



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA CAROLINA DOS SANTOS SILVA ROCHA

TROMBÓLISE NA EMBOLIA PULMONAR

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ANESTESIOLOGIA E MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
JORGE ANTÓNIO MONTEIRO DE CARVALHO PRATAS LEITÃO**

MAIO/2011

Este artigo de revisão é apresentado com vista ao cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob a orientação do Exmo. Sr. Dr. Jorge António Monteiro de Carvalho Pratas Leitão, Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna nos Hospitais da Universidade de Coimbra e Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Este artigo é o resultado de uma investigação pessoal e independente. O seu conteúdo é original e toda a literatura consultada está devidamente mencionada no capítulo das *“Referências bibliográficas”*.

Declaro ainda que o seu conteúdo não foi publicado previamente, não foi aceite em nenhuma outra instituição, nem está a ser apresentado para obtenção de nenhum outro grau para além daquele a que diz respeito.

Coimbra, Maio de 2011.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
TROMBÓLISE NA EMBOLIA PULMONAR	7
RESUMO (<i>ABSTRACT</i>)	8
INTRODUÇÃO	11
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	12
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO	12
TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA NA EMBOLIA PULMONAR	13
TROMBOLÍTICOS E REGIMES TERAPÊUTICOS	14
INDICAÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO DE TROMBOLÍTICOS	17
COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA	18
CONTRA-INDICAÇÕES À TROMBÓLISE	20
ALTERNATIVAS À TROMBÓLISE	21
EMBOLECTOMIA PULMONAR CIRÚRGICA	21
EMBOLECTOMIA POR CATETERIZAÇÃO PERCUTÂNEA	22
FILTROS VENOSOS	22
ALGORITMO TERAPÊUTICO	24
TRATAMENTO A LONGO PRAZO	26
CONCLUSÕES	27
FIGURAS E TABELAS	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
AGRADECIMENTOS	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Implicações da embolia pulmonar na função do ventrículo direito e alterações hemodinâmicas subjacentes	28
Figura 2. Algoritmo terapêutico na embolia pulmonar. Recomendações do <i>American College of Chest Physicians Evidence-Based Guidelines</i>	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Factores predisponentes para o tromboembolismo venoso	29
Tabela II. Marcadores para estratificação de risco na embolia pulmonar	30
Tabela III. Estratificação do risco de mortalidade precoce na embolia pulmonar	31
Tabela IV. Indicações para a terapêutica trombolítica. Recomendações do <i>American College of Chest Physicians Evidence-Based Guidelines</i>	32
Tabela V. Estratificação de risco e abordagem terapêutica da embolia pulmonar	34
Tabela VI. Ajuste da dose endovenosa de heparina não fraccionada com base no tempo de tromboplastina parcial activada	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Activada
AVK	Antagonistas da Vitamina K
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
DC	Débito Cardíaco
EP	Embolia Pulmonar
EPC	Embolectomia Pulmonar Cirúrgica
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FV	Filtros Venosos
HBPM	Heparinas de Baixo Peso Molecular
HIC	Hemorragia Intracraniana
HNF	Heparina Não Fraccionada
ICOPER	<i>International Cooperative Pulmonary Embolism Registry</i>
INR	Índice Internacional Normalizado
MAPPET-3	<i>Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial-3</i>
NT-proBNP	Terminal N proBNP
PEITHO	<i>The Pulmonary Embolism International Thrombolysis Trial</i>
rtPA	Activador do Plasminogénio Tecidular Recombinante (alteplase)
TC	Tomografia Computorizada
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
VD	Ventrículo Direito

VE Ventrículo Esquerdo

TROMBÓLISE NA EMBOLIA PULMONAR

Ana Carolina dos Santos Silva Rocha ⁽¹⁾, Jorge António Monteiro Carvalho Pratas Leitão ⁽²⁾

(1): Assistente Hospitalar de Anestesiologia; Unidade Local de Saúde de Castelo Branco; Castelo Branco; Portugal

(2): Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna nos Hospitais da Universidade de Coimbra e Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Coimbra; Portugal

Endereço:

Ana Carolina dos Santos Silva Rocha

Serviço de Anestesiologia

Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Avenida Pedro Álvares Cabral

6000-084 Castelo Branco

RESUMO

Introdução: A embolia pulmonar é uma condição clínica potencialmente letal em todos os grupos etários, pelo que é considerada uma emergência cardiovascular. O diagnóstico é difícil de estabelecer, pela pouca especificidade do quadro clínico, condicionando, diferentes prognósticos e riscos de mortalidade. O tratamento depende da apresentação clínica e a terapêutica trombolítica tem um papel decisivo na melhoria do *outcome* dos doentes, em situações seleccionadas.

Objectivos: A actual revisão tem por objectivo a reflexão sobre a fisiopatologia da embolia pulmonar, as indicações mais recentes da terapêutica trombolítica e das terapêuticas alternativas, enfatizando a importância do tratamento agressivo no controlo de uma entidade clínica que envolve risco de vida.

Desenvolvimento: A embolia pulmonar e a trombose venosa profunda são o espectro da mesma doença, o tromboembolismo venoso. Distinguem-se principalmente pelo risco de morte inerente, sendo que na embolia pulmonar o risco é superior, variando entre os 15% e 58%, dependendo da estabilidade hemodinâmica dos doentes e da celeridade do tratamento. Nos doentes normotensos, sem disfunção ventricular direita e com marcadores de lesão do miocárdio negativos, a anticoagulação é a terapêutica de escolha e o prognóstico é extremamente favorável. Na presença de disfunção ventricular direita e/ou de um marcador de lesão do miocárdio positivo, o risco de morte é intermédio. As situações de choque cardiogénico ou de hipotensão arterial mantida são de mau prognóstico, pelo que o tratamento deve ser agressivo e a trombólise cumpre esse objectivo, diminuindo a taxa de mortalidade. Em relação à sua indicação nas situações de risco intermédio, a literatura não é consensual. A avaliação clínica deve ser feita caso a caso, com base na gravidade, prognóstico e risco hemorrágico. Alternativas à trombólise incluem: embolectomia pulmonar cirúrgica, embolectomia por cateterização percutânea e inserção de filtros venosos. Devem ser sempre

consideradas na presença de contra-indicações absolutas à trombólise, ou quando a primeira tentativa farmacológica é ineficaz.

Conclusões: As situações de embolia pulmonar de intermédio e alto risco beneficiam de um sistema de triagem para centros com competência na administração de trombolíticos e com capacidade para realização de técnicas trombolíticas alternativas. A estratégia terapêutica a adoptar deve ter em consideração o risco hemorrágico e as contra-indicações absolutas para a trombólise farmacológica, que se poderão transformar em relativas, se o benefício se mostrar superior ao risco. Com o intuito de prestar os melhores cuidados aos doentes, o conhecimento mais profundo acerca da estratégia terapêutica impõe-se.

Palavras-chave: Embolia pulmonar, estratificação do risco de morte, embolia pulmonar de alto risco, embolia pulmonar de risco intermédio, choque, hipotensão arterial, trombólise.

ABSTRACT

Background: *Pulmonary embolism is a life-threatening medical condition in all age groups and it is considered a cardiovascular emergency. The diagnosis is difficult to establish, because signs and symptoms are nonspecific and a variety of prognostic implications and mortality risks are observed. Treatment depends on the clinical presentation and thrombolytic therapy has a decisive role in improving outcome among selected patients.*

Aims: *The aim of this review is to discuss the pathophysiology of pulmonary embolism, current recommendations for thrombolysis and alternative therapies, emphasizing the importance of aggressive treatment in the control of a life-threatening entity.*

Development: *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis are two clinical presentations of the same disease, venous thromboembolism. The risk of death distinguishes pulmonary embolism from deep vein thrombosis and is greater in patients with pulmonary embolism, ranging between 15% and 58%, depending on the hemodynamic stability and celerity of*

treatment. In normotensive patients with no evidence of right ventricular dysfunction and with myocardial injury markers negative, anticoagulation is the treatment of choice and the prognosis is extremely favorable. Patients with evidence of right ventricular dysfunction and/or a myocardial injury marker positive are categorized as intermediate-risk of death. Shock or sustained systemic hypotension correlates with a poor prognosis. Treatment should be aggressive and thrombolysis fulfills this goal, reducing mortality rate. Controversy remains about the benefits of thrombolytic therapy for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. Clinical evaluation should be individualized, based on severity, prognosis and risk of bleeding. Alternatives to thrombolysis are: surgical pulmonary embolectomy, catheter embolectomy and venous filters insertion. Consider those alternatives when absolutely contraindications to thrombolysis exist or when patients have failed to respond to an initial trial of thrombolytic therapy.

