



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

IGOR CARVALHO PEREIRA

**TRATAMENTO FIBRINOLÍTICO PARA TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2021

IGOR CARVALHO PEREIRA

**TRATAMENTO FRIBRINOLÍTICO PARA TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no 4º ano de Medicina

Orientador: Prof. Dr. Wagner Ramos
Borges.

SALVADOR

2021

RESUMO

Introdução: A embolia pulmonar (EP) é uma emergência cardiovascular relativamente comum que é caracterizada pela oclusão do leito vascular pulmonar, o que pode culminar em uma insuficiência ventricular direita, condição ameaçadora à vida. Entre as opções de tratamento para essa doença há a terapia trombolítica, que consiste no uso de drogas com a finalidade desfazer o trombo que está ocluindo o leito vascular pulmonar de modo a reestabelecer rapidamente a circulação pulmonar. Apesar de vantagens conhecidas do método em algumas situações, ainda há muitas dúvidas que o cercam. **Objetivo:** O presente estudo visa avaliar a terapia trombolítica para EP. **Métodos:** Esse estudo se trata de uma revisão sistemática que segue os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Para coleta de artigos foram utilizadas as bases de dados PubMed e Embase. Os critérios de inclusão utilizados foram ser ensaios clínicos randomizados, ter sido publicados desde 2010 até março de 2021, serem redigidos em língua inglesa, abordar desfechos clínicos e envolverem a terapia fibrinolítica para embolia pulmonar. Os dados retirados dos artigos foram autor principal, nível de risco da doença (alto, intermediário ou baixo), idade média da amostra populacional, agente fibrinolítico utilizado, modalidade de aplicação do agente, dose utilizada, efeitos adversos e desfechos clínicos e de exames complementares. **Resultados:** Através da estratégia de busca, foram encontrados um total de 187 artigos, dos quais sobraram 166 artigos após a exclusão de duplicatas. Após isso, foram excluídos estudos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, assim, ao fim foram incluídos 19 estudos nessa revisão. Na análise qualitativa, eles pontuaram uma média de 74,5% no *checklist* CONSORT, com notas que variaram de 97% a 42%. Em relação a análise de viés. Do total, 13 artigos compararam a terapia trombolítica mais anticoagulação com anticoagulação isolada, desses 10 definiram desfechos primários de eficácia e destes 7 tiveram resultado favorável a trombólise. Já os outros 6 artigos incluídos compararam diferentes métodos de trombólise, desses 2 definiram desfechos primários de eficácia ambos sem diferenças significativas nos resultados, e 1 deles definiu um desfecho primário de segurança, também sem diferença significativa no resultado. 15 estudos foram considerados classificados como alto risco de viés, 2 como algumas preocupações e 2 como baixo risco de viés segundo a ferramenta RoB2.0. **Conclusão:** As limitações dos estudos, a grande variabilidade de desfechos avaliados e a elevada quantidade de alto risco de viés entre os artigos, tornam as evidências compiladas nessa revisão menos confiáveis, assim, é clara a necessidade de mais estudos e de maior qualidade metodológica para esclarecer melhor as dúvidas que cercam a trombólise para EP. Não obstante, a partir das evidências atuais pode-se chegar a conclusão de que a terapia trombolítica não apresenta benefícios o suficiente para ser indicada em casos de EP de risco intermediário, devendo ser reservada para quadros de EP de risco alto.

Palavras chave: Terapia Trombolítica, Embolia Pulmonar, Anticoagulantes.

ABSTRACT:

Introduction: Pulmonary embolism (PE) is a relatively common cardiovascular emergency that is characterized by the occlusion of the pulmonary vascular bed, which can lead to right ventricular failure, a life-threatening condition. Among the treatment options for this disease there is the thrombolytic therapy, which consists on the use of drugs with the purpose of fragmentating the thrombus that is occluding the pulmonary vascular bed in order to quickly reestablish the pulmonary circulation. Despite the known advantages of the method in some situations, there are still many questions surrounding it. **Objective:** The present study aims to evaluate thrombolytic therapy for PE. **Methods:** This study is a systematic review that follows the criteria of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. To collect articles, the PubMed and Embase databases were used. The inclusion criteria used were to be randomized clinical trials, to have been published from 2010 to March 2021, to be written in English, to address clinical outcomes, and to involve fibrinolytic therapy for pulmonary embolism. The data taken from the articles were the main author, disease risk level (high, intermediate or low), mean age of the population sample, fibrinolytic agent used, method of application of the agent, dose used, adverse effects and clinical and complementary test outcomes. **Results:** Through the search strategy, a total of 187 articles were found, of which 166 articles were left after the exclusion of duplicates. After that, studies that did not meet the inclusion criteria were excluded, thus, in the end, 19 studies were included in this review. In the qualitative analysis, they scored an average of 74.5% on the CONSORT checklist, with scores ranging from 97% to 42%. Regarding the bias analysis. Of the total, 13 articles compared thrombolytic therapy plus anticoagulation with isolated anticoagulation, of these 10 defined primary efficacy endpoints and of these 7 had a favorable outcome for thrombolysis. The other 6 articles included compared different methods of thrombolysis, of which 2 defined primary efficacy endpoints, both without significant differences in the results, and 1 of them defined a primary safety endpoint, also without significant differences in the result. 15 studies were classified as high risk of bias, 2 as some concerns and 2 as low risk of bias according to the RoB2.0 tool. **Conclusion:** The limitations of the studies, the large variability of evaluated outcomes and the high amount of high risk of bias between the articles make the evidence compiled in this review less reliable, thus, the need for more studies and higher methodological quality for better clarify the doubts surrounding thrombolysis for PE. Nevertheless, based on the current evidence, it can be concluded that thrombolytic therapy does not have enough benefits to be indicated in cases of intermediate-risk PE and should be reserved for high-risk PE.

Key words: Thrombolytic Therapy, Pulmonary Embolism, Anticoagulants.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVO.....	8
2.1	Objetivo geral.....	8
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1	Considerações gerais.....	9
3.2	Trombólise sistêmica.....	11
3.3	Trombólise sistêmica com baixas doses.....	13
3.4	Trombólise localizada.....	14
4	MÉTODOS.....	17
4.1	Delineamento.....	17
4.2	CrITÉRIOS de elegibilidade.....	17
4.3	EstratÉgia de busca.....	17
4.4	Seleção de estudos e coleta de dados.....	18
4.5	Análise da qualidade metodológica dos artigos.....	18
4.6	Análise de dados.....	18
4.7	Análise de viés.....	18
5	RESULTADOS.....	20
5.1	Seleção dos artigos.....	20
5.2	Análise da qualidade metodológica dos artigos.....	22
5.3	Características dos estudos.....	22
5.4	Resultados dos artigos.....	23
5.5	Análise de viés dos artigos.....	31
6	DISCUSSÃO.....	33

7	CONCLUSÃO.....	37
8	REFERÊNCIAS.....	38
9	APÊNDICES.....	43

1 INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar (EP) é uma emergência cardiovascular relativamente comum que cursa com a oclusão do leito vascular pulmonar podendo levar a insuficiência ventricular direita, condição ameaçadora à vida¹. Além disso, o tromboembolismo venoso, clinicamente apresentado como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, é a terceira síndrome cardiovascular aguda mais frequente globalmente, ficando atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico^{2,3}. Além disso, essa doença ainda está frequentemente ligada a dispneia persistente e pobre capacidade física de 6 meses até 3 anos após um episódio agudo⁴.

Na embolia pulmonar existe uma estratificação de risco baseada no risco estimado de morte precoce pela doença, que é dividida em: alto, intermediário e baixo. Assim, EP de alto risco é caracterizada pela presença de choque ou hipotensão prolongada decorrente de insuficiência ventricular direita, EP intermediária é caracterizada pela presença de sinais de disfunção ventricular direita em um exame de imagem e/ou a presença de marcadores de lesão miocárdica em exames laboratoriais e, por fim, EP de risco baixo se dá quando não há nenhum dos parâmetros citados¹.

A terapia primária no tratamento da embolia pulmonar consiste no suporte hemodinâmico e respiratório^{1,3}. Ademais, a partir do diagnóstico e estabilização, caso necessário, deve-se iniciar anticoagulação exceto quando esta terapia esteja contraindicada⁵. Além disso, ainda existem as terapias de reperfusão que consistem na trombectomia cirúrgica e na trombólise^{1,3}.

A terapia trombolítica consiste na utilização de drogas a fim de desfazer o trombo que está ocluindo o leito vascular pulmonar de modo a reestabelecer rapidamente a circulação pulmonar, o que vem acompanhado de uma melhora da função ventricular direita⁶. Essa terapia pode ser realizada tanto de maneira sistêmica quanto por meio de intervenção percutânea com uso de cateter para realizar uma abordagem mais localizada. Na trombólise dirigida por cateter são utilizadas doses menores de drogas fibrinolíticas e pode-se, ainda, utilizar ultrassom para facilitar a fragmentação do trombo, além de realizar sua fragmentação mecânica³.

Apesar de todas as possibilidades que a terapia trombolítica apresenta, ela está relacionada ao aumento da ocorrência de eventos adversos que podem ser fatais, como grandes hemorragias e hemorragias intracranianas^{7,8}, sendo assim, cautela é necessária ao

considerar essa terapia em caso de embolia pulmonar de risco intermediário uma vez que seus benefícios podem não compensar os riscos ⁷. Além disso, ao ler e analisar estudos sobre o tema o leitor deve ser cauteloso, pois os estudos são muito heterogêneos, além de definições para sangramentos grandes ou pequenos e instabilidade hemodinâmica ou choque não ser padronizadas, ou mesmo, não ser descritas nos estudos⁹.

