

## **CAPÍTULO 13**

### **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO**

Adriano Cavalcante Trindade;  
Bertrand Barros do Monte;  
Bruno Vieira de Andrade;  
Elaine Cristina Gorobets Furquim;  
Helio José de Campos Ferraz Filho;  
Isabela Gonçalves Ribeiro;  
Marília Guerra de Miranda;  
Murilo de Albuquerque Lima;  
Samira Uziel.

---

#### **RESUMO**

A embolia pulmonar é uma condição médica séria e potencialmente fatal, que ocorre quando um ou mais vasos sanguíneos nos pulmões são bloqueados por um coágulo sanguíneo. Geralmente, esses coágulos se originam nas veias das pernas, conhecidos como trombose venosa profunda (TVP), e viajam pela corrente sanguínea até os pulmões, onde podem causar danos significativos. Os sintomas da embolia pulmonar podem variar desde leves a graves e incluem falta de ar súbita, dor no peito, tosse com sangue, batimentos cardíacos acelerados, tonturas e desmaios. No entanto, em alguns casos, a embolia pulmonar pode se manifestar de forma assintomática, o que torna seu diagnóstico mais desafiador. O diagnóstico geralmente é feito com base nos sintomas do paciente, juntamente com exames como tomografia computadorizada (TC) do tórax, angiografia pulmonar ou ultrassonografia doppler das pernas para identificar a presença de coágulos. O tratamento da embolia pulmonar visa dissolver o coágulo existente, prevenir a formação de novos coágulos e aliviar os sintomas. Isso pode envolver o uso de medicamentos anticoagulantes, como a heparina e a varfarina, para prevenir a coagulação do sangue e dissolver os coágulos existentes. Em casos graves, pode ser necessária a administração de trombolíticos para dissolver rapidamente os coágulos. Além do tratamento medicamentoso, medidas preventivas, como a mobilização precoce após cirurgias, uso de meias de compressão e anticoagulantes profiláticos em pacientes de alto risco, são importantes para reduzir o risco de embolia pulmonar.

**Palavras-chave:** Embolia pulmonar. Trombose venosa. Tromboembolia. Anticoagulantes. Complicações respiratórias.

## **1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

O tromboembolismo venoso, que inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar, é o terceiro distúrbio cardiovascular mais comum e afeta até 5% da população durante a vida<sup>1</sup>. O aumento da sensibilidade dos métodos de imagem mais que dobrou as taxas de hospitalização por embolia pulmonar nos últimos 10 anos, embora a taxa de letalidade tenha permanecido estável ou diminuído<sup>2-4</sup>.

Considera-se que a embolização de uma TVP na extremidade inferior para as artérias pulmonares seja o mecanismo mais comum para embolia pulmonar. Estudos de registo revelaram que até 17% dos pacientes morrem no prazo de 3 meses após o diagnóstico de tromboembolismo venoso, embora muitas dessas mortes possam ser decorrentes de comorbidades associadas e não a causa direta<sup>5</sup>. Para os pacientes incluídos nos grandes ensaios randomizados controlados (ECR) mais recentes, a mortalidade em três meses por todas as causas foi de aproximadamente 2%<sup>6-9</sup>.

É necessária uma avaliação clínica cuidadosa para o diagnóstico de embolia pulmonar, pois a apresentação pode imitar outros sintomas comuns. Os escores de probabilidade clínica em combinação com o teste de dímero D melhoram o uso e a interpretação de imagens diagnósticas<sup>10</sup>. Avanços recentes importantes no diagnóstico de embolia pulmonar têm sido o uso de interpretação de dímero D ajustada à probabilidade clínica ou à idade<sup>11-13</sup>. Somente uma pequena proporção de pacientes com embolia pulmonar aguda apresentará características de alto risco associadas à deterioração clínica em curto prazo, sendo a identificação desses pacientes e a consideração de terapias além da anticoagulação, como a trombólise, importantes<sup>14-16</sup>. Vários escores de predição de risco, biomarcadores séricos e anormalidades de imagem, como distensão ventricular direita, podem identificar pacientes com maior risco de mortalidade por todas as causas em curto prazo<sup>10,14,16</sup>.

As intervenções que podem ser feitas para alterar esse prognóstico ainda não são claras. O maior avanço no manejo de pacientes com embolia pulmonar na última década foi a introdução de anticoagulantes orais diretos (DOACs). Esta classe de medicamentos inclui inibidores diretos de Xa (apixabana, edoxabana, rivaroxabana) e um inibidor direto da trombina (dabigatrana). Grandes ensaios clínicos randomizados demonstraram que essas terapias não são inferiores aos antagonistas da vitamina K (varfarina)<sup>6-8,17</sup>.

As taxas de sangramento maior parecem ser semelhantes ou reduzidas em pacientes tratados com DOACs em comparação com a varfarina, mas se isso é um efeito de classe ou se existem diferenças entre os medicamentos ainda é incerto. A duração da anticoagulação deve ser determinada após pesar o risco de tromboembolismo venoso recorrente em relação ao risco de sangramento, juntamente com a morbimortalidade

associada a cada desfecho. Na era da terapia com DOAC, pesar o risco de tromboembolismo venoso recorrente versus o de sangramento continua a ser um desafio, pois faltam dados sobre o risco de sangramento e comparações diretas entre tipos e doses de DOACs<sup>6-8</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR**

A incidência anual de embolia pulmonar na população é de 1 por 1.000 pessoas, mas aumenta acentuadamente com a idade, de 1,4 por 1.000 pessoas entre 40 e 49 anos para 11,3 por 1.000 com 80 anos ou mais<sup>1,18,19</sup>. O tromboembolismo venoso recorrente ocorre em 30% das pessoas, elevando a taxa de ataques – o que inclui tromboembolismo venoso incidente e recorrente –, estimada em até 30 por 1.000 pessoas-ano. A influência da raça na incidência venosa de tromboembolismo é incerta, mas a incidência pode ser maior em brancos e populações afro-americanas e menor em asiáticos e nativos americanos<sup>19</sup>.

Geralmente, a incidência de tromboembolismo venoso em homens é um pouco maior do que em mulheres, mas o equilíbrio muda de acordo com as categorias de idade<sup>19</sup>. Entre mulheres com menos de 45 anos ou mais de 80 anos, a incidência de tromboembolismo venoso é maior do que nos homens. Essa interação com idade e sexo provavelmente está relacionada ao estrogênio e aos fatores de risco relacionados à gravidez em idade jovem e à maior expectativa de vida das mulheres em idades avançadas. Os dados de registro vital indicam que as mulheres com idades entre os 15 e os 55 anos e com mais de 80 anos têm um excesso de mortalidade relacionada com embolia pulmonar em comparação com os homens<sup>20</sup>.