Conclusion: *Patients with intermediate-risk and high-risk pulmonary embolism may be best served by rapid reference to specialized centers with experience in the administration of thrombolytic therapy and the capacity to offer alternative therapies. The therapeutic strategy adopted should take into account the risk of bleeding and absolutely contraindications for thrombolytic therapy might become relative if the benefit outweighs the risk. In order to provide the best care to patients, a deeper knowledge about this entity is essential.*

Key-words: *pulmonary embolism, death risk stratification, high-risk pulmonary embolism, intermediate-risk pulmonary embolism, shock, systemic hypotension, thrombolysis.*

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), a principal e mais temível complicação aguda do TEV. Esta entidade é a complicação embólica mais frequente no pós-operatório, sendo rara no pré e intra-operatório. Nos Estados Unidos da América, nos anos 70 e 80, o risco potencial de desenvolver complicações tromboembólicas intra-operatórias era de 14,5% para TVP, 2% para a EP não fatal e 0,7% para a EP fatal¹. Com as medidas profiláticas disponíveis actualmente, esse risco diminuiu cerca de 50% a 70%².

A EP é considerada uma emergência cardiovascular. A obstrução aguda da circulação arterial pulmonar por trombos, geralmente oriundos da circulação venosa sistémica, reduz ou cessa o fluxo sanguíneo pulmonar para a região envolvida, com a possibilidade de uma deterioração clínica rápida e fatal³. Em cerca de 25% dos doentes, a morte súbita é a manifestação inicial da EP, por falência ventricular direita⁴. A taxa de mortalidade é cerca de 58% nos doentes hemodinamicamente instáveis e de 15% naqueles hemodinamicamente estáveis^{5,6}. As múltiplas e diversas manifestações clínicas dificultam o diagnóstico de EP, cuja brevidade no seu estabelecimento é fundamental para estratificar o risco de mortalidade e iniciar uma terapêutica dirigida e eficaz, com melhoria do *outcome* dos doentes.

Com esta revisão pretende-se realçar a fisiopatologia da EP e a estratificação do risco de morte, enfatizando, com base na gravidade, as indicações actuais para trombólise no doente com EP. Os autores destacam ainda a importância de um diagnóstico precoce e de uma decisão terapêutica bem fundamentada, que permita diminuir a mortalidade na EP de risco intermédio e de alto risco. Nesse sentido, propõe-se um algoritmo de tratamento, baseado na evidência actual.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Há diversos factores de risco^{7,8} que podem predispor à formação do trombo (tabela I). Aproximadamente 3-33% das situações de EP surgem no contexto de uma TVP^{9,10}. Em cerca de 20% não há factor causal conhecido, como se regista no *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*, criado por Goldhaber SZ et al⁵ (1999).

A fisiopatologia da EP é complexa e os mecanismos desencadeantes que proporcionam condições para a formação do trombo são: estase venosa, lesão ou inflamação endotelial e hipercoagulabilidade (tríade de *Virchow*)^{11,12}. Na presença de um obstáculo à circulação pulmonar, a pressão na artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar aumentam, ocorre uma alteração progressiva da estrutura e função do ventrículo direito (VD), originando um aumento da pós-carga e dilatação ventricular. O desvio do septo interventricular para a esquerda diminui a distensibilidade do ventrículo esquerdo durante a diástole, com uma redução da pré-carga e do débito cardíaco, diminuindo a perfusão coronária. Isquemia do VD, falência ventricular direita e choque cardiogénico podem desenvolver-se e são sinal de mau prognóstico (figura 1).

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

Num doente com suspeita de EP o risco de mortalidade precoce (mortalidade intra-hospitalar ou mortalidade aos 30 dias após o evento agudo) deve ser imediatamente determinado, uma vez que o episódio fatal ocorre frequentemente logo após a admissão¹³. Assim, recomenda-se que as designações “maciço”, “submaciço” e “não maciço” sejam substituídas pelos termos que estimam o nível de mortalidade precoce: “EP de alto risco”, “EP de risco intermédio” e “EP de baixo risco”. Para estratificar o risco de mortalidade precoce consideram-se um conjunto de marcadores: **clínicos**, de **disfunção ventricular direita**^{14,15} e de **lesão do miocárdio**¹⁶⁻²⁰. Os marcadores **clínicos** incluem o choque cardiogénico e a hipotensão arterial

sistémica (definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma queda de pressão ≥ 40 mmHg por mais de 15 minutos, não associada a outras causas). Os marcadores de **disfunção do ventrículo direito** incluem: dilatação, hipocinésia ou sobrecarga de pressão do ventrículo detectados em ecocardiografia, dilatação do VD na tomografia computadorizada helicoidal, elevação das pressões nas cavidades direitas determinado por cateterização venosa direita e elevação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou do terminal N proBNP (NT-proBNP). Por último, os marcadores de **lesão miocárdica** são a troponina T e I cardíacas positivas (tabela II). É com base nestes marcadores que são considerados três níveis de risco (tabela III). A EP de alto risco é definida pela presença de choque cardiogénico ou hipotensão arterial sistémica. Os marcadores de disfunção do VD e os de lesão miocárdica estratificam os doentes com EP de não alto risco, que, por sua vez, engloba a EP de intermédio e baixo risco. Nos doentes com EP de risco intermédio, os marcadores de disfunção do VD e/ou os de lesão miocárdica são positivos. Naqueles de baixo risco, todos os marcadores são negativos. O *ICOPER* apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 58% para a EP de alto risco e de 15% para a EP de não alto risco^{5,6}. É crucial diferenciar as duas entidades, assumindo os marcadores clínicos relevo especial, uma vez que as estratégias terapêuticas diferem. Nesse sentido, uma nota para salientar a dificuldade em diagnosticar e distinguir a EP de alto risco da EP de não alto risco no doente submetido a anestesia, devido ao facto das manifestações clínicas estarem ocultas.

TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA NA EMBOLIA PULMONAR

As recomendações do *American College of Chest Physicians*²¹ (ACCP) e da *European Society of Cardiology*²² (ESC), ambas publicadas em 2008, são semelhantes em relação à administração de trombolíticos e às restantes terapêuticas alternativas.

O objectivo da trombólise na EP é interromper de forma rápida e eficaz a cascata de alterações fisiopatológicas resultantes da oclusão acima de 30-50% do leito capilar pulmonar por êmbolos tromboembólicos: aumentar o fluxo no leito capilar pulmonar e melhorar as trocas gasosas, restaurar a pressão arterial sistémica e impedir a falência do VD, o colapso hemodinâmico e a morte súbita²³. Vários ensaios clínicos²⁴⁻²⁹ demonstraram a eficácia da trombólise na EP.

Os agentes trombolíticos disponíveis são serina proteases activadoras do plasminogénio, que têm elevada afinidade para se ligarem ao complexo plasminogénio-plasmina, libertando a plasmina para a circulação sanguínea. A plasmina transforma o fibrinogénio em fibrina e lisa o coágulo sanguíneo. Os activadores do plasminogénio, assim também designados, podem ser classificados em duas categorias: os agentes não fibrina-específicos (estreptocinase, urocinase) e os fibrina-específicos (alteplase e tenecteplase)³⁰.

Os agentes não fibrino-específicos activam o plasminogénio, de forma directa ou através da formação de um complexo “activador”, transformando-o em plasmina, que leva à desintegração da fibrina ligada ao coágulo. Os agentes fibrina-específicos para actuarem necessitam da presença de fibrina, à qual se unem firmemente para activar o plasminogénio e transformá-lo em plasmina. Na ausência de fibrina o mecanismo de acção dos agentes fibrino-específicos torna-se muito deficiente.

Os trombolíticos podem ser administrados por via sistémica ou directamente na área de localização do trombo³¹.