Assim, há consenso de que a terapia trombolítica é indicada nos casos de embolia pulmonar de alto risco. Já nos casos de risco intermediário, ainda não existe consenso quanto a indicação para a realização de trombólise rotineira uma vez que, aparentemente, o risco de sangramentos relacionado a trombólise é muito elevado em comparação aos seus possíveis benefícios^{3,10}.

Porém, muitos estudos visam avaliar o impacto da terapia trombolítica em conjunto com a anticoagulação na embolia pulmonar de risco alto e intermediário, comparando sua eficácia e segurança com os anticoagulantes usados isoladamente ou com modalidades diferentes de trombólise de modo a estabelecer a melhor terapia para tratar a doença em diferentes formas de apresentação, além de avaliar o impacto das diferentes terapias no prognóstico a longo prazo da doença. Todo esse esforço é feito de modo a estabelecer um tratamento para EP com o melhor desfecho clínico possível haja visto que essa doença tem uma incidência global alta e está ligada a sequelas que tem potencial de diminuir a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo.

Assim, essa revisão sistemática visa, avaliar a terapia trombolítica para EP.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar a terapia trombolítica para EP.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Considerações gerais:

A embolia pulmonar é uma doença cardiovascular que ocorre em consequência de uma oclusão do leito arterial pulmonar podendo levar a uma disfunção ventricular direita aguda e potencialmente fatal¹¹. Desta maneira, a doença interfere tanto na circulação sanguínea quanto na troca gasosa pulmonar¹. A embolia pulmonar faz parte de uma maior síndrome chamada tromboembolismo venoso que se apresenta como embolia pulmonar ou como trombose venosa profunda. Além disso, estudos da Europa Ocidental, América do Norte, Austrália e Argentina mostraram resultados anuais consistentes de uma incidência anual variando entre 0,75 a 2,69 por 1000 indivíduos em suas populações. Sendo assim, o tromboembolismo venoso causa uma grande carga de doença em países de diversos níveis de desenvolvimento². Além disso, quando comparada a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar está ligada a uma maior mortalidade, uma maior incidência de recorrências e a complicações a longo prazo mais severas⁵.

O quadro clínico da embolia pulmonar é inespecífico e entre os sinais e sintomas mais comuns estão dispneia em repouso, dor torácica pleurítica, dispneia aos esforços e edema de extremidades sugestivo de trombose venosa profunda. Também podem ocorrer síncope ou hipotensão, porém, essas manifestações são menos comuns. Além disso, podem estar presentes outros sinais e sintomas como tosse, diaforese, sinais de esforço respiratório aumentado, entre outros. Já as comorbidades mais comuns relacionadas a embolia pulmonar, que representam possíveis fatores de risco, são hipertensão, obesidade, hospitalização recente e malignidade ativa¹².

A embolia pulmonar evolui com alterações na circulação e na troca gasosa pulmonar, havendo aumento da pressão da artéria pulmonar a partir da oclusão de 30 a 50% da área de seção transversa do leito arterial pulmonar¹³. A obstrução mecânica e a vasoconstrição pulmonar decorrente da hipoxemia atuam como dois fatores que levam ao aumento da resistência vascular pulmonar. Esse aumento na resistência vascular causa dilatação ventricular direita, alterando as propriedades contráteis do ventrículo e gerando disfunção que, por sua vez, pode levar a descompensação hemodinâmica e morte¹⁴.

Na embolia pulmonar a estratificação de risco é baseada no risco estimado de morte precoce, sendo dividida em risco alto, risco intermediário-alto, risco intermediário-baixo e risco baixo. Assim, EP de alto risco, também comumente chamado de massivo, é

caracterizada pela presença de choque ou hipotensão prolongada decorrente de insuficiência ventricular direita. Já a EP de risco intermediário pode ser subdividida em risco intermediário-alto e risco intermediário-baixo, sendo os parâmetros que definem essa classe: sinais de disfunção ventricular direita em um exame de imagem e a presença de marcadores de lesão miocárdica em exames laboratoriais. Assim sendo, quando ambos os parâmetros são positivos a EP é classificada como portador de EP de risco intermediário-alto e quando apenas um dos dois é positivo a EP é classificada como de risco intermediário-baixo. Por fim, a EP é classificada como risco baixo quando nenhum dos parâmetros citados anteriormente é positivo¹.

Além disso, estudos que realizaram acompanhamento de longo termo de pacientes que sofreram EP mostraram que esses pacientes podem apresentar limitações funcionais e qualidade de vida diminuída mesmo anos após um episódio da doença⁴. Sendo assim, os pacientes podem apresentar, ainda, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (CTEPH) que resulta em capacidade de realização de exercícios marcadamente diminuída e os pacientes portadores frequentemente reportam dispneia condizente com a classe funcional NYHA (New York Heart Association) III ou IV. A CTEPH é definida pela presença de 2 critérios após 3 meses de anticoagulação para EP aguda. Sendo eles, pressão arterial pulmonar média >25mmHg medida de forma invasiva com pressão da seção transversa dos capilares pulmonares <15mmHg e pelo menos um defeito na perfusão segmentar pulmonar detectado por angiografia pulmonar ou por angiotomografia pulmonar¹⁵.

Suporte hemodinâmico e respiratório são vitais em casos de EP com disfunção ventricular direita. Além disso, anticoagulantes também fazem parte do tratamento dessa doença com a finalidade de prevenção de morte precoce e de recorrências¹. Assim sendo, a partir do diagnóstico e estabilização do paciente com tromboembolismo venoso deve-se iniciar a anticoagulação exceto caso esta terapia esteja contraindicada⁵. A terapia anticoagulante, na EP, deve ter duração de pelo menos 3 meses^{1,10}.

Além do suporte hemodinâmico e respiratório, também existem as terapias de reperfusão, que levam a uma melhora mais rápida da obstrução vascular pulmonar, sendo elas a trombectomia cirúrgica, que consiste na retirada cirúrgica do trombo que oclui o leito vascular pulmonar, e a trombólise³. A terapia trombolítica, o tema principal desse racional teórico, é uma ferramenta que possibilita a restauração mais rápida de perfusão pulmonar que tem seu uso melhor estabelecido quando o paciente portador de EP apresenta comprometimento hemodinâmico (choque ou hipotensão persistente). Sendo assim, ela é considerada um dos

tratamentos de primeira escolha em casos de EP de alto risco. Já em casos sem comprometimento hemodinâmico, os benefícios dessa terapia permanecem controversos¹, uma vez que ela está relacionada a um aumento do risco de sangramentos, o que também contraindica a terapia em casos de EP de risco intermediário, pois a mortalidade nestes casos não justifica a exposição aos riscos da terapia nesses pacientes^{3,7,8}

A terapia trombolítica, é o tratamento no qual são utilizadas drogas trombolíticas objetivando desfazer o trombo que está ocluindo o leito vascular pulmonar reestabelecendo rapidamente a circulação pulmonar, o que leva, também, a melhora da função ventricular direita⁶. Essa terapia pode ser realizada tanto de maneira sistêmica quanto por meio de intervenção percutânea com uso de cateter para realizar uma terapia localizada. Na trombólise dirigida por cateter são utilizadas doses menores de drogas fibrinolíticas e pode-se, ainda, utilizar ultrassom para facilitar a fragmentação do trombo além de sua fragmentação mecânica³.

Na última revisão da Cochrane sobre a terapia trombolítica para embolia pulmonar, a meta-análise demonstrou que, nos estudos incluídos, a terapia com trombolítico mais heparina reduz o risco de morte e de recorrência de embolia pulmonar quando comparada à terapia com apenas heparina ou com heparina mais placebo. Porém, esse efeito se tornou menos significativo ao excluir estudos com alto risco de viés da análise. Além disso, a incidência de grandes e pequenas hemorragias foi maior no grupo que recebeu trombólise e a qualidade de vida e duração da hospitalização foi similar entre os grupos¹⁶.

3.2 Trombólise sistêmica

O ensaio clínico PEITHO, o maior estudo já feito sobre o tratamento trombolítico para tromboembolismo pulmonar, comparou a eficácia e segurança da trombólise com tenecteplase mais heparina versus placebo mais heparina no tratamento de EP de risco intermediário⁷. Nesse estudo, foi notada uma incidência menor de morte ou descompensação hemodinâmica nos pacientes que receberam trombólise, porém, também foi observada um aumento de sangramentos no mesmo grupo. Assim, o estudo concluiu que é necessária cautela ao considerar o tratamento trombolítico para EP de risco intermediário⁷. Em uma análise *post hoc* do estudo, não houve diferença em mortalidade, dispneia residual, limitação funcional ou disfunção ventricular direita persistente entre os grupos após 24 meses¹⁷. Já em outra análise *post hoc*, que acompanhou pacientes de 6 meses a 3 anos após o episódio de EP, também não foram notadas diferenças entre os grupos e os resultados mostraram que a

recuperação incompleta ou não recuperação de parâmetros ecocardiográficos após 6 meses do episódio de EP são preditores de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (CTEPH) ou comprometimento pós embolia pulmonar (PPEI) a longo termo¹⁸.