Dados de estudos de registro sugeriram maior mortalidade intra-hospitalar e relacionada à embolia pulmonar em 30 dias em mulheres, enquanto outros estudos não observaram diferença<sup>21,22</sup>. Análises de subgrupos de ECRs comparando varfarina e terapia com DOAC não sugeriram diferença. Quase 50% dos eventos de tromboembolismo venoso estão associados a um fator de risco transitório, como cirurgia recente ou internação hospitalar por doença médica, 20% estão associados ao câncer e o restante está relacionado a fatores de risco menores ou inexistentes e, portanto, são classificados como não provocados<sup>23</sup>.

Apesar da literatura abrangente sobre a epidemiologia do tromboembolismo venoso e seus fatores de risco, a conscientização pública é fraca em comparação com outras condições de saúde com incidência comparável. Isso foi ilustrado em um inquérito internacional realizado a mais de 7000 pessoas em 9 países. Metade dos entrevistados não tinha conhecimento das condições e fatores de risco do tromboembolismo venoso, e menos de 30% conheciam os sinais e sintomas ocasionados por essa condição<sup>25</sup>.

### 3. FATORES DE RISCO

Em meados do século XIX, Rudolph Virchow identificou a tríade de fatores de risco que contribuem para a trombose – estase do fluxo sanguíneo, dano endotelial vascular e hipercoagulabilidade. Divididos em fatores hereditários e adquiridos, conforme listados na Tabela 1, todos os fatores de risco de TEV refletem esses processos fisiopatológicos subjacentes e geralmente os pacientes com TEV apresentam pelo menos um deles<sup>25</sup>.

**Tabela 1.** Fatores de risco para TEV

<b>FATORES DE RISCO HEREDITÁRIOS</b>
Fator V Leiden Mutações no gene da protrombina Deficiência de antitrombina Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S
<b>FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS</b>
Trauma Cirurgia Malignidade Estado periparto Terapia com estrogênio Envelhecimento Obesidade

Fonte: Anderson & Wheeler<sup>25</sup>

#### 3.1 FATORES DE RISCO HEREDITÁRIOS

Existem várias condições genéticas conhecidas por aumentar o risco de TEV, incluindo fator V Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C e deficiência de proteína S. As deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina são relativamente raras, mas potentes, e podem conferir um aumento de 5 a 10 vezes na trombose venosa nas pessoas afetadas<sup>26-28</sup>. O Fator V Leiden é uma mutação mais comum, que leva à hipercoagulabilidade e está associada a um risco 5 vezes maior de TEV em heterozigotos e a um risco 10 vezes maior em homozigotos<sup>29</sup>. A mutação do gene da protrombina, por sua vez, pode ser detectada em 7% dos pacientes com TEV e aumenta em três vezes o risco de trombose<sup>30</sup>.

#### 3.2 FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS

Considera-se que cirurgia e trauma aumentam o risco de TEV. A cirurgia ortopédica, em particular, confere um risco maior, com metade dos pacientes submetidos a artroplastia eletiva de quadril ou joelho desenvolverem TEV sem profilaxia. Da mesma forma, pacientes com fraturas traumáticas de quadril apresentam maior risco de TEV tanto no pré-operatório

quanto no pós-operatório<sup>31</sup>. O risco aumentado é mediado pela imobilidade durante e após a cirurgia, assim como por lesão venosa direta e inflamação no processo cirúrgico. A trombopprofilaxia farmacológica é preferida à trombopprofilaxia mecânica e reduz a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar no pós-operatório<sup>32</sup>. A malignidade ativa, associada à produção de substâncias pró-coagulantes, aumenta em sete vezes o risco de TEV<sup>33</sup>.

Em um grande estudo populacional de malignidades sólidas e hematológicas, quase 2% dos pacientes foram diagnosticados com TEV 2 anos após o diagnóstico de câncer, com as taxas mais altas de TEV observadas com doença metastática e particularmente com câncer de pâncreas e cólon<sup>34</sup>. Além disso, pacientes com tumores de alto grau correm maior risco em comparação com aqueles com tumores de baixo grau. O risco de TEV é mais elevado logo após o diagnóstico ou após o início do tratamento e o risco diminui quando o câncer está em remissão<sup>35</sup>.

O risco aumentado de TEV mediado principalmente por estase foi documentado em pacientes com hospitalização, fixação articular e viagens prolongadas. A hospitalização recente é observada em mais da metade dos pacientes com TEV, com até dois terços dos TEV pós-hospitalização ocorrendo no primeiro mês após a internação e o restante durante os próximos 3 meses<sup>36</sup>. A imobilidade articular, devido à lesão ortopédica na ausência de tratamento cirúrgico, também aumenta o risco de TEV em duas vezes em comparação aos controles durante um período de 72 horas<sup>37</sup>. As viagens são um fator causal frequentemente citado para TEV, mas relativamente incomum, com uma incidência estimada de 4,8 casos de embolia pulmonar por milhão de viajantes que voam mais de 10.000 km. Existe uma relação direta entre a frequência de ocorrência, a distância e a duração percorrida<sup>37</sup>.

Existe um estado natural de hipercoagulabilidade na gravidez para diminuir o risco de hemorragia durante o parto, mediado por um aumento nos fatores VII, VIII, X, fator de von Willebrand e fibrinogênio, juntamente com uma redução na proteína S com uma resistência adquirida à proteína C ativada. A taxa de TEV aumenta 4 a 5 vezes durante a gravidez, com um aumento de 20 vezes 3 meses após o parto. A TVP, por sua vez, é 4 vezes mais comum que a embolia pulmonar, que ocorre com mais frequência no pós-parto<sup>38</sup>.

O risco de TEV durante o uso de contraceptivos orais contendo estrogênio aumenta de 3 a 4 vezes. O risco é maior no primeiro ano de uso – principalmente nos primeiros 3 meses –, mas não aumenta depois, sendo eliminado com a interrupção da terapia. Um aumento semelhante no risco ocorre com a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa<sup>39</sup>. Já as mudanças relacionadas à idade no equilíbrio entre anticoagulantes e pró-coagulantes medeiam um aumento da propensão para TEV com a idade. Há um aumento no TEV a partir dos 40 a 50 anos, com um aumento acentuado naqueles com mais de 60 anos. Isto é confundido pela diminuição da

mobilidade e taxas mais altas de malignidade, obesidade e outras comorbidades relacionadas ao aumento da idade<sup>40</sup>.

Existe uma relação linear entre o índice de massa corporal (IMC) e TEV, e pacientes com obesidade grave apresentam risco seis vezes maior de TEV em comparação com aqueles com peso normal. Embora a incidência de embolia pulmonar seja maior em pacientes obesos, a mortalidade é paradoxalmente menor do que em pacientes não obesos. Ainda não está claro se isto se deve ao aumento da gordura corporal e da atividade do sistema endocanabinoide exercendo um efeito protetor ou se se deve a outro mecanismo<sup>40</sup>.

