

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Carolina Pires Morgado

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientadora: Dr.^a Maria Cristina Martin Gamboa
Coorientadora: Dr.^a Diana Maria Fernandes dos Santos

fevereiro de 2025

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Declaração de Integridade

Eu, Carolina Pires Morgado, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43736 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12 / 02 / 2025

Carolina Pires Morgado

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

“Know all the theories, master all the techniques, but as you touch a human soul be just another human soul.”

Carl Gustav Jung

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Dedicatória

A quem me viu nascer e amou-me desde o primeiro segundo.

A quem me deu a oportunidade de viver tudo isto.

A quem entende a minha ausência e faz-me sentir sempre presente.

A quem está sempre lá, seja dia ou noite, faça chuva ou faça sol.

A quem me ensinou que a recompensa só chega com esforço, resiliência e fé.

A quem me aquece o coração, mas permite-me conhecer a frieza do mundo.

A quem, mesmo quando eu me via tão pequena, sempre me viu gigante.

Aos que são a minha vida, e a eles a devo.

Para eles, com eles e, acima de tudo, por eles,

Aos meus pais.

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Índice

DEDICATÓRIA	VII
AGRADECIMENTOS.....	XI
RESUMO	XIII
PALAVRAS-CHAVE	XIV
ABSTRACT	XV
KEYWORDS	XVI
LISTA DE FIGURAS.....	XVII
LISTA DE TABELAS.....	XIX
LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS	XXI
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO.....	1
METODOLOGIA	3
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO	5
DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	5
FISIOPATOLOGIA.....	5
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	8
AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DO TEP AGUDO	11
O PAPEL DOS BIOMARCADORES.....	11
<i>Peptídeo natriurético cerebral (BNP)</i>	11
<i>Troponina I e T</i>	11
<i>Lactato</i>	12
<i>D-dímeros</i>	12
<i>CA-125</i>	13
<i>Biomarcadores inflamatórios</i>	13
<i>Biomarcadores vasculares</i>	14
<i>Biomarcadores de RNA</i>	14
PROBABILIDADE PRÉ-TESTE (PPT).....	15
MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	19
<i>Eletrocardiograma (ECG)</i>	19
<i>Gasometria arterial</i>	19

<i>Angiotomografia pulmonar por tomografia computadorizada</i>	20
<i>Angiotomografia da pélvis e dos membros inferiores</i>	21
<i>Cintigrafia pulmonar de ventilação e perfusão</i>	21
<i>Ecografia point of care</i>	21
<i>Ultrassonografia venosa de compressão dos membros inferiores</i>	22
<i>Ecocardiograma transtorácico</i>	23
<i>Ultrassonografia pulmonar</i>	24
<i>Angiografia por ressonância magnética</i>	24
<i>Tomografia computadorizada por emissão de fóton único</i>	25
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO DIAGNÓSTICO DO TEP AGUDO	25
AVANÇOS NA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DO TEP AGUDO	27
AVANÇOS NO TRATAMENTO DO TEP AGUDO	31
TRATAMENTO ANTICOAGULANTE.....	31
TROMBÓLISE SISTÊMICA.....	32
INTERVENÇÕES DIRIGIDAS POR CATETER	33
TROMBECTOMIA MECÂNICA.....	34
TROMBECTOMIA CIRÚRGICA.....	34
OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPORAL VENOARTERIAL	35
FILTROS NA VEIA CAVA INFERIOR	36
AVANÇOS NA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DO TEP AGUDO	37
CONCLUSÃO	39
BIBLIOGRAFIA	41

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Cristina Gamboa, pela sua dedicação incansável e pela orientação inestimável. Agradeço o apoio constante e as palavras de incentivo que me guiaram ao longo deste percurso.

Um agradecimento especial à minha coorientadora e conselheira, Dr.^a Diana Santos, cujo acompanhamento próximo e conselhos inestimáveis marcaram de forma indelével o meu caminho na cidade neve. Não existem palavras suficientes para expressar a minha gratidão.

Aos meus pais, Susana e João, por serem o meu maior exemplo.

À minha tia Ana, tio João e prima Rita, por serem sempre o nosso pilar inabalável.

Aos meus avós, Fatinha, Ana e Nelito por todo o cuidado e carinho que têm comigo.

À minha tia Tânia, tio Carlos, afilhada Alice e prima Di pelo carinho, pelas palavras de força e pela alegria contagiante com que sempre me acolhem.

À minha tia Paula e à minha avó Bernardete, que mesmo não presentes fisicamente, caminham sempre lado a lado comigo.

Aos meus amigos de infância, que fazem os 530 Km que nos separam parecerem 20, e que vibram com cada uma das minhas conquistas.

À Inês, por ser a melhor amiga que eu poderia ter nesta jornada, e que com certeza levo para a vida.

Às amigas que se tornaram casa ao longo destes 6 anos: Leo, Bruninha, Marta, Aleixo, Freitas, Maria e Perneteta. A serra ganhou outro brilho convosco.

À Maria e à Margarida, a quem deixo um pouco de mim na Covilhã.

À AAUBI, que foi espaço de crescimento, aprendizagens e desafios, onde tive o privilégio de conhecer e trabalhar com pessoas incríveis.

À Covilhã, a tudo o que nela deixo e a tudo o que dela levo.

Por fim, à Medicina e a todos os que me acompanharam nesta jornada 2019-2025.

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Resumo

Introdução: O tromboembolismo pulmonar agudo é uma condição clínica de elevada morbimortalidade, caracterizada pela obstrução das artérias pulmonares por trombos. A sua apresentação heterogênea e o impacto clínico significativo tornam-no um desafio na prática clínica. Nas últimas décadas, os avanços no diagnóstico, na estratificação do risco e nas opções terapêuticas têm transformado a gestão desta patologia. Esta revisão bibliográfica visa consolidar os progressos mais recentes, identificar lacunas existentes e explorar perspectivas futuras na abordagem ao tromboembolismo pulmonar agudo.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídas revisões bibliográficas, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados e randomizados publicados entre 2014 e 2024, em inglês e português. Adicionalmente, foi incluído o estudo PIOPED pela sua relevância histórica. As palavras-chave utilizadas incluíram “pulmonary embolism”, “biomarkers”, “catheter-directed therapy”, “risk stratification” e “direct oral anticoagulants”. Foram excluídos artigos referentes a idades pediátricas.

Resultados: Os avanços no diagnóstico incluem tecnologias emergentes, como a tomografia computadorizada por contagem de fótons e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único, bem como a integração de biomarcadores, como o BNP, troponina e o lactato, em scores de risco, contribuindo para uma maior personalização da gestão do tromboembolismo pulmonar. Algoritmos como o YEARS e o PEGeD mostram-se eficazes na otimização dos níveis de corte dos D-dímeros, reduzindo exames desnecessários, custos e exposição à radiação. No tratamento, os anticoagulantes orais diretos revolucionaram a gestão do tromboembolismo pulmonar pela sua segurança e praticidade, enquanto as intervenções por cateter e a trombólise de baixa dose emergem como alternativas promissoras em casos mais complexos. As equipas multidisciplinares de resposta à embolia pulmonar, em crescimento a nível global, permitiram obter melhores desfechos clínicos, através de uma abordagem colaborativa e eficaz.

Conclusão: Os avanços no diagnóstico e no tratamento do tromboembolismo pulmonar agudo têm proporcionado melhorias significativas na abordagem desta patologia. Contudo, subsistem desafios importantes, como o desenvolvimento de ferramentas adicionais para a estratificação do risco, a validação de novas tecnologias e a definição de critérios claros para as terapêuticas emergentes. Esta revisão sublinha a necessidade de esforços contínuos para superar as lacunas existentes, promovendo uma prática clínica baseada em evidências, que

equilibre a inovação com a segurança, contribuindo para melhores desfechos clínicos e para uma melhor qualidade de vida dos pacientes com tromboembolismo pulmonar agudo.

Palavras-chave

“embolia pulmonar”, “biomarcadores”, “estratificação do risco”, “intervenções dirigidas por cateter”, “anticoagulantes”.

Abstract

Introduction: Acute pulmonary embolism is a clinical condition with high morbidity and mortality, characterized by the obstruction of pulmonary arteries by thrombi. Its heterogeneous presentation and significant clinical impact make it a challenge in clinical practice. Over the past decades, advances in diagnosis, risk stratification, and therapeutic options have transformed the management of this condition. This literature review aims to consolidate the most recent progress, identify existing gaps, and explore future perspectives in the approach to acute pulmonary embolism.

Materials and Methods: A bibliographic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Reviews, systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials published between 2014 and 2024, in English or Portuguese, were included. Additionally, the PIOPED study was incorporated due to its historical relevance. The keywords used included "pulmonary embolism," "biomarkers," "catheter-directed therapy", "risk stratification," and "direct oral anticoagulants." Articles related to the pediatric population were excluded.

Results: Advances in diagnosis include emerging technologies such as photon-counting computed tomography and single-photon emission computed tomography, as well as the integration of biomarkers such as BNP, troponin, and lactate into risk scores, contributing to greater personalization in pulmonary embolism management. Algorithms such as YEARS and PEGeD have proven effective in optimizing D-dimer thresholds, reducing unnecessary imaging, costs, and radiation exposure. In treatment, direct oral anticoagulants have revolutionized pulmonary embolism management, while catheter-directed interventions and low-dose thrombolysis are emerging as promising alternatives for more complex cases. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams have demonstrated improvements in clinical outcomes.

Conclusion: Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism have significantly improved the management of this condition. However, important challenges remain, such as the development of additional tools for risk stratification, the validation of new technologies, and the establishment of clear criteria for emerging therapies. This review highlights the need for continuous efforts to address existing gaps, promoting evidence-based clinical practice that balances innovation with safety, ultimately contributing to better clinical outcomes and improved quality of life for pulmonary embolism patients.

Keywords

“pulmonary embolism”, “biomarkers”, “catheter-directed therapy”, “risk stratification”, “direct oral anticoagulants”.

Lista de Figuras

Figura 1- Fisiopatologia da insuficiência respiratória e circulatória no tromboembolismo pulmonar.....	8
Figura 2- Algoritmo de YEARS.....	18
Figura 3- Algoritmo de PEGeD.....	18
Figura 4- Angiotomografia pulmonar computadorizada de um paciente diagnosticado com tromboembolismo pulmonar bilateral.....	20
Figura 5- Registro de Doppler contínuo através da válvula tricúspide, obtido durante um ecocardiograma transtorácico.....	23

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Lista de Tabelas

Tabela 1- Fatores predisponentes para tromboembolismo venoso.....	6
Tabela 2- Score de Wells na versão original e na versão simplificada.....	15
Tabela 3- Critérios de Genebra na versão original e na versão simplificada.....	16
Tabela 4- Índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI) original e simplificado.....	27

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Lista de Siglas e Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
AEMN	Associação Europeia de Medicina Nuclear
AHA	American Heart Association
Angio-TC	Angiotomografia computadorizada
ARM	Angiografia por ressonância magnética
AVKs	Antagonistas da vitamina K
BNP	Brain natriuretic peptide
DOACs	Anticoagulantes orais diretos
ECG	Eletrocardiograma
ECMO-VA	Oxigenação por membrana extracorporeal venoarterial
EP	Embolia pulmonar
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IA	Inteligência artificial
IL	Interleucina
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reativa
PEGeD	Pulmonary Embolism Graduated D-dímer
PERT	Pulmonary Embolism Response Teams
PIOPED	The Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
POCUS	Point-of-care Ultrasound
RDW	Red Cell Distribution Width
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
sP-selectin	Soluble platelet selectin
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TBC	Trombectomia baseada em cateter
TDC	Trombólise dirigida por cateter
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TNT	Troponina T

TNF- α	Fator de necrose tumoral
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TT	Tempo de Trombina
TVP	Trombose venosa profunda
VCI	Veia cava inferior
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
V/Q	Ventilação/perfusão

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma condição médica potencialmente fatal, caracterizada pela obstrução da circulação pulmonar devido à migração de trombos, na sua maioria provenientes das veias profundas dos membros inferiores. Classificado como uma emergência cardiovascular, o TEP exige atenção clínica imediata, devido ao seu impacto na estabilidade hemodinâmica e na função cardíaca. Integrado no espectro do tromboembolismo venoso (TEV), que abrange igualmente a trombose venosa profunda (TVP), o TEP possui uma elevada relevância clínica, tanto pela sua significativa morbimortalidade como pelo seu carácter, em grande parte, evitável.

