser instituída para redução do trabalho respiratório. É importante evitar a elevação da pressão intratorácica com a ventilação mecânica por resultar em redução do retorno venoso e piorar a disfunção ventricular direita. Deve-se utilizar baixo volume corrente (em torno de 6ml/kg) para que se mantenha uma pressão de platô abaixo de 30cmH₂O.^(1,9)

Anticoagulação

A anticoagulação é recomendada para todos os pacientes que não possuem contraindicações (sangramento ativo, plaquetopenia, hipertensão grave, trauma importante ou cirurgia recente). Para pacientes com TEP grave, em estado de hipotensão ou choque, deve ser administrada heparina não fracionada endovenosa em *bolus*, na dose de 80 unidades/kg (sem ultrapassar 4000 unidades), e realizar doses de manutenção de 18 unidades/kg/hora e ajustes pelo TTPA (colhido de 6 em 6 horas).

(Tabela 3)^(1,11,17)

Nos casos de risco intermediário de morte, recomenda-se anticoagulação parenteral com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux, realizados por via subcutânea. Quando o risco de morte é baixo, há diversas opções terapêuticas, podendo-se associar os anticoagulantes parenterais com outros anticoagulantes orais, como wafarina, dabigatran ou edoxaban, ou ainda realizar o tratamento exclusivamente oral com rivaroxaban ou apixaban.^(18,19)

Trombólise

O tratamento trombolítico é indicado no paciente hemodinamicamente instável e com disfunção ventricular direita pois restaura a perfusão pulmonar de maneira mais

rápida do que a anticoagulação isolada. Essa terapia tem sua eficácia maior quando realizada em até 48 horas do início do evento, embora a capacidade de lise do coágulo permaneça ativa por até 2 semanas.⁽²⁰⁾

Contudo, deve-se antes avaliar se não existem contraindicações para que essa conduta seja instaurada. Pacientes que apresentaram AVC hemorrágico prévio, AVC isquêmico nos últimos 6 meses, neoplasias ou lesão atual de sistema nervoso central, politraumas ou TCE ou cirurgias de grande porte nos últimos 21 dias, sangramento digestivo nos últimos 30 dias ou pré disposição hemorrágica conhecida tem contraindicação absoluta para trombólise, e devem ser abordados de outra maneira.^(1,9,20,21,22)

As contraindicações relativas incluem AIT nos últimos 6 meses, uso atual de anticoagulante oral, gestação ou menos de 1 semana do parto, punção de sítio vascular não compressível, ressuscitação cardiorrespiratória traumática, doença hepática avançada, endocardite infecciosa e úlcera péptica ativa.^(1,9,20,21,22)

Não havendo contraindicações, pode-se iniciar a terapia de reperfusão. A estreptoquinase é uma boa opção, e pode ser usada em doses de 1.500.000 unidades endovenosa em bomba de infusão contínua (BIC) por 2 horas, ou alternativamente, ser usada em um *bolus* inicial de 250.000 unidades, e posteriormente 100.000 unidades por hora por 24 horas. Quando utilizada esta medicação, deve-se suspender a administração de heparina não fracionada e reiniciá-la sem a dose em *bolus* apenas quando o TTPA atingir 2 vezes o controle.^(9,11,22)

A utilização do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) é também uma opção, devendo ser utilizados 100mg endovenoso em BIC por 2 horas. O uso dessa substância é vantajoso pela menor chance de efeitos adversos que a estreptoquinase. Existe ainda

a opção de se utilizar tenecteplase endovenosa, em dose única em *bolus*. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso do paciente (Tabela 4).^(9,11,22)

A trombólise no paciente de risco intermediário/alto ainda é um tema controverso, não havendo um consenso definido para a realização ou não da terapia. A recomendação é que esses pacientes sejam acompanhados de perto durante sua internação e, caso evoluam com instabilidade hemodinâmica ou respiratória, tenham a trombólise indicada.^(9,23)

Alternativamente à trombólise, na presença de contraindicações absolutas, existem outras opções disponíveis, como a embolectomia pulmonar cirúrgica, embolectomia por cateterização percutânea e colocação de filtros venosos, principalmente em veia cava inferior. Casos de embolias recorrentes, objetivamente confirmadas em pacientes adequadamente anticoagulados também se beneficiam da colocação de filtros de veia cava inferior.^(9,11,20)

CONCLUSÃO

A TEP é uma complicação médica com repercussões clínicas frequentemente graves e mortalidade elevada. Por isso é de grande importância a suspeita clínica e o diagnóstico precoce, bem como a estratificação de risco e conduta terapêutica adequada de acordo com a gravidade do quadro.

Pacientes com mortalidade elevada devem ser submetidos à terapia trombolítica com o objetivo de se obter a reperfusão dos vasos pulmonares rapidamente, melhorando a

função ventricular direita. Para pacientes de risco intermediário não há um consenso na literatura, ficando indicado o acompanhamento e avaliação de caso a caso.

A trombólise, na ausência de contraindicações, pode ser realizada com diversas medicações, entre elas a estreptoquinase, t-PA ou tenecteplase. Se contraindicada, embolectomia cirúrgica ou colocação de filtros venosos são alternativas.