A síndrome antifosfolípide é caracterizada por trombose venosa ou arterial recorrente, sendo TVP e embolia pulmonar a manifestação mais frequente, ocorrendo em um terço dos pacientes. O risco de TEV é 5 a 8% maior em pacientes portadores de anticoagulante lúpico ou anticorpos anti- $\beta_2$ -glicoprotina I<sup>41</sup>. A aterosclerose e a doença arterial, por sua vez, podem estar relacionadas ao risco elevado de TEV mediado pelo aumento da ativação plaquetária e da via de coagulação. Pacientes com aterosclerose apresentam um risco maior de TEV, mas essa relação é confundida por comorbidades comuns, como tabagismo, obesidade, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão<sup>42</sup>. Além disso, um evento prévio de TEV aumenta o risco de um evento recorrente. As taxas de recorrência durante um período de 5 anos podem ser de 25% ou mais em pacientes com eventos não provocados ou idiopáticos<sup>43</sup>.

## **4. MECANISMOS/FISIOPATOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR**

### **4.1 ETIOLOGIA DA EMBOLIA PULMONAR**

A embolia pulmonar é definida por um processo de deslocamento de trombos venosos de sua origem – geralmente das veias profundas das pernas, raramente das veias pélvicas, renais e dos membros superiores e muito raramente no átrio direito do coração –, viajando como êmbolos pela veia cava e do lado direito do coração até as artérias pulmonares. Após o transporte para as artérias pulmonares, os trombos podem se decompor e alojar nas artérias pulmonares periféricas ou, se forem muito grandes, permanecer na bifurcação da artéria pulmonar principal, o que dá origem a uma embolia em sela, capaz de causar compromisso hemodinâmico grave, colapso e dispneia grave. Se os trombos se dirigirem às artérias menores e artérias terminais, essas últimas podem causar infarto pulmonar, que causa dor intensa que normalmente aumenta durante a respiração<sup>44</sup>.

### **4.2 FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA DO VD**

#### **4.2.1 Relevância da falha do VD**

A disfunção e falência do ventrículo direito (VD) é a principal causa de morte na embolia pulmonar<sup>44,45</sup>. Em condições normais, o sistema vascular

pulmonar apresenta baixa resistência, o que explica as propriedades do ventrículo direito, que apresenta paredes finas e contratilidade diminuída em comparação ao ventrículo esquerdo. Além disso, a reserva de contratilidade do VD à sobrecarga de pressão ou volume é pequena, devido à baixa massa do VD, tornando-o vulnerável a um aumento súbito de sua pós-carga, como pode ocorrer na embolia pulmonar.

#### **4.2.1 Mecanismos de falha do ventrículo direito**

O aumento da pós-carga do VD na embolia pulmonar é decorrente à obstrução mecânica da vasculatura pulmonar por êmbolos e, em menor extensão, pela vasoconstrição associada à obstrução desencadeada por mediadores vasoativos liberados por células endoteliais e plaquetas, como tromboxano A<sub>2</sub> e serotonina<sup>47</sup>. O aumento súbito resultante na pressão da artéria pulmonar dilata ainda mais o VD, com ambos contribuindo para um maior estiramento do miócito do VD e, conseqüentemente, resultando em níveis elevados de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) e de troponina – que são biomarcadores de estiramento e dano miocárdico – na embolia pulmonar<sup>48</sup>.

Para corresponder à pós-carga mais elevada, a contratilidade do VD deve ser maior. Isso ocorre por meio do aumento na ativação neurohumoral – atividade do sistema renina-angiotensina, sistema nervoso simpático, vasopressina e peptídeo natriurético atrial – e dilatação do VD (mecanismo de Frank-Starling). Se o aumento da contratilidade for incompatível, o volume sistólico pós-carga cairá, ocasionando uma redução sistêmica da pressão arterial e desencadeando, com isso, a produção de catecolaminas e o sistema neurohumoral<sup>49</sup>. O mecanismo de dilatação do VD irá, de acordo com o mecanismo de Frank-Starling, maximizar a contratilidade, otimizando a relação comprimento-tensão das fibras musculares cardíacas apenas até um determinado limiar. Uma dilatação além deste ponto levará ao fracasso<sup>46</sup>.

Como a massa do VD é baixa em indivíduos saudáveis, sua capacidade de adaptação é limitada. Após aumento da pós-carga, um VD previamente saudável e não hipertrofiado pode gerar de forma aguda uma pressão média da artéria pulmonar de até 40 mmHg – a pressão normal da artéria pulmonar em repouso é entre 8 e 15 mmHg. Com aumentos adicionais na pós-carga, a dilatação do VD torna-se desadaptativa, levando à falência do VD. Na EP aguda, o fornecimento de oxigênio ao ventrículo direito é limitado e leva a maiores prejuízos na contratilidade. Dois factores estão associados à redução do fornecimento de oxigênio: perfusão coronária prejudicada e hipoxemia<sup>50-52</sup>.

Em condições saudáveis, o VD é perfundido durante a sístole e a diástole. Mas, em condições de pós-carga aumentada do VD, a perfusão coronariana sistólica é reduzida ou até mesmo ausente. Além disso, a embolia pulmonar grave é frequentemente acompanhada por uma queda na pressão arterial sistêmica, o que reduz ainda mais o suprimento sanguíneo miocárdico para ambos os ventrículos. O distúrbio primário das trocas

gasosas na embolia pulmonar é causado pelo aumento da ventilação do espaço morto no tecido pulmonar, e ocorre frequentemente hipoxemia (baixo teor de oxigênio no sangue)<sup>50-52</sup>.

Como consequência do aumento da tensão da parede do VD, da redução do fornecimento de oxigênio ao miocárdio e do aumento da procura de oxigênio, ocorrerá uma maior ativação neuro-humoral nos níveis sistêmico e intracardíaco. A superestimulação neuro-humoral pode produzir uma resposta inflamatória – uma hipótese apoiada por estudos de tecidos de pacientes que morreram de embolia pulmonar e mostraram extenso influxo de células inflamatórias, principalmente células mononucleares e granulócitos neutrofílicos) no VD, mimetizando o quadro de miocardite induzida por catecolaminas<sup>50-52</sup>.

Além disso, o aumento dos níveis de troponina na embolia pulmonar indica morte de cardiomiócitos. Durante tratamento de um modelo animal de sobrecarga aguda de pressão do VD com anticorpos bloqueadores para um quimioatraente de neutrófilos, o quimioatraente de neutrófilos induzido por citocina tipo-1 (CINC-1) levou à supressão do acúmulo de neutrófilos no VD e à redução da concentração plasmática de troponina I, destacando a importância potencial da inflamação na lesão do VD<sup>53</sup>.

Outro mecanismo importante de insuficiência do VD é a interdependência ventricular – o conceito de que o tamanho, a forma e a complacência de um ventrículo afetam as propriedades do outro ventrículo por meio de interações mecânicas. Como consequência do aumento da tensão da parede do VD, seu tempo de contração aumentará e se manterá enquanto o VE já se encontra na sua fase diastólica inicial, levando a um desvio para a esquerda do septo interventricular – a parede que separa os ventrículos esquerdo e direito –, comprometendo assim o enchimento ventricular esquerdo, o débito cardíaco e a adição de ineficiência mecânica ao ventrículo direito<sup>54</sup>.