TROMBOLÍTICOS E REGIMES TERAPÊUTICOS

A *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou três trombolíticos para o tratamento da EP: estreptocinase, urocinase e o activador do plasminogénio tecidual recombinante (rtPA), o alteplase. O tenecteplase é um trombolítico recente ainda não aprovado para uso na EP,

embora estudos não controlados evidenciem a sua eficácia nesta entidade clínica, que apresenta a vantagem de poder ser administrado em bólus único³². A estreptocinase é um fármaco de baixo custo, não fibrina-específico, produzido pelo *Streptococo beta-hemolítico*, o que lhe confere antigenicidade. Pela elevada incidência de reacções adversas (febre, reacções alérgicas, hipotensão arterial dose-dependente), o seu uso é limitado. A semi-vida plasmática é de 18 minutos (min). Não deve ser administrado duas vezes num intervalo de tempo inferior a seis meses, por causar uma elevação do título de anticorpos anti-*Streptococos*³³. O regime terapêutico aprovado pela *FDA* é de 250 000 UI por via endovenosa (e.v.) durante 30 min (dose de carga), seguida de uma perfusão de 100 000 UI/h durante 12-24 horas. O regime acelerado consiste em 1.5 milhões UI em 2 horas. A urocinase é o agente fibrinolítico mais usado pelos radiologistas, na radiologia de intervenção, para trombos vasculares periféricos e cateteres ocluídos. Se numa fase inicial a sua aprovação, pela *FDA*, foi difícil, com o alteplase a ser administrado em sua substituição para a lise local de trombos arteriais e venosos, actualmente o fármaco encontra-se universalmente aceite para este efeito e indicado apenas na EP de alto risco. É um agente trombolítico natural, produzido pelas células parenquimatosas renais. Apresenta uma semi-vida de 15 min, as reacções alérgicas são raras, pelo que pode ser administrado de forma repetida³⁴. O esquema terapêutico aprovado é a administração de 4 400 UI/Kg e.v. durante 10 min, seguidas de uma perfusão de 4 400 UI/Kg/h durante 12-24 horas. O regime acelerado contempla a administração de 3 milhões UI em 2 horas. O rtPA foi o primeiro activador do plasminogénio tecidual recombinante e é idêntico ao activador do plasminogénio tecidual nativo. Pertence ao grupo fibrina-específico, com uma semi-vida de 4-6 min, o que o torna atractivo nas situações emergentes. É o agente lítico aprovado pela *FDA* para o tratamento da EP de alto risco, enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e acidente vascular cerebral isquémico^{35,36}. Não tem propriedade antigénica, a sua administração pode ser repetida e

raramente se associa a manifestações alérgicas. Recomenda-se a administração na dose de 10 mg em bólus e.v., seguido de 90 mg em 2 horas. Um estudo³⁷ envolvendo doentes com EP hemodinamicamente estáveis, concluiu que os trombolíticos endovenosos reduzem a taxa de deterioração clínica, mas não a taxa de mortalidade, quando comparado com a heparina não fraccionada. O grupo de doentes a quem foi administrado trombolíticos revelou maior rapidez na resolução da disfunção do VD. No entanto, ao fim de uma semana a gravidade da disfunção ventricular foi semelhante para os dois grupos. A trombólise por cateter não mostrou ser mais vantajosa em relação à administração por via endovenosa, para além do risco de hemorragia no local de inserção do cateter ser superior³⁸. O ACCP²¹ sugeriu a utilização de técnicas de intervenção por cateter em doentes com EP de alto risco, sem indicação para trombólise (grau 2C, recomendação fraca, evidência de baixa ou muito baixa qualidade). *Goldhaber SZ et al*³⁹ (1988) e *Meyer G et al*⁴⁰ (1992) compararam a eficácia clínica e angiográfica do rtPA e da urocinase, concluindo que ao fim de 2 horas de perfusão do rtPA, registava-se uma melhoria hemodinâmica e angiográfica, que já não era visível no final da perfusão da urocinase (12-24 horas). Comparando o rtPA com a estreptocinase^{41,42}, o primeiro parece ser superior à estreptocinase, mas quando este agente trombolítico foi administrado por um período de 2 horas, não foram observadas diferenças no estado clínico e a nível angiográfico. *Capstick T et al*⁴³ (2005) publicaram uma meta-análise com o objectivo de identificar diferenças entre os três regimes terapêuticos e concluíram que não há diferença estatisticamente significativa entre os três.

Não havendo estudos que mostrem a superioridade de um regime relativamente a outro, as recomendações do ACCP²¹ sugerem a administração do trombolítico com menor tempo de infusão, o rtPA, porque apresenta maior rapidez de acção e menor risco hemorrágico. A eficácia destes fármacos parece ser maior quando a sua administração é feita até às 48 horas após o início do evento^{28,44}, embora a capacidade de lise do coágulo permaneça activa até às 2

semanas. Globalmente, 92% dos doentes com o diagnóstico de EP respondem à trombólise, do ponto de vista clínico e ecocardiográfico, nas primeiras 36 horas⁴⁵.

INDICAÇÕES PARA A ADMINISTRAÇÃO DE TROMBOLÍTICOS

As recomendações publicadas pelo ACCP²¹ atribuem um grau de evidência 1B (recomendação forte, com evidência de qualidade moderada) para a utilização de trombolíticos na EP de alto risco (tabela IV), sendo considerada uma terapêutica *life-saving*^{46,47}.

Se é evidente que nesta situação a trombólise diminui a mortalidade, a controvérsia mantém-se em relação à sua utilização na EP de risco intermédio. O maior ensaio clínico publicado até à data em doentes com EP de risco intermédio, o *Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial-3 (MAPPET-3)*³⁷, mostrou, nos doentes submetidos a trombólise, menor deterioração clínica, quando comparado com os doentes submetidos a heparina. A meta-análise mais recente publicada por *Wan et al*⁴⁸ (2004), que integra 11 estudos controlados e randomizados^{24-28,37,49-53}, um dos quais o *MAPPET-3*, comparando a trombólise e a heparina não fraccionada no tratamento da EP (de alto risco e de não alto risco) e o seu impacto na mortalidade, concluiu que não há diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade para os dois grupos, o grupo dos trombolíticos e o grupo da heparina, com uma taxa de 4.3% e 5.9%, respectivamente. Concluiu, assim, que a utilização de trombolíticos em doentes não seleccionados com o diagnóstico de EP aguda não mostrou efeito benéfico. *Piazza G et al*⁵⁴ (2010) referem as vantagens e desvantagens da trombólise na EP de risco intermédio. Como vantagens dos agentes trombolíticos apontam a reversão da falência do VD, impedindo o colapso cardiovascular, diminuição da necessidade de terapêuticas mais agressivas (infusão de catecolaminas, ventilação mecânica, ressuscitação cardio-pulmonar, embolectomia cirúrgica emergente) e redução da frequência de hipertensão pulmonar

tromboembólica crónica. A escassa literatura sobre o seu uso rotineiro na EP de risco intermédio, a ausência de evidência do seu efeito na redução da taxa de mortalidade e o risco hemorrágico associado, são as desvantagens referidas pelos autores.

As recomendações do ACCP²¹ e da ESC²² para a realização de trombolíticos nos doentes com EP, normotensos, com disfunção do VD e com baixo risco hemorrágico é de grau 2B (recomendação fraca, evidência de qualidade moderada). Ressaltam, no entanto, que a avaliação deve ser feita caso a caso, segundo a gravidade clínica, prognóstico e risco hemorrágico. Um estudo controlado e randomizado, *The Pulmonary Embolism International Thrombolysis Trial (PEITHO)*⁵⁴, encontra-se a decorrer desde 2007, envolvendo cerca de 1 000 doentes de 12 países europeus com o diagnóstico de EP de não alto risco, e tem por objectivo avaliar o impacto da fibrinólise na mortalidade. Os doentes foram randomizados em dois grupos: um submetido a tratamento com tenecteplase e heparina e outro submetido a tratamento com heparina. Até 31 de Março de 2010, 453 doentes foram incluídos no estudo, esperando-se a sua conclusão em 2013. Outras situações clínicas^{21,55,56}, no contexto da EP, em que a trombólise não está amplamente aceite e, como tal, não constituem indicações generalizadas^{22,57,58} são: hipoxemia grave, grande defeito de perfusão na cintigrafia ventilação/perfusão, trombo ventricular flutuante e *foramen ovale* patente.

