

André Volschan¹, Denilson Campos de Albuquerque², Bernardo Rangel Tura³, Marcos de Freitas Knibel⁴, Paulo César Pereira da Silva e Souza⁵, Maria Luiza Toscano⁶ e Investigadores do EMEP – Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar

Embolia pulmonar: registro multicêntrico da prática clínica em hospitais terciários

Pulmonary embolism: multicenter registry in tertiary hospitals

1. Mestre, Médico da Unidade de Emergência do Hospital ProCardíaco, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Doutor, Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Doutor, Médico do Instituto Nacional de Cardiologia - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Mestre, Médico do Centro de Tratamento intensivo do Hospital São Lucas,
5. Médico do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Niterói, Niterói (RJ), Brasil.
6. Médica do Hospital Municipal Miguel Couto - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido da Unidade de Emergência do Hospital ProCardíaco, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 29 de Julho de 2009
Aceito em 23 de Setembro de 2009

Autor para correspondência:

André Volschan
Rua General Polidoro, 192 - Botafogo
CEP: 22471-270 - Rio de Janeiro (RJ),
Brasil
Fone: (21) 2528-1505
E-mail: volschan@uol.com.br

RESUMO

Introdução: O perfil clínico e as estratégias diagnósticas e terapêuticas nos pacientes com embolia pulmonar demonstram a prática clínica na abordagem da doença. Essas informações, escassas nos estudos nacionais, possibilitam melhor conhecimento da embolia pulmonar.

Métodos: Estudo multicêntrico de 727 pacientes admitidos em unidades de emergência ou terapia intensiva, com o diagnóstico de embolia pulmonar confirmado por um ou mais dos seguintes exames: arteriografia pulmonar angiotomografia computadorizada helicoidal angioressonância magnética, ecodopplercardiograma, cintilografia pulmonar ou duplex-scan venoso. Dados demográficos, comorbidades, manifestações clínicas e métodos complementares foram analisados.

Resultados: A média de idade foi 68 anos, sendo 42% homens. Os fatores de risco mais prevalentes foram: idade > 40 anos, repouso no leito e neoplasia. A dispnéia, taquipnéia, taquicardia, dor torácica, foram as manifestações clínicas mais frequentes. O eletrocardiograma apresentou

alterações em 30%, a radiografia de tórax em 45%, o duplex-scan venoso em 69% e o ecodopplercardiograma em 37%. O D-dímero a troponina e a CKMB foram positivos em respectivamente 93, 9 e 8%. Os métodos mais utilizados para o diagnóstico foram: tomografia computadorizada: 47%, duplex-scan venoso: 14% e cintilografia pulmonar: 14%. As formas mais frequentes de tratamento foram: heparina não fracionada 50%, heparina de baixo peso molecular 30% e trombolítico 12%. A mortalidade intra-hospitalar foi de 19,5%.

Conclusões: Observou-se que a idade > 40 anos, imobilização prolongada e neoplasia foram os fatores de risco de maior prevalência e a dispnéia a apresentação clínica mais freqüente. A angiotomografia computadorizada helicoidal foi o método mais utilizado para o diagnóstico e a heparina não fracionada a principal forma de tratamento.

Descritores: Embolia pulmonar/diagnóstico; Embolia pulmonar/quimioterapia; Heparina/uso terapêutico; Tomografia computadorizada por raios-x/métodos

INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar (EP) é um desafio à prática clínica. A presença de fatores de risco para o tromboembolismo venoso associada a sinais e sintomas de EP é a condição inicial para a formação da suspeita clínica. A inespecificidade das manifestações clínicas e a restrita disponibilidade dos métodos complementares, principais obstáculos para o diagnóstico, falseiam avaliações epidemiológicas, gerando resultados estimados e pouco confiáveis. A realização de exames complementares é fundamental para o diagnóstico dos pacientes sob suspeita clínica e para avaliar o prognóstico daqueles que tem a EP já diagnosticada.

O tratamento padrão com a heparina não fracionada possui como alternativas a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e o trombolítico, sendo a primeira restrita a pacientes estáveis e a segunda indicada aos pacientes com instabilidade hemodinâmica.⁽¹⁾ A opção terapêutica, apesar de seguir regras gerais, pode apresentar variações para determinados subgrupos de pacientes.

A escassez de registros que representem a prática clínica foi um estímulo à realização desse estudo. Existem poucas publicações nacionais sobre o tema, sendo as de maior casuística aquelas referentes a estudos de necropsia ou as realizadas através da revisão de prontuários.^(2,3)

O estudo de observação que objetive avaliação do perfil clínico, das estratégias de diagnóstico e tratamento é aquele que melhor retrata a realidade da prática clínica. Esse tipo de avaliação possibilita que os resultados não sofram interferências geradas em estudos controlados, em que ocorre rigorosa vigilância dos pacientes incluídos.

Partindo dessa premissa, foi idealizado um registro para a análise do perfil clínico e da abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com embolia pulmonar.

MÉTODOS

Estudo coorte multicêntrico prospectivo realizado em 20 centros de pesquisa de hospitais terciários brasileiros (Quadro

1), no período de janeiro de 1998 a maio 2003 (EMEP – Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar).

A suspeita clínica foi definida pelo médico que avaliou o paciente, baseado nos fatores de risco, sinais e sintomas de EP. Além da suspeita clínica era necessária a documentação de EP por um ou mais dos métodos complementares abaixo relacionados:

Arteriografia pulmonar com visualização do trombo em artéria pulmonar.