O diagnóstico de TEP é dificultado pela variabilidade da manifestação inaugural, que pode alternar entre achados incidentais em exames de imagem e apresentações súbitas e fatais. A ampla variedade de apresentações clínicas torna o diagnóstico precoce crucial, mas altamente desafiante, o que contribui significativamente para elevar a taxa de subdiagnóstico desta condição.

Nos últimos anos foram alcançados avanços importantes no diagnóstico e na gestão terapêutica do TEP, impulsionados pela crescente compreensão da sua fisiopatologia e pelo desenvolvimento de novas tecnologias de imagem e abordagens terapêuticas. No campo do diagnóstico, as técnicas de imagem e a integração de biomarcadores têm sido fundamentais para a identificação rápida e precisa do TEP. No tratamento, o uso otimizado da trombólise, a embolectomia cirúrgica e o desenvolvimento de novas terapêuticas, como os anticoagulantes orais diretos (DOACs) oferecem opções eficazes. Dada a relevância clínica e os avanços constantes nos critérios e métodos de diagnóstico e tratamento, torna-se essencial rever e compilar o progresso nesta área.

Objetivo

Dada a preponderante relevância clínica do TEP, esta revisão visa explorar e sintetizar os avanços mais recentes no diagnóstico e na gestão terapêutica desta patologia, tendo como principais objetivos contribuir para uma compreensão mais profunda e fundamentada da gestão do TEP e identificar tanto os progressos quanto as lacunas que persistem no conhecimento clínico desta condição.

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science utilizando os termos: “pulmonar embolism”, “biomarkers”, “catheter-directed therapy”, “risk stratification” e “direct oral anticoagulants”. A pesquisa foi complementada com a inclusão do estudo PIOPED II, dado o seu impacto histórico e relevância no campo do tromboembolismo pulmonar e com outras bibliografias comumente usadas neste campo (ex: *Harrison’s Principles of Internal Medicine, 21e*).

Nos parâmetros de pesquisa selecionados, restringimos a recolha de informação a revisões bibliográficas, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos aleatorizados e controlados. De modo a reunir a informação mais recente e atualizada, foi colocado um limite temporal de 10 anos, sendo apenas recolhidos os artigos com data posterior a 2014, inclusive, e publicados em língua portuguesa ou inglesa, até ao mês de Dezembro de 2024.

Por último, e uma vez que nos propomos a rever e analisar o estado de arte dos avanços no diagnóstico e no tratamento do tromboembolismo pulmonar agudo em adultos, eliminámos da nossa pesquisa todos os resultados referentes a idades pediátricas.

Tromboembolismo Pulmonar Agudo: Uma Revisão Bibliográfica dos Avanços no Diagnóstico e no Tratamento

Tromboembolismo Pulmonar Agudo

Definição e epidemiologia

O tromboembolismo pulmonar (TEP) corresponde à obstrução mecânica da vasculatura pulmonar, na maioria dos casos, devido a um coágulo proveniente das veias profundas dos membros inferiores. Esta patologia integra o espectro do tromboembolismo venoso (TEV), juntamente com a trombose venosa profunda (TVP), e afirma-se como a terceira síndrome cardiovascular aguda mais comum (1–8).

As taxas de incidência anual do TEP variam entre 39 e 115 por cada 100.000 pessoas, com uma predominância no sexo masculino, embora se observe um aumento na incidência no sexo feminino durante os anos reprodutivos (1,6–8). Apesar de ocorrer em todas as faixas etárias, este é mais prevalente com o envelhecimento, refletindo um maior risco associado à idade avançada (2–6,8).

No que diz respeito à mortalidade, os estudos indicam que, na ausência de tratamento, a taxa de mortalidade pode atingir cerca de 30%, sendo substancialmente reduzida para cerca de 8% com o tratamento adequado (2,4). Estudos mais recentes realizados na Europa e na América do Norte apontam para a diminuição da taxa de mortalidade do TEP agudo, o que está provavelmente relacionado com os avanços terapêuticos e com um maior alinhamento com as diretrizes clínicas. Contudo, verifica-se concomitantemente uma tendência crescente para o sobrediagnóstico desta condição, com a identificação de casos subsegmentares ou até inexistentes de TEP, impulsionada pelo desenvolvimento tecnológico. Tal fenómeno pode induzir a uma falsa impressão da redução das taxas de mortalidade, uma vez que o aumento do número de diagnósticos pode camuflar a real mortalidade associada à doença (9–11).

Fisiopatologia

Na maioria dos casos, o TEP ocorre da migração de um trombo através da veia cava inferior para as câmaras cardíacas direitas, alojando-se nas artérias pulmonares. Contudo, em situações mais raras, o TEP pode resultar de trombose in situ, como em casos de trauma torácico, cirurgia pulmonar ou infeções específicas, como a infeção por SARS-CoV-2. Todavia, também pode ser causado por materiais não trombóticos, tais como gordura, tumor ou ar (12–14).

A formação de trombos é explicada pela tríade de Virchow, postulada em 1856, que indica três condições essenciais: estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão do endotélio vascular.

Embora esta seja uma teoria clássica, as evidências contemporâneas demonstram que muitos pacientes com TEV apresentam características predisponentes que corroboram os princípios descritos por Virchow (12–14). Na tabela 1 estão representados os fatores predisponentes para TEV (8).

Tabela 1- Fatores predisponentes para tromboembolismo venoso

Fatores de risco baixos (OR≤2)	Fatores de risco moderados (OR 2-9)	Fatores de risco elevados (OR≥10)
Repouso no leito > 3 dias; Diabetes <i>mellitus</i> ; Hipertensão arterial; Imobilidade por estar na posição de sentado (exemplo: viagem prolongada de carro ou avião); Idade avançada; Cirurgia laparoscópica; Obesidade; Gravidez; Veias Varicosas.	Cirurgia artroscópica ao joelho; Doenças autoimunes; Transusão de sangue Cateteres venosos centrais; Cateteres intravenosos; Quimioterapia; Insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência respiratória; Agentes estimulantes da eritropoiese; Terapêutica de substituição hormonal (depende da formulação); Fertilização <i>in vitro</i> ; Terapêutica com contraceptivos orais; Período pós-parto; Infecção (especificamente por pneumonia, infecção do trato urinário e VIH); Doença inflamatória intestinal; Cancro (situações de risco mais elevado na presença de doença metastática); AVC com paralisia; TVS; Trombofilia.	Fratura do membro inferior; Hospitalização por insuficiência cardíaca ou por fibrilhação/flutter auricular (nos 3 meses anteriores); Trauma major; Artroplastia da anca ou do joelho; TEV prévio; Enfarte agudo do miocárdio (nos últimos 3 meses); Lesão na medula espinal.

AVC: acidente vascular cerebral; VIH: vírus da imunodeficiência humana; TVS: trombose venosa superficial; TEV: tromboembolismo venoso; OR: odds ratio. Tabela adaptada de “*ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS)*”.

A formação de trombos resulta de um desequilíbrio entre os mecanismos pró-coagulantes e os sistemas anticoagulantes ou fibrinolíticos naturais. Os trombos venosos, compostos predominantemente por fibrina, glóbulos vermelhos e plaquetas, formam-se em áreas de estase ou de lesão vascular, como os seios venosos e as válvulas venosas. Enquanto trombos venosos menores podem sofrer lise espontânea, outros progridem para as veias proximais e, eventualmente, causam TEP (12,14).

Existem diversos estados pró-trombóticos que contribuem para o desenvolvimento do TEP. Entre os fatores genéticos, destacam-se as mutações no fator V de Leiden e na protrombina, que aumentam a predisposição à formação de trombos. Adicionalmente, as deficiências da antitrombina, da proteína C e da proteína S estão associadas a um maior risco de TEV. No âmbito das trombofilias adquiridas, a síndrome antifosfolípídica é uma das principais causas, sendo responsável por tromboes tanto venosas quanto arteriais (12,14).

O impacto do TEP na circulação pulmonar e nas trocas gasosas é significativo. A obstrução das artérias pulmonares provoca uma redução da perfusão, enquanto a ventilação permanece relativamente preservada, originando um desequilíbrio na ventilação-perfusão. Este fenômeno incrementa o espaço morto anatómico e fisiológico, reduz a eficiência das trocas gasosas e provoca hipoxia. A hipoxia, por sua vez, pode desencadear vasoconstrição reflexa nas artérias pulmonares, exacerbando a hipertensão pulmonar e a sobrecarga do ventrículo direito (VD). Em situações graves, a severa disfunção ventricular pode culminar em choque cardiogénico ou morte (13).

A gravidade do TEP depende da localização e do volume do trombo. As embolias de menor volume tendem a obstruir vasos segmentares ou subsegmentares, enquanto que embolias de maior volume comprometem extensas áreas da circulação pulmonar, o que aumenta drasticamente a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular. O aumento da resistência vascular, associado à redução do enchimento do ventrículo esquerdo (VE) devido à compressão do septo interventricular, reduz o débito cardíaco e a pressão arterial sistémica (12). A figura 1 representa a fisiopatologia da insuficiência respiratória e circulatória no tromboembolismo pulmonar (15).

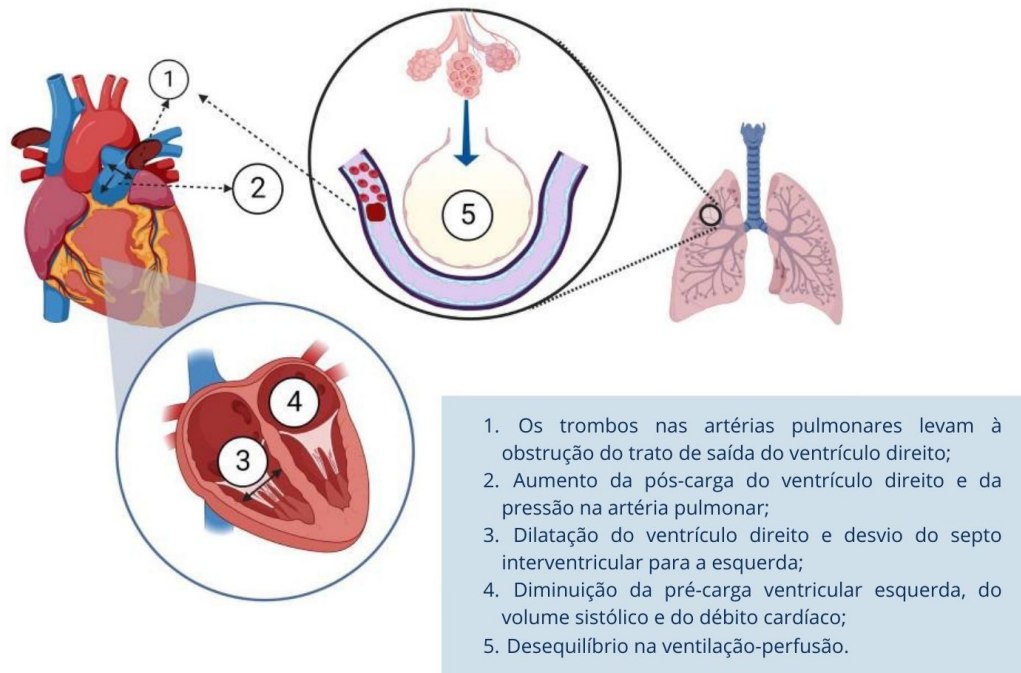


Figura 1- Fisiopatologia da insuficiência respiratória e circulatória no tromboembolismo pulmonar. Figura traduzida e adaptada de “*Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review*”.

Apresentação clínica

A embolia pulmonar (EP) caracteriza-se pela apresentação de sinais e sintomas frequentemente inespecíficos, o que representa um grande desafio para os profissionais de saúde que se deparam com esta patologia, que pode variar de achados incidentais a emergências associadas a instabilidade hemodinâmica (2,8–12).

A suspeita de TEP deve ser ponderada em pacientes que apresentem sintomas como dispneia, toracalgia de características pleuríticas, tosse e hemoptise, com uma incidência de 73%, 66%, 37%, e 13%, respetivamente, segundo dados do estudo *The Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED)(16). Adicionalmente, 20% dos doentes apresentam sinais de tromboembolismo venoso profundo, o que reforça a necessidade de uma abordagem clínica abrangente (2,16,17).