Não há publicações sobre a realização de trombólise durante um procedimento anestésico-cirúrgico, mas o modo de actuação perante a suspeita de uma EP no intra-operatório é comum à diversa literatura publicada na área da anestesiologia.

COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA

Os agentes trombolíticos têm uma acção sistémica, destruindo qualquer coágulo presente no sistema vascular, pelo que a complicação mais temível é a hemorragia, cujo risco, segundo *Fiumara K et al*⁵⁹ (2006) é de 19.2% e segundo o *ICOPER*⁵ é de 21.9%. O risco de

hemorragia intracraniana (HIC)/fatal pode variar entre 1.9 a 3%⁶⁰. A meta-análise publicada por Wan *et al*⁴⁸ (2004), mostrou uma maior tendência para eventos hemorrágicos no grupo dos trombolíticos (9.1%), em relação ao grupo da heparina (6.1%), embora sem diferença estatisticamente significativa. Factores de risco relacionados com o doente que predis põem ao desenvolvimento de complicações hemorrágicas ainda não estão definidos. A idade avançada parece ampliar o risco de complicações hemorrágicas, com um aumento de 4% por cada ano⁵⁹. Um elevado índice de massa corporal e a realização de uma angiografia pulmonar são predizentes *major* de complicações hemorrágicas⁶¹. Em ensaios recentes^{24,37}, as hemorragias potencialmente fatais foram menos frequentes, o que confirma a observação de que a taxa de hemorragias relacionadas com a trombólise é mais baixa quando métodos de imagem não invasivos são utilizados para confirmar o diagnóstico de EP. Um outro estudo⁶⁰ revelou que os doentes que desenvolveram HIC apresentavam uma elevação da pressão arterial diastólica, que é um factor predizente para o seu aparecimento. O sexo feminino parece ser um outro factor predizente, aumentando três vezes o risco de hemorragia *major*⁶². Outras condições predisponentes incluem a administração de vasopressores, a presença de diabetes mellitus, tumores malignos e uma elevação do índice internacional normalizado (INR) previamente a administração dos agentes trombolíticos⁶³.

O aparecimento de uma situação hemorrágica durante ou após trombólise, requer a suspensão imediata do tratamento. No caso de suspeita de uma HIC, a observação adicional pelo neurocirurgião é necessária⁶³. A presença de hipotensão arterial inexplicada ou uma diminuição do hematócrito durante a realização de uma angiografia pulmonar deve alertar para uma possível hemorragia retroperitoneal. A atitude a adoptar perante um sangramento com potencial risco de vida e com níveis de fibrinogénio < 100 mg/dL, consiste na administração de crioprecipitado. Um estudo⁶⁴ envolvendo 841 doentes com HIC espontânea durante a infusão de agentes trombolíticos mostrou que utilização do factor VIIa

recombinante reduziu o volume do hematoma, mas não melhorou a sobrevivência, aumentando o risco de outros eventos tromboembólicos. Na presença de outros tipos de hemorragia, tal como uma hematúria macroscópica, a cessação da trombólise parece ser suficiente.

Perante os potenciais benefícios clínicos da trombólise e o risco hemorrágico associado é fundamental ponderar a opção terapêutica, tendo em conta a história natural da doença e o prognóstico da EP de alto risco e de não alto risco.

CONTRA-INDICAÇÕES À TROMBÓLISE

Todos os doentes propostos para trombólise requerem um estudo minucioso para rastreio de possíveis contra-indicações ao tratamento. A *ESC*⁶⁵, em 2008, publicou as principais contra-indicações à terapêutica trombolítica, separando-as em contra-indicações absolutas e relativas. As primeiras compreendem: acidente vascular cerebral hemorrágico ou de origem desconhecida, acidente vascular cerebral isquémico nos seis meses prévios ao diagnóstico de EP, lesão ou neoplasia do sistema nervoso central, cirurgia/politraumatismo/traumatismo crâneo-encefálico *major* nas três semanas prévias à EP, hemorragia gastrointestinal no último mês e hemorragia conhecida. As contra-indicações relativas incluem: acidente isquémico transitório nos seis meses prévios à EP, terapêutica anticoagulante oral, gravidez ou menos de uma semana pós-parto, reanimação refractária, hipertensão refractária com um valor de pressão arterial sistólica > 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg, insuficiência hepática grave, endocardite infecciosa e úlcera péptica activa. O *ACCP*²¹ sugere/acrescenta às contra-indicações absolutas a presença de uma diátese hemorrágica, neoplasia cerebral, malformação arterio-venosa ou aneurisma cerebral e cirurgia intracraniana/vertebral nos três meses prévios à EP. Às contra-indicações relativas adiciona a realização de uma biópsia/cirurgia recente, retinopatia diabética, elevado risco de trombose do

coração esquerdo e idade > 75 anos. Apesar da panóplia de contra-indicações absolutas propostas por europeus e americanos, num doente com EP de alto risco as contra-indicações absolutas poderão tornar-se relativas.

ALTERNATIVAS À TROMBÓLISE

Na presença de contra-indicações absolutas para a realização de trombólise ou quando a terapêutica trombolítica falha, devem ser ponderadas outras alternativas: embolectomia pulmonar cirúrgica (EPC), embolectomia por cateterização percutânea e colocação de filtros venosos.

EMBOLECTOMIA PULMONAR CIRÚRGICA

Realizada cada vez com maior frequência em centros especializados, a EPC tem sido reservada para as situações de EP na presença de contra-indicações absolutas ou resposta inadequada à trombólise^{21,22}, na EP com risco de paragem cardio-respiratória, quando o estado hemodinâmico do doente não permite aguardar pelo efeito da terapêutica trombolítica, nas situações de *foramen ovale* patente e se houver trombos intra-cardíacos^{45,66}. O papel da EPC no caso da EP de risco intermédio com disfunção do VD foi abordado por diversos autores, que descreveram resultados favoráveis, com baixas taxas de mortalidade, entre 6-8%^{45,67-69}. Um estudo retrospectivo⁷⁰ que decorreu num período de 10 anos, com uma amostra de 16 doentes sujeitos a EPC por EP de alto risco, concluiu que a EPC tem resultados desanimadores em situações de resgate e deve ser considerada na EP de risco intermédio com disfunção/falência do VD porque os resultados são extremamente favoráveis.

EMBOLECTOMIA POR CATETERIZAÇÃO PERCUTÂNEA

A embolectomia por cateterização percutânea é um procedimento alternativo à trombólise, na presença de contra-indicações absolutas ou quando a resposta à terapêutica farmacológica falhou, e uma alternativa à EPC no doente com EP de alto risco, particularmente nos idosos sem condições cirúrgicas. As intervenções por cateter podem ser realizadas por sucção, fragmentação ou dispersão (com cateteres de rotação ou maceração)^{71,72}. O método de sucção é o único aprovado pela *FDA*, não existindo ensaios clínicos sobre a validade dos restantes métodos, apesar de resultados favoráveis descritos na literatura^{73,74}.

O maior estudo retrospectivo⁷⁵ com 59 doentes sujeitos a embolectomia percutânea por fragmentação com cateteres de rotação e trombólise farmacológica, mostrou a eficácia e segurança desta técnica como tratamento primário na EP de alto risco. Os autores destacaram ainda as principais vantagens desta opção terapêutica: rápida desfragmentação do trombo e resolução da instabilidade hemodinâmica, menor invasão quando comparada com a EPC, necessidade de menores doses do agente trombolítico, quando utilizado como terapêutica de segundo plano, e visualização, em tempo real, da eficácia do tratamento, permitindo a realização simultânea de uma angiografia pulmonar. As desvantagens deste procedimento são idênticas às de qualquer outro procedimento percutâneo: lesão no local de inserção do cateter, perfuração de estruturas cardíacas, tamponamento e reacções ao contraste endovenoso.