Angiotomografia helicoidal com visualização do trombo em artéria pulmonar.

Angioressonância magnética com visualização do trombo em artéria pulmonar.

Ecocardiograma com visualização do trombo em artéria pulmonar.

Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão com alta probabilidade de embolia pulmonar.

Duplex-scan com visualização do trombo e redução da compressibilidade no sistema venoso profundo.

Mortalidade intra-hospitalar foi definida como aquela ocorrida na mesma internação que motivou a admissão pela EP, independente da causa mortis. Foram consideradas para análise as seguintes variáveis: idade, gênero, história de tromboembolismo venoso, fratura de bacia ou de membros inferiores nos últimos 90 dias, cirurgia abdominal ou pélvica nos últimos 30 dias, neoplasia, repouso no leito > 72h, doença

Quadro 1- Centros investigadores

Centro investigador	Cidade	Estado
Hospital Procardíaco*	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital Samaritano	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital RioMar	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Clínica São Vicente	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Casa de Saúde São José (UCO)	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Casa de Saúde São José (CTI)	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital São Lucas (UCO)	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital São Lucas (CTI)	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital Cardiotrauma	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital Prontocor	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital do Câncer	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital Barra D'Or	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital Copa D'Or	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital São Vicente de Paulo	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro
Hospital de Clínicas de Niterói	Niterói	Rio de Janeiro
Hospital Mario Lioni	Duque de Caxias	Rio de Janeiro
Hospital Português	Salvador	Bahia
Hospital Prontocor	Belo Horizonte	Minas Gerais
Hospital São Lucas	Porto Alegre	Rio Grande do Sul
Santa Casa da Misericórdia	Santos	São Paulo

*Centro coordenador UCO – Unidade coronariana; CTI – Centro de terapia intensiva

pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, dor torácica, taquicardia (frequência cardíaca > 100 bpm), síncope, dispnéia, taquipnéia (frequência respiratória > 20 irpm), febre (temperatura axilar > 37 °C), tosse, cianose e hemoptise e/ou hemoptóicos.

No registro multicêntrico, foram coletados dados do eletrocardiograma, da radiografia de tórax, do d-dímero, da troponina, da creatinofosfoquinase MB, do duplex de membros inferiores e do ecocardiograma, e analisados quanto à frequência de realização e percentual de positividade. Foram consideradas como alterações do eletrocardiograma o padrão S1Q3T3 (presença de onda S na derivação V1 e presença de onda Q e onda T invertida na derivação D3), conhecido como padrão de McGuinn – White, inversão da onda T nas derivações de V1 a V4, bloqueio do ramo direito ou desvio do eixo QRS para a direita, alterações estas relacionadas com sobrecarga do ventrículo direito.⁽⁴⁾

Na radiografia de tórax, a presença de derrame pleural, infiltrados ou atelectasia pulmonares foram as alterações observadas.⁽⁵⁾ Em relação à troponina e ao d-dímero, foi aceito o ponto de corte para positividade de cada centro investigador, e, neste caso, utilizados três diferentes métodos (ELISA, látex ou imunoturbidimetria) dependendo da disponibilidade de cada centro. A visualização do trombo ou redução da compressibilidade venosa foi o fator para a definição da alteração no duplex scan venoso,⁽⁶⁾ e a presença de dilatação ou disfunção do ventrículo direito aquela correlacionada ao ecocardiograma.⁽⁷⁾

Foi avaliada a utilização de heparina não-fracionada intravenosa heparina não-fracionada subcutânea, heparina de baixo peso molecular subcutânea, trombolítico (rt-PA ou estreptoquinase), cumarínico, filtro de veia cava e embolectomia cirúrgica. A taxa de mortalidade foi analisada nas primeiras 24h do diagnóstico e durante período intra-hospitalar.

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando-se: tabelas contendo distribuição de frequências, valores percentuais, médias aritméticas, medianas, desvios padrões, valores mínimo e máximo. As variáveis contínuas foram relatadas como média ± um desvio padrão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital PróCardíaco, conforme as Resoluções 196/96 e 251/97, do Conselho Nacional de Saúde. A base de dados original (Estudo EMEP – Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar) foi parcialmente financiada pelo Laboratório Sano – Aventis

RESULTADOS

Foram avaliados 727 pacientes com média de idade de 68,9 ± 15,8 anos, sendo 421 (57,9%) do sexo feminino. Os fatores de risco mais prevalentes foram a idade superior a 40

anos (93,4%) e o repouso no leito > 72h (38,5%), estando a neoplasia presente em 24,3% dos pacientes. A prevalência dos fatores de risco foi documentada em todos os pacientes incluídos, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência dos fatores de risco

Fator de risco	N	%
Idade > 40 anos	679	93,4
Repouso no leito > 72h	280	38,5
Neoplasia	177	24,3
História prévia de TVP/EP	119	16,4
Tabagismo	115	15,8
ICC	112	15,4
Cirurgia abdominal ou pélvica	70	10,7
Fratura de bacia/membros inferiores < 90 dias	52	7,2
Acidente vascular encefálico	46	6,3
Cor pulmonale crônico	44	6,1
Uso de estrogênio	33	7,8*
Gravidez e puerpério	3	0,7*

ICC - insuficiência cardíaca congestiva; TVP/EP - trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar; * percentual referente às pacientes de sexo feminino.