A progressão da insuficiência do VD colocará o coração em ciclo de feedback fatal, no qual o aumento da procura de oxigênio e a redução do seu fornecimento geram instabilidade hemodinâmica e taquiarritmias responsáveis pela morte na embolia pulmonar. No caso de aumento gradual da pressão arterial pulmonar, como na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), o VD pode se adaptar. O primeiro passo nesse processo é a hipertrofia do VD, levando à redução da tensão da parede e a um aumento de até 5 vezes na sua contratilidade<sup>55</sup>. Se o aumento da carga de pressão, no entanto, exceder a capacidade adaptativa do VD, ele entrará em um ciclo de feedback de falha caracterizado por dilatação progressiva do VD, redução do volume sistólico e aumento da frequência cardíaca<sup>46</sup>. Em contraste à insuficiência do VD na sobrecarga pressórica aguda, o VD na sobrecarga pressórica crônica não apresenta sinais de inflamação<sup>52</sup>.

### **4.3 SÍNDROME PÓS-EMBOLIA PULMONAR**

A síndrome pós-embolia pulmonar abrange às seguintes condições: doença vascular tromboembólica crônica (DVTC) e HPTEC. O mecanismo de comprometimento funcional na DVTC é heterogêneo e inclui espaço morto ventilatório pulmonar; disfunção do VD, como por exemplo, redução da reserva contrátil; hipertensão pulmonar induzida por exercício; e dinâmica anormal do fluxo pulmonar. Na HPTEC, correspondente à apresentação mais grave, o mecanismo fisiopatológico exato que impede a resolução completa de um trombo agudo não é claro, embora estado pró-inflamatório no contexto de doença autoimune ou câncer, variantes anormais de fibrinogênio, aberrações na angiogênese e ativação de células mesenquimais tenham sido relacionados à pior resolução do trombo pulmonar<sup>56,57</sup>.

Além de coágulos sanguíneos crônicos, os pacientes com HPTEC geralmente apresentam microvasculopatia pulmonar generalizada, que se assemelha a outros subtipos de hipertensão arterial pulmonar e pode ser causada por alteração do fluxo sanguíneo gerada por múltiplas anastomoses entre a circulação sistêmica e pulmonar pelas artérias brônquicas hipertróficas. Esse fato é apoiado pela observação de que 19 a 63% dos pacientes com HPTEC confirmada não têm histórico de embolia pulmonar ou TVP sintomática. Como alguns pacientes com HPTEC não apresentam evidência de embolia pulmonar, outros mecanismos da doença podem estar envolvidos. É possível, nesse caso, considerar que esses pacientes sofreram um ou mais episódios de embolia pulmonar silenciosa ou apresentam um fenótipo pró-trombótico pronunciado de hipertensão pulmonar idiopática com extensa trombose in situ<sup>56,58</sup>.

## **5. DIAGNÓSTICO DE EMBOLIA PULMONAR**

O reconhecimento imediato de vários sinais e sintomas inespecíficos é necessário para o diagnóstico de embolia pulmonar. O início imediato da anticoagulação enquanto se aguarda a investigação é prudente, devido ao alto risco de mortalidade precoce com embolia pulmonar não tratada<sup>59,60</sup>. Embora a abordagem para iniciar a anticoagulação em pacientes com suspeita de embolia pulmonar tenha demonstrado ser segura em ambiente ambulatorial, permanecem riscos de sangramento e uso excessivo de testes de diagnóstico. O prosseguimento inadequado de um caminho diagnóstico para embolia pulmonar também pode desviar a atenção médica na identificação das causas alternativas dos sintomas<sup>61</sup>.

### **5.1 ESCORES DE PROBABILIDADE CLÍNICA**

Os escores de probabilidade clínica podem ser usados para atribuir uma probabilidade pré-teste de embolia pulmonar. A consideração da probabilidade de embolia pulmonar antes do teste – ou seja, a probabilidade pré-teste – evita testes desnecessários, sendo fundamental para a interpretação dos resultados. Isso foi ilustrado pela primeira vez no estudo Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)<sup>62</sup>.

Nesse caso, foi verificado que uma varredura pulmonar planar de ventilação-perfusão de alta probabilidade tinha quase tanta probabilidade de dar um resultado falso positivo quanto um resultado verdadeiro positivo se a probabilidade pré-teste fosse baixa, com 44% não tendo evidência de embolia pulmonar na angiografia. Por outro lado, com uma cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão de baixa probabilidade e uma alta probabilidade pré-teste, 60% tiveram embolia pulmonar por angiografia<sup>62</sup>.

As regras de Genebra e Wells estão entre os escores de probabilidade clínica mais comumente citados, sendo utilizadas em mais de 55 mil pacientes e demonstrando que são confiáveis, precisas e superiores a uma avaliação clínica gestaltica e não padronizada<sup>60</sup>. Uma adaptação da regra de Wells, mantendo apenas três itens – sinais clínicos de TVP, hemoptise e se embolia pulmonar é o diagnóstico mais provável –, a regra YEARS foi avaliada em um estudo observacional de 3.465 pacientes com suspeita de embolia pulmonar<sup>63</sup>. Nesse estudo, a embolia pulmonar era excluída caso os pacientes apresentassem ausência de todos os três critérios e um dímero D inferior a 1.000 ng/mL ou um ou mais critérios e um dímero D inferior a 500 ng/mL. Entre os pacientes com embolia pulmonar descartada no início do estudo, que permaneceram sem tratamento, 0,61% foram diagnosticados com tromboembolismo venoso durante o acompanhamento de 3 meses<sup>63</sup>.

Apesar do uso rotineiro de escores de probabilidade clínica, apenas 8% dos pacientes investigados para embolia pulmonar dos Estados Unidos e 27% da Europa terão o diagnóstico confirmado<sup>64</sup>. Por isso, foram estudados os critérios de exclusão de embolia pulmonar (regra PERC) em um estudo clínico controlado randomizado (RCT) cruzado de 1.916 pacientes que apresentavam uma probabilidade de embolia pulmonar inferior a 15%. A regra PERC consiste em 8 variáveis clínicas – hipóxia, inchaço unilateral nas pernas, hemoptise, tromboembolismo venoso prévio, cirurgia ou trauma recente, idade >50 anos, uso de hormônios, taquicardia – e exames adicionais (dímero D e/ou exames de imagem), que devem ser suspensos se 8 variáveis estivessem ausentes<sup>65</sup>.

Os resultados do estudo mostraram que em pacientes considerados de risco muito baixo de embolia pulmonar, a regra PERC não foi inferior ao tratamento padrão para o desfecho primário de taxa de tromboembolismo venoso durante 3 meses de acompanhamento. A regra PERC, porém, não deve ser aplicada em pacientes com maior risco de embolia pulmonar, definido como probabilidade pré-teste superior a 15%<sup>65</sup>.