O estudo “Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial”, que também avaliou a trombólise com tenecteplase em EP de risco intermediário com acompanhamento até 90 dias também demonstrou que o tratamento trombolítico está ligado a uma probabilidade maior de desfecho positivo, mas a amostra do estudo foi pequena demais para avaliar se esse tratamento estava ligado a um aumento da incidência de sangramentos. Já no acompanhamento 90 dias após o episódio de EP, a única diferença entre os grupos que ocorreu foi uma maior avaliação dos pacientes do grupo trombólise numa escala de percepção do estado de saúde geral de 1 a 10¹⁹. O estudo “Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism”, também avaliou a terapia com tenecteplase no tratamento de embolia pulmonar de risco intermediário e foi observada uma redução maior da disfunção ventricular direita em 24 horas quando comparada ao placebo, porém, também não foi possível definir se este benefício está ou não relacionado a um risco excessivo de sangramentos²⁰.

O estudo “TVASPE” avaliou os efeitos da trombólise com Alteplase ou Estreptoquinase EP associado a hipertensão pulmonar ou disfunção ventricular direita. Seus resultados demonstraram que os pacientes que receberam trombolíticos tiveram uma incidência menor de morte intrahospitalar ou deterioração clínica comparado aos que receberam apenas anticoagulação. Os pacientes do grupo trombólise também tiveram pressões artérias pulmonares menores a altura da alta hospitalar porém, não houve diferença significativa na normalização da função ventricular direita entre os grupos e, ao final do mês, quando foram avaliadas dispneia de esforço e a classe funcional NYHA também não houve diferenças entre os grupos²¹.

O estudo “Contribution of fibrinolysis to the physical component summary of the SF-36 after acute submassive pulmonary embolism”, visou avaliar o impacto da terapia trombolítica com tenecteplase no desfecho de qualidade de vida em pacientes com EP submaciço, usando o sumário do componente físico (PCS) do questionário SF-36, num acompanhamento 90 dias após a terapia. Os resultados desse estudo mostraram que o tratamento trombolítico melhorou a qualidade de vida comparada ao grupo placebo em pacientes com comorbidades prévias como tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca,

entre outras. Já em pacientes sem essas comorbidades não houve diferenças entre os grupos trombólise e placebo²².

Já o estudo “Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: Comparison of thrombolysis with heparin”, que comparou o tratamento trombolítico com alteplase mais anticoagulação com heparina não fracionada e placebo mais heparina não fracionada em pacientes com EP submaciça com acompanhamento ecocardiográfico até 6 meses após a terapia e a partir dos resultados foi concluído que os pacientes que receberam alteplase apresentaram uma redução mais rápida da disfunção ventricular direita e uma tendência a desfechos clínicos melhores, porém, este efeito ainda precisa ser definido²³.

O estudo “MDCT assessment of 2-h regimen of R-SK versus UK in pulmonary embolism”, comparou regimes de tratamento com r-SK e Uroquinase para EP maciça ou submaciça por meio de escores para angio-TC pulmonar com acompanhamento de 3 meses. Os resultados mostraram diferenças apenas em um dos dois escores utilizados 14 dias após a trombólise, em que a Uroquinase obteve um escore melhor. Não houve outras diferenças entre os tratamentos durante o acompanhamento de 3 meses²⁴.

O estudo “Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo”, visou comparar os biomarcadores inflamatórios convalescentes num acompanhamento após 3 meses em pacientes com EP tratados com trombólise sistêmica ou com placebo. Os resultados mostraram a natureza inflamatória aguda do pela concentração de 4 marcadores inflamatórios. Ademais, foi observada a redução desses marcadores em mais de 80% dos pacientes e houve marcadores que sofreram maior redução no grupo que recebeu trombólise, porém, a diferença não atingiu significância estatística²⁵.

Por fim, o estudo “Endogenous plasma activated protein C levels and the effect of enoxaparin and drotrecogin alfa (activated) on markers of coagulation activation and fibrinolysis in pulmonary embolism”, avaliou os níveis de proteína C ativada (APC) em pacientes com EP submaciça tratados com trombólise com dotrecogina alfa ativada ou com placebo sendo que ambos grupos receberam anticoagulação com enoxaparina. Os resultados mostraram que os pacientes apresentavam níveis baixos de APC e que esses valores não mudaram nos pacientes do grupo placebo e aumentaram de forma dose-dependente no grupo

trombólise. Assim, o estudo concluiu que a ativação da coagulação em EP submaciça não leva a ativação sistêmica de proteína C ativada²⁶.

3.3 Trombólise sistêmica com doses baixas:

O estudo “Efficacy and safety of high dose versus low dose streptokinase for treatment of submassive pulmonary embolism”, comparou a eficácia e segurança da terapia trombolítica com estreptoquinase feita com a dose normal da droga e com uma dose baixa em pacientes com EP submaciça com disfunção ventricular direita. Além disso, também foi feita comparação com um grupo que recebeu apenas anticoagulantes. Foi observada uma melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos nos grupos que receberam trombólise em comparação com o grupo que recebeu apenas anticoagulantes 72 horas após o tratamento. Porém, não houve diferenças estatisticamente significantes na mortalidade entre os grupos e em complicações entre os grupos que receberam terapia fibrinolítica²⁷.

Já o estudo “Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: A randomized, multicenter, controlled trial”, comparou a eficácia e segurança de baixas versus altas doses de Alteplase e paciente com EP de alto risco. Os resultados do estudo não mostraram diferenças significativas na eficácia de ambos regimes e ambos mostraram melhora significativa em parâmetros ecocardiográficos, na perfusão pulmonar e na obstrução da artéria pulmonar. Além disso, não houve diferenças significativas em mortalidade, sangramentos e recorrência de EP, porém, foi observada uma tendência menor de sangramentos no grupo que foi tratado com dose baixa de trombolítico²⁸. O estudo “The Efficacy and Safety of Intermittent Low-Dose Urokinase Thrombolysis for the Treatment of Senile Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Pilot Trial”, comparou o uso de doses baixas intermitentes de uroquinase durante uma semana versus um bólus de alteplase. Os resultados também mostraram que ambas modalidades tiveram eficácias semelhantes e são necessários estudos maiores para determinar se a modalidade com baixas doses intermitentes de uroquinase reduz ou não o risco de sangramentos²⁹.

Já o estudo “MOPETT” avaliou o tratamento de EP de risco intermediário por meio de trombólise com dose baixa de ativador de plasminogênio tecidual versus anticoagulação isolada. Nos resultados, a ocorrência de hipertensão pulmonar ou hipertensão pulmonar e recorrência de EP em 28 meses foi significativamente maior no grupo controle quando comparado ao grupo que recebeu trombólise. Já em relação a mortalidade, tempo de

internação hospitalar, sangramentos, recorrência de EP e a combinação de recorrência de EP com mortalidade; o grupo trombólise teve uma incidência significativamente menor da combinação entre recorrência de EP e mortalidade e na duração da hospitalização. Sendo assim, o estudo concluiu que os resultados sugerem que trombólise com uma dose menor de ativador de plasminogênio tecidual é segura e eficaz no tratamento de EP moderado com uma redução imediata e significativa da pressão da artéria pulmonar que foi mantida durante o acompanhamento de 28 meses³⁰.

3.4 Trombólise localizada:

O estudo “Systemic or local thrombolysis in high-risk pulmonary embolism”, visou analisar a eficácia e segurança da trombólise intra-arterial pulmonar com estreptoquinase comparada a trombólise sistêmica em pacientes com EP de risco alto. Ao final do estudo houve um número significativamente maior de participantes do grupo que recebeu a trombólise intra-arterial que se tornaram assintomáticos quando comparado ao grupo que recebeu trombólise sistêmica. Além disso, a trombólise intra-arterial foi significativamente mais eficaz em reverter o choque cardiogênico, teve uma maior redução na mediana da frequência cardíaca do grupo e teve uma melhora significativamente maior em alguns parâmetros cardiográficos quando comparado ao grupo que recebeu tratamento sistêmico. Os resultados não mostraram diferença significativa em sangramentos entre os dois grupos, porém, a mortalidade foi significativamente maior no grupo que recebeu trombólise sistêmica. Assim, o estudo concluiu que a trombólise local em EP de alto risco reverte o prejuízo hemodinâmico de modo rápido e seguro com uma média maior de sucesso clínico quando comparado à trombólise sistêmica e reduz morbidade e mortalidade³¹.

Já estudo “OPTALYSE-PE” visou comparar a eficácia e segurança de 4 doses e tempos de administração dirigida por cateter facilitada por ultrassom de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) para identificar o regime ideal para tratamento em paciente com EP submaciça. Os resultados do estudo mostraram que houve melhora significativa na dilatação ventricular direita em todos os grupos, o que levou a conclusão de que o tratamento com menores doses e tempos de infusão tem um bom potencial e devem ser mais estudados em futuros ensaios clínicos³².

Já o estudo “One-Year Echocardiographic, Functional, and Quality of Life Outcomes After Ultrasound-Facilitated Catheter-Based Fibrinolysis for Pulmonary Embolism”, que acompanhou os pacientes que participaram do estudo OPTALYSE-PE durante um ano para

avaliar os desfechos ecocardiográficos, funcionais e de qualidade de vida nos 4 grupos que compuseram o estudo OPTALYSE-PE. Os resultados desse acompanhamento mostraram que em todos os grupos houve redução na relação entre os diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo até 30 dias após o tratamento, essa redução se manteve 90 dias e 1 ano após o tratamento e não houve diferenças significativas entre os grupos. Ademais, houve melhora em todos os grupos no teste de caminhada de 6 minutos e nos escores usados para medir o status funcional e a qualidade de vida dos pacientes no período de 1 ano. Assim, o estudo chegou a conclusão de que os regimes de doses mais baixas de rt-PA na trombólise dirigida por cateter facilitada por ultrassom resultaram em melhora sustentada da função ventricular direita durante o acompanhamento de 1 ano em todos os grupos de tratamento e a melhora no status funcional e na qualidade de vida foi paralelo a melhora na função ventricular direita³³.