As manifestações clínicas respiratórias - dispnéia (78,4%) e a taquipnéia (65,3%) - foram as mais frequentes; enquanto 44% dos pacientes apresentaram taquicardia e 42,6% dor torácica. Os indicadores de instabilidade hemodinâmica - como a hipotensão arterial e a síncope foram observados, respectivamente, em 19,9% e 6,2% da amostra estudada, conforme a tabela 2.

Tabela 2 - Prevalência dos sinais e sintomas

Sinais e sintomas	N	%
Dispnéia	570	78,4
Taquipnéia	475	65,3
Taquicardia sinusal	320	44,0
Dor torácica	310	42,6
Tosse	155	21,3
Hipotensão arterial	145	19,9
Cianose	132	18,1
Febre	80	11,0
Síncope	45	6,2
Hemoptise/hemoptóicos	44	6,1

Os exames complementares foram utilizados conforme a disponibilidade de cada centro investigador e a tabela 3 mostra a frequência do uso de cada método. O eletrocardiograma mostrou alterações específicas em 222 (30,5%) pacientes e destes 27 (12,1%) apresentaram desvio do eixo para a direita, 78 (35,1%) padrão S₁Q₃T₃, 78 (35,1%) inversão de onda

“T” nas derivações de V_1 a V_4 e 108 (48,6%) bloqueio do ramo direito. A radiografia do tórax evidenciou alterações específicas em 333 (45,8%) sendo que, 128 (38,4%) apresentaram derrame pleural, 69 (20,7%) atelectasia, 31 (9,3%) área de hipoperfusão e 201 (60,3%) infiltrados pulmonares. A dosagem do d-dímero foi positiva em 93,2%, a CKMB em 8,39% e a troponina em 9,63% das amostras analisadas. O duplex-scan venoso com alterações específicas, visualização do trombo ou redução da compressibilidade venosa, foi evidenciada em 426 (67,5%) e o ecocardiograma transtorácico demonstrou disfunção do ventrículo direito em 182 (36,5%) e o transesofágico em 78,1% dos exames realizados. Os métodos considerados para a confirmação do diagnóstico estão listados na tabela 4.

Tabela 3 - Frequência de realização de exames complementares

Exame complementar	N	%
Radiografia de tórax	704	96,8
Eletrocardiograma	687	94,5
Ecocardiograma transtorácico	643	88,4
Duplex-scan venoso	631	86,8
Creatinofosfoquinase	455	62,5
Troponina I	417	57,4
D-dímero	398	54,7
Tomografia helicoidal	400	55,0
Cintilografia de ventilação/perfusão	171	23,5
Arteriografia pulmonar	84	11,6
Ecocardiograma transesofágico	82	11,3
Ressonância magnética	18	2,5

Tabela 4 - Critérios determinantes para a inclusão

Exame complementar	%
Tomografia computadorizada helicoidal	47,2
Cintilografia pulmonar	14,0
Duplex-scan venoso	14,0
Ecocardiograma	12,7
Arteriografia pulmonar	9,1
Ressonância magnética	1,7

Dos 727 pacientes analisados 99,2% foi submetida a alguma forma de tratamento. Os não tratados faleceram entre a confirmação do diagnóstico e o início da terapêutica. As heparinas (heparina não-fracionada e de baixo peso molecular) foram a forma de tratamento mais frequentemente utilizada, havendo 7 pacientes tratados com a colocação de filtro de veia cava. Nesses pacientes a conduta foi estabelecida pelo fato de fazerem uso prévio de cumarínico. No único paciente tratado somente com cumarínico, que já fazia uso do fármaco, não foi feita a opção pelo médico assistente pela colocação do fil-

tro de veia cava. A tabela 5 mostra a frequência com que cada tipo de tratamento foi instituído. A taxa de mortalidade em 24h de admissão e na fase intra-hospitalar foi, respectivamente, de 3,4% e 19,5%.

Tabela 5 - Tipo de tratamento instituído

Tratamento	%
Heparina não fracionada IV	50,2
Heparina de baixo peso molecular	29,2
Trombolítico	11,7
Filtro de veia cava	3,3
Heparina não fracionada SC	2,6
Cumarínico	1,0
Embolectomia	0,1
Outros	0,5
Não tratados	0,8

IV- intravenosa; SC - sub-cutânea

DISCUSSÃO

Os achados desse estudo demonstram a prática clínica na abordagem da EP em que se avaliaram fatores de risco, manifestações clínicas, abordagem diagnóstica e terapêutica. O estudo se limitou a documentar dados, sem nenhuma interferência nas condutas médicas empregadas, retratando dessa forma a conduta assistencial aos pacientes com EP. A disponibilidade tecnológica dos centros investigadores que participaram do estudo possibilitou a realização dos exames complementares, essenciais para a investigação da EP. Os critérios de inclusão, que exigiram a comprovação anatômica ou funcional da embolia, apesar de limitarem a captação de pacientes, deram ao estudo maior fidelidade diagnóstica.