Estudos mais recentes sugerem que a síncope pode constituir a apresentação inicial do TEP. A presença de síncope está associada a um maior risco de instabilidade hemodinâmica e de disfunção do VD, o que reforça a relevância da avaliação criteriosa desta manifestação (18).

No exame objetivo, os pacientes com TEP podem apresentar sinais como: taquicardia, taquipneia, hipertensão pulmonar ou sobrecarga do ventrículo direito com distensão

venosa jugular, componente pulmonar (P2) aumentada no segundo som cardíaco e impulso paraesternal do ventrículo direito. Contudo, importa destacar que nenhum destes achados é específico para o diagnóstico de TEP, e a sua ausência não exclui esta patologia. No entanto, a combinação de sinais e sintomas, quando integrada com a anamnese detalhada e a avaliação clínica completa, permite classificar os pacientes em diferentes categorias de probabilidade clínica pré-teste, considerada etapa crucial na abordagem inicial ao TEP (2,17).

Avanços no diagnóstico do TEP agudo

O papel dos biomarcadores

Peptídeo natriurético cerebral (BNP)

O BNP e o seu precursor, N-terminal pro BNP (NT-proBNP), são biomarcadores neuro-hormonais produzidos em resposta ao aumento da tensão nas paredes ventriculares ou à sobrecarga de volume, especialmente em casos de dilatação do ventrículo direito, como ocorre no TEP devido à sobrecarga de pressão. Embora não sejam habitualmente utilizados no diagnóstico de TEP, estes biomarcadores desempenham um papel fundamental no prognóstico e na estratificação do risco desta condição (2,19–21).

Uma meta-análise que envolveu 5010 pacientes com TEP agudo, classificados como de baixo risco segundo modelos clínicos tradicionais, revelou que a presença de disfunção do VD, avaliado por ecocardiograma, tomografia computadorizada ou por níveis elevados de BNP/NT-proBNP está associada a um aumento significativo do risco de mortalidade a curto prazo (1,5% vs. 0,3%; OR 4,81; IC 95% 1,98–11,68). Adicionalmente, foi observada uma correlação entre estes biomarcadores e o aumento do risco de mortalidade nos três meses subsequentes, assim como de óbitos relacionados ao TEP. Estes resultados sugerem que a avaliação da disfunção do ventrículo direito, particularmente através da medição do BNP/NT-proBNP ou por ecocardiografia, deve ser considerada como ferramenta complementar para identificar de forma mais precisa pacientes classificados como de baixo risco, que possam ser elegíveis para o tratamento em regime de ambulatório ou para internamento hospitalar de curta duração (22).

Troponina I e T

Assim como o BNP, a troponina sérica é reconhecida como marcador útil no prognóstico, embora apresente valor diagnóstico limitado (2,19). Enquanto marcador inespecífico de inflamação ou de lesão miocárdica, a troponina pode estar elevada em diversas condições, como na sépsis, hipotensão, fibrilhação auricular, insuficiência renal aguda ou crónica. Estas características tornam complexa a interpretação deste biomarcador (2,12,23,24).

A elevação dos níveis séricos de troponina está associada a um pior prognóstico, pois reflete a sobrecarga, isquemia e, possível necrose do ventrículo direito (2,12,19,20,24). No entanto, os estudos sugerem que a troponina T isolada não é suficiente para prever complicações do TEP ou para avaliar adequadamente o risco em pacientes hemodinamicamente estáveis. Por outro lado, a combinação da TnT sérica com o BNP demonstrou uma melhoria na

estratificação do risco e na determinação do prognóstico, representando uma abordagem mais robusta para a gestão de pacientes com TEP (21).

Diretrizes internacionais, como as publicadas pela *European Society of Cardiology* (ESC), recomendam a integração de biomarcadores como a troponina e o BNP no contexto de uma abordagem multidimensional, combinando dados clínicos, imagiológicos e laboratoriais para uma avaliação prognóstica mais precisa (8).

Lactato

O lactato sérico é amplamente reconhecido como marcador de hipoxia tecidual e possui valor prognóstico significativo no diagnóstico de TEP. Diversas condições clínicas estão associadas ao aumento dos valores do lactato, pois este aumenta quando existe desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio (2,12).

Os estudos mais recentes reforçam a relevância do lactato venoso como preditor independente de desfechos adversos intra-hospitalares em pacientes com TEP agudo. Por exemplo, no estudo *Venous Lactate Improves the Prediction of In-Hospital Adverse Outcomes in Normotensive Pulmonary Embolism*, foi identificado que o ponto de corte otimizado para lactato venoso, de 3,3 mmol/L, apresentou elevado desempenho preditivo tanto para desfechos adversos intra-hospitalares (OR 11,0; IC 95%: 4,6–26,3), como para mortalidade por todas as causas (OR 3,8; IC 95%: 1,3–11,3). Adicionalmente, a integração do lactato venoso no algoritmo da ESC de 2019 melhorou significativamente a estratificação do risco em pacientes normotensos com TEP (8,25).

Outro estudo, que integrou 496 pacientes normotensos com TEP agudo sintomático, demonstrou que níveis elevados de lactato plasmático (≥ 2 mmol/L) estavam associados a maior risco de complicações relacionadas com o TEP (OR ajustado 5,3; IC 95%: 1,9–14,4; $p=0,001$). A combinação do lactato elevado com marcadores de disfunção do ventrículo direito e de lesão miocárdica apresentou melhor valor prognóstico, o que reforçou o papel do lactato como ferramenta para prever complicações e orientar a gestão do TEP (26).

D-dímeros

A medição dos D-dímeros é a análise sanguínea mais comum na suspeita de TEP. Os níveis de D-dímeros aumentam em resposta à trombose, devido à ativação da coagulação e da fibrinólise. Contudo, estes podem estar aumentados em várias condições fisiológicas ou patológicas, como: idade avançada, gravidez, infecção, inflamação ou cirurgias (17,19,23,27).

Embora o aumento isolado dos D-dímeros seja insuficiente para diagnosticar TEP, este exame tem um alto valor preditivo negativo, o que permite a exclusão deste diagnóstico em pacientes com baixa probabilidade pré-teste e que apresentem D-dímeros abaixo de 500 µg/L (17,19,23).

Um avanço importante na avaliação deste biomarcador, foi a introdução de diferentes níveis de corte ajustados de acordo com variáveis clínicas, como nos algoritmos de YEARS e PEGeD, e a utilização de níveis ajustados à idade. Estas abordagens melhoraram a eficiência diagnóstica e reduziram a necessidade de exames de imagem (27).

No entanto, em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos, os níveis de D-dímeros estão frequentemente alterados devido às múltiplas comorbidades que estes apresentam. Por essa razão, a medição dos D-dímeros para o diagnóstico de TEP não é útil, nem recomendada nestes pacientes (17,19,23).

CA-125

O CA-125, glicoproteína amplamente estudada como biomarcador na insuficiência cardíaca, tem emergido como um potencial indicador prognóstico a curto prazo no TEP agudo sintomático. Apesar do seu papel nesta patologia ainda ser pouco explorado, as evidências mais recentes sugerem que o CA-125 pode contribuir para a previsão da mortalidade a curto prazo (28).

Um estudo observacional e prospectivo, realizado com 164 pacientes com TEP agudo sintomático, demonstrou uma associação significativa entre os níveis elevados de CA-125 (> 2 U/mL) e a mortalidade em 30 dias. Estes resultados, indicam que esta glicoproteína pode ser um biomarcador promissor na estratificação do risco a curto prazo, com potencial para melhorar a precisão dos atuais scores de prognóstico (28).

Biomarcadores inflamatórios

Os biomarcadores inflamatórios têm-se revelado promissores na avaliação prognóstica do TEP agudo. Entre eles, a razão neutrófilo-linfócito, a razão plaqueta-linfócito e a razão linfócito-monócito destacam-se, em diversos estudos, como indicadores úteis na previsão da mortalidade e na estratificação do risco (29,30).

A elevada amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW) também foi identificada como um marcador associado a maior mortalidade em pacientes com TEP agudo (31). De forma semelhante, o aumento da proteína C reativa (PCR) correlaciona-se com a gravidade

do TEP, enquanto que níveis elevados de citocinas, como IL-1 β , IL-4, IL-6 e TNF- α refletem a intensa resposta inflamatória (21).

Além disso, biomarcadores emergentes, como a coceptina têm demonstrado um valor crescente na avaliação da gravidade e dos desfechos clínicos, complementando as ferramentas diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis (15).

Biomarcadores vasculares

Diversos parâmetros sanguíneos relacionados com a cascata de coagulação e com a fibrinólise têm sido investigados como potenciais indicadores de risco para o TEP agudo. A P-selectina solúvel (sP-selectina), marcador de ativação plaquetária e endotelial, tem-se mostrado um preditor eficaz de TEP agudo. Além disso, complexos como a trombina-antitrombina III, plasmina- α 2-inibidor de plasmina, trombosmodulina e t-PAIC podem estar elevados antes da formação de trombos, sugerindo a possibilidade da ocorrência de TEP (21).

Estudos mais recentes destacam que o volume plaquetário médio (VPM) está significativamente aumentado em pacientes com TEP agudo, sendo considerado um biomarcador útil para o diagnóstico (32).

Embora exames como o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de protrombina (PT) e o tempo de trombina (TT) apresentem sensibilidade limitada para o diagnóstico do TEP agudo, estes oferecem uma visão abrangente sobre o estado da coagulação e, auxiliam a orientação diagnóstica (21).

Biomarcadores de RNA

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante com expressão tecidual específica, associados a diversas patologias, incluindo as doenças trombóticas. Entre os miRNAs, destacam-se os miR-210, miR-221 e o miR-126, como reguladores da angiogênese e consequentemente designados angiomiRs. As características que apresentam, como a elevada estabilidade, a baixa complexidade estrutural e a regulação específica, tornam-nos biomarcadores promissores para diversas condições clínicas (33).

No que respeita ao TEP agudo, os estudos mais recentes identificaram o miR-134, o miR-28-3p e o miR-1233 como potenciais marcadores diagnósticos (21,33). O miR-134, por exemplo, apresentou níveis elevados em pacientes com TEP agudo, demonstrando uma

sensibilidade de 86% e especificidade de 75% numa meta-análise que incluiu 383 pacientes (34). Adicionalmente, outra meta-análise, que envolveu 1057 indivíduos, apontou o miR-134 como um marcador relevante para o diagnóstico precoce de TEV (35).

Probabilidade pré-teste (PPT)

A investigação diagnóstica inicial do TEP agudo inicia-se pela avaliação do estado hemodinâmico do paciente. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, o próximo passo envolve a determinação da probabilidade clínica ou pré-teste, essencial para orientar o percurso diagnóstico e evitar exames desnecessários (12,17,27,36).

A probabilidade clínica pode ser avaliada de forma subjetiva, através da avaliação clínica direta, ou de forma mais objetiva, com recurso a scores padronizados, como o score de Wells e os critérios de Genebra, incluindo as suas versões simplificadas. Ambos os métodos permitem classificar os pacientes em três categorias de probabilidade: alta, intermédia ou baixa (2,17,36). Para facilitar a consulta dos critérios específicos utilizados em cada score, as tabelas 2 e 3 apresentam uma síntese detalhada do score de Wells e dos critérios de Genebra, respetivamente (8).

Tabela 2- Score de Wells na versão original e na versão simplificada

Itens	Score de Wells	
	Versão original	Versão simplificada
Sinais e sintomas de TVP	3	1
Frequência cardíaca >100bpm	1,5	1
imobilização >3 dias ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5	1
Hemoptises	1	1
História prévia de TVP/ EP	1,5	1
Cancro ativo	1	1
TEP como o diagnóstico mais provável	3	1
Probabilidade clínica^a		
Baixa	< 2	≤ 1
Intermédia	2-6	2-4
Alta	>6	≥ 5

^a baseada na soma dos pontos. TVP= trombose venosa profunda; bpm= batimentos por minuto; EP=embolia pulmonar; TEP= tromboembolismo pulmonar

Tabela 3- Critérios de Genebra na versão original e na versão simplificada

Critérios de Genebra revistos para predição clínica de EP			
Itens		Pontuação das regras de decisão clínica	
		Versão original	Versão simplificada
EP ou TVP prévias		3	1
Frequência cardíaca	75-94 bpm	3	1
	≥ 95 bpm	5	2
Cirurgia ou fratura no mês anterior		2	1
Hemoptises		2	1
Cancro ativo		2	1
Dor unilateral num membro inferior		3	1
Dor ou palpação venosa profunda num membro inferior ou edema unilateral		4	1
Idade > 65 anos		1	1
Probabilidade clínica^a			
<i>Score em três níveis</i>			
Baixa		0-3	0-1
Intermédia		4-10	2-4
Elevada		≥ 11	≥ 5
<i>Score em dois níveis</i>			
EP improvável		0-5	0-2
EP provável		≥ 6	≥ 3

^a baseada na soma dos pontos. EP= embolia pulmonar; TVP= trombose venosa; bpm= batimentos por minuto; profunda. Tabela adaptada de “ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS)”.