## **5.2 TESTE DO DÍMERO D**

Fisiologicamente, a ativação da coagulação e a geração de fibrina reticulada levam simultaneamente à ativação da fibrinólise. O dímero D é um produto de degradação da fibrinólise e está aumentado em pacientes com tromboembolismo venoso agudo, assim como em outros distúrbios não trombóticos<sup>66</sup>. Trata-se, nesse caso, de uma ferramenta útil, sendo o valor

negativo em combinação com um baixo escore de probabilidade clínica útil para excluir o diagnóstico de tromboembolismo venoso. Porém, não deve ser utilizado como ferramenta de triagem em pacientes sem suspeita clínica de tromboembolismo venoso, o que exige avaliação prévia de probabilidade de embolia pulmonar, pois os resultados do dímero D podem influenciar a avaliação do escore de probabilidade clínica<sup>67</sup>.

O dímero D é um teste diagnóstico sensível, mas não específico. Melhorias na especificidade podem ser feitas usando um valor de corte dicotomizado de acordo com a probabilidade pré-teste. Um estudo observacional, realizado com pacientes com suspeita de embolia pulmonar, mostrou que um ponto de corte de 1.000 ng/mL em pacientes com baixo escore de probabilidade clínica pré-teste (Wells tradicional) e 500 ng/mL em pacientes com escore de probabilidade clínica moderado poderia excluir com segurança a embolia pulmonar sem a necessidade de exames de diagnóstico por imagem adicionais. Os outros pacientes com alto índice de probabilidade clínica foram submetidos a diagnóstico por imagem. Nesse estudo, nenhum paciente com escore de probabilidade clínica baixo ou moderado apresentou evento de tromboembolismo venoso recorrente nos 3 meses de acompanhamento do estudo e a estratégia de corte dicotomizada do dímero D reduziu o uso de diagnóstico por imagem em 17,6% em comparação com a reanálise dos resultados com um único ponto de corte de 500 ng/mL<sup>68</sup>.

Alternativamente, as concentrações de dímero D aumentam de acordo com a faixa etária e a especificidade pode ser melhorada com um valor de corte ajustado à idade. Um estudo observacional de 3.346 pacientes avaliou um dímero D ajustado à idade – ponto de corte de 500 µg/L para ≤50 ou idade vs. 10 µg/L para >50 anos –, em que pacientes com dímero D negativo e probabilidade clínica improvável ou não alta não foram submetidos a diagnóstico por imagem. A abordagem de dímero D ajustada à idade aumentou o número de pacientes em que a embolia pulmonar poderia ser excluída sem diagnóstico por imagem de 6% para 30%, sem resultados falsos negativos adicionais. A taxa de tromboembolismo venoso em 3 meses em pacientes com concentração de dímero D superior a 500 µg/L, mas abaixo do limite ajustado para idade, foi de 1 em 331 pacientes<sup>69</sup>.

### **5.3 EXAMES DE IMAGEM**

O teste diagnóstico padrão-ouro para embolia pulmonar tem sido historicamente a angiografia pulmonar intervencionista. Esse procedimento invasivo foi abandonado e os estudos de manejo diagnóstico utilizaram a medição de segurança clínica da frequência de eventos de tromboembolismo venoso nos 3 meses após a avaliação em pacientes em que a embolia pulmonar é descartada. A meta é corresponder ao que foi observado em pacientes semelhantes após uma angiografia pulmonar negativa – ou seja, 1,6% de taxa de tromboembolismo venoso no período de acompanhamento de três meses<sup>70</sup>.

Exames pulmonares de ventilação-perfusão plana e tomografia computadorizada angiografia pulmonar (CTPA) são exames de imagem validados. Ambos devem ser usados em combinação com os escores de probabilidade e o teste de dímero D para interpretar com precisão os resultados, pois tanto resultados falsos negativos quanto falsos positivos podem ser observados quando os resultados dos testes são discordantes com os escores de probabilidade clínica<sup>71</sup>. Com base em uma meta-análise de estudos observacionais e randomizados, uma CTPA normal está associada a uma incidência combinada de tromboembolismo venoso em 3 meses de 1,2% e a um valor preditivo negativo de 98,8%<sup>72</sup>.

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão em um algoritmo de diagnóstico validado tem um desempenho tão bom quanto a CTPA no diagnóstico de embolia pulmonar<sup>73</sup>. Pacientes com embolia pulmonar excluídos por um algoritmo de diagnóstico que combina cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, dímero D, ultrassom de compressão, e o escore de probabilidade clínica teve uma incidência de tromboembolismo venoso em 3 meses de 0,1% com um valor preditivo negativo de 99,5%<sup>74</sup>. Um estudo controlado randomizado (ECR) comparando a CTPA com a cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão descobriram que a CTPA detectou 5% mais embolias pulmonares, mas os pacientes em que a embolia pulmonar foi excluída por um algoritmo de diagnóstico baseado na cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão não tiveram uma incidência maior de tromboembolismo venoso em 3 meses durante o acompanhamento<sup>73</sup>.

Isso questiona o significado clínico de embolias pulmonares não identificadas por exames de ventilação-perfusão pulmonar. Porém, a disponibilidade, o menor número de resultados não diagnósticos e a capacidade de fornecer diagnósticos alternativos tornaram a CTPA a modalidade diagnóstica mais comum. Limitações importantes à CTPA devem fazer com que os médicos reavaliem uma mudança na escolha dos testes, incluindo a exposição à radiação ionizante e o risco de malignidade secundária, toxicidade renal com doença renal pré-existente e risco de diagnóstico e tratamento de embolia pulmonar clinicamente insignificante<sup>75</sup>.

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) de ventilação-perfusão, por sua vez, é proposta como uma alternativa à varredura de ventilação-perfusão planar, pois pode reduzir a proporção de resultados não diagnósticos. A técnica e os critérios diagnósticos para relatar exames de ventilação-perfusão por SPECT são variáveis e não foram suficientemente validados<sup>76</sup>.

## **6. MÉTODOS DE TRATAMENTO**

### **6.1 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

A estratificação de risco adequada de pacientes com embolia pulmonar confirmada é importante para adaptar o manejo inicial. As características da apresentação clínica, incluindo histórico do paciente e

doenças concomitantes, e a presença e gravidade da disfunção do VD representam os principais determinantes do prognóstico. De acordo com a European Society of Cardiology (ESC), pacientes com disfunção do VD que resulta em débito cardíaco reduzido, hipotensão arterial persistente e sinais de hipoperfusão de órgãos-alvo (instabilidade hemodinâmica) são classificados com alto risco de mortalidade – correspondente a <5% de todos os pacientes com embolia pulmonar. Espera-se que esse perfil de paciente seja o mais beneficiado com o tratamento de reperfusão imediata<sup>76</sup>.