O estudo “Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation”, comparou a trombólise dirigida por cateter facilitada por ultrassom utilizando rt-PA (10-20mg/15h) e anticoagulação com heparina não fracionada versus apenas a anticoagulação com heparina não fracionada em pacientes com EP de risco intermediário. Nele, o grupo que recebeu trombólise apresentou maior redução da relação entre os diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo em 24h e não houve diferenças significativas em mortalidade, sangramentos e recorrência de TEP. Sendo assim, o estudo concluiu que um regime padrão de trombólise dirigida por cateter facilitada por ultrassom foi superior a anticoagulação isolada na reversão da dilatação ventricular direita em 24h sem aumentar a ocorrência de sangramentos³⁴.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática e sua elaboração foi baseada nas recomendações descritas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.

4.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão desse trabalho foram: ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados a partir de 2010 até junho de 2021 que abordaram o tratamento fibrinolítico para EP e desfechos clínicos, e escritos em inglês. Os artigos que não apresentaram todos os critérios de inclusão foram excluídos.

4.3 Estratégia de busca

Para a construção da pergunta de investigação foi utilizada a estratégia PICO. A população a ser estudada foram os pacientes diagnosticados com tromboembolismo pulmonar, a intervenção foi a terapia fibrinolítica e os termos de comparação e desfecho não foram utilizados devido aos objetivos do estudo. As bases de dados utilizadas para coleta foram: PubMed e Embase. Os descritores utilizados para a terapia fibrinolítica foram: Thrombolytic Therapy; Fibrinolytic Therapy; Fibrinolytic Therapies; Therapeutic Thrombolyses; Therapeutic Thrombolysis; Therapies, Fibrinolytic; Therapies, Thrombolytic; Therapy, fibrinolytic; Therapy Thrombolytic; Thrombolyses, Therapeutic; Thrombolysis, Therapeutic; e Trombolytic Therapies. Já para tromboembolismo pulmonar foram utilizados os descritores: Pulmonary Embolism; Embolism, Pulmonary; Embolisms, Pulmonary; Pulmonary Embolisms; Pulmonary Thromboembolism; Pulmonary Thromboembolisms; Thromboembolism, Pulmonary; e Thromboembolisms, Pulmonary. Os descritores utilizados para montar a estratégia foram retirados das plataformas DeCS e MeSH. Assim, para a busca esses descritores foram conectados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR” para formar as estratégias de busca a ser utilizada, sendo ela “(thrombolytic therapy OR fibrinolytic therapy OR Fibrinolytic Therapies OR Therapeutic Thrombolyses OR Therapeutic Thrombolysis OR Therapies, Fibrinolytic OR Therapies, Thrombolytic OR Therapy, fibrinolytic OR Therapy Thrombolytic OR Thrombolyses, Therapeutic OR Thrombolysis, Therapeutic OR Trombolytic Therapies) AND (Pulmonary Embolism OR Embolism, Pulmonary OR Embolisms, Pulmonary OR Pulmonary Embolisms OR Pulmonary Thromboembolism OR Pulmonary Thromboembolisms OR Thromboembolism, Pulmonary OR Thromboembolisms, Pulmonary)

Thromboembolism OR Pulmonary Thromboembolisms OR Thromboembolism, Pulmonary OR Thromboembolisms, Pulmonary)”(Apêndices 1 e 2). Por fim, na busca foi restringida a data de publicação dos artigos para a partir de 2010 e o tipo de artigo para ensaios clínicos randomizados controlados. Foram buscados artigos lançados até 28 de março de 2021.

4.4 Seleção de estudos e coleta de dados

Os artigos encontrados utilizando a estratégia de busca exposta foram primeiramente baixados e posteriormente foram identificados por título, nome do autor principal e ano numa tabela feita no Excel®. Nessa tabela, os artigos foram identificados como inclusos ou excluídos da revisão conforme a seleção foi realizada. A primeira parte da seleção dos artigos foi feita pela leitura de seus títulos e resumos de modo a identificar artigos que não cumpriram os critérios de inclusão expostos anteriormente e excluí-los.

Depois dessa primeira seleção, os artigos que não tiverem sido excluídos foram adicionados a uma pasta no Mendeley onde foi realizada a segunda parte da seleção por meio da leitura completa dos artigos para, baseado nos critérios de elegibilidade, selecionar os artigos que foram utilizados para a revisão da literatura. Nessa etapa houve a participação de dois pesquisadores independentes e quando houve discordância sobre a elegibilidade de estudos coletados um terceiro pesquisador fez a seleção. A coleta de artigos foi realizada em 28/03/2021.

4.5 Análise da qualidade metodológica dos artigos

A fim de avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos no estudo, eles foram submetidos a análise por meio do checklist CONSORT. Cada tópico do checklist foi avaliado e recebeu uma nota que varia de 0,0 a 1,0.

4.6 Aspectos de interesse os artigos

Os dados foram coletados por meio da leitura e fichamento dos artigos selecionados. As informações avaliadas nos artigos serão: autor principal, nível de risco da doença (alto, intermediário ou baixo), idade média da amostra populacional, agente fibrinolítico utilizado, modalidade de aplicação do agente, dose utilizada, efeitos adversos e desfechos clínicos e de exames complementares.

4.7 Análise de viés dos artigos

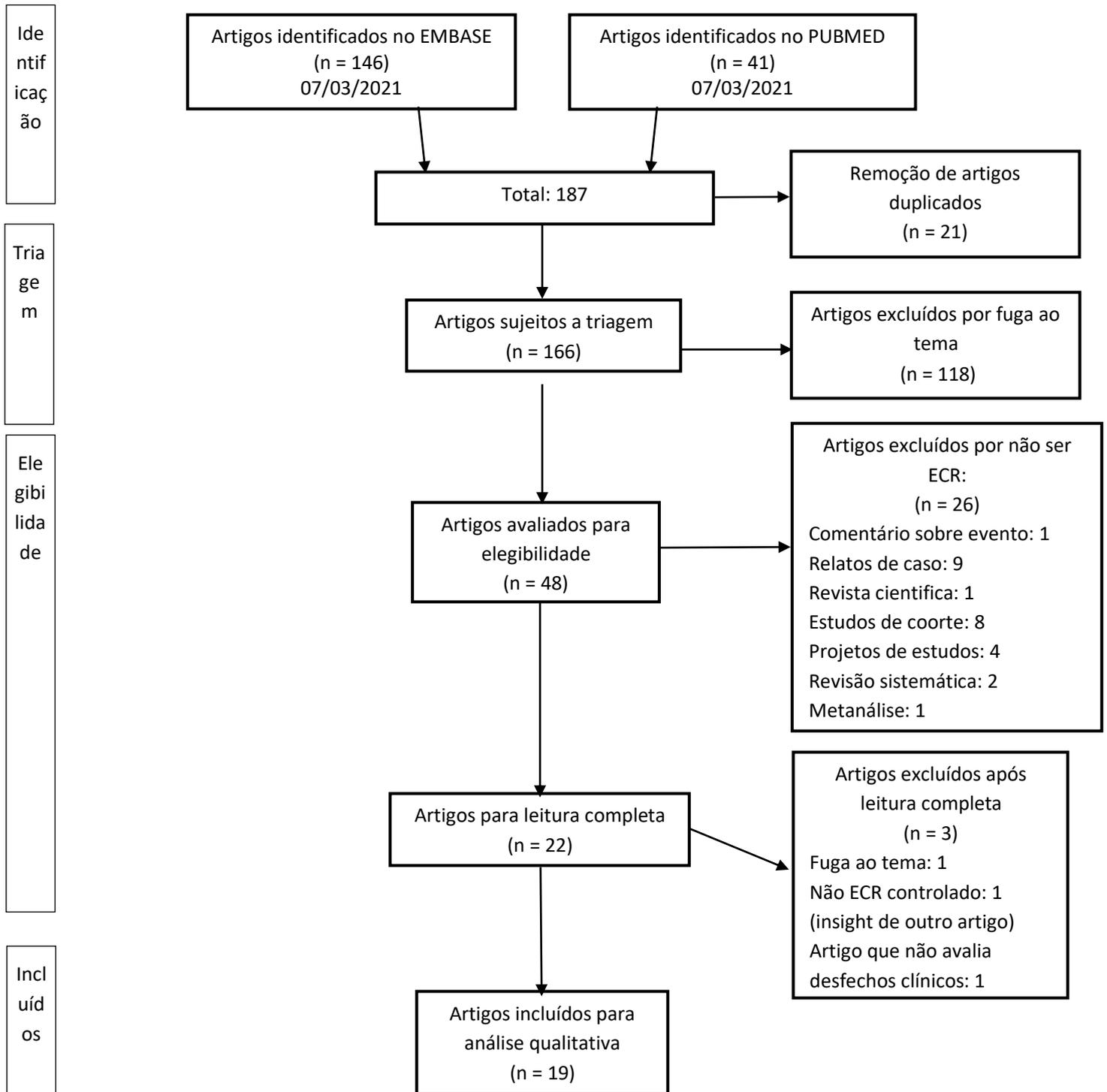
Para análise do risco de viés nos artigos selecionados foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, da Cochrane® atualizada em 22 de agosto de 2019. Essa ferramenta avalia 5 domínios que podem gerar viés em ensaios clínicos randomizados, sendo eles: viés advindo do processo de randomização, viés por conta de divergência das intervenções previstas, viés devido à falta de dados dos resultados, viés na medida dos resultados e viés na seleção dos resultados mostrados.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos artigos