Embora alguns estudos indiquem que os critérios de Genebra simplificados não são inferiores ao score de Wells, outros apontam a superioridade deste último em diferentes contextos. No entanto, ambos apresentam limitações em pacientes hospitalizados com múltiplas comorbidades ou na presença de condições clínicas complexas (19,37).

Nos pacientes classificados como de baixa probabilidade pré-teste pelo score de Wells ou pelos critérios de Genebra, pode ser aplicado o critério de exclusão de TEP (PERC) para excluir o diagnóstico. Este algoritmo avalia oito parâmetros: idade <50 anos, frequência cardíaca <100 bpm, saturação de oxi-hemoglobina ≥ 95%, ausência de hemoptise, ausência de uso de estrogénios, ausência de antecedentes de TVP ou TEP, ausência de edema unilateral do membro inferior e ausência de cirurgia ou trauma que exigisse hospitalização nas últimas 4 semanas. Pacientes que cumpram todos os critérios do PERC não necessitam de exames adicionais. Caso contrário, deve-se proceder à avaliação dos níveis de D-dímeros (19,38).

Nos pacientes de baixa e intermédia probabilidade pré-teste, a medição dos níveis de D-dímeros é uma etapa crucial (19). Valores normais podem excluir o diagnóstico de TEP agudo em muitos casos, especialmente quando ajustados à idade, o que aumenta a especificidade sem comprometer a sensibilidade, como comprovado por estudos recentes (39).

Nos casos em que os D-dímeros apresentem valores ≥ 500 ng/mL, deve ser realizado um exame de imagem, preferencialmente a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (Angio-TC). Na impossibilidade de realizar este exame, a alternativa recomendada é a cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão (V/Q). Pacientes com alta probabilidade pré-teste devem realizar diretamente a Angio-TC ou, na sua impossibilidade, a cintigrafia pulmonar V/Q (19,36).

Nos últimos anos, surgiram novos algoritmos baseados nos critérios de Wells, como o YEARS e o PEGeD, que propõem abordagens alternativas para a determinação da probabilidade pré-teste. Estes algoritmos permitem excluir um maior número de pacientes de exames desnecessários e aprimoram a identificação dos pacientes que realmente precisam de realizar a Angio-TC. As figuras 2 e 3 apresentam, respetivamente, os algoritmos YEARS e PEGeD (40).

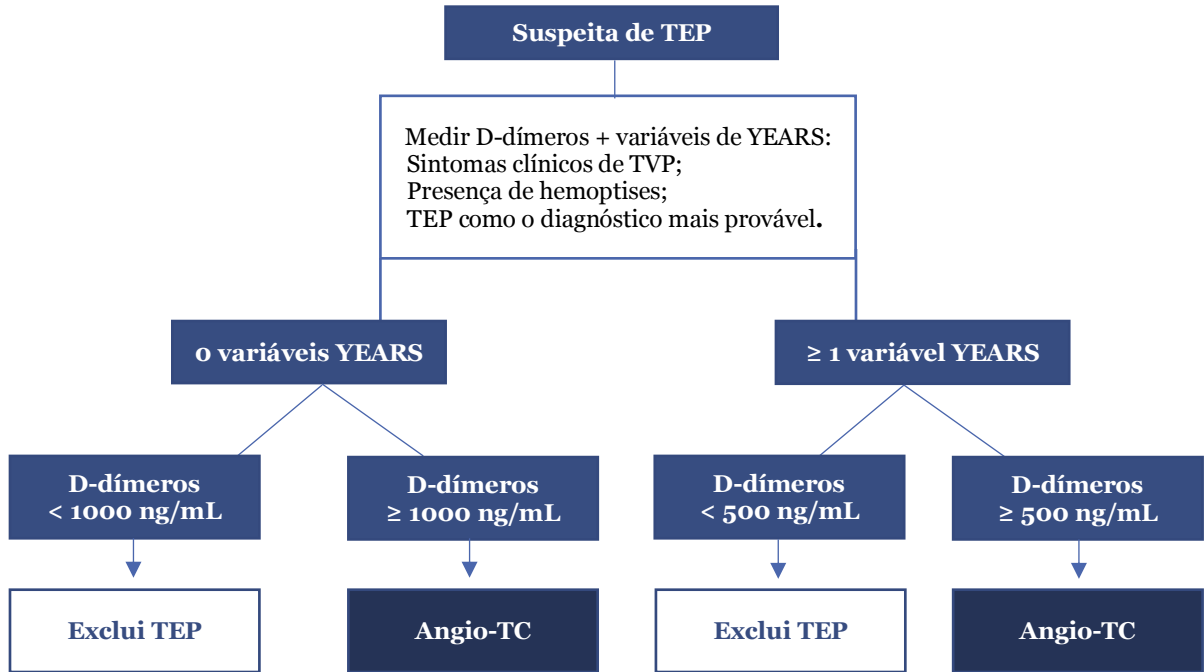


Figura 2- Algoritmo de YEARS. TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda; Angio-TC: angiotomografia computadorizada. Figura traduzida e adaptada de “*Diagnostic Approach for Venous Thromboembolism in Cancer Patients*”.

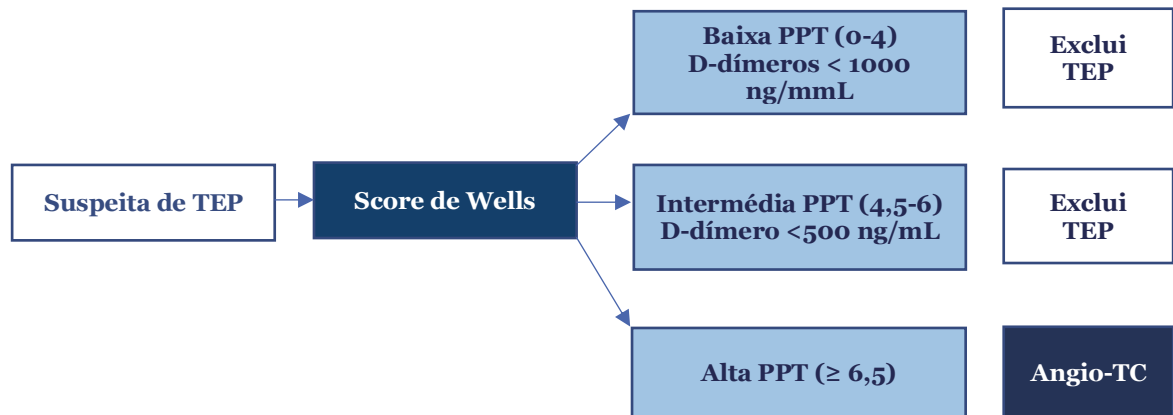


Figura 3- Algoritmo de PEGeD. TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda; Angio-TC: angiotomografia computadorizada; PPT: probabilidade pré-teste. Figura traduzida e adaptada de “*Diagnostic Approach for Venous Thromboembolism in Cancer Patients*”.

Meios complementares de diagnóstico

Eletrocardiograma (ECG)

O ECG constitui um importante complemento no diagnóstico do TEP agudo, dado que pode revelar achados clássicos e característicos, como a taquicardia sinusal, alterações no segmento ST e na onda T. Adicionalmente, a identificação de sinais de sobrecarga do VD, como a inversão da onda T nas derivações V1-V4, a presença de padrão QR na derivação V1 e o padrão específico de TEP, S1Q3T3, podem ser úteis para o diagnóstico de TEP (19,37). Um estudo de 2017 comparou os registos de ECG de pacientes com TEP com traçados prévios, o que permitiu identificar alterações relevantes. Entre os 352 casos analisados, as alterações mais frequentes incluíram: a inversão da onda T (34,4%), o achatamento da onda T (29,5%) e taquicardia sinusal (27,3%). No entanto, cerca de 25% dos pacientes, especialmente aqueles com menos de 60 anos, não apresentaram alterações significativas no ECG (41).

Mais recentemente, foi desenvolvido um modelo em inteligência artificial (IA) que utiliza o ECG de 12 derivações, para predição de TEP. Este modelo demonstrou uma especificidade de 100% [95% CI: 94-100] e sensibilidade de 50% [95% CI: 33-67], o que supera, a nível de desempenho, os modelos tradicionais, como o score de Wells e Genebra. Este estudo, realizado com 1014 ECGs obtidos no serviço de urgência, revelou a grande especificidade deste modelo de IA. Contudo, são necessários estudos adicionais que validem os resultados em amostras externas, bem como em subgrupos de alto risco (42).

Gasometria arterial

Embora alguns estudos iniciais tenham sugerido que um gradiente alvéolo-arterial de oxigénio (A-a O₂) normal poderia excluir o diagnóstico de TEP agudo, as investigações mais recentes refutam essa hipótese. Quando presentes, as alterações mais comuns incluem hipoxemia, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigénio e hipocapnia. Contudo, os níveis dos gases arteriais, apesar de contribuírem para o aumento da suspeita diagnóstica, não fornecem dados suficientes para excluir de forma definitiva o diagnóstico de TEP (2,19).

Um estudo observacional realizado entre 2010 e 2017 propôs a utilização da razão entre a pressão parcial de oxigénio e a fração inspirada de oxigénio (PaO₂/FiO₂) como ferramenta preditiva da mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TEP agudo. Os resultados indicaram que valores de PaO₂/FiO₂ <265 estão significativamente associados a um maior

risco de mortalidade. Este parâmetro, de fácil obtenção durante a admissão, revelou ser uma ferramenta útil na avaliação do prognóstico e na estratificação do risco (43).

Angiotomografia pulmonar por tomografia computadorizada

Atualmente, a angiotomografia pulmonar por tomografia computadorizada (Angio-TC) é considerada o gold standard para o diagnóstico de TEP agudo, tendo substituído a angiografia pulmonar, amplamente utilizada até à década de 1990, mas associada a uma elevada taxa de complicações (2,12,17,23).

A Angio-TC pulmonar encontra-se disponível na maioria dos hospitais e, de acordo com o estudo PIOPED II, apresenta uma sensibilidade 83% (IC 95%, 76–92%) e uma especificidade de 96% (IC 95%, 93–97%), entre os 773 pacientes submetidos a esta técnica para o diagnóstico de TEP agudo (2,16,23). Para além de permitir a confirmação do diagnóstico através da identificação de defeitos de preenchimento após a administração de contraste em qualquer ramo da artéria pulmonar, a Angio-TC possibilita também a análise do parênquima pulmonar e de outras estruturas torácicas, o que contribui para a exclusão de diagnósticos diferenciais. Adicionalmente, fornece informações valiosas sobre a condição do VD, sendo que um rácio entre o VD e o VE de pelo menos 0,9 indica um aumento do VD, associado a pior prognóstico e a uma maior mortalidade (2,12,17). A figura 4 representa uma angiotomografia computadorizada pulmonar de um paciente com TEP bilateral (A) e a Angio-TC de controlo (B).