Pacientes sem instabilidade hemodinâmica devem ser estratificados com base em 2 ferramentas: critérios clínicos, como, por exemplo, o Índice de Gravidade da Embolia Pulmonar simplificado (sPESI) ou o critério HESTIA, e a detecção de disfunção do VD por imagem e/ou exames laboratoriais. O sPESI é usado, principalmente, para identificar pacientes com baixo risco de mortalidade em 30 dias, enquanto o HESTIA – que consiste em 11 critérios que facilitam a decisão de alta ou de tratamento hospitalar – foi validada como instrumento de triagem para tratamento domiciliar de embolia pulmonar. Se nenhum critério HESTIA for detectado, o paciente pode ser tratado com segurança fora do ambiente hospitalar<sup>77</sup>. Para pacientes com risco intermédio é recomendável o tratamento hospitalar. Casos de disfunção do VD e biomarcadores elevados de lesão miocárdica podem ser classificados como alto risco intermediário e podem precisar de monitoramento hemodinâmico precoce e tratamento de reperfusão de resgate no caso de colapso hemodinâmico<sup>76</sup>.

## **6.2 TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE**

A terapêutica anticoagulante é essencial para prevenir complicações agudas e crônicas após embolia pulmonar, incluindo embolia pulmonar recorrente, com falência hemodinâmica resultante; TVP recorrente das pernas, frequentemente a origem da embolia pulmonar; e síndrome pós-EP. Nesse caso, o tratamento é dividido em 3 fases: fase aguda, que compreende os primeiros 5 a 10 dias após a apresentação da embolia pulmonar, fase intermediária entre 10 dias e 3 meses após a apresentação; e fase prolongada, com prazo além desse período<sup>76</sup>.

## **6.3 TERAPIA CONVENCIONAL**

Antes da introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOAC), a terapia aguda para embolia pulmonar é iniciada com um anticoagulante parenteral, geralmente heparina de baixo peso molecular, como tratamento de ponte, juntamente com um antagonista da vitamina K (AVK), que só atinge plena atividade após 5 a 7 dias. Essa modalidade de tratamento de ponte é muito eficaz e segura em pacientes com embolia pulmonar e TVP, sendo a taxa de TEV recorrente em 3 meses durante o tratamento com AVK de 3,4% (até 20% em pessoas não tratadas) e a taxa de sangramento grave em 3 meses de 1,6%<sup>78</sup>.

A gestão prática da terapia com AVK, no entanto, é problemática, uma vez que são necessários testes internacionais frequentes de proporção normalizada e múltiplos ajustes de dose para garantir que o medicamento permaneça dentro da faixa terapêutica segura. Também existem muitas interações entre AVKs e outros medicamentos, incluindo antibióticos e agentes antiepilépticos, assim como com certos alimentos, incluindo vegetais ricos em vitamina K, como, por exemplo, brócolis e couve-flor<sup>78</sup>.

#### **6.4 ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS (DOAC)**

A introdução dos DOAC, a partir de 2012, simplificou o tratamento anticoagulante do TEV. Eles podem ser administrados em doses fixas, sem a necessidade de monitoramento de rotina, e apresentam menos interações com outros medicamentos<sup>79</sup>. Quatro DOAC estão disponíveis para tratamento da embolia pulmonar: dabigatrana, um inibidor específico da trombina, e três bloqueadores do fator Xa, apixabana, rivaroxabana e edoxabana<sup>76</sup>. A betrixabana é outro inibidor do fator Xa com dependência muito baixa da depuração renal (7 a 14%), mas não foi testado na embolia pulmonar<sup>80</sup>.

A aprovação dos DOAC para o tratamento da embolia pulmonar foi baseada em ensaios de fase III no tratamento agudo, assim como no tratamento prolongado, que demonstraram que esses medicamentos são tão eficazes como a terapia convencional, mas estão associados a menos hemorragias graves<sup>81,82</sup>. Na primeira meta-análise, as incidências de TEV recorrente e morte relacionada ao longo de 6 meses foram de 2% em pacientes tratados com DOAC e de 2,2% em pacientes tratados com AVK. Sangramento grave ocorreu em 1,1% dos pacientes tratados com DOAC e em 1,7% dos pacientes tratados com AVK. Em comparação aos pacientes tratados com AVK, os pacientes tratados com DOAC registraram uma redução significativa de 62% no sangramento grave em local crítico, como cérebro ou pericárdio, de 61% no sangramento intracraniano e de 64% no sangramento fatal<sup>81</sup>. Com base nesses resultados e nos aspectos práticos dos DOAC (dosagem fixa, administração oral e sem necessidade de monitoramento), as diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP) sugerem o uso de DOAC em vez de AVK em pacientes com embolia pulmonar, mas sem câncer ativo<sup>83</sup>.

A escolha de iniciar ou não DOAC em paciente com embolia pulmonar na fase aguda do tratamento é influenciada pela situação clínica e comorbidade. Um paciente de alto risco com instabilidade hemodinâmica, em que a terapia trombolítica é considerada, geralmente recebe heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada. Os DOACs, nesse caso, podem ser iniciados após a estabilização hemodinâmica<sup>76</sup>. Apenas pacientes com insuficiência renal grave –definida como depuração de creatinina <15 ml min<sup>-1</sup> para apixabana, rivaroxabana e edoxabana e <30 ml min<sup>-1</sup> para dabigatrana – ou insuficiência hepática grave devem ser excluídos do tratamento com DOAC<sup>83</sup>.

Os DOAC são contraindicados para gestantes e lactantes, pois podem ultrapassar a placenta e compor o leite materno. Em pacientes com câncer, o tratamento da embolia pulmonar com DOAC em ensaios de fase III é favorável, mas poucos pacientes foram incluídos. Por isso, as diretrizes ainda defendem a heparina de baixo peso molecular como tratamento de primeira linha<sup>83,84</sup>. Dados de um ensaio demonstraram a não inferioridade do edoxabano versus dalteparina no desfecho combinado de hemorragia e TEV recorrente em doentes com embolia pulmonar e/ou TVP e câncer ativo, sugerindo que os DOAC também podem ser usados nesses pacientes<sup>85</sup>. Pacientes com síndrome antifosfolípide conhecida e trombose arterial, por sua vez, devem ser excluídos do tratamento com DOAC, pois não há dados suficientes sobre resultados clínicos disponíveis para seu uso. Pacientes com mais de 120 kg devem ser excluídos do tratamento com DOAC, pois não há dados suficientes sobre sua eficácia<sup>86</sup>.

#### **6.4.1 Duração do tratamento anticoagulante**

Além do período inicial de tratamento de 3 meses com medicamentos anticoagulantes, deve ser avaliado o risco de TEV recorrente quando a terapêutica é interrompida versus o risco de hemorragia grave associado ao tratamento anticoagulante<sup>83</sup>.