FILTROS VENOSOS

Os filtros venosos (FV) são uma alternativa terapêutica nas situações em que a anti-coagulação está absolutamente contra-indicada e na presença de um alto risco de recorrência de TEV. A literatura mais recente⁷⁶ não é consensual em relação a outras possíveis indicações para a colocação dos FV: hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, reserva cardio-pulmonar diminuída no contexto de uma EP aguda, trombos na ilio-cava, trombos flutuantes

no coração direito, tratamento do TEV nos doentes com neoplasia e nas grávidas e na profilaxia do TEV em doentes de trauma e doentes cirúrgicos de alto risco. O estudo PREPIC⁷⁷ mostrou uma redução de cerca de 63% da incidência de EP com a aplicação de FV e com a terapêutica anticoagulante mantida durante pelo menos três meses. Um outro estudo da autoria de *Decousus et al*⁷⁸ (1998) concluiu que os filtros parecem reduzir a EP recorrente, mas não a mortalidade a longo prazo. Um estudo observacional⁶ publicado em 2006 refere uma diminuição da mortalidade ao fim de 90 dias com a aplicação dos filtros em doentes com EP de alto risco. Tradicionalmente, os FV têm sido colocados na veia cava inferior, mas trombos identificados na veia cava superior obrigam à sua colocação a este nível, com um risco de complicações extremamente elevado^{79,80}. Os FV temporários são uma alternativa eficaz e segura em relação aos filtros permanentes, cuja remoção poderá ser feita meses após a sua inserção e quando for prudente o início da terapêutica com anticoagulantes⁸¹. No entanto, não garantem a cessação do processo trombótico, aumentam o risco de TVP⁶ e podem sofrer migração⁸². As complicações associadas à inserção dos FV permanentes são comuns, mas raramente fatais⁸³. As complicações precoces (hematoma, fístula arterio-venosa, trombose no local de inserção e pseudoaneurisma) ocorrem em cerca de 10% dos doentes e as complicações tardias são mais frequentes, destacando a TVP recorrente (20% das situações) e o síndrome pós-trombótico (40% dos doentes). A oclusão da veia cava ao fim de 5 e 9 anos afecta 22% e 33% dos doentes, respectivamente^{77,84}. Doentes com história de EP no contexto de uma neoplasia ou aqueles com TVP/EP idiopática parecem apresentar um risco aumentado de complicações trombóticas associadas aos filtros. Avaliar o risco/benefício dos FV é difícil porque o seguimento destes doentes tem sido incompleto. Por rotina o seu uso não está recomendado. A recomendação da ESC²² para a aplicação dos FV é de grau 2B (recomendação fraca, evidência de qualidade moderada).

ALGORITMO TERAPÊUTICO

À luz da literatura disponível sobre terapêutica trombolítica na EP, o ACCP²¹ propõe um algoritmo (figura 2). As recomendações publicadas pelo ACCP²¹ e pela ESC²² em 2008, relativamente à estratificação do risco e à abordagem terapêutica da EP (trombólise, embolectomia, filtros venosos) são semelhantes (tabela V).

Consoante o estado hemodinâmico do doente, assim se opta pela administração de trombolíticos (ver capítulo *Indicações para a administração de trombolíticos*). No doente hemodinamicamente instável (choque cardiogénico e/ou hipotensão arterial sistémica) a trombólise deve ser realizada imediatamente. Nas situações em que a trombólise está absolutamente contra-indicada ou em que esta falhou, a EPC é a terapêutica alternativa. Se o doente não se encontra num centro especializado, a embolectomia por cateter com fragmentação dos trombos deve ser considerada.

Na EP de não alto risco, a distinção entre EP de risco intermédio e de baixo risco deve ser estabelecida, considerando que as indicações terapêuticas são diferentes. Na EP de risco intermédio com disfunção do VD, a administração por rotina dos agentes trombolíticos não é recomendada, mas em doentes seleccionados, com baixo risco de hemorragia, deve ser ponderada, caso a caso.

Em todos os doentes com EP confirmada ou com elevada/intermédia probabilidade clínica de EP, a anticoagulação com heparina não fraccionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux deve ser imediatamente iniciada. A HNF é o método de eleição nos doentes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), porque não tem eliminação renal, e naqueles com elevado risco hemorrágico, porque o efeito anticoagulante pode ser facilmente revertido. A dose inicial é de 80 U/Kg em bólus e.v., seguida de uma perfusão de 18 U/kg/h, ajustando a dose para um tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) entre 1,5-2,5 vezes o controlo⁸⁵. Deve ser feita uma medição do aPTT

4-6 horas após o bólus e 3 horas após ajustes de dose (tabela VI). Atingindo um valor alvo terapêutico, a sua determinação deverá ser feita diariamente. O factor anti-Xa é igualmente utilizado para ajustar as doses de HNF, mesmo se o valor de aPTT estiver abaixo do nível terapêutico, não sendo necessário aumentar a perfusão acima de 1667 U/h (40 000 U/dia), desde que o nível de factor anti-Xa seja pelo menos de 0,35UI/mL⁸⁶.

As HBPM, de entre as quais a enoxaparina, a dalteparina e a tinzaparina, administradas por via subcutânea (s.c.), são uma alternativa à HNF, não necessitando de monitorização, ajustando a dose em função do peso corporal. A enoxaparina está recomendada na dose de 1 mg/kg s.c. duas vezes por dia ou 1,5 mg/kg/dia s.c. (o regime de toma única diária é utilizado a nível intra-hospitalar, nos Estados Unidos e em alguns países Europeus). A dalteparina está aprovada para o tratamento extensivo do TEV sintomático (TVP proximal e/ou EP) na dose de 200 U/Kg/dia e a tinzaparina na dose de 175 U/kg/dia. Nas situações de insuficiência renal grave e na gravidez os níveis do factor anti-Xa devem ser determinados. Um valor alvo de 0,6-1,0 UI/mL é sugerido para a administração duas vezes por dia e um valor de 1,0-2,0 UI/mL para uma toma diária⁸⁷. A primeira determinação do anti-Xa deve ser 4 horas após a administração da manhã, altura do dia em que os valores são mais altos. A contagem plaquetar deve ser igualmente monitorizada durante o tratamento com HNF e com as HBPM, devido ao risco de trombocitopenia induzida pela heparina. Uma meta-análise⁸⁸ envolvendo 12 estudos comparando a HNF e as HBPM, mostrou que as HBPM apresentam uma eficácia e segurança semelhante à HNF.

O fondaparinux é um inibidor selectivo do factor Xa, representando uma alternativa às HBPM, sem necessidade de monitorização. A dose a administrar é baseada no peso corporal: abaixo de 50 Kg a dose é de 5 mg/dia, entre 50-100 kg de 7,5 mg/dia e acima dos 100 Kg, 10 mg/dia s.c.. Nos doentes com uma clearance de creatinina < 20 mL/min, não deve ser

administrado. O fondaparinux revelou ser tão eficaz e seguro como a HNF, segundo um estudo publicado em 2003⁸⁹.

A anticoagulação inicial com HNF, HBPM e fondaparinux deve ser mantida por cinco dias, seguida da terapêutica anticoagulante a longo prazo. Os antagonistas da vitamina K (AVK) devem ser precocemente iniciados, idealmente aquando a anticoagulação inicial, que deve ser suspensa quando o INR estiver entre 2,0-3,0 durante pelo menos dois dias consecutivos.

TRATAMENTO A LONGO PRAZO

As opções farmacológicas para o tratamento a longo prazo incluem os AVK e as HBPM. Têm como objectivo prevenir eventos tromboembólicos recorrentes, aos quais os doentes com EP estão expostos. O risco de EP recorrente é inferior a 1% ao ano nos doentes que mantêm a anticoagulação, aumentando o risco para 2 a 10% após suspensão da terapêutica anticoagulante⁹⁰. As condições que aumentam o risco de recorrência de fenómenos tromboembólicos incluem: sexo masculino, idade avançada, presença de neoplasia, EP idiopática ou não provocada, EP associada a um factor desencadeante temporário (imobilização, cirurgia *major*, trauma, doença médica, terapêutica com estrogénios e gravidez) e EP idiopática. Destaque para a importância da profilaxia da TVP nos doentes propostos para cirurgia, através de métodos farmacológicos ou mecânicos, onde a opção por determinada técnica anestésica pode influenciar a incidência de TEV.