Os pacientes incluídos foram admitidos em unidades de emergência, coronariana ou de terapia intensiva, em centros terciários o que pode ter selecionado aqueles com maior gravidade. A média de idade observada no nosso estudo foi de 68,9 anos sendo mais alta que as observadas nos estudos ICOPER⁽⁸⁾ (62,3 anos), MAPPET⁽⁹⁾ (63,5 anos) e no JaSPER (60 anos).⁽¹⁰⁾ A maioria dos trabalhos demonstra tendência de distribuição homogênea quanto ao sexo. Em nosso estudo observamos maior prevalência do sexo feminino (57,9%), o que também foi relatado no ICOPER (55%)⁽⁸⁾ e no JaSPER (60,5%),⁽¹⁰⁾ porém não no estudo MAPPET (41%).⁽⁹⁾

Foram avaliados os fatores de risco observados com maior frequência na literatura. Existem condições predisponentes não abordadas no estudo, porém não menos importantes, como as trombofilias.⁽¹¹⁾ A análise dos fatores de risco identificou a idade superior a 40 anos (93,4%) e o repouso no leito por mais de 72h (38,5%) como sendo os mais prevalentes, corroborando dados epidemiológicos citados na literatura.⁽¹²⁾

O surgimento de alterações endoteliais degenerativas - associadas à presença de doenças que predispoem a formação de trombos, mais freqüentes nos pacientes com idade superior a 40 anos - explica a alta prevalência desse fator de risco na EP. Com o progressivo aumento da expectativa de vida da população, a idade deverá se tornar fator de risco cada vez mais prevalente.

A importância da ação da bomba muscular na manutenção adequada do retorno venoso pode ser avaliada pela alta prevalência da restrição prolongada ao leito nos pacientes com EP.

A neoplasia capaz de promover ativação do sistema de coagulação⁽¹³⁾ esteve presente em quase um quarto dos casos, corroborando os dados dos estudos PIOPED (18,3%),⁽¹⁴⁾ ICOPER (22,5%)⁽⁸⁾ e do JaSPER (23%),⁽¹⁰⁾ conforme mostrado na tabela 6. Essa alta prevalência estimula a discussão sobre a necessidade da investigação rotineira de câncer em pacientes com EP, bem como da estratégia de prevenção primária mais abrangente da trombose.

As alterações endoteliais causadas por um primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) predispoem à recorrência da doença. Foi referida ocorrência prévia de TVP ou EP em 14% dos nossos casos, em 25% no ICOPER⁽⁸⁾ e em 29% no MAPPET.⁽⁹⁾ Essas observações indicam possível benefício do uso contínuo de meias elásticas por tais pacientes.

A fratura de bacia ou de membros inferiores foi documentada em 9% dessa amostra, semelhante ao JaSPER (9%)⁽¹⁰⁾ e ao MAPPET (11%).⁽⁹⁾ Essa semelhança não se repetiu para a história de cirurgia abdominal ou pélvica, com prevalência de 8% em nossa amostra e respectivamente 36% e 27% nos outros dois registros. Essa diferença pode ser explicada pela característica dos hospitais envolvidos em cada um dos estudos.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e o cor pulmonale crônico estiveram presentes respectivamente em 15,4% e 6,1% dos nossos pacientes e em 11% e 12% no estudo ICOPER.⁽⁸⁾ A situação favorável à trombose envolvendo estase venosa, ativação de substâncias pró-coagulantes⁽¹⁵⁾ e alterações endoteliais presentes sugerem a possível subestimação do diagnóstico de EP nessa população.

A prevalência de 0,7% de mulheres grávidas ou puérperas é pouco inferior às observadas no ICOPER⁽⁸⁾ (2,5%) e no MAPPET (1,4%),⁽⁹⁾ enquanto o uso de estrogênio foi maior no ICOPER (12,3%)⁽⁸⁾ que nas mulheres analisadas nesse estudo (7,8%). A diferença no uso de estrogênio sugere maior utilização de terapia de reposição hormonal nos Estados Unidos e na Europa, onde foi realizado o ICOPER.⁽⁸⁾

O reduzido número de pacientes com história de acidente vascular encefálico (AVE) (6,3%), também, foi relatado no MAPPET⁽⁹⁾ (2%). A baixa prevalência de história de AVE, subgrupo freqüentemente com múltiplos fatores de risco, pode ter sido influenciada pelo uso crônico de ácido acetil salicílico por esses pacientes promovendo prevenção da TVP.

O tabagismo foi relatado por 15,8% dos pacientes, devendo ser estimulado o seu abandono até mesmo por se tratar de um dos poucos fatores de risco considerados removíveis.

Na análise dos sinais e sintomas, as manifestações respiratórias e a dor torácica se mostraram tão prevalentes quanto em outros estudos.^(16,17) No JaSPER⁽¹⁰⁾ a dispnéia esteve presente em 66% e a dor torácica em 49% e foram os mais freqüentes sintomas relatados.

A dispnéia é um dos desafios diagnósticos nas salas de emergência. A descompensação do VE, a EP e as pneumopatias inflamatórias são, isolados ou conjuntos, os principais diagnósticos diferenciais. O súbito aparecimento da dispnéia

Tabela 6 - Comparação entre as prevalências dos fatores de risco

Fator de risco	ICOPER (%)	MAPPET (%)	JaSPER (%)	EMEP (%)
Repouso no leito	28	ND	23	38,5
Neoplasia	23	12	23	24,3
ICC	11	32	ND	15,4
História de TVP/EP	25	29	ND	16,4
Tabagismo	18	ND	ND	15,8
Fratura de bacia/membros inferiores	ND	11	9	7,2
Cirurgia abdominal/pélvica	ND	27	36	10,7
Cor pulmonale crônico	12	11	ND	6,1
AVE	ND	2	ND	6,3
Uso de estrogênio/reposição hormonal	12,3	ND	ND	7,8*
Gravidez/puerpério	2,5	1,4	ND	0,7*

AVE - acidente vascular encefálico; ICC- insuficiência cardíaca congestiva; TVP/EP- trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar; * percentual referente as pacientes de sexo feminino; ND - não disponível; ICOPER - *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*; MAPPET - *Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry*; JaSPER - *Japanese Society of Pulmonary Embolism Research*; EMEP - Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar.