#### **6.4.2 Risco de sangramento**

Pacientes considerados de alto risco de sangramento grave associado à anticoagulação, como idosos ou indivíduos com histórico de sangramento importante, devem descontinuar a terapia anticoagulante após os primeiros 3 meses<sup>76</sup>. Ainda não está claro como a avaliação do risco de sangramento deve ser realizada em cada paciente, considerando a falta de pontuações ou modelos de avaliação de risco suficientemente validados, assim como resultados de ensaios que utilizem modelos de avaliação de risco. No entanto, os estudos atuais visam resolver esta questão<sup>87-89</sup>. Pacientes com TEV e ausência de quaisquer fatores de risco conhecidos, que não apresentam alto risco de sangramento, devem continuar o tratamento anticoagulante, pois apresentam alto risco de TEV recorrente<sup>90</sup>.

### **6.5 TERAPIA DE REPERFUSÃO**

A terapia de reperfusão para embolia pulmonar envolve a indução de trombólise sistêmica pelo uso de agentes trombolíticos administrados por via intravenosa, como o ativador do plasminogênio tecidual, para restaurar o fluxo sanguíneo. Modalidades mecânicas e farmacomecânicas são uma opção para aqueles com embolia pulmonar de alto risco e hemodinamicamente instável, em que o risco de sangramento é considerado muito alto para terapia fibrinolítica sistêmica em dose completa<sup>83</sup>.

## 6.6 TROMBÓLISE SISTÊMICA

Diretrizes recomendam terapia de reperfusão imediata em pacientes com embolia pulmonar de alto risco, desde que não estejam presentes contraindicações absolutas, como acidente vascular cerebral recente, sangramento importante ou cirurgia<sup>76,83,91</sup>. Essas recomendações se baseiam, principalmente, em pequenos estudos que demonstraram uma melhoria rápida dos parâmetros hemodinâmicos substitutos, incluindo a relação entre a dimensão diastólica final do ventrículo direito e esquerdo após trombólise, apoiadas por dados epidemiológicos<sup>92,93</sup>. Apesar da falta de estudos em larga escala, baseados em desfechos clínicos, a indicação de trombólise sistêmica na embolia pulmonar de alto risco é universalmente aceita, pois somente uma reversão rápida de uma sobrecarga pressórica aguda do VD pode prevenir a morte precoce nesses pacientes. O uso de trombólise sistêmica em pacientes com parada cardíaca súbita (ritmos não chocáveis) relacionada com embolia pulmonar – ocorrida durante internação hospitalar – também tem sido associado a uma melhor sobrevivência<sup>94</sup>.

Pacientes de alto risco e instabilidade hemodinâmica representam uma pequena minoria de todos os pacientes com embolia pulmonar. Por outro lado, pacientes hemodinamicamente estáveis com embolia pulmonar de risco intermediário constituem um grupo maior, em que se espera que a trombólise sistêmica, em dose padrão, exerça efeitos hemodinâmicos e clínicos benéficos<sup>92,95,96</sup>. Uma relação risco-benefício desfavorável – devido ao risco de complicações hemorrágicas graves e potencialmente fatais –, no entanto, tem impedido a recomendação de uso rotineiro de trombólise sistêmica em pacientes com risco intermediário e risco intermédio-alto<sup>73,83,91</sup>. No grupo de risco intermédio-alto, dados do ensaio Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO)<sup>97</sup> – o maior realizado até o momento – identificou que a trombólise intravenosa com tenecteplase, um ativador do plasminogênio tecidual, resultou em taxas mais baixas de morte ou colapso hemodinâmico, mas foi associado a taxas significativamente elevadas de acidente vascular cerebral hemorrágico e hemorragia extracraniana grave. Dados de segurança agrupados sobre outros agentes trombolíticos administrados em dose completa, como, por exemplo, o ativador do plasminogênio tecidual recombinante alteplase, não estão disponíveis. Mas, os resultados de um ensaio que incluiu 256 pacientes com embolia pulmonar de risco intermédio não sugeriram um risco aumentado de hemorragia intracraniana ou fatal após a administração de alteplase<sup>98</sup>.

Os possíveis efeitos da trombólise sistêmica no resultado clínico a longo prazo dos pacientes após embolia pulmonar aguda não são claros. Considera-se que o tratamento trombolítico sistêmico na fase aguda da embolia pulmonar pode reduzir a obstrução pulmonar tromboembólica residual ou progressiva, protegendo assim os pacientes da síndrome pós-embolia pulmonar<sup>99,100</sup>. Um estudo de coorte prospectivo de 121 pacientes com embolia pulmonar extensa – definida como uma grande carga trombótica – para receber trombólise sistêmica em dose reduzida ou apenas

anticoagulação relatou que a trombólise estava associada a taxas reduzidas de hipertensão pulmonar aos 28 meses<sup>101</sup>. Porém, o acompanhamento dos pacientes com embolia pulmonar de risco intermediário, incluídos no estudo PEITHO, por um período médio de 38 meses não mostrou diferenças na sobrevida em longo prazo entre o grupo de tratamento com trombólise e o grupo de tratamento apenas com heparina<sup>97</sup>.

## **6.7 MODALIDADES DE REPERFUSÃO MECÂNICA E FARMACOMECÂNICA**

Segundo as diretrizes da ESC<sup>76</sup> e da ACCP<sup>83</sup>, a embolectomia cirúrgica ou as intervenções direcionadas por cateter visando a extração ou dissolução do trombo devem ser consideradas como alternativas à trombólise sistêmica em pacientes de alto risco, que necessitam de tratamento de reperfusão, mas apresentam alto risco de complicações hemorrágicas. O suporte circulatório mecânico agudo do ventrículo direito pode ser necessário em pacientes selecionados com embolia pulmonar de alto risco, enquanto a oxigenação por membrana extracorpórea, capaz de assumir temporariamente o controle da função cardíaca e pulmonar, pode ser considerada para obter a estabilização hemodinâmica inicial, como uma ponte para estabilizar um paciente antes de intervenções mecânicas operatórias ou baseadas em cateter ou no pós-operatório. A embolectomia pulmonar cirúrgica e a exploração do coração direito, por sua vez, permitem a remoção completa de um êmbolo em pacientes para os quais a trombólise sistêmica é contraindicada devido ao risco de sangramento muito alto<sup>76,83</sup>.

Cada vez mais atenção tem sido dada ao tratamento percutâneo direcionado por cateter, seja na forma de aspiração mecânica de trombos ou como trombólise farmacomecânica local, assistida por ultrassonografia, de baixa dose<sup>102</sup>. Alguns centros hospitalares estão utilizando técnicas dirigidas por cateter para tratar pacientes hemodinamicamente instáveis com embolia pulmonar de alto risco, embora ainda não seja claro se a taxa de infusão lenta e a baixa dose de agente trombolítico associadas ao tratamento dirigido por cateter possuem eficácia suficiente para melhorar sobrevida do paciente<sup>103</sup>. O tratamento dirigido por cateter, no entanto, já foi investigado em 2 estudos intervencionistas de pacientes com embolia pulmonar de risco intermediário, mostrando melhora dos parâmetros de desfecho substitutos, como a relação entre as dimensões subnulares do ventrículo direito e esquerdo, a estimativa da pressão da artéria pulmonar e a carga anatômica do trombo em 24 a 48 horas<sup>104,105</sup>. É importante ressaltar que as taxas de hemorragia intracerebral ou outras hemorragias potencialmente fatais são baixas com base nos dados desses ensaios<sup>104,105</sup>.