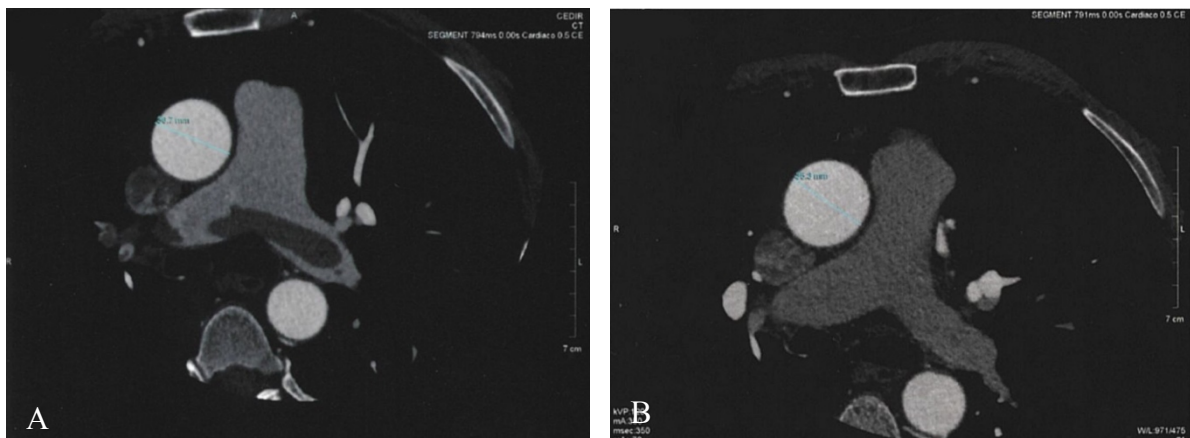


Figura 4- Angiotomografia pulmonar computadorizada de um paciente diagnosticado com tromboembolismo pulmonar bilateral. Na figura A, antes do tratamento, verifica-se um trombo em sela fixado na bifurcação da artéria pulmonar. A figura B, corresponde à imagem de controlo, sob terapêutica anticoagulante. Estas imagens foram fornecida pelo serviço de Cardiologia do Hospital Sousa Martins-ULS da Guarda.

Apesar das vantagens, esta técnica apresenta algumas limitações, nomeadamente a exposição à radiação, o risco de reações adversas ao agente de contraste, nefropatia induzida por contraste e em doentes críticos acresce a dificuldade e o risco inerente ao transporte do doente até ao departamento de radiologia (23).

O estudo PIOPED II também avaliou a combinação da Angio-TC com a venografia por tomografia computadorizada, que apresentou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 95%. Embora esta abordagem revele uma elevada concordância com a avaliação clínica, situações de discordância requerem avaliações complementares (2,16).

Angiotomografia da pélvis e dos membros inferiores

A angiotomografia da pélvis e dos membros inferiores não é habitualmente realizada de forma sistemática em todos os pacientes, sendo reservada para casos em que existam sinais clínicos específicos que justifiquem o seu uso, devido ao risco inerente de exposição à radiação. A evolução dos equipamentos de imagem, com qualidade cada vez mais elevada, permite a deteção de êmbolos cada vez menores. No entanto, a relevância clínica destes êmbolos permanece incerta, o que exige uma avaliação cuidadosa de cada caso (2).

Cintigrafia pulmonar de ventilação e perfusão

A cintigrafia pulmonar de ventilação e perfusão (V/Q) foi, durante muitos anos, uma alternativa relevante à angiografia pulmonar, destacando-se como a principal técnica de imagem não invasiva para pacientes com suspeita de TEP agudo (2,12,17). Apesar de ter sido amplamente substituída pela Angio-TC, esta técnica mantém a sua utilidade em contextos específicos, como em casos de alergia grave ao contraste iodado, insuficiência renal avançada, grávidas ou obesidade que impeça a realização de tomografia (2,12,36).

Nos indivíduos com elevado risco de TEP, a abordagem diagnóstica que combina radiografia torácica e cintigrafia V/Q, utilizando os critérios de PISAPED, apresenta resultados menos favoráveis e é considerada menos segura quando comparada à Angio-TC. Além disso, a utilização desta técnica em doentes críticos é limitada devido às dificuldades técnicas e ao tempo aumentado do exame, que restringe a sua aplicabilidade em cenários de instabilidade clínica (23,44).

Ecografia point of care

A ecografia point-of-care (POCUS) é uma ferramenta rápida, segura e eficaz, que pode complementar a avaliação do doente com suspeita de TEP agudo quando integrada ao

exame clínico tradicional. Este método, realizado à cabeceira do paciente, permite a identificação de sinais de sobrecarga do coração direito, tornando-se particularmente útil em doentes hemodinamicamente instáveis que apresentem contra-indicações à realização imediata de uma Angio-TC (2,45).

O protocolo triple-POCUS, proposto por Nazerian e colaboradores, em 2014, combina três abordagens (ultrassom cardíaco, pulmonar e de compressão dos membros inferiores) e foi desenvolvido, especificamente, para pacientes com suspeita de TEP (2,23,46). Este protocolo revela-se particularmente útil na redução do número de Angio-TC pulmonares, especialmente em casos onde os achados são negativos e o ultrassom pulmonar revela outra patologia subjacente (23). Contudo, apesar do seu potencial promissor, esta ainda não é uma abordagem diagnóstica fortemente recomendada (2).

Embora o POCUS seja um recurso valioso, apresenta limitações significativas, como a dependência da experiência do operador, a incapacidade de distinguir outras causas de sobrecarga do VD e a impossibilidade de excluir TEP com base na ausência de sinais de sobrecarga do VD, uma vez que estes podem não estar presentes (2,45).

Ultrassonografia venosa de compressão dos membros inferiores

A ultrassonografia venosa de compressão dos membros inferiores constitui uma ferramenta relevante na identificação de trombos em casos de elevada suspeita clínica. Este exame, realizado nas fossas inguinais e poplíteas de forma bilateral, apresenta um elevado valor preditivo positivo, permitindo, na presença de trombos, justificar o início imediato do tratamento, sem necessidade de exames complementares. No entanto, este exame possui sensibilidade limitada, estimada em 41% (IC 95%, 36–46%), o que restringe a sua utilização como método inicial para a exclusão do diagnóstico de TEP (12,23).

Quando associada ao ecocardiograma, a ultrassonografia pode aumentar a precisão diagnóstica, revelando-se especialmente útil em pacientes que não possam realizar a Angio-TC (2).

O uso crescente desta técnica em pacientes críticos destaca a importância deste exame como alternativa diagnóstica em cenários específicos, o que reforça a importância de disponibilizar os recursos necessários para a sua implementação (23).

Ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico apresenta valores preditivos diagnósticos limitados em pacientes normotensos. Todavia, assume-se como uma ferramenta extremamente útil em pacientes com instabilidade hemodinâmica, dada a sua capacidade de avaliar a sobrecarga do VD (2,23). A figura 5 corresponde ao registo de Doppler contínuo através da válvula tricúspide obtido durante um ecocardiograma transtorácico.

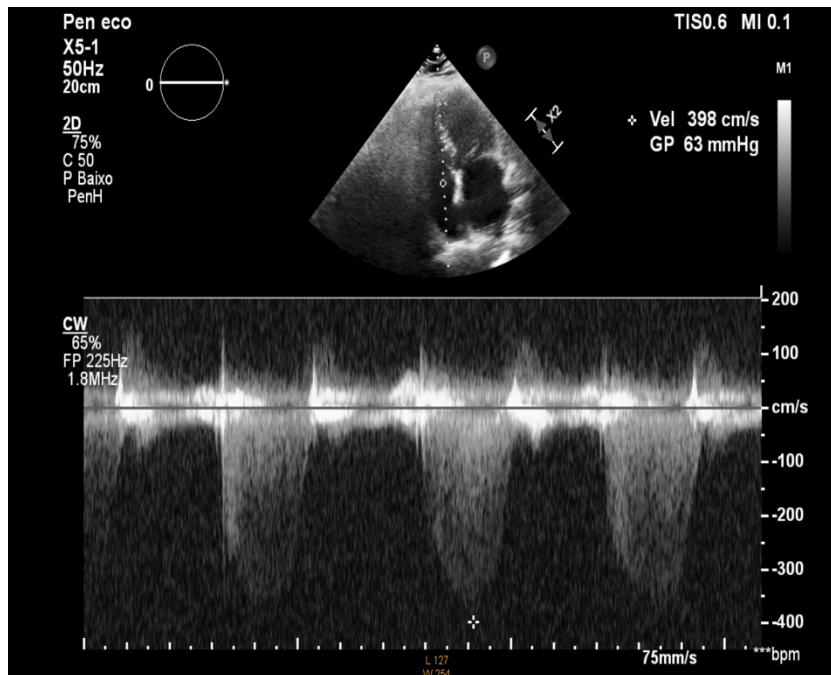


Figura 5- Registo de Doppler contínuo através da válvula tricúspide, obtido durante um ecocardiograma transtorácico, que demonstra um gradiente de pressão sistólica estimado de 63 mmHg (calculado pela equação: $\Delta P = 4 \times (\text{velocidade da insuficiência tricúspide})^2$). Esta técnica permite calcular a pressão sistólica na artéria pulmonar, compatível com hipertensão pulmonar, calculada através: $\Delta P + \text{Pressão aurícula direita}$. Imagem fornecida pelo serviço de Cardiologia do Hospital Sousa Martins-ULS da Guarda.

Os sinais mais específicos para o diagnóstico de TEP neste exame incluem o sinal “60/60” e o sinal de McConnell. Este último, embora apresente uma sensibilidade de 77% e especificidade de 94%, não é exclusivo de TEP (2,23).

Uma meta-análise que envolveu 511 pacientes com TEP submetidos a ecocardiograma transtorácico revelou que 71% dos indivíduos não apresentavam anomalias significativas neste exame. Entre os pacientes com alterações detetadas, 27% evidenciaram aumento do VD, 27% hipocinesia da parede livre do VD, 20% sinal de McConnell, 18% achatamento do septo interventricular, e 13% o sinal “60/60”. Este estudo concluiu que a presença

simultânea de hipocinesia do VD, sinal “60/60” e sinal de McConnell constitui o conjunto de indicadores mais confiáveis de sobrecarga do VD (47).

Em situações de choque, o ecocardiograma pode ser determinante na identificação de diagnósticos alternativos. A ausência de achados ecocardiográficos de sobrecarga ou disfunção do VD exclui o TEP como causa provável do choque. Inversamente, em pacientes em choque ou com hipotensão, a presença de um trombo móvel na cavidade direita ou de sobrecarga ventricular direita inequívoca é suficiente para confirmar o diagnóstico de TEP e iniciar a terapêutica (12,23).

A combinação do ecocardiograma com o Índice de Gravidade de Embolismo Pulmonar (PESI), designada como (PESI-Echo), foi considerada abordagem inovadora para a avaliação do risco de mortalidade em indivíduos com TEP agudo (2). Um estudo prospectivo multicêntrico com 684 pacientes de 75 centros acadêmicos na Argentina, determinou que um ponto de corte PESI-Echo ≥ 128 é ideal para prever a mortalidade intra-hospitalar, com uma sensibilidade de 82% e especificidade de 69% (48).

Ultrassonografia pulmonar

A ultrassonografia pulmonar, embora não revele alterações específicas nos casos de TEP, pode identificar sinais inespecíficos, como enfartes pulmonares em forma de cunha ou derrames pleurais (23).

Angiografia por ressonância magnética

A angiografia por ressonância magnética (ARM) ainda não é amplamente utilizada no diagnóstico de TEP, principalmente devido à sua baixa sensibilidade, elevada taxa de exames inconclusivos e elevada duração do exame (49).

Contudo, a ARM pode ser útil em determinados casos, como em pacientes com contraindicações ao contraste iodado, grávidas ou jovens. Apesar da sua elevada precisão na detecção de TEP proximal, a técnica apresenta sensibilidade insuficiente para o diagnóstico de TEP distal, o que impede a sua utilização como estratégia isolada para a exclusão do diagnóstico. A combinação com a venografia por ressonância magnética pode, em situações específicas, melhorar a sensibilidade do exame (2).

Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é uma técnica tridimensional que possibilita a visualização de todos os segmentos pulmonares por meio de imagens nas orientações transversal, coronal e sagital, o que abrange áreas que anteriormente não eram visíveis nas cintigrafias de ventilação/perfusão (V/Q) bidimensionais (49). Quando associada à cintigrafia V/Q, a SPECT apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade, com valores de 97% e 91%, respectivamente, além de apenas 1% de resultados inconclusivos. Contudo, a sua aplicação é limitada pela acessibilidade restrita e pelas limitações metodológicas de alguns estudos, o que impede a sua aplicação de forma universal. Ademais, a maior detecção de defeitos subsegmentares pode conduzir a tratamentos excessivos, o que evidencia a necessidade de validação adicional através de estudos prospectivos com padrões de referência independentes (2,17,36).