Foram encontrados um total de 187 artigos por meio da estratégia de busca. Destes 187, 146 foram provenientes do EMBASE e 41 do PUBMED. Do total, 21 eram duplicados, após esta exclusão ficaram 166 que passaram para a etapa de triagem. Na triagem foram excluídos 118 que fugiram ao tema dessa revisão, restando, assim, 48 estudos que passaram para a etapa de avaliação de elegibilidade. Nesta etapa 26 foram excluídos por não ser ensaios clínicos randomizados controlados. Assim, restaram 22 estudos para leitura completa. Após a leitura completa dos artigos foram excluídos 3, sendo 1 por fuga ao tema, o segundo por se tratar de um *insight* de outro artigo e o terceiro por não avaliar desfechos clínicos da fibrinólise para EP. Desta forma, 19 estudos foram incluídos nessa revisão sistemática (figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistemática



5.2 Análise da qualidade metodológica dos artigos

A análise da qualidade metodológica dos artigos foi realizada utilizando o checklist CONSORT. No geral, os estudos pontuaram uma média de 74,5% do *checklist* com pontuações que variaram de 97% a 42%. Ao todo, 14 dos 19 artigos pontuaram acima de

70%, 2 pontuaram abaixo de 60% e, por fim, 3 pontuaram entre 60% e 70% do *checklist* (Apêndice 1).

5.3 Características dos estudos

Os artigos inclusos nessa revisão foram publicados entre 2010 e 2020. Entres os estudos, 13 comparam o uso de trombolíticos mais anticoagulantes com anticoagulantes sozinhos ou placebo mais anticoagulantes e 6 comparam a eficácia de diferentes regimes de trombolíticos. Eles tiveram amostras populacionais que variaram de 50 a 1005 pacientes, com uma média de aproximadamente 163,8 pacientes por estudo. Além disso, 5 artigos são análises *post HOC* de ensaios clínicos randomizados e 14 são ensaios clínicos randomizados (quadro 1).

Quadro 1. Característica dos estudos selecionados

Autor (a)	Ano de publicação	Local de realização	Pontuação CONSORT	Amostra	Desenho do estudo
G. Meyer	2014	-	84%	1005	ECR
C. Becattini	2010	Itália	71%	58	ECR
L. Zhang	2018	China	77%	66	ECR
L. Stewart	2015	Estados Unidos	97%	76	Análise <i>POST</i> <i>HOC</i> de um ECR
S. Konstatinides	2017	-	83%	709	Análise <i>POST</i> <i>HOC</i> de um ECR
S. Barco	2019	-	83%	219	Análise <i>POST</i> <i>HOC</i> de um ECR
C. Liu	2014	China	63%	80	ECR
M. Sharifi	2013	-	66%	121	Análise <i>POST</i> <i>HOC</i> de um ECR
N. Kucher	2014	Alemanha e Suíça	85%	59	ECR
S. Fasullo	2011	-	73%	72	ECR
M. Taherkhani	2014	Irã	67%	50	ECR
J. Kline	2014	Estados Unidos	94%	83	ECR
M. Ahmed	2018	Egito	72%	52	ECR
T. Zhao	2018	China	72%	48	ECR
L. Macovei	2015	-	59%	52	ECR
V. Tapson	2018	Estados Unidos e Europa	82%	101	ECR
G. Piazza	2020	Estados Unidos e Europa	71%	83	Análise <i>POST</i> <i>HOC</i> de um ECR
C. Wang	2010	-	75%	118	ECR
A. Abdelsamad	2011	-	42%	60	ECR

5.4 Resultados dos artigos

Nessa revisão sistemática, os trombolíticos mais testados pelos artigos incluídos foram a Alteplase (rt-PA) e Tenecteplase (TNK). Todos estudos avaliaram amostras populacionais compostas por indivíduos com mais de 18 anos, sendo que 1 artigo teve uma amostra composta apenas por indivíduos com mais de 60 anos e 10 artigos definiram uma idade máxima para inclusão no estudo, esse limite variou de 75 a 85 anos nesses artigos. 16 estudos avaliaram o uso da trombólise em pacientes com TEP de risco intermediário, 2 artigos incluíram pacientes com EP de risco intermediário e alto e 1 artigo avaliou a terapia apenas

em pacientes com EP de risco alto. Ademais, a idade média das amostras populacionais variou desde $42,33 \pm 10,11$ anos, até $72,1 \pm 1,2$ anos (quadros 3 e 4).

Como citado anteriormente 13 estudos comparam o uso de trombolíticos mais anticoagulação ou placebo mais anticoagulação, e 6 estudos comparam a eficácia de diferentes regimes de trombólise. No primeiro grupo de artigos, 7 comparam trombolíticos mais anticoagulação com placebo mais anticoagulação e 6 compararam trombolíticos com anticoagulação apenas, sendo que entre eles o trombolítico mais utilizado foi a tenecteplase seguida da alteplase, enquanto o anticoagulante mais utilizado foi a heparina não fracionada.

No que tange aos desfechos primários analisados, os mais prevalentes foram os relacionados a parâmetros ecocardiográficos em que 2 artigos demonstraram uma redução significativamente maior da disfunção ventricular direita em 24 horas no grupo trombólise, porém, um deles realizou um acompanhamento em 180 dias que não demonstrou diferenças significativas nesse desfecho. Outros desfechos ecocardiográficos analisados foram a redução da relação entre os diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo ao final da diástole em 24 horas, em que 1 artigo demonstrou uma redução significativamente maior no grupo que recebeu trombólise, a redução da pressão sistólica da artéria pulmonar em 24h, em que 1 artigo teve resultado favorável ao grupo trombólise, prevalência de hipertensão pulmonar à médio prazo em que 1 artigo teve resultado favorável ao grupo trombólise e melhora da hipertensão pulmonar em 72h em que o grupo trombólise teve melhora significativa e o grupo controle não. Além disso, outros desfechos primários foram morte ou descompensação hemodinâmica dentro de 7 dias, em que o grupo trombólise teve incidência significativamente menor, score no questionário SF-36, em que o resultado foi favorável ao grupo trombólise, imparidade pós- embolia pulmonar ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica 2 anos ou mais após a randomização, com 1 artigo sem diferenças significativas, hipertensão pulmonar mais recorrência de EP ao acompanhamento à 28 ± 5 meses com resultado favorável a trombólise em 1 artigo e, por fim, morte ou deterioração clínica com necessidade de escalar o tratamento durante a internação hospitalar, com 1 artigo com resultado favorável à trombólise.

Já levando em conta também os desfechos secundários, ou não especificados, os mais prevalentes foram mortalidade, efeitos adversos como sangramentos, recorrência de TEP e parâmetros ecocardiográficos. Os artigos não evidenciaram diferenças significativas na mortalidade, entre as terapias avaliadas, 6 artigos evidenciaram uma maior tendência a sangramentos nos grupos que receberam trombólise, porém, essa tendência se mostrou

significativa em apenas 1 artigo, em 4 artigos houve maior recorrência de TEP no grupo que recebeu trombólise, porém, em nenhum deles a diferença alcançou relevância estatística, enquanto em um artigo houve mais recorrência nos pacientes submetidos a trombólise, porém, também não houve relevância estatística. Em relação aos parâmetros ecocardiográficos avaliados, no que tange a disfunção ventricular direita, 3 artigos demonstraram uma melhora significativamente maior em curto prazo, porém, 2 desses avaliaram a melhora desse parâmetro em um maior prazo e não encontraram diferenças significativas (quadro 2).

Quadro 2. Resultados dos estudos trombólise vs controle

(Continua)