## **7. GESTÃO INTERDISCIPLINAR**

Um diagnóstico oportuno, uma estratificação de risco precisa e o uso adequado de técnicas de reperfusão podem ser decisivos para o desfecho precoce de pacientes com embolia pulmonar de alto risco e risco

intermediário alto. Os horários fora do consultório e as internações nos finais de semana têm sido associados a pior prognóstico, devido à falta de tratamento imediato fornecido por médicos experientes<sup>106,107</sup>. Um novo conceito de cuidados coordenados, denominado Pulmonary Embolism Response Team (PERT), foi introduzido nos Estados Unidos e na Europa. O PERT agiliza o processo desde a primeira suspeita clínica de embolia pulmonar aguda até à consulta multidisciplinar e ao tratamento ajustado ao risco<sup>108</sup>. Muitos hospitais acadêmicos e comunitários estão em processo de coordenação dos especialistas envolvidos, na tentativa de garantir consenso sobre a gestão de casos desafiantes de embolia pulmonar e de otimizar a utilização de recursos<sup>108-110</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2010;31:611-28.
2. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest* 2016;150:35-45.
3. Stein PD, Matta F, Alrifai A, Rahman A. Trends in case fatality rate in pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thromb Res* 2012;130:841-6.
4. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al, RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
7. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al, AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
9. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al, EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
10. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.

11. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al, PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34.
12. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
13. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al, YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 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;54:1901647.
17. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al, Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1.
18. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004;164:2260-5.
19. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464-74.
20. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med* 2020;8:277-87.
21. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, et al. Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2018;122:1079-84.
22. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2019;178:173-81.
23. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-7.
24. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2015;13:1365-71.

25. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992;16(05):707–714.
26. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341 (8838):134–138.
27. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116 (09):754–76.
28. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323 (22):1512–1516.
29. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(06):1504–1508.
30. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10): 3698–3703.
31. Shin WC, Woo SH, Lee S-J, Lee JS, Kim C, Suh KT. Preoperative prevalence of and risk factors for venous thromboembolism in patients with a hip fracture: an indirect multidetector CT venography study. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(24):2089–2095.
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2, Suppl): e419S–e496S.
33. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(06):715–722.
34. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(04): 458–464.
35. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(01):60–68.
36. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008;168(04):425–430.
37. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151 (03):180–190.
38. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(03):326–331.

39. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349(15):1443–1450.
40. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood* 2007;110(09):3097–3101.
41. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(04):1019–1027.
42. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(01):93–102.
43. Hansson P-O, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160(06):769–774.
44. Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386–1389.
45. van der Bijl N, et al. Measurement of right and left ventricular function by ECG-synchronized CT scanning in patients with acute pulmonary embolism: usefulness for predicting short-term outcome. *Chest*. 2011;140:1008–1015.
46. Vonk NA, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:236–243.
47. Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ*. 2014;4:220–236.
48. Klok FA, et al. Comparison of CT assessed right ventricular size and cardiac biomarkers for predicting short-term clinical outcome in normotensive patients suspected of having acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8:853–856.
49. de Man FS, Handoko ML, Guignabert C, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension: friend or foe? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:14–19.
50. Iwadate K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int*. 2003;134:147–153.
51. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:296–307.
52. Begieneman MP, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008;94:450–456.

53. Zagorski J, Gellar MA, Obraztsova M, Kline JA, Watts JA. Inhibition of CINC-1 decreases right ventricular damage caused by experimental pulmonary embolism in rats. *J Immunol.* 2007;179:7820–7826.
54. Gan C, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1528–H1533.
55. Spruijt OA, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1050–1057.
56. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017.
57. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:431–443.
58. Dorfmüller P, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* 2014;44:1275–1288.
59. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:129-38.
60. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(1):122-30.
61. van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:253-61.
62. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
63. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
64. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al, YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
65. Kline JA. Utility of a Clinical Prediction Rule to Exclude Pulmonary Embolism Among Low-Risk Emergency Department Patients: Reason to PERC Up. *JAMA* 2018;319:551-3.
66. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* 2017;39(Suppl 1):98-103.
67. Douma RA, Kessels JB, Buller HR, Gerdes VE. Knowledge of the D-dimer test result influences clinical probability assessment of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e271-5.

68. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al, PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125-34.
69. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
70. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboembolism among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995;107:1375-8.
71. Wells PS, Ithadadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med* 2018;168:131-40.
72. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
73. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53.
74. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
75. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
76. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 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;54:1901647.
77. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7.
78. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):578–89.
79. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094–106.

80. Thoenes M, Minguet J, Bramlage K, Bramlage P, Ferrero C. Betrixaban - the next direct factor Xa inhibitor? *Expert Rev Hematol*. 2016;9(12):1111–7.
81. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320–8.
82. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968–75.
83. 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.
84. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):1116–20.
85. 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.
86. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1308–13.
87. Klok FA, Hosel V, Clemens A, Matsuo T, Barco S, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369–76.
88. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1164–70.
89. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199–205.
90. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830.
91. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14.

92. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012;125(5):465–70.
93. Bougouin W, Marijon E, Planquette B, Karam N, Hadjiphilippou S, Combes N, et al. Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: management and outcomes. *Resuscitation.* 2017;115:135–40.
94. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J.* 2016;48(3):780–6.
95. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Multiple overlapping systematic reviews facilitate the origin of disputes: the case of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Clin Epidemiol.* 2018;97:1–13.
96. Weitz JI, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1211–1222.
97. 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.
98. 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.
99. Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter MP, Schubert U, Voswinkel R, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):810–9.
100. Goldhaber SZ. PEITHO long-term outcomes study: data disrupt dogma. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1545–8.
101. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273–7.
102. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014;35(11):758–64.
103. Jaber WA, Fong PP, Weisz G. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(11):991–1002.
104. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382–92.
105. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479–86.

106. Zhou Y, Li W, Herath C, Xia J, Hu Z, Gao J, et al. Off-hour admission and mortality risk for 28 specific diseases: a systematic review and meta-analysis of 251 cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003102.
107. Nanchal R, Kumar G, Taneja A, Patel J, Deshmukh A, Tarima S, et al. Pulmonary embolism: the weekend effect. *Chest.* 2012;142(3):690–6.
108. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest.* 2016;150(2):384–93.
109. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, et al. Nuts and bolts of running a pulmonary embolism response team: results from an organizational survey of the National PERT Consortium members. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(5):76–80.
110. Monteleone PP, Rosenfield K, Rosovsky RP. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams and systems. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):662–7.