A duração da terapêutica a longo prazo depende do risco de recorrência e do risco de hemorragia durante o tratamento. Na EP secundária a um factor reversível/transitório e na EP idiopática, a terapêutica com AVK deve prolongar-se por três meses. Nas situações de EP idiopática, a estratificação de risco de recorrência é complexa e não há consenso em relação à duração do tratamento. A re-avaliação do risco-benefício deve ser feita periodicamente. Recomenda-se a manutenção da terapêutica por tempo indefinido em determinadas situações

de EP idiopática com baixo risco hemorrágico, numa segunda TVP em que o factor causal não é conhecido e na EP associada a uma neoplasia⁹¹. Nesta última, a administração das HBPM deve ser feita por um período mínimo de seis meses, seguidos por um tratamento com HBPM e AVK, enquanto a doença for considerada activa⁹². As HBPM devem ser preferidas para tratamento a longo prazo nos doentes com neoplasia^{92,93} e nas grávidas⁹⁴.

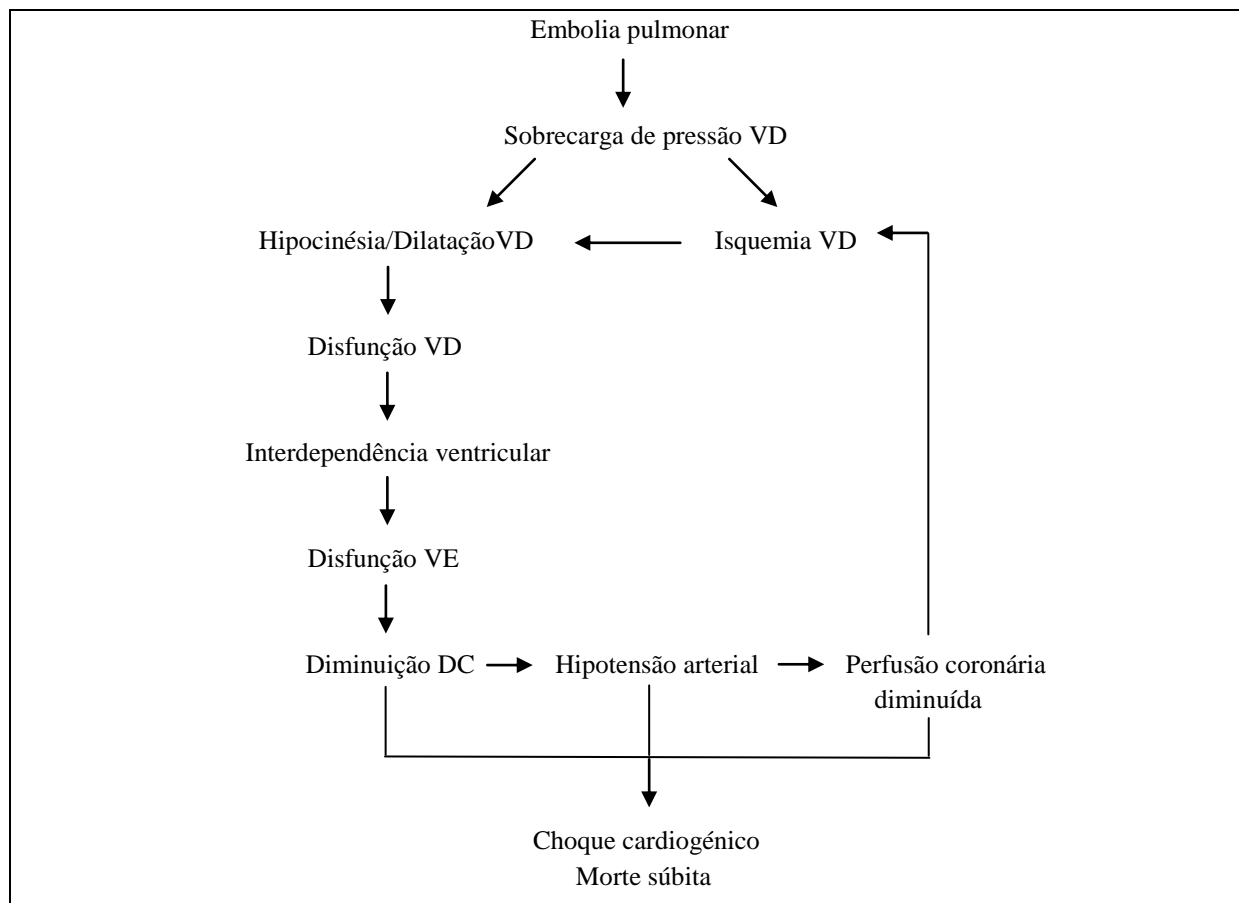
Novos agentes anticoagulantes encontram-se em investigação para o tratamento do TEV (NCT00643201, NCT00633893, NCT00986154, NCT00439777, NCT00440193, NCT00439725 e NCT00680186)⁹⁵. Estes agentes não requerem monitorização laboratorial. O dabigatran, um agente antitrombina selectivo, administrado em doses fixas, mostrou ser tão eficaz e seguro quanto a varfarina para o tratamento do TEV. O rivaroxaban e o apixaban, inibidores do factor Xa, estão actualmente em investigação para o tratamento a longo prazo de EP.

CONCLUSÕES

Apesar das opções terapêuticas disponíveis para a abordagem da EP de alto risco, a taxa de mortalidade permanece elevada. A preocupação em relação ao risco hemorrágico dos trombolíticos, a presença de contra-indicações absolutas à terapêutica trombolítica e a escassa literatura dedicada à avaliação da eficácia e segurança da trombólise na EP, continuam a limitar a sua utilização. Protocolos e normas de orientação para a abordagem terapêutica da EP permitirão maior rapidez e eficácia de actuação da equipa hospitalar, com estratificação do risco de morte e a aplicação de planos terapêuticos individualizados, que poderão requerer uma intervenção especializada. De facto, um sistema de triagem para centros com competência na administração de trombolíticos e com capacidade para realização de técnicas trombolíticas alternativas beneficiará os doentes com EP de risco intermédio e alto risco de mortalidade.

FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Implicações da embolia pulmonar na função do ventrículo direito e alterações hemodinâmicas subjacentes (Adaptada de *Piazza G, Goldhaber SZ (2010). Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. Vascular Medicine 15:419-428*)



DC – Débito cardíaco; VD – Ventrículo direito; VE – Ventrículo esquerdo

Tabela I. Factores predisponentes para o tromboembolismo venoso (Adaptada de Anderson FA, Spencer FA (2003). *Risk factors for venous thromboembolism. Circulation* 107:16-19)

Factores predisponentes fortes	Relacionados com o doente	Relacionados com situação clínica
Fractura (anca e perna)		√
Cirurgia de substituição da anca ou joelho		√
Cirurgia geral <i>major</i>		√
Trauma <i>major</i>		√
Lesão da espinhal medula		√
Factores predisponentes moderados		
Artroscopia do joelho		√
Cateteres venosos centrais		√
Quimioterapia		√
Insuficiência cardíaca ou respiratória crónica	√	
Terapêutica hormonal de substituição	√	
Neoplasia	√	
Contraceção oral	√	
Acidente vascular cerebral com parésia	√	
Gravidez/Pós-parto		√
TEV prévio	√	
Trombofilia	√	
Factores predisponentes fracos		
Acamamento > 3 dias		√
Imobilidade sentada		√
Idade avançada	√	
Cirurgia laparoscópica		√
Obesidade	√	
Gravidez/Pré-parto	√	
Varicosidade	√	

Tabela II. Marcadores para estratificação de risco na embolia pulmonar (Adaptada de Chairperson AT, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P et al (2008). *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2276-2315*)

Marcadores clínicos	Choque
	Hipotensão arterial sistémica*
Marcadores de disfunção do miocárdio	Ecocardiografia: dilatação, hipocinésia ou sobrecarga de pressão do VD TC: dilatação do VD Cateterização ventricular direita: elevação das pressões direitas Elevação do BNP e NT-proBNP
Marcadores de lesão do miocárdio	Troponina T ou I cardíacas positivas

*Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou um queda de pressão \geq 40 mmHg por mais de 15 minutos (excluídas outras causas); BNP – peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP – terminal N proBNP; TC – tomografia computadorizada; VD – ventrículo direito

Tabela III. Estratificação do risco de mortalidade precoce na embolia pulmonar

(Adaptada de *Chairperson AT, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P et al (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2276-2315*)