Esutdo	Elegibilidade	Nível de risco da EP	Média de idade da amostra (anos)	Grupo intervenção (GI)	Grupo controle (GC)	Desfechos primários	Resultados
G. Meyer	Idade \geq 18 anos, presença de EP, sintomas a menos de 15 dias antes da randomização, disfunção ventricular direita, toponina I ou T positiva e sem descompensação hemodinâmica.	Intermediário	GI: 66.5 \pm 14.7/ GC: 65.8 \pm 15.9	Bólus de tenecteplase (30-50mg) + heparina não-fracionada	Placebo + heparina não fracionada	Morte por qualquer causa ou descompensação hemodinâmica dentro de 7 dias após a randomização.	GI=13 (2,6%) x GC=28(5,6%) (P=0,02).
C. Becattini	Idade entre 18 e 85 anos, presença de EP, sintomas a menos de 10 dias, pressão sanguínea normal (PS \geq 100mmHg), disfunção ventricular direita.	Intemediário	GI: 72.1 \pm 1.2/ GC: 64.5 \pm 2.5	Bólus de tenecteplase (30-50mg) + heparina não fracionada	Placebo + heparina não fracionada	Melhora da disfunção ventricular direita observada por ecocardiograma em 24h	GI= 0.31 \pm 0.08 x GC= 0.10 \pm 0.07 (P=0,04).
L. Zhang	Idade entre 18 e 80 anos, presença de EP, disfunção ventricular direita, sintomas a menos de 14 dias.	Intermediário	GI: 60.5 \pm 12.8/ GC: 58.6 \pm 11.4	Infusão de 30mg de rt-PA em 2 horas + heparina de baixo peso molecular	Heparina de baixo peso molecular	Redução da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)	GI= 17.0 \pm 10.2 x GC= 4.6 \pm 9.8 em 24h (P=0,001).
L. Stewart	Idade > 17 anos, Presença de EP identificada há < 24h, disfunção ventricular direita, pressão sanguínea normal.	Intermediário	GI: 56/ GC: 54	Bólus de tenecteplase (30 a 50mg) + heparina de baixo peso molecular	Placebo + heparina de baixo peso molecular	Escore nos domínios de função física, limitação por aspectos físicos, dor e estado geral de saúde do sumário do componente físico SF-36 90 dias após randomização.	GI= 46,8 x GC= 41,6 (P<0,001).
S. Konstatinides	Idade \geq 18 anos, presença de EP, sintomas a menos de 15 dias antes da randomização, disfunção ventricular direita, toponina I ou T positiva e sem descompensação hemodinâmica.	Intermediário	GI: 66.7 \pm 15.1/ GC: 66.4 \pm 16.0	Bólus de tenecteplase (30-50mg) + heparina não-fracionada	Placebo + heparina não fracionada	-	-
S. Barco	Idade \geq 18 anos, presença de EP, sintomas a menos de 15 dias antes da randomização, disfunção ventricular direita, toponina I ou T positiva e sem descompensação hemodinâmica.	Intermediário	64,8	Bólus de tenecteplase (30-50mg) + heparina não-fracionada	Placebo + heparina não fracionada	Diagnóstico de imparidade pós- embolia pulmonar ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica 2 anos ou mais após a randomização.	GI= 14,3% x GC= 12,1% (P=0,67).
C. Liu	Idade entre 18 e 75 anos, presença de embolia pulmonar e descompensação hemodinâmica ou disfunção ventricular direita e sintomas a até 14 dias.	Intermediário/ Alto	55,4 \pm 13.8	Infusão de uroquinase (20.000 U/Kg) em 2 horas + heparina de baixo peso molecular	Infusão de estreptoquinase (1.500.000 IU/Kg) em 2 horas + heparina de baixo peso molecular	-	-

Quadro 2. Resultados dos estudos trombólise vs controle

Estudo	Elegibilidade	Nível de risco da EP	Média de idade da amostra (anos)	Grupo intervenção (GI)	Grupo controle (GC)	Desfechos primários	Resultados
M. Sharifi	Idade \geq 18 anos, presença de EP, com envolvimento trombótico de $>70\%$ de \geq 2 artérias pulmonares lobares ou das artérias pulmonares principais.	Intermediário	GI: 58 \pm 9 /GC: 59 \pm 10	tPA (50mg ou 0,5mg/kg) com bólus de 10mg e infusão do restante em 2 horas + heparina não fracionada ou enoxaparina subcutânea	Heparina não fracionada ou enoxaparina subcutânea	Desenvolvimento de hipertensão pulmonar e hipertensão pulmonar mais recorrência de EP ao acompanhamento à médio termo (28 \pm 5 meses).	Hipertensão pulmonar: GI= 9 (16%) x GC 32 (57%) (P<0,001); Hipertensão pulmonar e recorrência de EP: GI= 9 (16%) x GC= 35 (63%) (P<0,001).
N. Kucher	Idade entre 18 e 80 anos, presença de EP com embolo localizado em pelo menos uma artéria pulmonar principal ou uma artéria pulmonar lobar inferior proximal e disfunção ventricular direita, sintomas há até 14 dias e sem descompensação hemodinâmica.	Intermediário	GI: 64 \pm 15/ GC: 64 \pm 15	Trombólise direcionada por cateter, assistida por ultrassom usando rt-PA com infusão de 1mg/h nas primeiras 5h e de 0,5mg/h nas próximas 10h para cada pulmão acometido + heparina não fracionada	Heparina não fracionada	Diferença na da relação VD/VE entre a randomização e 24h depois.	GI= 0.30 \pm 0.20 x GC= 0.03 \pm 0.16 (p < 0.001).
S. Fasullo	Idade entre 18 e 75 anos, com primeiro episódio de EP, com sintomas há até 6 horas, pressão sanguínea normal (100<PS<180), disfunção ventricular esquerda.	Intermediário	GI:55 \pm 16.7/ GC: 57 \pm 15.5	Alteplase (bólus de 10mg seguido de infusão de 90mg em 2h) + heparina não fracionada + warfarina	Placebo + heparina não fracionada + warfarina	Redução da disfunção ventricular direita.	G1= basal: 49 \pm 2.4, alta hospitalar: 24 \pm 0.4, 180: 23 \pm 0.2 x G2= basal: 48 \pm 0.3, alta hospitalar: 28 \pm 0.8, 180d: 26 \pm 1.3.
M. Taherkhani	Idade entre 18 e 80 anos, EP intermediária, disfunção e/ou dilatação ventricular direita e/ou hipertensão pulmonar.	Intermediário	GI: 54.8 \pm 14.1/ GC: 56.6 \pm 10.5	Alteplase (100mg/90min) ou estreptoquinase (1.500.000U/2h) + enoxaparina (1mg/kg 2 vezes ao dia) seguida de warfarina após 3 dias	Enoxaparina (1mg/kg 2 vezes ao dia) seguida de warfarina após 3 dias	Morte ou deterioração clínica com necessidade de escalar o tratamento durante a internação hospitalar	Morte ou escalamento do tratamento: GI= 0 x GC= 6 (24%) (P=0,022).
J. Kline	Idade > 17, com EP, pressão arterial sistólica normal, distensão ventricular direita.	Intermediário	GI: 57/ GC: 54	Tenecteplase + heparina de baixo peso molecular	Placebo + heparina de baixo peso molecular	-	-
M. Ahmed	Paciente adultos, com EP, com disfunção ventricular direita, biomarcadores de lesão miocárdica positivos e sem hipotensão persistente.	Intermediário	GI: 42.33 \pm 10.11/ GC: 47.21 \pm 11.18	Estreptoquinase 1.500.000 IU infundida em 2h+ heparina não fracionada seguida de heparina de baixo peso molecular	Heparina não fracionada seguida de heparina de baixo peso molecular	Melhora da hipertensão pulmonar em 72h	Melhora da hipertensão pulmonar: GI= de 51.54 \pm 6.95 para 39.08 \pm 3.83 (P<0.001) x GC= de 47.92 \pm 8.02 para 46.5 \pm 7.22 (P=0,06).

No segundo grupo de artigos, que compararam diferentes regimes trombolíticos, o trombolítico Alteplase (rt-PA) foi o mais utilizado (em 4 de 6 estudos), já o anticoagulante mais utilizado foi a heparina (em 4 de 6 estudos). No que tange os desfechos primários analisados, eles foram a redução de relação entre os diâmetros dos ventrículos direito e esquerdo ao fim da diástole demonstrada por ecocardiograma, em que 2 artigos demonstraram diminuições significativas em todos os grupos, além disso, um desses artigos também tinha grandes sangramentos como desfecho primário, sem grandes diferenças entre os grupos. Já levando em conta também os desfechos secundários e não definidos, os mais prevalentes também foram mortalidade, efeitos adversos como sangramentos, recorrência de TEP e parâmetros ecocardiográficos, além da mudança do fardo embólico após a trombólise. Por fim, os artigos não demonstraram diferenças significativas no desfecho primário entre os regimes de trombólise avaliados (quadro 3).

Quadro 3. Resultados dos estudos trombólise vs trombólise

(Continua)

Estudo	Elegibilidade	Nível de risco da EP	Idade média da amostra (anos)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Desfecho primário	Resultados
T. Zhao	Idade > 60 anos, com EP, com sintomas a menos 14 dias, com disfunção ventricular direita ou disfunção ventricular direita, com troponina I positiva	Intermediário	G1: 69.5/ G2: 71.4	Uroquinase (10.000 U/Kg/2h) 1 vez ao dia por 7 dias + heparina de baixo peso molecular	Alteplase (50mg) + heparina de baixo peso molecular	-	-	-	-
L. Macovei	Pacientes com EP de alto risco	Alto	G1: 56.3±13.2/ G2: 53,2±13	Estreptoquinase (250.000UI/30min seguidos de 100.000UI/h) intrapulmonar + anticoagulantes	Estreptoquinase (250.000UI/30min seguidos de 100.000UI/h) sistêmico + anticoagulantes	-	-	-	-
V. Tapson	Idade de 18 a 75 anos, com EP de risco intermediário, com sintomas a menos de 14 dias, com PA sistólica > 90mmHg, e relação entre os diâmetros do VD e VE $\geq 0,9$	Intermediário	G1: 58.5/ G2: 62.0/ G3: 58.5/ G4: 60.0	rt-PA (4mg/2h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (4mg/4h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (6mg/6h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (12mg/6h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	Mudança na relação entre os diâmetros do VD e VE 48±6h, grandes sangramentos em 72h	Relação entre os diâmetros do VD e VE: G1= -0.40 ± 0.37 (P<0.0001) x G2= -0.35 ± 0.27 (P<0.0001) x G3= -0.42 ± 0.32 (P<0.0001) x G4= -0.48 ± 0.51 (P=0.0011); Grandes Sangramentos: G1= 0 x G2= 1 (3,7%) x G3= 1 (3,6%) x G4= 2 (11,2%).
G. Piazza	Idade de 18 a 75 anos, com EP de risco intermediário, com sintomas a menos de 14 dias, com PA sistólica > 90mmHg, e relação entre os diâmetros do VD e VE $\geq 0,9$	Intermediário	57.6	rt-PA (4mg/2h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (4mg/4h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (6mg/6h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	rt-PA (12mg/6h em cada pulmão) dirigido por cateter, facilitada por ultrassom + Heparina	Mudança na relação de diâmetro entre VD e VE em 4h, 48h, 30d, 90d e 1 ano	Análise MMRM demonstrou diminuição de ~0,08 em todos os grupos entre as análises (P<0,0001 para todos grupos combinados).