é a característica que alerta o médico para o diagnóstico de EP, apesar de o sintoma poder surgir progressivamente ou agravando quadros cardiopulmonares crônicos. Nos 727 pacientes avaliados, a dispnéia esteve presente em 78,4%, semelhante ao resultado das observações de Stein et al.⁽¹⁶⁾ que demonstraram a presença de dispnéia em 78%, e de Hoellerich et al. em 74%.⁽¹⁷⁾

A dor torácica do tipo pleurítica é a mais correlacionada com a EP, porém a dor tipo anginosa pode ocorrer nos pacientes com isquemia do ventrículo direito (VD). A dor torácica do tipo pleurítica foi relatada em 85% dos pacientes no estudo de Bell et al.,⁽¹⁸⁾ e em 66% no estudo PIOPED.⁽¹⁴⁾ Nesse estudo foi observada a prevalência de 42,6% de dor torácica, semelhante aos achados do ICOPER⁽⁸⁾ (49%) e do JaSPER⁽¹⁰⁾ (46%).

Os sinais clínicos de instabilidade hemodinâmica estiveram presentes em um quinto dos pacientes avaliados com hipotensão arterial observada em 19,9% dos pacientes, independente de reposição volêmica. Existe grande discrepância na prevalência dessas formas de apresentação entre os principais estudos, como demonstrado na tabela 7. No ICOPER⁽⁸⁾, somente 5% apresentou hipotensão arterial enquanto no MAPPET⁽⁹⁾ e o JaSPER⁽¹⁰⁾ mostraram prevalência superior as nossas observações. Apesar dessas diferenças existe concordância de se tratar de um subgrupo de maior gravidade, para o qual os trombolíticos ou a embolectomia podem estar indicados.⁽¹⁾

A tosse esteve presente em aproximadamente 22% dos nossos pacientes, com prevalência inferior a dois estudos de Stein et al. que a documentaram em 37% e 55% dos pacientes.^(16,19) Os escarros hemoptóicos foram observados em 6,1%, enquanto no ICOPER⁽⁸⁾ em 7% dos pacientes. A baixa ocorrência de escarros hemoptóicos sugere menor número de casos de infarto pulmonar em nossa amostra.

A febre foi observada em 11%, semelhantes aos 14% relatados em subestudo do PIOPED,⁽¹⁴⁾ demonstrando a importância do diagnóstico diferencial da EP nas pneumopatias inflamatórias.⁽²⁰⁾

De maneira geral, a prevalência dos sinais e sintomas da EP é semelhante na maioria dos estudos conforme exemplificado na tabela 7.

O eletrocardiograma, a radiografia do tórax, o ecocardiograma transtorácico e o duplex-scan venoso dos membros inferiores foram realizados em mais de 90% dos pacientes estudados. A avaliação laboratorial do d-dímero, da creatinquinase, da troponina I e da gasometria arterial, em mais da metade dos casos, permitiu a análise de grande número de dados. Comparado ao estudo ICOPER,⁽⁸⁾ realizamos menos cintilografias e arteriografias pulmonares, conforme a tabela 8, condição explicada pela grande utilização da tomografia computadorizada helicoidal para o diagnóstico em nossa amostra.

Tabela 8 - Percentual de exames realizados

Exame	ICOPER (%)	MAPPET (%)	EMEP (%)
Radiografia de tórax	95	ND	96,5
Eletrocardiograma	90	98	98,5
Cintilografia	84*	56	21,2
Ecocardiograma	47	74	95,5
D-dímero (Látex)	21	ND	48,5
D-dímero (ELISA)	18	ND	21,2
Angiografia pulmonar	19	17,5	11,3

*somente cintilografia de perfusão, ND- não disponível; ICOPER - *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*; MAPPET - *Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry*; EMEP - Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar.

O eletrocardiograma foi positivo em um terço dos pacientes, tendo sido considerado somente quatro tipos de alterações,

Tabela 7 - Comparação entre as prevalências das manifestações clínicas

Manifestação clínica	ICOPER (%)	Stein (%)	MAPPET (%)	JaSPER (%)	EMEP (%)
Dispnéia	82	73	96	66	78,4
Taquipnéia	60	70	ND	ND	65,3
Taquicardia	40	30	71	ND	44,0
Dor torácica	49	66	ND	46	42,6
Tosse	20	37	ND	11	21,3
Hipotensão arterial	5	ND	34	36	19,9
Cianose	ND	1	ND	ND	18,1
Febre	9	7	ND	13	11,0
Síncope	14	ND	35	20	6,2
Hemoptise/ hemoptóicos	7	13	ND	6	6,1

ICOPER - *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*; Stein⁽¹⁸⁾; MAPPET - *Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry*; JaSPER - *Japanese Society of Pulmonary Embolism Research*; EMEP - Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar.

que representavam sobrecarga do VD. Stein⁽²¹⁾ demonstrou anormalidades eletrocardiográficas em 94% dos casos de EP maciça e em 77% das submaciças, porém os padrões de sobrecarga ventricular direita estiveram presentes somente em 26%.