Risco de mortalidade precoce na EP		Marcadores de risco			
		Clínicos	Disfunção do VD	Lesão do miocárdio	Implicações terapêuticas
Alto > 15%		+	+*	+*	Trombólise ou embolectomia
Não alto risco < 15%	Intermédio 3-15%	-	+ + -	+ - +	Admissão hospitalar
	Baixo < 1%	-	-	-	Alta ou tratamento ambulatorio

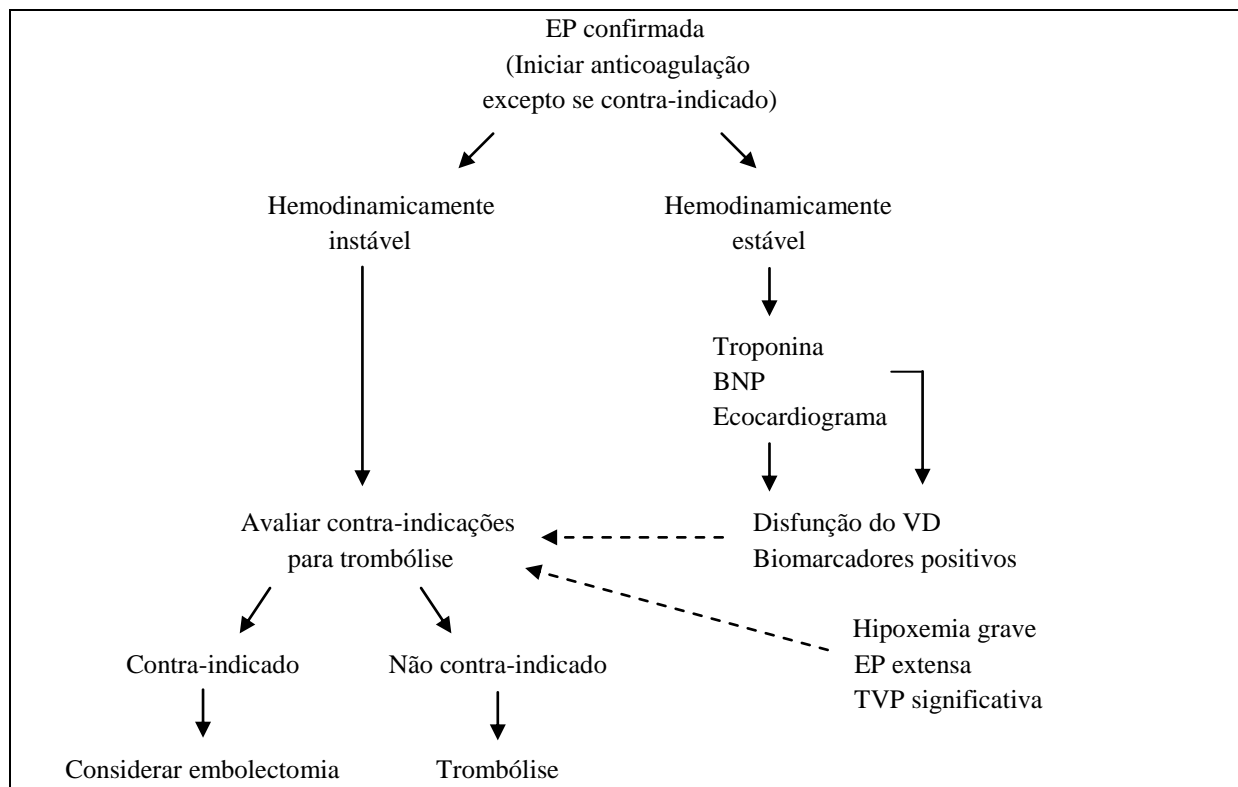
*Na presença de choque ou hipotensão arterial não é necessário confirmar disfunção do ventrículo direito/lesão do miocárdio para classificar a embolia pulmonar de alto risco de mortalidade precoce. EP – embolia pulmonar; VD – ventrículo direito

Tabela IV. Indicações para a terapêutica trombolítica. Recomendações do *American College of Chest Physicians Evidence-Based Guidelines* (Adaptada de *Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ (2008). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 133: 454S–545S*)

1. Em todos os doentes com suspeita de EP o risco de mortalidade precoce deve ser determinado (grau 1C*).
2. Nos doentes com compromisso hemodinâmico recomenda-se o uso de terapêutica trombolítica, excepto se há contra-indicações *major*. A trombólise nestes doentes não deve ser protelada, pelo risco de choque cardiogénico irreversível (grau 1B).
3. Em doentes seleccionados, não hipotensos, com baixo risco hemorrágico, sugere-se a administração de trombolíticos (grau 2B).
4. A decisão pela trombólise depende da gravidade da EP, prognóstico e risco hemorrágico.
5. Nos doentes com EP sujeitos a trombólise, a recomendação é para a sua administração por via periférica em detrimento da sua administração por cateter directamente na artéria pulmonar (grau 1B).
6. Nos doentes de alto risco que não têm indicação para trombólise, por risco hemorrágico elevado ou porque o estado hemodinâmico do doente não permite aguardar pelo efeito da terapêutica, sugere-se a opção por técnicas de intervenção por cateter, se estiverem disponíveis (grau 2C).

*Grau 1 – recomendação forte; Grau 2 – recomendação fraca; B – evidência de qualidade moderada; C – evidência de baixa ou muito baixa qualidade

Figura 2. Algoritmo terapêutico na embolia pulmonar. Recomendações do *American College of Chest Physicians Evidence-Based Guidelines* (Adaptada de Todd JL, Tapson VF(2009). *Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. Chest 135:1321-1329*)



*BNP – peptídeo natriurético cerebral; EP – embolia pulmonar; TVP – trombose venosa profunda; VD – ventrículo direito

Tabela V. Estratificação de risco e abordagem terapêutica da embolia pulmonar

(Adaptada de *Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ (2008). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 133 (suppl): 454S–545S; Chairperson AT, Perrier A, Konstantinides S et al (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2276-2315*)

	Recomendações da ESC	Recomendações do ACP
Estratificação do risco	Baseada na presença de choque e hipotensão, disfunção do VD e lesão miocárdica	Todos os doentes com suspeita de EP devem ser rapidamente estratificados
Trombólise	Tratamento de primeira linha na presença de choque cardiogénico ou hipotensão arterial. Considerar nos doentes com EP de risco intermédio devidamente seleccionados, após avaliação do risco hemorrágico	Administrar se compromisso hemodinâmico, excepto na presença de contra-indicações <i>major</i> . Se EP em doentes normotensos, com disfunção do VD e baixo risco hemorrágico, a administração de trombolíticos depende da avaliação da gravidade da EP, prognóstico e risco de hemorragia
Embolectomia cirúrgica	Opção terapêutica válida na EP de alto risco, quando a trombólise está absolutamente contra-indicada ou falhou	Considerar na EP com compromisso hemodinâmico e elevado risco hemorrágico, que limita o uso dos trombolíticos, ou quando o estado hemodinâmico do doente não permite aguardar pelo efeito da terapêutica
Embolectomia por cateter	Considerar como alternativa à embolectomia cirúrgica nos doentes com EP de alto risco, em que a trombólise está absolutamente contra-indicada ou falhou	Na EP com compromisso hemodinâmico e elevado risco hemorrágico, limitando o uso dos trombolíticos, ou quando o estado hemodinâmico do doente não permite aguardar pelo efeito da terapêutica
Filtros venosos	Na presença de contra-indicações absolutas para a anticoagulação e se risco elevado de recorrência de TEV. Remover os FV temporários quando o início da anticoagulação parecer seguro	Aplicar, se não existir indicação para iniciar a anticoagulação. Após desaparecimento da causa associada ao risco hemorrágico, administrar um curso da terapêutica anticoagulante em doses convencionais

*ACPP – American College of Chest Physicians; EP – embolia pulmonar; ESC – European Society of Cardiology; FV – filtros venosos; TEV – tromboembolismo venoso; VD – ventrículo direito

Tabela VI. Ajuste da dose endovenosa de heparina não fraccionada com base no tempo de tromboplastina parcial activada (Adaptada de *Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC (1996). The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. Arch Intern Med 156:1645-1649*)