Quadro 3. Resultados dos estudos trombólise vs trombólise

Estudo	Elegibilidade	Nível de risco da EP	Idade média da amostra (anos)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Desfecho primário	Resultados
C. Wang	Idade de 18 a 75 anos, com EP, sintomas a menos de 15 dias, com descompensação hemodinâmica ou com obstrução da circulação de mais de 2 lobos e disfunção ventricular direita	Intermediário/Alto	G1: 55.3±14.1/ G2:51.9±13.5	Rt-Pa (50mg/2h) intravenoso + heparina	Rt-Pa (100mg/2h) intravenoso + heparina	-	-	-	-
A. Abdelsamad	Idade entre 18 e 75 anos, com EP, com hipertensão pulmonar e/ou disfunção ventricular direita, com sintomas a até 14 dias e sem instabilidade hemodinâmica	Intemediário	45.5±13.6	Estreptoquinase (1.500.000 U/1h) + Heparina não fracionada e warfarina	Estreptoquinase (500.000 U/1h) + Heparina não fracionada e warfarina	Heparina não fracionada e warfarina	-	-	-

5.5 Análise de viés dos artigos

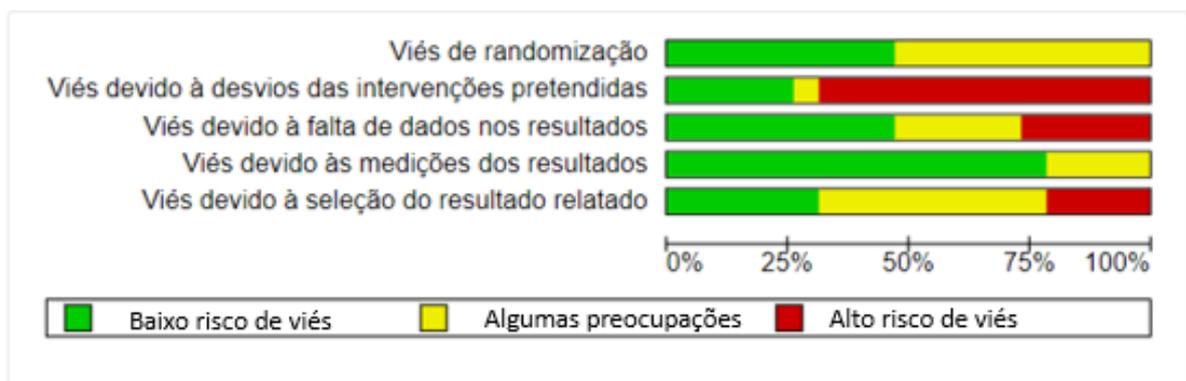
Análise do risco de viés foi feita em todos os artigos incluídos para revisão sistemática por meio da ferramenta RoB2.0® (Risk of Bias 2.0). Dos 19 artigos, 15 foram considerados classificados como tendo alto risco de viés, 2 como algumas preocupações e 2 como baixo risco de viés (Figura 2).

A categoria em que mais artigos apresentaram alto risco de viés foi a de viés devido a desvios das intervenções pretendidos, em que houve 13 artigos com alto risco de viés, 1 com algumas preocupações e 5 com baixo risco de viés. Além disso, houve artigos com alto risco de viés no domínio de viés devido à falta de dados nos resultados, em que houve 5 artigos com alto risco de viés, 5 com algumas preocupações e 9 com baixo risco, e no domínio de viés devido a seleção do resultado relatado, em que houve 4 estudos com alto risco, 9 com algumas preocupações e 5 com baixo risco de viés. Já no domínio de viés devido ao processo de randomização houve 10 estudos com algumas preocupações e 9 com baixo risco de viés, e no domínio de viés devido as medições dos resultados houve 4 artigos com algumas preocupações e 15 com baixo risco de viés (Figura 3).

Figura 2. Análise de viés por artigo



Figura 3. Análise de viés geral



6 DISCUSSÃO

Levando em conta os estudos dessa revisão sistemática, em relação aos desfechos primários relacionados a eficácia da terapia trombolítica mais anticoagulação versus anticoagulação isolada, dez de um total de treze total definiram seus desfechos primários quanto a eficácia. Dos dez, sete foram favoráveis ao grupo que recebeu trombólise em relação a anticoagulação isolada, sendo que os desfechos primários avaliados variaram entre eles. Por fim, esse grupo de artigos não definiu desfechos primários relacionados à segurança da terapia.

Entre os seis estudos que compararam diferentes métodos de tratamento trombolítico dois definiram desfechos primários de eficácia, sendo que ambos não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Em relação ao desfecho primário de segurança, um desses artigos o definiu e não foi relatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Nessa revisão sistemática evidenciou-se que a terapia trombolítica está associada a uma melhora mais rápida de parâmetros ecocardiográficos, o que é corroborado por um artigo mais antigo em que houve uma maior diminuição da área diastólica final do ventrículo direito em vinte e quatro horas estatisticamente significativa no grupo que recebeu trombólise⁶. Porém, os estudos revisados não mostraram diferenças significativas nesses parâmetros em médio e longo prazo^{20,23,34}. Isto pode ser explicado pelo fato da trombólise desfazer os trombos que ocluem o fluxo sanguíneo pulmonar mais rápido que a anticoagulação, como mostrado no estudo PAIMS 2 em que houve melhora significativamente maior do escore de Miller para angiografia pulmonar em duas horas no grupo que recebeu trombólise em relação ao grupo que recebeu anticoagulação isolada³⁵.

Os artigos revisados que compararam diferentes métodos de trombólise demonstraram que eles foram capazes de levar a melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos, o que é corroborado por outros estudos como o SEATTLE II e o PERFECT em que doses reduzidas aplicadas via cateter levaram a melhora de parâmetros ecocardiográficos^{36,37}. Sendo assim, é possível concluir que a trombólise, tanto sistêmica ou dirigida por cateter e com uso de doses normais ou reduzidas, leva a melhora de parâmetros ecocardiográficos mais rápido que a anticoagulação isolada.

Em relação a mortalidade, dez artigos avaliaram esse desfecho e nenhum deles revelou diferenças significativas entre os grupos. Esses resultados condizem com o resultado do ECR MAPPET-3 que também não evidenciou diferenças significativas na mortalidade entre os

grupos³⁸. Já na revisão sistemática com metanálise da Cochrane® de 2018, foi evidenciada redução da mortalidade relacionada a terapia trombolítica em comparação a anticoagulação isolada, porém, ao se excluir artigos com alto risco de viés, a redução na mortalidade perdeu relevância estatística¹⁶. Já, no estudo de S. Chatterjee *et al*, foi demonstrada menor mortalidade relacionada a trombólise em pacientes estáveis hemodinamicamente quando comparada a anticoagulação isolada⁹. Sendo assim, ainda não está claro se a trombólise reduz a mortalidade especificamente entre pacientes com EP de risco intermediário, uma vez que nove dos dez estudos dessa revisão sistemática que avaliaram a mortalidade envolveram apenas pacientes desta classe de risco e não demonstraram diferenças estatisticamente significantes.

Enquanto isso, nos estudos que compararam diferentes métodos de trombólise dessa revisão, a maioria destes não encontrou diferenças estatisticamente significantes em relação ao desfecho morte. Isto é apoiado pelo artigo: Z. Zhang *et al*, que também não encontrou diferenças na mortalidade ao comparar o uso de baixas doses de rt-PA com o uso de dose completa, o que é um ponto positivo para a terapia com dose reduzida³⁹.

Já em relação a recorrência da embolia pulmonar após o tratamento, entre os estudos que compararam a trombólise com a anticoagulação, oito artigos avaliaram esse desfecho e nenhum deles encontrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Em contraste a isto, duas metanálises evidenciaram uma redução na incidência desse desfecho entre os grupos que receberam trombólise, porém, uma delas, a metanálise de 2021 da Cochrane®, classificou essa evidência como pouco confiável devido ao alto risco de viés^{8,40}. Assim, esse é um ponto que ainda necessita de esclarecimentos.

No que tange aos sangramentos, sete artigos que avaliaram a ocorrência de grandes sangramentos não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que receberam trombólise e anticoagulação ou apenas anticoagulação. O estudo PEITHO, que avaliou a presença de grandes sangramentos extracranianos e de acidentes vasculares cerebrais demonstrou a ocorrência estatisticamente significativa maior desse desfecho no grupo trombólise em comparação ao grupo que recebeu anticoagulação isolada. Cinco artigos avaliaram o desfecho de pequenos sangramentos e apenas um apresentou significância estatística, com mais sangramentos no grupo intervenção. Por fim, dois estudos avaliaram o desfecho de sangramentos e um deles encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em comparação, duas revisões com metanálise sobre o tema demonstraram uma incidência maior de sangramentos em pessoas que receberam trombólise quando comparadas

a pessoas que receberam anticoagulantes. Isso pode ser explicado pelo fato de muitos dos artigos incluídos nessa revisão sistemática terem um tamanho amostral pequeno, sendo assim, alguns mostraram uma maior tendência de sangramentos no grupo trombólise, porém, sem alcançar significância estatística e em outros sequer houve sangramentos entre os participantes. Já no estudo PEITHO, em que o tamanho amostral foi maior notou-se uma tendência mais elevada a ter sangramentos entre os pacientes que receberam trombólise em comparação a anticoagulação isolada. Assim, é possível dizer que a trombólise está associada a um aumento do número de sangramentos ao compará-la com a anticoagulação isolada.