A dose de radiação efetiva associada à V/Q SPECT é de aproximadamente 2 mSv, conforme estabelecido pela diretriz de 2019 da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM). Quando combinada com a tomografia computadorizada de baixa dose sem contraste, essa dose aumenta para cerca de 3-4 mSv. Esta combinação aprimora a precisão diagnóstica e auxilia na identificação de diagnósticos diferenciais pulmonares, embora ainda necessite de investigação adicional (49,50).

Uma tecnologia emergente é a tomografia computadorizada por contagem de fótons, que utiliza detectores especializados para contar fótons de forma individual, diferenciando-os pela sua energia. Esta abordagem promete melhorar a resolução espacial, reduzir o ruído, otimizar o contraste e minimizar a exposição à radiação (51). Um estudo recente sobre esta tecnologia demonstrou uma redução significativa na dose de radiação (1,4 mSv contra 3,3 mSv na Angio-TC convencional) e no uso de meio de contraste (25 ml contra 50 ml). No entanto, a eficácia clínica desta técnica ainda necessita de validação em estudos prospectivos (49,52).

A inteligência artificial no diagnóstico do TEP agudo

A introdução da inteligência artificial (IA) nos meios complementares de diagnóstico traz consigo desafios significativos, incluindo a necessidade de grandes conjuntos de dados de alta qualidade, com imagens devidamente descritas e rotuladas de forma precisa. Isso pode ser afetado pela variabilidade entre os leitores. Além disso, os conjuntos de dados precisam

de ser suficientemente amplos e heterogêneos, para que sejam reduzidos viés, como fatores geográficos, tecnológicos ou de carácter individual, como a idade ou o género (49).

As aplicações de IA devem ser rigorosamente treinadas, testadas e validadas, levando em consideração aspetos éticos, regulatórios e de privacidade de dados. Após a implementação na prática clínica, é essencial garantir a monitorização contínua e a manutenção destas ferramentas (49).

Embora a IA tenha demonstrado um grande potencial na melhoria do diagnóstico do TEP, são necessários estudos adicionais que comparem a sua eficácia com a prática radiológica atual e que avaliem os impactos nos resultados clínicos (49).

Avanços na estratificação do risco do TEP agudo

Uma vez diagnosticada a embolia pulmonar, o próximo passo consiste na estratificação do risco, de acordo com a morbidade e mortalidade a curto prazo. Este processo é essencial, uma vez que as abordagens terapêuticas variam conforme a classificação do risco (2,12,19,36).

Atualmente, diversos scores de risco auxiliam na estratificação, na avaliação da gravidade e na previsão de eventos adversos em pacientes com TEP agudo (12,19,20). O índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI) e o PESI simplificado (sPESI) são os mais utilizados, apesar da sua especificidade limitada (12,19,23). A tabela 4 apresenta a síntese detalhada de ambos os scores (8).

Tabela 4- Índice de gravidade da embolia pulmonar (PESI) original e simplificado

Parâmetro	PESI	sPESI
Idade	Idade em anos	1 ponto (se > 80 anos)
Sexo masculino	+10 pontos	-----
Neoplasia	+30 pontos	1 ponto
Insuficiência cardíaca	+10 pontos	1 ponto
DPOC	+10 pontos	-----
FC ≥ 110 bpm	+20 pontos	1 ponto
PAS <100 mmHg	+30 pontos	1 ponto
FR > 30 ciclos/min	+20 pontos	-----
Temperatura < 36°C	+20 pontos	-----
Estado mental alterado	+60 pontos	-----
SpO₂ < 90%	+20 pontos	1 ponto
Classe de risco^a		
Classe I (risco muito baixo)	≤65 pontos	
Classe II (risco baixo)	66-85 pontos	0 pontos (risco baixo)
Classe III (risco intermédio)	86-105 pontos	
Classe IV (risco alto)	106-125 pontos	≥1 ponto (risco alto)
Classe V (risco muito alto)	>125 pontos	

^a baseado na soma dos pontos. DPOC=Doença pulmonar obstrutiva crônica; FC=Freqüência cardíaca; PAS=Pressão arterial sistólica; FR=Freqüência respiratória; SpO₂=Saturação periférica de oxigênio. Tabela adaptada de “ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS)”.

A American Heart Association (AHA) introduziu, em 2011, um esquema de classificação em três categorias: EP de baixo risco, EP submaciça e EP maciça. A EP maciça caracteriza-se por hipotensão prolongada (<90 mmHg por > 15 minutos) ou necessidade de suporte inotrópico, enquanto a submaciça inclui a disfunção do VD ou biomarcadores de stress miocárdico elevados, mas sem hipotensão. Pacientes normotensos sem comprometimento hemodinâmico, disfunção do VD ou necrose miocárdica são classificados como de baixo risco (12,19,20,53).

Em 2019, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) refinou a estratificação do risco, reconhecendo a substancial heterogeneidade nas apresentações e desfechos dentro das categorias existentes, especialmente na EP submaciça. Enquanto que as definições de EP de baixo risco e maciça (chamada de alto risco pela ESC) não apresentam grandes diferenças entre as diretrizes, a EP submaciça (denominada de risco intermédio pela ESC) é subdividida em risco intermédio-baixo e risco intermédio-alto. Esta subestratificação reconhece a heterogeneidade do risco em pacientes que se encontram no espectro intermédio. A ESC recomenda o uso do PESI ou do sPESI para orientar a estratificação (8,12,19,36).

O score de Bova foi desenvolvido especificamente para estratificar pacientes com EP de risco intermédio e integra variáveis como a pressão arterial sistólica, disfunção do VD e necrose miocárdica. Com base nesses parâmetros, os pacientes são classificados em diferentes estágios de complicações relacionadas ao TEP em 30 dias: estágio I (~4% de risco), estágio II (~11% de risco) ou estágio III (~29% de risco) (12).

Os critérios de Hestia foram projetados para identificar pacientes elegíveis a tratamento em ambulatório, baseando-se em parâmetros clínicos relacionados com a gravidade do TEP e com as comorbidades, como instabilidade hemodinâmica, necessidade de suporte avançado, e condições sociais ou clínicas que justifiquem a hospitalização. Um resultado negativo está associado a uma taxa de mortalidade de 0% e uma recorrência de TEV de 2% (19,23). O ensaio clínico aleatorizado HOME-PE comparou os critérios de Hestia e os do sPESI e demonstrou que ambos apresentam eficácia semelhante na triagem de pacientes normotensos com TEP para tratamento domiciliário (19,54).

Apesar das múltiplas estratégias de estratificação de risco, elas apresentam, na melhor das hipóteses, uma discriminação modesta para a mortalidade em 30 dias. Mesmo em pacientes classificados como de baixo risco (PESI Classe I-II ou sPESI de 0) mais de um terço pode apresentar disfunção do ventrículo direito ou evidências de necrose miocárdica, condições associadas a um risco maior de mortalidade por todas as causas. Este facto reforça a

necessidade de desenvolver ferramentas adicionais de identificação mais precisa de pacientes de alto risco (12).

Por fim, em casos de risco intermédio ou alto, é essencial uma abordagem multidisciplinar que contribua para o melhor desfecho possível. Esta necessidade levou à criação e ao desenvolvimento de equipas de resposta à embolia pulmonar (PERT), uma equipa multidisciplinar capaz de avaliar rapidamente o paciente e implementar uma estratégia de tratamento (12).

Avanços no tratamento do TEP agudo

O tratamento do TEP agudo visa, primordialmente, controlar a sintomatologia, promover a destruição do trombo e a prevenção da formação de novos trombos. As estratégias terapêuticas mais utilizadas incluem a anticoagulação e a terapêutica trombolítica, que se adaptam às características clínicas e ao perfil de risco de cada paciente (21).

Tratamento anticoagulante

A anticoagulação constitui a pedra angular do tratamento do TEP agudo, pois previne a progressão do trombo, reduz o risco de recorrências e promove a fibrinólise natural (12,17,20). É, em grande parte dos casos, o único tratamento necessário e pode ser dividido em três fases: tratamento inicial (primeiras semanas), tratamento primário (até 3 a 6 meses) e prevenção secundária (após 3 a 6 meses) (17).

Nas últimas décadas, o panorama terapêutico do TEP agudo sofreu avanços significativos. Enquanto a heparina não fracionada (HNF) e os antagonistas da vitamina K (AVKs) dominavam o tratamento tradicional, a introdução da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e, mais recentemente, dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) transformou a abordagem ao TEP (12,17).

Os DOACs, como o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano, representam um marco importante na terapêutica, devido à sua eficácia comparável à HBPM e aos AVKs, associado a um menor risco hemorrágico e à ausência da necessidade de monitorização laboratorial frequente (21). Em pacientes com TEP de baixo risco, os DOACs oferecem a possibilidade de um tratamento seguro e eficaz em regime de ambulatório (12,17). Estudos mais recentes confirmam a sua superioridade ou não inferioridade em relação à HBPM em pacientes oncológicos. No entanto, é necessária precaução adicional em pacientes com neoplasias gastrointestinais, devido ao maior risco hemorrágico (55,56).

A HBPM mantém-se uma opção relevante em subgrupos específicos como grávidas e doentes com insuficiência renal grave, devido ao seu perfil de segurança nestas populações (12,17). Em doentes hemodinamicamente instáveis, a HNF continua a ser a escolha preferencial, uma vez que apresenta rápida reversibilidade em caso de necessidade (12,21).

Apesar dos avanços terapêuticos, persistem desafios, especialmente em doentes com risco hemorrágico aumentado ou com condições específicas como a síndrome antifosfolipídica, onde os AVKs continuam a ser a terapêutica recomendada (12,21).

Paralelamente, os inibidores do fator XIa emergem como uma nova classe promissora em investigação, destacando-se pelo potencial em reduzir o risco hemorrágico quando comparados com os DOACs, sobretudo em populações vulneráveis, como pacientes oncológicos. Contudo, a sua implementação na prática clínica depende de validação adicional por meio de estudos mais abrangentes (21,57).

Trombólise sistêmica

A trombólise sistêmica tem sido uma aliada no tratamento do TEP agudo ao longo das últimas três décadas e é considerada tratamento de eleição para pacientes com TEP de alto risco, de acordo com as diretrizes internacionais. O principal objetivo desta abordagem consiste na redução rápida da carga trombótica, utilizando agentes trombolíticos, como os ativadores recombinantes do plasminogênio tecidual (tenecteplase e alteplase), a estreptoquinase e a uroquinase (12,17,21,23,36).

Uma meta-análise composta por 17 ensaios clínicos revelou que a terapêutica trombolítica (n=1081) está associada a uma redução no risco de mortalidade (OR: 0,57; IC 95%: 0,37-0,87), no risco de recidiva de EP (OR: 0,51; IC 95%: 0,29-0,89) e na diminuição do risco hemorrágico (OR: 2,9; IC 95%: 1,95-4,31) em comparação com os pacientes que receberam heparina isolada (n=1087). Contudo, a qualidade das evidências foi considerada baixa devido ao risco de viés e à heterogeneidade dos estudos analisados (17,58).

O estudo PEITHO, avaliou a eficácia e a segurança da combinação de tenecteplase com heparina em pacientes com TEP de risco intermédio, em comparação com a heparina isolada. Os resultados demonstraram uma redução na mortalidade por todas as causas (2,6% vs. 5,6%, p 0,015), com o uso da combinação de tenecteplase com heparina, acompanhada de um aumento significativo na incidência de hemorragia intracraniana (6,3% vs. 1,5%, p < 0,001) (36,59).

Uma meta-análise recente destacou os benefícios a curto prazo associados ao uso de trombólise sistêmica em pacientes de risco intermédio, incluindo a redução da necessidade de suporte vasopressor (RR 0,27, IC 95% 0,11–0,64) e de trombólise de resgate (RR 0,25, IC 95% 0,14–0,45). Contudo, esses benefícios foram contrabalançados por um maior risco de hemorragia intracraniana (20,60).

Dado o perfil de risco associado à trombólise sistêmica padrão e a ausência de evidências conclusivas sobre a segurança e eficácia em populações específicas, a atenção clínica tem-se voltado para alternativas, como as intervenções baseadas em cateter e a trombólise de

dose reduzida. Estas abordagens emergem como estratégias promissoras para melhorar os resultados terapêuticos em pacientes selecionados (12,17,23,36).