Enquanto observamos alterações radiológicas em 47,2%, o ICOPER analisou a radiografia de tórax de 2322 pacientes encontrou alterações em 78%, tendo entretanto avaliado maior número de variáveis. O ICOPER mostrou que o derrame pleural esteve presente em 23%, a atelectasia em 18% e as áreas de infiltrado pulmonar em 17%.⁽²²⁾ Nossos achados identificaram derrame pleural em 17%, atelectasia em 10% e infiltrados pulmonares em 27%. Frente à possibilidade da variação interobservador e da análise subjetiva das alterações, consideramos aceitável essa diferença entre as observações.

A realização do d-dímero, na suspeita de EP, tem maior aplicação para a exclusão do diagnóstico pelo seu alto valor preditivo negativo, conforme demonstrado por Gingsberg et al. em 1998.⁽²³⁾ Em nossa análise, pela técnica do látex, foi positivo em 87,7% e pela técnica do ELISA, em 93%, confirmando a maior sensibilidade do segundo e corroborando os dados de Kline et al.⁽²⁴⁾ É provável que a associação da baixa probabilidade clínica ao resultado negativo do d-dímero possibilite a exclusão do diagnóstico de EP, com boa margem de segurança.⁽²⁵⁾

A elevação dos marcadores de necrose miocárdica em 19,7% das amostras realizadas foi inferior ao esperado, em um grupo em que 37,8% apresentou disfunção do VD. Quando analisados isoladamente, a creatinoquinase esteve elevada em 16,9%, enquanto a troponina I, em 11,2%. Esses dados contrastam com o trabalho de Meyer et al., que identificaram em 39% dos pacientes com EP, valores troponina I acima da faixa da normalidade.⁽²⁶⁾

Estudos que utilizaram critérios objetivos para o diagnóstico de disfunção do VD no ecocardiograma transtorácico bidimensional divergem quanto à metodologia empregada. Goldhaber et al. diagnosticaram a disfunção do VD através da avaliação da área diastólica final, medida por planimetria,⁽²⁷⁾ enquanto o estudo de Hamel et al. utilizou a relação entre o volume diastólico final do ventrículo direito e esquerdo $> 0,6$.⁽²⁸⁾ Em nosso estudo, a análise subjetiva da disfunção do VD através do ecocardiograma bidimensional, pode ter acarretado viés nos resultados. Apesar de reconhecermos essa limitação metodológica, achamos que as informações referentes ao VD são, na maioria das vezes, resultados dessa análise subjetiva. Portanto, acreditamos estar retratando a prática real, objetivo desse trabalho. O percentual de pacientes com disfunção do VD ao ecocardiograma foi de 37,8%, semelhante aos resultados encontrados no ICOPER⁽²⁵⁾ e inferior aos de Ribeiro et al.⁽²⁹⁾ A escolha do método foi influenciado diretamente pela disponibilidade e pela prática clínica

de cada centro investigador. Considerado padrão, a arteriografia pulmonar foi o método que comprovou o diagnóstico em 11,3% enquanto a cintilografia, em 21,2% e a angiotomografia (TC) helicoidal, em 44,5% dos pacientes. A inclusão de pacientes, através do critério duplex-scan venoso com trombo e da presença de sinais ou sintomas de EP, pode gerar questionamentos sobre a ausência da comprovação da doença no pulmão. A incorporação desse critério foi definida pelo potencial emboligênico da TVP e pela alta probabilidade de EP, quando associado a manifestações clínicas.

Apesar de disponível na maioria dos centros participantes do estudo, a AGP continua um exame pouco utilizado. Se, no passado, as limitações técnicas e o risco de complicações fizeram da arteriografia pulmonar um exame pouco solicitado, hoje a possibilidade do diagnóstico através de exames menos complexos é o principal motivo.

A cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão foi o método de diagnóstico para 21,2%, e, da mesma forma que a AGP, sua baixa utilização pode ser explicada pela ampliação do uso da TC helicoidal.

A TC helicoidal possui sensibilidade entre 66 e 93% e especificidade de 89 a 97%,⁽³⁰⁾ além de possibilitar a avaliação de diagnósticos diferenciais da EP, como as doenças agudas de aorta, as pneumopatias inflamatórias e o pneumotórax. Essas características têm tornado a TC helicoidal exame presente nos recentes algoritmos diagnósticos.

A RM permanece pouco utilizada, principalmente pela menor disponibilidade que a TC helicoidal. A acurácia diagnóstica semelhante a TC e o uso de contrastes sem risco de nefrotoxicidade ou anafilaxia devem estimular maior utilização da RM para o diagnóstico de EP em futuro próximo.

A HNF foi a forma de tratamento mais utilizada em nossos pacientes (55,1%). A eficácia comprovada da HNF e o baixo risco de sangramentos fazem dessa a estratégia terapêutica mais empregada na EP.