Entre os estudos que compararam diferentes métodos de trombólise, cinco destes avaliaram desfechos relacionados a sangramentos e nenhum deles demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Enquanto isso, uma metanálise de artigos que compararam trombólise com doses baixas versus trombólise com doses normais, evidenciou uma incidência significativamente menor de sangramentos entre os grupos que receberam terapia com baixas doses³⁹. Assim, ainda não fica claro se a trombólise com baixas doses ou a dirigida por cateter estão relacionadas a redução da taxa de sangramentos em comparação a trombólise sistêmica e/ou com dose normal.

Uma das dúvidas que envolve o tratamento trombolítico para embolia pulmonar é quais pacientes têm indicação para receber essa terapia. Enquanto entre os pacientes com EP de alto risco a terapia é bem indicada, entre os pacientes que não são de alto risco, mais especificamente, pacientes com EP de risco intermediário, ainda há dúvida quanto ao benefício dessa terapia^{3,8}. Nos estudos dessa revisão em que foram comparados trombólise com anticoagulação, todos envolveram populações com EP de risco intermediário, sendo que um dos estudos também incluiu pacientes com EP de alto risco. Tendo isto em mente, levando em conta os resultados demonstrados por essa revisão, não há resultados favoráveis o suficiente à terapia trombolítica para indicá-la para pacientes com EP de risco intermediário, uma vez que a única vantagem que essa terapia demonstrou consistentemente foi a maior redução da disfunção ventricular direita em curto prazo, desfecho sem diferença estatisticamente significativa em longo prazo em comparação a anticoagulação isolada. Além disto, também houve outros desfechos como o conjunto de morte por qualquer causa ou descompensação hemodinâmica dentro de sete dias e descompensação hemodinâmica isolada no estudo PEITHO que tiveram resultados favoráveis a trombólise. Porém, ao comparar esses benefícios com o aumento do risco de sangramentos que foi demonstrado no mesmo estudo, o benefício da terapia trombolítica para essa população se torna mais questionável.

Por fim, nessa revisão houve limitações como o fato de grande parte dos estudos ter amostras populacionais pequenas que os levam muitas vezes a resultados sem relevância estatística. Além disto, a maioria destes foram classificados com estudos de alto risco de viés, o que torna os seus resultados menos confiáveis. Outro problema encontrado ao avaliar artigos que tratam sobre a terapia trombolítica para EP é a grande diversidade de desfechos avaliados, desta forma, torna mais difícil identificar o estado da arte do tema. Assim, destaca-se que são necessários mais estudos, de melhor qualidade metodológica para se chegar a um consenso no que tange as dúvidas que ainda persistem acerca do uso da terapia trombolítica para embolia pulmonar.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, em relação a EP de risco intermediário, notou-se a falta de vantagens clínicas relacionadas a trombólise como diminuição da mortalidade ou recorrência de EP associado a demonstração do aumento de sangramentos relacionado a terapia. Portanto, pode-se concluir que, em consonância com a literatura atual nessa revisão, a terapia trombolítica não apresenta benefícios suficientes para ser indicada em casos de EP de risco intermediário, devendo ser reservada para quadros de EP de risco alto. Em consonância, no que tange aos métodos alternativos de trombólise, também não foram encontradas vantagens consistentes quando comparados a trombólise sistêmica com dose normal, assim, não podendo ser considerados como superiores.

8 REFERÊNCIAS

1. Task A, Members F, Konstantinides S V, Germany C, France ND, Uk DF, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). 2014;3033–80.
2. Konstantinides S V, Mccumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden G.E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A.N. Blanco, H. Buller, A. Gallus, B.J. Hunt, E.M. Hylek, A. Kakkar, S.V. Konstantinides, M. McCumber, Y. Ozaki, A. Wendelboe and J.I. Weitz *Arterioscler Thromb Vasc* . 2014;
3. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno 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.
4. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman M V., Konstantinides S. The post-PE syndrome: A new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* [Internet]. 2014;28(6):221–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.07.003>
5. Wilbur J, Shian B. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Current therapy. *Am Fam Physician*. 2017;95(5):295–302.
6. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507–11.
7. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–11.
8. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescur C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14.

9. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(23):2414–21.
10. Konstantinides S V., Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):976–90.
11. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276–315.
12. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2011;57(6):700–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.071>
13. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28(3):288–94.
14. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2006;291(4):1731–7.
15. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41(2):462–8.
16. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9).
17. Konstantinides S V., Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536–44.
18. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after

- intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2019;108(7):772–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1405-1>
19. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):459–68.
 20. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* [Internet]. 2010;125(3):e82–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2009.09.017>
 21. Taherkhani M, Taherkhani A, Hashemi SR, Langroodi TF, Sadeghi R, Beyranvand M. Thrombolytic-plus-anticoagulant therapy versus anticoagulant-alone therapy in submassive pulmonary thromboembolism (TVASPE study): A randomized clinical trial. *J Tehran Univ Hear Cent*. 2014;9(3):104–8.
 22. Stewart LK, Peitz GW, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, et al. Contribution of fibrinolysis to the physical component summary of the SF-36 after acute submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(2):161–6.
 23. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: Comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* [Internet]. 2011;341(1):33–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e>
 24. Liu C. MDCT assessment of 2-h regimen of R-SK versus UK in pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2014;20(August).
 25. Stewart LK, Nordenholz KE, Courtney M, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(8):675–80.
 26. Dempfle CEH, Elmas E, Link A, Suvajac N, Liebe V, Janes J, et al. Endogenous plasma activated protein C levels and the effect of enoxaparin and drotrecogin alfa

- (activated) on markers of coagulation activation and fibrinolysis in pulmonary embolism. *Crit Care* [Internet]. 2011;15(1):R23. Available from: <http://ccforum.com/content/15/1/R23>
27. Abdelsamad AA, El-Morsi AS, Mansour AE. Efficacy and safety of high dose versus low dose streptokinase for treatment of submassive pulmonary embolism. *Egypt Hear J* [Internet]. 2011;63(2):67–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2011.09.006>
 28. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: A randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137(2):254–62.
 29. Zhao T, Ni J, Hu X, Wang Y, Du X. The Efficacy and Safety of Intermittent Low-Dose Urokinase Thrombolysis for the Treatment of Senile Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Pilot Trial. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(7):1067–72.
 30. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “mOPETT” Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273–7.
 31. Macovei L, Presura RM, Georgescu CA. Systemic or local thrombolysis in high-risk pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2015;22(4):467–74.
 32. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018;11(14):1401–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>
 33. Piazza G, Sterling KM, Tapson VF, Ouriel K, Sharp ASP, Liu PY, et al. One-Year Echocardiographic, Functional, and Quality of Life Outcomes After Ultrasound-Facilitated Catheter-Based Fibrinolysis for Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(8):e009012.
 34. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–86.

35. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):520–6.
36. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–92.
37. William T. Kuo; Arjun Banerjee; Paul S. Kim et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results from a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015;148:667–73.
38. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. HEPARIN PLUS ALTEPLASE COMPARED WITH HEPARIN ALONE IN PATIENTS WITH SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM. *New Engl J Med*. 2002;347(15):1143–50.
39. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* [Internet]. 2014;133(3):357–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.026>
40. Zuo Z, Yue J, Br D, Wu T, Gj L, Hao Q, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism (Review). 2021;

9 APÊNDICES

Apêndice 1. Descritores DeCS/MeSH Terapia Trombolítica

Descritores: Terapia trombolítica
Thrombolytic Therapy
Fibrinolytic Therapy
Fibrinolytic Therapies
Therapeutic Thrombolyses
Therapeutic Thrombolysis
Therapies, Fibrinolytic
Therapies, Thrombolytic
Therapy, fibrinolytic
Therapy Thrombolytic
Thrombolyses, Therapeutic
Thrombolysis, Therapeutic
Trombolytic Therapies

Apêndice 2. Descritores DeCS/MeSH Embolia Pulmonar

Descritores: Embolia Pulmonar
Pulmonary Embolism
Embolism, Pulmonary
Embolisms, Pulmonary
Pulmonary Embolisms
Pulmonary Thromboembolisms
Pulmonary Thromboembolism
Thromboembolism, Pulmonary
Thromboembolisms, Pulmonary

20	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0,75	1	0	1	1	1	1	1	0
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5
23	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
25	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0	0,5	0	0,5	0,5	1	0,5	0	1	1	0,5	0
Total	21 (84%)	17,75 (71%)	19,25 (77%)	24,25 (97%)	20,75 (83%)	20,75 (83%)	15,75 (63%)	16,5 (66%)	21,25 (85%)	18,25 (73%)	16,75 (67%)	23,25 (94%)	18 (72%)	18 (72%)	14,75 (59%)	20,5 (82%)	17,25 (71%)	18,75 (75%)	10,50 (42%)