Um estudo realizado em pacientes com TEP submaciça, comparou a segurança e a eficácia da trombólise de dose reduzida com a HBPM isolada. Os resultados indicaram que a trombólise de dose reduzida esteve associada a menores taxas de mortalidade e a menos descompensações hemodinâmicas nos primeiros 7 dias ($p=0,028$) e aos 30 dias ($p=0,009$), sem aumento significativo das complicações hemorrágicas (36,61). Contudo, são necessários ensaios clínicos adicionais, que permitam definir com maior precisão o papel desta estratégia terapêutica no tratamento do TEP agudo, bem como identificar os subgrupos de doentes que dela poderão beneficiar de forma mais significativa (36).

Intervenções dirigidas por cateter

Introduzidas na década de 1990, as intervenções dirigidas por cateter, como a trombólise dirigida por cateter (TDC) e a trombectomia baseada em cateter (TBC), têm vindo a ganhar destaque no tratamento do TEP agudo. Estas abordagens apresentam a vantagem de um menor risco hemorrágico quando comparadas à trombólise sistémica (12,17,23,36).

Atualmente, a TBC é recomendada para pacientes com TEP de alto risco nos quais a trombólise está contraindicada ou revelou-se ineficaz. Adicionalmente, pode ser considerada em casos de TEP de risco intermédio em que não exista melhoria clínica após 24-48 horas de anticoagulação (36).

A TDC envolve a administração local de agentes trombolíticos diretamente nas artérias pulmonares, permitindo a utilização de doses reduzidas e minimizando o risco hemorrágico individual (12,17,36). Contudo, o procedimento apresenta contraindicações absolutas, tais como hemorragia ativa, traumatismo craniano ou acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses, e a presença de tumores ou aneurismas intracranianos conhecidos. As contraindicações relativas incluem trauma ou cirurgia recente (nos últimos 10 dias), pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg, bem como hemorragia gastrointestinal nos últimos 3 meses (20).

Uma meta-análise que envolveu 11 932 pacientes mostrou que a TDC está associada a uma redução significativa da mortalidade intra-hospitalar (RR 0,52; IC 95% 0,40–0,68), em comparação à trombólise sistémica, sem um aumento significativo no risco de hemorragias graves (RR 0,80; IC 95% 0,37–1,76) (12).

Adicionalmente, o uso de técnicas combinadas, como a fibrinólise assistida por ultrassom, têm demonstrado resultados promissores. O estudo SEATTLE II observou a redução significativa da razão VD/VE (-0,42; $p < 0,001$) em 48 horas, com a utilização de doses reduzidas de trombolíticos. Já o estudo OPTALYSE PE evidenciou benefícios semelhantes com doses ainda menores, reportando impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes após 12 meses (12,17).

Apesar dos avanços nas intervenções dirigidas por cateter, são necessários estudos adicionais para avaliar a sua eficácia, especialmente em pacientes de risco intermédio, uma população clínica heterogênea e desafiante (20).

Trombectomia mecânica

A trombectomia mecânica isolada, realizada sem trombolíticos ou por aspiração, é uma alternativa terapêutica viável para pacientes com TEP de risco intermédio-alto ou para aqueles com contraindicações para a trombólise (12,17,36).

O ensaio clínico EXTRACT, que incluiu 119 pacientes, demonstrou uma redução significativa na razão VD/VE, com uma diminuição média de 0,43 em 48 horas ($p < 0,0001$). A taxa de complicações foi baixa, com apenas 1,7% de hemorragias major (62).

Apesar de promissoras as terapias baseadas em trombectomia mecânica ainda carecem de estudos em larga escala que permitam consolidar diretrizes padronizadas para a seleção de pacientes e para o desenvolvimento de protocolos clínicos mais robustos. Estes passos são fundamentais para integrar plenamente estas técnicas na prática clínica e otimizar os resultados terapêuticos (12,17,36).

Trombectomia cirúrgica

A trombectomia cirúrgica constitui uma opção terapêutica indicada para pacientes com TEP de risco intermédio-alto ou alto, especialmente na presença de contraindicações à trombólise, falha em terapêuticas anteriores ou em situações críticas com elevado risco de mortalidade. Esta abordagem é particularmente eficaz em casos de TEP agudo central de grandes dimensões, onde a carga trombótica é significativa (12,17,21,23,36).

O procedimento, realizado com recurso a circulação extracorporeal, tem demonstrado resultados promissores. Contudo, a mortalidade perioperatória associada à trombectomia cirúrgica pode variar, entre 4 e 59%, dependendo da gravidade do caso e da experiência da equipa cirúrgica (17).

Uma análise retrospectiva comparou os desfechos de pacientes tratados com trombólise sistêmica com os tratados por trombectomia cirúrgica, evidenciando uma mortalidade semelhante nos dois grupos (15,2% vs. 13,2%, respectivamente). No entanto, a trombólise esteve associada a um maior risco de acidente vascular cerebral (1,9% vs. 0,8%), enquanto que a trombectomia cirúrgica apresentou maior incidência de hemorragia maior (9% vs 3,6%) (36).

Adicionalmente, um estudo avaliou os resultados de pacientes submetidos à trombectomia cirúrgica como primeira linha para TEP maciça e submaciça. Entre os 24 pacientes com TEP maciça, foram registados 3 óbitos, enquanto que nenhum óbito foi registado nos casos de TEP submaciça. O procedimento demonstrou ainda uma melhoria significativa da função ventricular direita e uma redução considerável das pressões na artéria pulmonar ao fim de três meses ($73,3 \pm 25,9$ mmHg vs. $32,9 \pm 11,5$ mmHg; $p < 0,05$) (17).

Embora a trombectomia cirúrgica ofereça benefícios importantes em casos selecionados, a elevada variabilidade nos desfechos sublinha a necessidade de mais estudos que explorem critérios de seleção de pacientes, avanços técnicos e estratégias para otimizar a segurança e a eficácia do procedimento (12,17,21,23,36,53).

Oxigenação por membrana extracorporeal venoarterial

A oxigenação por membrana extracorporeal venoarterial (ECMO-VA) constitui uma alternativa terapêutica valiosa para pacientes com TEP de alto risco e instabilidade hemodinâmica. Esta técnica pode ser utilizada de forma isolada ou combinada com outras intervenções de reperfusão, dependendo da gravidade do caso e das condições clínicas do paciente (12,17,36).

O mecanismo da ECMO-VA baseia-se no desvio do fluxo sanguíneo do coração direito e da circulação pulmonar, proporcionando suporte eficaz em casos de choque obstrutivo. Ao aliviar a sobrecarga ventricular direita e assegurar a oxigenação adequada, esta abordagem oferece uma ponte temporária enquanto se procede à resolução do trombo através de intervenções complementares (12,17).

Estudos observacionais têm reportado taxas de sobrevivência entre 63% e 83%, enquanto revisões sistemáticas e meta-análises indicam taxas de sobrevivência hospitalar associadas a bom desfecho neurológico que variam entre 50% e 95%. Apesar destes resultados promissores, a falta de ensaios clínicos randomizados limita a capacidade de estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia da ECMO-VA em pacientes com TEP de alto risco.

Assim, são necessários estudos adicionais para clarificar o seu papel na prática clínica e para definir critérios mais precisos para a seleção de pacientes que possam beneficiar desta intervenção (12,17).

Filtros na veia cava inferior

Em pacientes com TEP que apresentem TEV e contraindicações absolutas para a terapêutica anticoagulante, TEP recorrente apesar da anticoagulação adequada e profilaxia primária em doentes com risco elevado de TEV, pode estar indicada a colocação de um filtro na veia cava inferior (VCI). O principal objetivo desta intervenção é impedir que os trombos periféricos alcancem a circulação pulmonar, prevenindo complicações adicionais (12,23,36).

Contudo, a utilização de filtros na VCI em combinação com a anticoagulação sistémica não tem demonstrado reduzir significativamente o risco de TEP recorrente sintomático nem a mortalidade associada. Consequentemente, o uso rotineiro destes filtros para a prevenção do TEP não é atualmente recomendado nas diretrizes clínicas (23).

Uma meta-análise recente, que incluiu 1 274 pacientes, avaliou o impacto dos filtros da VCI na mortalidade por TEP agudo e nas complicações associadas. Os resultados não evidenciaram diferenças significativas na mortalidade relacionada ao TEP entre os grupos de intervenção e controlo após 3 meses (0,94% vs. 1,10%; $p = 0,81$). Do mesmo modo, as taxas de hemorragia major foram semelhantes entre os dois grupos (20,39% vs. 20,29%; $p = 0,88$) (36).

A longo prazo, a presença de filtros na VCI está associada a risco aumentado de trombose venosa profunda (TVP), o que levanta preocupações quanto à sua utilização prolongada. Apesar de serem concebidos para remoção após a resolução da contraindicação à anticoagulação, observa-se frequentemente o uso excessivo e prolongado destes dispositivos, ou até mesmo a sua não remoção. Esta prática pode resultar em complicações como a migração, inclinação e a trombose da VCI, fratura e embolização dos suportes (12,23).

Para mitigar estes desafios, espera-se que o futuro traga melhorias no acompanhamento dos pacientes com filtros na VCI, através do desenvolvimento de registos de monitorização e da implementação de alertas eletrónicos. Estas ferramentas poderão facilitar o seguimento clínico, promovendo uma abordagem multidisciplinar para a remoção atempada dos filtros e, consequentemente, a redução de complicações associadas (12).

Avanços na abordagem multidisciplinar do TEP agudo

O conceito das PERT (Pulmonary Embolism Response Team), inspirado no modelo das Heart Teams, foi introduzido com o objetivo de otimizar a tomada de decisões clínicas e a coordenação do tratamento no contexto do TEP agudo, tendo como principal intuito a melhoria da gestão de casos mais complexos (63).

A constituição da equipa de resposta à embolia pulmonar depende dos recursos e da estrutura de cada hospital, podendo incluir uma variedade de especialidades, como medicina cardiovascular invasiva e não invasiva, medicina vascular, pneumologia, cuidados intensivos, medicina de emergência, hematologia, cirurgia cardíaca e radiologia diagnóstica e intervencionista. Este trabalho multidisciplinar visa aprimorar a tomada de decisões, o que permitirá elaborar e implementar de forma célere um plano de tratamento (2,12,20,21,63).

A implementação das PERTs teve início em 2012 no Massachusetts General Hospital, e desde então vários centros hospitalares têm seguido esta abordagem multidisciplinar (2).

Anteriormente, até 2016, a anticoagulação sistémica era considerada o tratamento principal para o TEP agudo, mas, com a evolução das intervenções dirigidas por cateter, que se tornaram mais acessíveis, surgiu a necessidade de apoio das PERTs para facilitar decisões clínicas em tempo hábil (20,63).

Um estudo recente realizado na Alemanha, no Medical University Centre Mainz, avaliou a composição das PERTs e o impacto clínico da sua implementação na gestão do TEP agudo. Realizado entre 2019 e 2022, o estudo incluiu 88 pacientes com TEP agudo avaliados pelas PERTs e comparou a mortalidade hospitalar antes e depois da implementação destas equipas. Os resultados mostram uma redução significativa na mortalidade global (14,8% vs. 31,8%) em comparação ao período pré-PERT, assim como na mortalidade relacionada com o TEP (13,6% vs. 22,7%). Estes resultados reforçam o papel das PERTs na melhoria dos desfechos clínicos, especialmente em casos de maior complexidade, destacando a necessidade de estudos adicionais para consolidar estes achados (64).

O Consórcio PERT, fundado em 2015, conta atualmente com mais de 100 hospitais participantes e a metodologia PERT foi implementada em países como a Austrália, China,

Brasil, Espanha, Irlanda, Polónia e Países Baixos, demonstrando a crescente disseminação desta abordagem a nível global (63).

Esta mudança na abordagem, está associada a resultados positivos, como a diminuição do tempo para iniciar a anticoagulação terapêutica, redução do tempo de internamento e menor utilização de filtros na veia cava inferior (VCI). Tais resultados sugerem que a implementação das equipas multidisciplinares e a realização de reuniões regulares entre as diferentes especialidades podem promover avanços significativos na melhoria da gestão do TEP agudo (2,12,20,21).