Tempo de tromboplastina parcial activada	Alteração da dose
< 35 seg (< 1,2 vezes o controlo)	80 U/kg bólus; aumentar a velocidade de perfusão em 4 U/kg/h
35-45 seg (1,2 a 1,5 vezes o controlo)	40 U/kg bólus; aumentar a velocidade de perfusão em 2 U/kg/h
46-70 seg (1,5 a 2,3 vezes o controlo)	Sem alterações
71-90 seg (2,3 a 3,0 vezes o controlo)	Reduzir a velocidade de infusão em 2 U/kg/h
> 90 seg (> 3,0 vezes o controlo)	Parar a perfusão por uma hora, depois reduzir a velocidade em 3 U/kg/h

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R (1998). Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 318:1162-1173.
2. Capan L, Miller S (1999). Perioperative embolic complications. In: *Perioperative Complications* (Benumof J, Saidman JL ed), pp685-738. St.Louis, MO.
3. Kearon C (2003). Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107:I22-I30.
4. Heit JA (2006). The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Throm Thrombolysis* 21:23-29.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386-1389.
6. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2006). Massive pulmonary embolism. *Circulation* 113:577-582.
7. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT (2004). Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 57:1254-1257.
8. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al (2002). Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 162:1245-1248.
9. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F et al (1997). Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 157:57-62.
10. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ (2004). Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 110:1605-1611.

11. Wood KE (2002). Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121:877-905.
12. Dalen JE (2002). Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 122:1440-1456.
13. Stein PD, Henry JW (1995). Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 108:978-981.
14. Konstantinides S (2005). Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 20:496-501.
15. Kreit JW (2004). The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 125:1539-1545.
16. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al (2002). Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 106:1263-1268.
17. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB (2000). Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 36:1632-1636.
18. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al (2003). Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 123:1947-1952.
19. Mehta NJ, Jani K, Khan IA (2003). Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 145:821-825.
20. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116:427-433.
21. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ (2008). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 133:454S-545S.

22. Chairperson AT, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P et al (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2276-2315.
23. McIntyre KM, Sasahara AA (1971). The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28:288-294.
24. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD et al (1993). Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 341:507-511.
25. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al (1992). PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 20:520-526.
26. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG et al (1990). A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 98:1473-1479.
27. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C (1988). Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 54:162-173.
28. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R (1978). A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 203:465-470.
29. Tibbutt DA, Chesterman CN (1976). Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs* 11:161-192.
30. Becker RC (2006). Antithrombotic therapy. Caddo, OK.

31. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE et al (2008). Antithrombotic Drugs. In: Hematology: Basic Principles and Practice. (Churchill Livingstone Elsevier, 5th ed), chap 137. Philadelphia, PA.
32. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE (2007). Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 23:101-105.
33. Sikri N, Bardia A (2007). A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 34:318-327.
34. ImaRx Therapeutics, Inc (2007). Urokinase (Abbokinase, Kinlytic). Tucson, AZ.
35. Genentech, Inc (2005). Alteplase (Activase). South San Francisco, CA.
36. Genentech, Inc (2001). Cathflo Activase (Alteplase). South San Francisco, CA.
37. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W (2002). Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347:1143-1150.
38. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G et al (1988). Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 77:353-360.
39. Goldhaber SZ, Heit J, Sharma GVRK, Nagel JS, Kim D, Parker JA et al (1988). Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 332:293-298.
40. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH et al (1992). Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 19:239-245.
41. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A et al (1998). Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute

massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 31:1057-1063.

42. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y et al (1997). Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 18:1141-1148.

43. Capstick T, Henry MT (2005). Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 26:864-874.

44. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Gronstein F, Goldhaber SZ (1997). Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 80:184-188.

45. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al (2006). Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 129:1043-1050.

46. Piazza G, Goldhaber SZ (2006). Acute pulmonary embolism, Part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 114:e42-e47.

47. Kucher N, Goldhaber SZ (2005). Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 112:e28-e32.

48. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW (2004). Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 110:744-749.

49. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: a national cooperative study (1973). *Circulation* 47:III1-III108.

50. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher WL, Hamill J, Holt JM et al (1974). Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ* 1:343-347.

51. Dotter CT, Seamon AJ, Rosch J, Porter JM (1979). Streptokinase and heparin in the treatment of pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Vasc Surg* 13:42-52.
52. PIOPED Investigators (1990). Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 97:528-53.
53. Jerjes-Sanchez C, Ramiez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A et al (1995). Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 2:227-229.
54. Piazza G, Goldhaber SZ (2010). Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vascular Medicine* 15:419-428.
55. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M et al (1998). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 114:561S-578S.
56. Sherry S, Bell WR, Duckert FH, Fletcher AP, Gurewich V, Long DM et al (1980). Thrombolytic therapy in thrombosis: a National Institutes of Health consensus development conference. *Ann Intern Med* 93:141-144.
57. Come PC (1992). Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 101: 151S-162S.
58. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al (2000). Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 101:2817-2822.
59. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ (2006). Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 97:127-129.
60. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker A, Goldhaber SZ (1997). Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 111:1241-1245.

61. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ (1997). Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 134:69-72.
62. Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M, Odening K, Heinrich F et al (2007). Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 99:103-107.
63. Goldhaber SZ (2000). A contemporary approach to thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Vasc Med* 5:115-123.
64. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN et al (2008). Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358:2127-2137.
65. Chaiperson VWF, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al (2008). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2909-2945.
66. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al (2004). Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 77:819-823.
67. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ (2002). Acute pulmonary embolism: a contemporary approach. *Circulation* 105:1416-1419.
68. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al (2005). Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism; results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1018-1023.

69. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (2007). Acute pulmonary embolus. In: *Mastery of Cardiothoracic Surgery* (Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed), pp 621-625. Philadelphia, PA.
70. Carvalho EM, Macedo FIB, Panos AL, Ricci M, Salerno TA (2010). Pulmonary Embolectomy: Recommendation for Early Surgical Intervention. *J Card Surg* 25:261-266.
71. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC (1969). Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res* 9:347-352.
72. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B et al (2005). Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 236:852-858.
73. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, Janjua M, Patel NR, Stein PD (2007). Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 99:415-420.
74. Goldhaber SZ (1998). Integration of catheter thrombectomy into our armamentarium to treat pulmonary embolism. *Chest* 114:1237-1238.
75. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobio R, Alfonso R et al (2002). Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 13:163-169.
76. Streiff MB, Kim K, Hong K (02.18.2011). Vena Cava Filters: a call to action. *Critical Care Commentary. Chest Physician Article*.
77. The PREPIC Study Group (2005). Eight-Year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC randomized study. *Circulation* 112:416-422.
78. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al (1998). A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal

deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group (1998). *N Engl J Med* 338:409-415.

79. Usov F, Hingorani A, Ascher E, Shiferson A, Tra V, Marks N et al (2009). Long-term follow up for superior vena cava filter placement. *Ann Vasc Surg* 23:350-354.

80. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC (2010). Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 21:779-787.

81. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Decousus H, Laporte S, Epinat M et al (2007). A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest* 131: 223-229.

82. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Tood SR et al (2007). Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 62:17-24.

83. Hann CL, Streiff MB (2005). The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 19:179-202.

84. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR (1993). Percutaneous inferior vena cava filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology* 188:851-856.

85. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC (1996). The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 156:1645-1649.

86. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J et al (1994). A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154:49-56.

87. Samama MM, Poller L (1995). Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 15:119-123.

88. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW (2004). Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 140:175-183.
89. The Matisse Investigators (2003). Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349:1695-702. [Erratum, *N Engl J Med* 2004;350:423]
90. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al (2003). Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 139:19-25.
91. Smith SB, Geske B, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI (2010). Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 137:1382-1390.
92. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C et al (2005). Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 23:2123-2129.
93. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al (2004). Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 22:1944-1948.
94. Marik PE, Plante LA (2008). Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359:2025-2033.
95. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al (2009). Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361:2342-2352.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Exmo. Sr. Dr. Jorge Leitão, o meu agradecimento pela disponibilidade, dinamismo e dedicação demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Ao Serviço de Anestesiologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, na pessoa do Exmo. Sr. Dr. Filipe Reis Antunes, pela compreensão e apoio prestados.

“The last, but not the least.....”

À minha avó, aos meus pais, à minha irmã e ao meu marido, Pedro Abreu. Muito obrigada.

Coimbra, Maio de 2011.

(Ana Carolina Rocha)