A HBPM se mostrou tão eficaz quanto a HNF no tratamento da EP, além de apresentar vantagens como a via de administração subcutânea e da dispensa do controle laboratorial ser desnecessário.⁽³¹⁾ Essas características vêm aumentando a utilização dessa estratégia terapêutica na EP, sendo que nesse estudo a HBPM foi utilizada em 23,7% dos pacientes. A opção pela HBPM deve ser reservada para pacientes estáveis clinicamente, sem disfunção do VD e tratados em ambiente hospitalar.

O trombolítico foi o tratamento empregado em 15,2% dos pacientes desse estudo. A verificação de que 20,8% apresentaram hipotensão arterial sugere que possamos estar subutilizando o trombolítico em nossos pacientes. No JaSPER⁽¹⁰⁾ o trombolítico foi administrado em 50% dos pacientes em amostra, em que 36% apresentaram choque cardiogênico.

Goldhaber,⁽³²⁾ em editorial, revisa os resultados das principais publicações e reforça a necessidade de maiores evidências que respaldem a indicação de trombolítico para os pacientes estáveis clinicamente e com disfunção do VD, referidos como EP submaciça.

O tipo, a dose e a via de administração de trombolítico aprovado pelo FDA para o tratamento da EP pode apresentar variações, na dependência da apresentação clínica. O único estudo, comparando heparina com trombolítico, que mostrou uma redução da mortalidade, utilizou dose de estreptoquinase de 1.500.000U,⁽³³⁾ diferente do esquema aprovado pelo FDA.

A via intravenosa é a mais usada para a administração de trombolítico em pacientes com EP. Os submetidos a arteriografia pulmonar como método diagnóstico podem fazer uso do trombolítico diretamente na artéria pulmonar. Essa estratégia requer dose menor do fármaco, podendo estar indicada para pacientes instáveis hemodinamicamente e com alto risco de sangramento.

É provável que, da mesma forma que hoje estratificamos os pacientes para o uso de heparina ou de trombolítico, no futuro possamos definir doses e vias de administração dependendo dos pacientes e da forma de apresentação da doença.

O tratamento da EP deve ser definido não só pela instabilidade clínica ou disfunção do VD, mas também por variáveis como a idade, presença de TVP proximal e estado cardiorrespiratório prévio. Uma possível subtilização de trombolíticos, nesse estudo, é sugerida quando comparamos o percentual de pacientes com hipotensão arterial ou síncope (25,8%) com o emprego de trombolítico (15,2%).

A mortalidade intra-hospitalar de 22,7% é superior a do estudo ICOPER⁽⁸⁾ relatou 17,5% de óbitos em três meses, sendo que, no grupo com instabilidade clínica, a taxa de mortalidade foi de 58,3%. Kasper et al. mostraram o aumento progressivo da mortalidade conforme a piora do estado hemodinâmico.⁽⁹⁾

A amostra avaliada foi de pacientes admitidos em unidades de emergência e de terapia intensiva e com elevada faixa etária, o que pode refletir um viés de seleção, quanto à gravidade da população estudada. Entre os óbitos observados, 54,3% ocorreram nos primeiros sete dias de internação. Esse dado sugere que quase metade dos pacientes apresentou complicações do quadro de EP, o que motivou maior permanência hospitalar, podendo essas complicações ter contribuído para o óbito.

Finalmente, esse estudo se limitou a informações descritivas, não havendo em nenhum momento a intenção de se estabelecer correlação entre as variáveis estudadas. Com o prosseguimento do projeto certamente essas análises serão realizadas.

Esse estudo tem algumas limitações. Os centros investigadores, que participaram do estudo, possuem estrutura para diagnóstico e tratamento acima da média dos hospitais brasileiros. Portanto, este registro demonstra a prática clínica de centros diferenciados. Os dados obtidos de exames complementares foram incluídos conforme o diagnóstico do investigador, não havendo um centro independente para a validação dos mesmos. Os pacientes foram admitidos em unidades de emergência ou de terapia intensiva, o que pode ter selecionado população de maior gravidade.

CONCLUSÕES

A presença de múltiplos fatores de risco foi frequente nos pacientes com EP, nos quais a idade superior a 40 anos e o repouso no leito foram os mais prevalentes enquanto a dispnéia e a taquipnéia foram as manifestações clínicas mais observadas. Entre os métodos complementares foram utilizadas estratégias clássicas de investigação em proporção, em alguns casos, superior a média descrita na literatura. O critério diagnóstico mais utilizado para a inclusão pelos investigadores foi a angiotomografia helicoidal, também reproduzindo uma tendência dos estudos de diagnóstico e a heparina o tratamento mais prescrito seguindo as orientações terapêuticas dos principais consensos. É possível que a mortalidade intra-hospitalar de 19,5%, um pouco mais alta que na maioria dos estudos publicados, se deva a características de maior gravidade da população admitida em unidades de terapia intensiva

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação dos seguintes investigadores do EMEP (Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar) pela coleta de dados do estudo:

Evandro Tinoco Mesquita (Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ); João Mansur Filho e José Kezen Camillo Jorge (Hospital Samaritano, Rio de Janeiro, RJ); Gustavo Nobre (Hospital Rio Mar, Rio de Janeiro, RJ); Marcos Baptista, Nelson Arthur, Marcos Knibel e Marcelo Lugarinho (Hospital São Lucas, Rio de Janeiro, RJ); Gláucia Maria e Ricardo Eiras (Hospital Prontocor, Rio de Janeiro, RJ); Gustavo Gouvêa, Alexandre Drummond, Eduardo Eiras e Emanuel Salgueiro (Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ); Mônica Callafiori (Hospital CardioTrauma, Rio de Janeiro, RJ); Paulo César Pereira da Silva e Souza e Marcelo Magalhães (Hospital de Clínicas de Niterói, Niterói, RJ); Ana Paula Lacerda (Hospital Barra D'Or, Rio de Janeiro, RJ); Fernando Pacheco (Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, RJ); Marcelo Vieira Gomes e Luis Felipe Camille (Clí-

nica São Vicente, Rio de Janeiro, RJ); Guilherme Aguiar (Hospital São Vicente de Paulo, Rio de Janeiro, RJ); Maria Luiza Toscano e Roberto Caetano (Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ); José Péricles Esteves e Carolina Barbosa (Hospital Português, Salvador, BA); Francisco Silveira (Hospital ProntoCor, Belo Horizonte, MG); Alex Macedo (Hospital Santa Casa, Santos, SP); Luis Carlos Bodanese (Hospital São Lucas, Porto Alegre, RS).

ABSTRACT

Introduction: The clinical profile as well as the therapeutic and diagnostic strategies for patients with pulmonary embolism, describes clinical practice in the approach of the disease. Such information, scarce in national studies, enables a better understanding of pulmonary embolism.

Methods: A multicenter trial included 727 patients with pulmonary embolism who were admitted in emergency or intensive care unit. Diagnostic criteria for inclusion were: 1. Visibility of thrombus in the pulmonary artery at pulmonary arteriography, helical computer tomography, magnetic resonance or echocardiogram.

2. High probability at pulmonary scintigraphy. 3. Venous duplex-scan with thrombus and clinical manifestations of pulmonary embolism. Clinical and complementary exams were analyzed.

Results: Mean age was 68 years, 42% were male. Most prevalent risk factors were: age>40 years, bed rest and neoplasm. More frequent signs and symptoms were: dyspnea, tachypnea, sinus tachycardia, and chest pain. Changes were observed at electrocardiogram in 30%, at chest X-ray in 45%, at venous duplex-scan in 67%, at transthoracic echocardiogram in 37%. D-dimer, troponin I and CKMB were positive in, respectively, 93, 9 and 8%. Most frequently used methods to confirm diagnosis were helical computer tomography and non-fractionated heparin was the treatment most used. In-hospital mortality was 19.5%.

Conclusions: It was observed that age>40 years, prolonged rest and neoplasms were the most prevalent risk factors and dyspnea and tachypnea were the more frequent clinical manifestations. Helical computer tomography was the most often used method to confirm diagnosis and non-fractionated heparin was the main form of treatment.

Keywords: Pulmonary embolism/diagnosis; Pulmonary embolism/drug therapy; Heparin/therapeutic use; Tomography, X-ray computed/methods

REFERÊNCIAS

- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torracca L, Vachiery JL; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 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). *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2276-315.
- Menna-Barreto S, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985-1995. *J Pneumol*. 1997;23(3):131-6.
- Mesquita CT, Morandi Júnior JLB, Perrone FT, Oliveira CS, Barreira LJ, Nascimento SSCA, et al. Diagnóstico clínico versus confirmação patológica de embolia pulmonar fatal em pacientes hospitalizados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73(3): 251-8.
- Abecasis J, Monge J, Alberca D, Grenho MF, Arroja I, Aleixo AM. Electrocardiographic presentation of massive and submassive pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(5):591-610.
- Greenspan RH, Ravim CE, Polansky SM, and McLoud T. Accuracy of chest radiography in diagnosis of pulmonary embolism. *Invest Radiol*. 1982; 17(6): 539-43.
- Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med*. 1989;320(6):342-5.
- Torbicki A, Pruszczyk P. The role of echocardiography in suspected and established PE. *Semin Vasc Med*. 2001;1(2):165-74.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcome s in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1165-71.
- Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Naganishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol*. 2001;24(2):132-8.
- Kruse L, Mitchell AM, Camargo CA Jr, Hernandez J,

- Kline JA. Frequency of thrombophilia-related genetic variations in patients with idiopathic pulmonary embolism in an urban emergency department. *Clin Chem*. 2006;52(6):1026-32.
12. Anderson FA Jr, Wheller HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.
 13. Luzzatto G, Schafer AL. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol*. 1990;17(2):147-59. Review.
 14. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
 15. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irikawa M, Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7):1634-40.
 16. Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1981;47(2):218-23.
 17. Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med*. 1986;146(9):1699-704.
 18. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med*. 1977; 62(3):355-60.
 19. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
 20. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest*. 2000;117(1): 39-42.
 21. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW 3rd. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17(4):247-57.
 22. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in the acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118(1): 33-8.
 23. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1006-11.
 24. Kline JA, Johns KL, Colucciello SA, Israel EG. New diagnostic test for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2000;35(2):168-80.
 25. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):886-92.
 26. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1632-6.
 27. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844): 507-11.
 28. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest*. 2001;120(1):120-5.
 29. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134(3):479-87.
 30. Hogg K, Brown G, Dunning J, Wright J, Carley S, Foex B, Mackway-Jones K. Diagnosis of pulmonary embolism with CT pulmonary angiography: a systematic review. *Emerg Med J*. 2006;23(3):172-8.
 31. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-9.
 32. Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism: a large-scale clinical trial is overdue. *Circulation*. 2001;104(24):2876-8.
 33. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):227-9.