Conclusão

O tromboembolismo pulmonar agudo continua a representar um grande desafio na prática clínica, não só pela sua elevada taxa de morbimortalidade, mas também pela diversidade das suas apresentações clínicas. No entanto, os avanços nas últimas décadas têm revolucionado a abordagem desta condição, ao oferecer maior precisão diagnóstica e estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

O diagnóstico do TEP evoluiu de forma notável, e exemplos disso são, o aperfeiçoamento da angiotomografia computadorizada, o desenvolvimento de tecnologias emergentes como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e por contagem de fótons. Já na gestão do TEP a integração de biomarcadores, como o BNP, a troponina e o lactato em scores de estratificação do risco permitiram uma abordagem cada vez mais personalizada. Adicionalmente, o uso crescente da inteligência artificial representa um marco importante, com potencial para otimizar a deteção precoce do TEP.

No âmbito terapêutico, a introdução dos anticoagulantes diretos orais consolidou-se como uma das principais inovações, permitindo uma abordagem mais prática e segura para a maioria dos pacientes. Simultaneamente, as intervenções dirigidas por cateter, a trombólise de dose reduzida e os inibidores do fator XIa surgem como alternativas promissoras, especialmente em subgrupos clínicos mais complexos. Contudo, a eficácia e a segurança destas opções terapêuticas necessitam de maior avaliação em ensaios clínicos randomizados.

Apesar dos avanços, permanecem desafios importantes. A estratificação do risco, embora essencial para a orientação das decisões terapêuticas, apresenta limitações, particularmente em pacientes de risco intermédio, onde a heterogeneidade clínica dificulta a uniformidade das abordagens. Além disso, práticas como a utilização de filtros na veia cava inferior e a gestão do TEP subsegmentar continuam a carecer de critérios e de estudos que orientem a sua aplicação na clínica.

Por outro lado, a implementação das equipas de resposta à embolia pulmonar destaca a relevância de uma abordagem multidisciplinar para melhorar os desfechos clínicos. No entanto, a ausência de protocolos de funcionamento uniformizados ainda representa uma barreira à sua disseminação global.

O futuro do TEP dependerá do equilíbrio entre a inovação e a aplicação prática. As tecnologias emergentes, as ferramentas digitais e as novas intervenções demonstram um

potencial significativo para melhorar o diagnóstico e o tratamento desta patologia. Contudo, o sucesso destas inovações exige uma integração cuidadosa na prática clínica e um forte investimento em investigação científica.

Assim, esta revisão bibliográfica reforça a necessidade de esforços contínuos para superar as lacunas existentes, promovendo uma abordagem mais eficaz, segura e centrada no paciente. A evolução constante nesta área não só contribuirá para reduzir a carga da doença, como também melhorará a qualidade de vida dos pacientes com TEP agudo, consolidando a importância da prática médica baseada em evidências.

Bibliografia

1. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4):248–62.
2. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Review of Evidence-Based Approaches. *J Clin Med*. 2024;13(13).
3. Hayssen H, Cires-drouet R, Englum B, Nguyen P, Sahoo S, Mayorga-carlin M, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini scores. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;1–19.
4. Ma M, Li Y, Xu X, Ji C. Early diagnosis for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine [Internet]*. 2023 Jul 14;102(28):e34352. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034352>
5. Ata F, Ibrahim WH, Choudry H, Shams A, Arshad A, Younas HW, et al. Optimal management, prevalence, and clinical behavior of saddle pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res [Internet]*. 2022;217(July):86–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.07.013>
6. Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI. Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8).
7. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2021 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 143, *Circulation*. 2021. 254–743 p.
8. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 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(4):543–603.
9. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides S V, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J [Internet]*. 2020 Jan 21;41(4):522–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236>
10. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *European Respiratory Journal [Internet]*. 2014 Oct;44(4):942–50. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00194213>
11. Lehnert P, Lange T, Møller C, Olsen P, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb*

- Haemost [Internet]. 2018 Mar 1;118(03):539–46. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0531>
12. Henkin S, Ujueta F, Sato A, Piazza G. Acute Pulmonary Embolism: Evidence, Innovation, and Horizons. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2024;26(11):1249–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02128-0>
 13. Loscalzo, Joseph; Fauci, Anthony S.; Kasper, Dennis L.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21^a. Education MH, editor. Nova Iorque, EUA; 2022.
 14. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2017 Sep;20(3):135–40. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>
 15. Pérez-Nieto OR, Gómez-Oropeza I, Quintero-Leyra A, Kammar-García A, Zamarrón-López ÉI, Soto-Estrada M, et al. Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jun 2;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1123793>
 16. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871–9.
 17. Roy PM, Douillet D, Penaloza A. Contemporary management of acute pulmonary embolism. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;32(5):259–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.06.002>
 18. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Dec 14;39(47):4186–95. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy631>
 19. Mohammed AQI, Berman L, Staroselsky M, Wenn P, Hai O, Makaryus AN, et al. Clinical Presentation and Risk Stratification of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2024;33(2):82–8.
 20. Brunton N, McBane R, Casanegra AI, Houghton DE, Balanescu D V., Ahmad S, et al. Risk Stratification and Management of Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Jan 2;13(1):257. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm13010257>
 21. Peracaula M, Sebastian L, Francisco I, Vilaplana MB, Rodríguez-Chiaradía DA, Tura-Ceide O. Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, and

- Treatment. *Biomedicines* [Internet]. 2024;12(9):1–20. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091936>
22. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, den Exter PL, Côté B, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Aug 31;42(33):3190–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab329>
 23. Vrettou CS, Dima E, Sigala I. Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients—Prevention, Diagnosis, and Management. *Diagnostics* [Internet]. 2024;14(19). Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192208%0A>
 24. Yang L, Li B, Chen H, Belfeki N, Monchi M, Moini C. The Role of Troponin in the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Mechanisms of Elevation, Prognostic Evaluation, and Clinical Decision-Making. *Cureus* [Internet]. 2024;16(8). Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.67922>
 25. Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, et al. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2021;86(February):25–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.021>
 26. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* [Internet]. 2015 Apr 1;70(4):333–8. Available from: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206300>
 27. Huisman MV, Tromeur C, Gal G le, Roux PY Le, Righini M. Diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Presse Med* [Internet]. 2024;53:104241. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104241>
 28. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Baltasar-Corral J, García-Gámiz M, et al. The Potential Role of CA-125 as a Biomarker for Short-Term Mortality Risk in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13(12):1–10. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm13123601>
 29. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Angiol* [Internet]. 2018 Jan;37(1). Available from: <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03848-2>
 30. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2019 Nov 13; Available from: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2019.4445>

31. Xing X, Deng Y, Zhu Y, Xu S, Liu J, Zhang C, et al. Red cell distribution width for prognosis in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* [Internet]. 2020 Oct 8;14(10):901–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/crj.13227>
32. Febra C, Macedo A. Diagnostic Role of Mean-Platelet Volume in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* [Internet]. 2020 Jan 9;14:117954842095636. Available from: <https://doi.org/10.1177/1179548420956365>
33. Sobrero M, Montecucco F, Carbone F. Circulating MicroRNAs for Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism: Still a Long Way to Go. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022;2022. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/4180215>
34. Liu Y, Xie M, Gao X, Liu R. Predictive Value of Circulating microRNA-134 Levels for Early Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism: Meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res* [Internet]. 2021 Aug 6;14(4):744–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10087-4>
35. Xiang Q, Zhang HX, Wang Z, Liu ZY, Xie QF, Hu K, et al. The predictive value of circulating microRNAs for venous thromboembolism diagnosis: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Thromb Res* [Internet]. 2019 Sep;181:127–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.024>
36. Khandait H, Harkut P, Khandait V, Bang V. Acute pulmonary embolism: Diagnosis and management. *Indian Heart J* [Internet]. 2023;75(5):335–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.05.007>
37. Falster C, Hellfritsch M, Gaist TA, Brabrand M, Bhatnagar R, Nybo M, et al. Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023;10(11):e922–35. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00181-3)
38. Karlsson J, Islam MR, Landucci L, Siddiqui AJ. Safety and Diagnostic Utility Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC) and D-Dimer in Emergency Department. *J Acute Med* [Internet]. 2024;14(4):145–51. Available from: [https://doi.org/10.6705/j.jacme.202412_14\(4\).0002](https://doi.org/10.6705/j.jacme.202412_14(4).0002)
39. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA* [Internet]. 2014 Mar 19;311(11):1117. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>
40. Helfer H, Skaff Y, Happe F, Djennaoui S, Chidiac J, Poénu G, et al. Diagnostic Approach for Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*

- [Internet]. 2023 Jun 2;15(11):3031. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers15113031>
41. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* [Internet]. 2017 Mar;52(3):280–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.09.009>
 42. Valente Silva B, Marques J, Nobre Menezes M, Oliveira AL, Pinto FJ. Artificial intelligence-based diagnosis of acute pulmonary embolism: Development of a machine learning model using 12-lead electrocardiogram. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2023;42(7):643–51.
 43. Wang Y, Yang H, Qiao L, Tan Z, Jin J, Yang J, et al. The predictive value of PaO₂/FIO₂ and additional parameters for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism: an 8-year prospective observational single-center cohort study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019 Dec 10;19(1):242. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1005-5>
 44. Bell D, Deng F. PISAPED criteria for diagnosis of pulmonary embolus. In: *Radiopaedia.org* [Internet]. *Radiopaedia.org*; 2019. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-71359>
 45. Calderon Martinez E, Diarte E, Othon Martinez D, Rodriguez Reyes L, Aguirre Cano DA, Cantu Navarro C, et al. Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Frequent Cardiovascular Diseases: A Review. *Cureus* [Internet]. 2023;15(12). Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.51032>
 46. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Bartolucci M, et al. Accuracy of Point-of-Care Multiorgan Ultrasonography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Chest* [Internet]. 2014 May;145(5):950–7. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.13-1087>
 47. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2016 Sep;29(9):907–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.05.016>
 48. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, et al. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 May 11;10(3):250–7.

49. de Jong CMM, Kroft LJM, van Mens TE, Huisman MV, Stöger JL, Klok FA. Modern imaging of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2024 Jun;238:105–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.04.016>
50. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019 Nov 13;46(12):2429–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04450-0>
51. Willemink MJ, Persson M, Pourmorteza A, Pelc NJ, Fleischmann D. Photon-counting CT: Technical Principles and Clinical Prospects. *Radiology* [Internet]. 2018 Nov;289(2):293–312. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172656>
52. Pannenbecker P, Huflage H, Grunz JP, Gruschwitz P, Patzer TS, Weng AM, et al. Photon-counting CT for diagnosis of acute pulmonary embolism: potential for contrast medium and radiation dose reduction. *Eur Radiol* [Internet]. 2023 Jun 14;33(11):7830–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09777-9>
53. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018 Mar;155(3):1095-1106.e2.
54. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Aug 31;42(33):3146–57. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
55. Schrag D, Uno H, Rosovsky R, Rutherford C, Sanfilippo K, Villano JL, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer. *JAMA* [Internet]. 2023 Jun 13;329(22):1924. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7843>
56. Cohen AT, Dhamane AD, Liu X, Singh R, Han S, Stellhorn R, et al. Effectiveness and Safety of Extended Treatment Apixaban Versus Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2024 Aug;22(6):397–403. Available from: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.7016>
57. Chan NC, Weitz JI. New Therapeutic Targets for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism With a Focus on Factor XI Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2023 Oct;43(10):1755–63. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318781>

58. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 Apr 15;2021(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004437.pub6>
59. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Apr 10;370(15):1402–11. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
60. Mathew D, Seelam S, Bumrah K, Sherif A, Shrestha U. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 Sep 29;23(1):482. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03528-w>
61. Yilmaz ES, Uzun O. Low-dose thrombolysis for submassive pulmonary embolism. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2021 Dec 1;69(8):1439–46. Available from: <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001816>
62. Sista AK, Horowitz JM, Tanson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021 Feb;14(3):319–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.053>
63. Hobohm L, Farmakis IT, Duerschmied D, Keller K. The Current Evidence of Pulmonary Embolism Response Teams and Their Role in Future. *Hamostaseologie* [Internet]. 2024;44(3):172–81. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-2232-5395>
64. Sagoschen I, Scibior B, Farmakis IT, Keller K, Graafen D, Griemert EV, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team (PERT): first experience from a single center in Germany. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2024 Apr 19;113(4):581–90. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-2232-5395>