TABELAS:

Tabela 1: Índice de gravidade na embolia pulmonar (PESI)

PARÂMETROS	PESI
Idade	+ Idade em anos
Sexo masculino	+10
Cancer	+30
Insuficiência cardíaca crônica	+10
Pneumopatia de base	+10
FC \geq 110	+20
PA sistólica < 100	+30
FR > 30 irpm	+20
Temperatura < 36°C	+20
Confusão mental	+60
Sat.O2 < 90%	+20

Classe I (\leq 65 pontos): Risco de mortalidade muito baixa (0-1,6%)

Classe II (66-85 pontos): Risco de mortalidade baixa (1,7-3,5%)

Classe III (86-105 pontos): Risco de mortalidade moderado (3,2-7,1%)

Classe IV (106-125 pontos): Risco de mortalidade alto (4,0-11,4%)

Classe V (>125 pontos): Risco de mortalidade muito alto (10-24,5%)

Tabela 2: Índice de gravidade na embolia pulmonar (PESI) simplificado

PARÂMETROS	PESI SIMPLIFICADO
Idade > 80 anos	+1
Cancer	+1
IC ou DPOC	+1
FC > 110	+1
PA sistólica < 100	+1
Sat.O2 < 90%	+1

Zero pontos: Mortalidade baixa (1%)

>1 ponto: Mortalidade alta (10,9%)

Tabela 3: Ajuste de heparina não fracionada endovenosa

TTPA (relação comparada com o controle sadio)	Alteração na prescrição
<35 segundos (relação <1,2)	-Bolus 80 U/kg -Aumentar infusão em 4 U/kg/hora
35-45 segundos (relação 1,2-1,5)	-Bolus 40 U/kg -Aumentar infusão em 2 U/kg/hora
46-70 segundos (relação 1,5-2,3)	Não alterar prescrição
71-91 segundos (relação 2,3-3,0)	Reduzir infusão em 2 U/kg/hora
>90 segundos (relação >3 vezes)	-Parar infusão por 1 hora -Retornar com infusão reduzida em 3 U/kg/hora

Tabela 4: Dose de tenecteplase ajustada ao peso

Peso	Dose
<60 Kg	30 mg
60 - 69 Kg	35 mg
70 - 79 Kg	40 mg
80 - 89 Kg	45 mg
90 Kg ou mais	50 mg

BIBLIOGRAFIA

- 1- Martins HS. Embolia Pulmonar no Departamento de Emergência. In Martins HS, Santos RA, Neto RAB, Arnaud F. editors. Medicina de Emergência: Revisão Rápida. 1ª edição. Barueri: Manole Ltda; 2017. p 666-685.
- 2- Terra-Filho Mario, Menna-Barreto Sérgio Saldanha. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010. J. bras. pneumol. [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 09]; 36(Suppl 1): 1-3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300001>.
- 3- ALVARES F; PÁDUA AI & TERRA FILHO J. Pulmonary thromboembolism: diagnosis and therapy. Medicina, Ribeirão Preto, 36: 214-240, apr./dec. 2003.
- 4- Epidemiologia. J. bras. pneumol. [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 09]; 36(Suppl 1): 4-5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300002>.
- 5- Mesquita Cláudio Tinoco, Morandi Júnior José Laerte Boechat, Perrone Flávia Teixeira, Oliveira Cláudia da Silva, Barreira Lavínia J., Nascimento Sônia Santos C. A et al . Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Apr 09]; 73(3): 255-258. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1999000900001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1999000900001>.
- 6- Moreira Marcos Mello, Terzi Renato Giuseppe Giovanni, Paschoal Ilma Aparecida, Martins Luiz Cláudio, Oliveira Evandro Pinto da Luz, Falcão Antonio Luis Eiras. Trombólise na embolia pulmonar maciça com base na capnografia volumétrica. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Apr 09]; 95(4): e97-e100. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001400025&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001400025>.
- 7- Tapson V. Embolia Pulmonar. In Goldman L, Ausiello D. editors. CECIL: Tratado de medicina interna. 22ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p 646-654.
- 8- Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. N Engl J Med. 2015;373:540-7.
- 9- European Society of Cardiology. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2014;35:3033-80.
- 10- Watson HG, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. British J Haematol. 2015;170:640-8
- 11- Caramelli Bruno, Gottschall Carlos Antônio Mascia, Blacher Celso, Casagrande Enio Leite, Lucio Eraldo de Azevedo, Manente Euler Roberto Fernandes et al . Diretriz de Embolia Pulmonar. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Apr 09]; 83(Suppl 1): 1-8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2004002000001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004002000001>.
- 12- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, 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.

- 13- Rodrigues ACT, Cordovil A, Mônico CG, Guimarães LAB, Oliveira WAAO, Fischer CH, et al. Avaliação prognóstica de tromboembolismo pulmonar por ecocardiograma com Doppler tecidual e peptídeo atrial natriurético tipo B. *Einstein*. 2013;11(3):338-44
- 14- Rosa VEE, Nogueira CR, Petreche FDG, Gonçalves MP, Oliveira MDC, Fernandes JRC, et al. Tromboembolismo pulmonar. *Diretriz assistencial. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira*. 2015
- 15- Krishnan S et al. Acute right ventricular dysfunction real-time management with echocardiography. *Chest*. 2015;147(3):835-46.
- 16- Volpe GJ, Joaquim LF, Dias LBA, Menezes MB, Moriguti JC. Tromboembolismo pulmonar. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43(3): 258-71.
- 17- Anticoagulação na fase aguda. *J. bras. pneumol.* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 09] ; 36(Suppl 1): 28-31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300010>.
- 18- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber S, et al Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
- 19- Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD010957.
- 20- Rocha ACSS, Leitão JAMCP. Trombolise na embolia pulmonar: artigo de revisão. *Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*. Maio 2011.
- 21- Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality , major bleeding and intracranial hemorrhage: A meta analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414-2421. doi:10.1001/jama.2014.5990
- 22- Uso de trombolíticos e alternativas terapêuticas no paciente grave. *J. bras. pneumol.* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 09] ; 36(Suppl 1): 35-38. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300012>.
- 23- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Angelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.