

Estratificação do Risco na Embolia Pulmonar Aguda: Uma Abordagem Prática

Eduardo Darzé

Instituto Cardio Pulmonar, Salvador, Bahia - Brasil

Introdução

A embolia pulmonar (EP) é uma doença potencialmente fatal associada a uma letalidade de aproximadamente 30% se não tratada¹. A maioria das mortes ocorre antes que o diagnóstico possa ser confirmado ou dias após sua confirmação, e suas causas principais são disfunção ventricular direita (DVD) e choque, ou um evento tromboembólico venoso recorrente². Por outro lado, as doenças crônicas subjacentes são as grandes responsáveis pela mortalidade observada em pacientes com EP no acompanhamento a longo prazo³.

O espectro de gravidade da apresentação clínica da EP varia desde o choque cardiogênico refratário até à ausência completa de sintomas sendo o diagnóstico confirmado incidentalmente durante a investigação de outra patologia. A letalidade aguda por EP pode ser significativamente reduzida através do diagnóstico precoce e preciso, e a iniciação pronta da terapia adequada¹. Apesar do tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com EP ser a anticoagulação rápida e plena através do uso de anticoagulantes parenterais ou orais, uma minoria significativa requer uma estratégia terapêutica mais avançada, incluindo fibrinólise sistêmica, embolectomia mecânica ou cirúrgica, e filtro de veia cava inferior⁴. Da mesma forma, muitos pacientes são candidatos a uma curta estadia no hospital e alta precoce, ou até mesmo tratamento inteiramente ambulatorial, enquanto outros requerem suporte avançado de vida em um ambiente de terapia intensiva⁵.

A avaliação e estratificação do risco na fase aguda da EP utilizando dados clínicos, achados dos exames de imagem e biomarcadores sorológicos representa o elemento fundamental e indispensável para construção de uma estratégia terapêutica adequada e ajustada para o risco estimado de morte e complicações não fatais para cada paciente⁶.

Infelizmente, características clínicas e outros achados associados ao prognóstico da EP, quando considerados isoladamente, apresentam um baixo valor preditivo positivo para complicações agudas. Isso significa que sinais e sintomas clínicos - exceto hipotensão persistente e choque - parâmetros bioquímicos e de imagem não são capazes, individualmente, de discriminar os pacientes que terão um curso clínico complicado daqueles que evoluirão favoravelmente, ou de

justificar uma terapia mais avançada para pacientes estáveis do ponto de vista hemodinâmico⁴⁻⁶.

Tendo em vista essas limitações, o foco tem se voltado para a utilização de modelos prognósticos construídos a partir de combinações variadas de parâmetros clínicos e marcadores de disfunção e lesão do ventrículo direito. Esses parâmetros possuem valores prognósticos incrementais em relação às variáveis clínicas, e quando utilizados em conjunto, permitem uma avaliação mais fina e precisa do risco, podendo assim auxiliar na definição da terapia mais efetiva para pacientes com EP⁷.

Avaliação do Risco

Preditores clínicos

A presença de choque ou hipotensão arterial persistente em pacientes com EP aguda é normalmente causada por uma obstrução tromboembólica extensa da circulação arterial pulmonar e aumento abrupto da pós-carga do ventrículo direito. Em consequência desses eventos fisiopatológicos, ocorre a dilatação, o aumento da tensão da parede e a disfunção sistólica aguda do ventrículo direito, resultando no desenvolvimento de isquemia miocárdica, que por sua vez agrava a disfunção ventricular^{2,8,9}. Apesar de estar presente em < 5% de todos os pacientes com EP, essa apresentação clínica tem um alto risco de morte precoce (>15%), e portanto, dispensa qualquer outra forma de estratificação do risco, devendo ser tratada de forma pronta e agressiva com alguma estratégia de reperfusão da circulação pulmonar¹⁰⁻¹⁴.

Na ausência de choque ou hipotensão persistente, a evolução clínica é normalmente desprovida de intercorrências, desde que o paciente seja adequadamente tratado. Apesar da estabilidade clínica inicial, alguns pacientes, no entanto, evoluem com deterioração clínica e um elevado risco de morte¹⁵. Para identificar precocemente esse grupo de pacientes que podem se beneficiar potencialmente de uma estratégia terapêutica mais agressiva, uma avaliação mais aprofundada do risco se faz necessária.

Algumas características que refletem a gravidade da apresentação clínica e apontam para a presença de

comorbidades que reduzem a reserva funcional de pacientes com EP foram associadas a um curso clínico desfavorável. Dois grandes registros que incluíram pacientes com o diagnóstico de EP aguda confirmada identificaram alguns fatores prognósticos significativos^{16,17}. O *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER)¹⁶ e o *Registro Informatizado da Enfermedad Tromboembolica Venosa* (RIETE)¹⁷ demonstraram que idade (> 70 - 75 anos), pressão arterial sistólica < 90 mmHg, frequência respiratória > 20 incursões por minuto, câncer, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e imobilização por doença neurológica foram preditores clínicos independentes de morte em 3 meses.

Com base nesses e outros parâmetros clínicos, alguns escores de risco foram construídos e validados no sentido de organizar e padronizar a avaliação e estratificação do risco na EP aguda. O *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) é o mais extensamente validado desses escores, e tem como principal atributo a sua capacidade de identificar um grupo de muito baixo risco de complicações, dado o seu alto valor preditivo negativo¹⁸. Entretanto, devido a sua complexidade – 11 variáveis com diferentes pesos – uma versão simplificada foi testada e validada (sPESI), sendo igualmente capaz de afastar pacientes de alto risco¹⁹ (Figura 1). O sPESI = 0 (zero) está

ou em combinações variadas dos seguintes achados: dilatação e/ou disfunção sistólica do ventricular direito, hipertensão pulmonar, aumento da razão do diâmetro do VD-VE e diminuição da excursão sistólica do anel tricúspide^{22,23}. Uma meta-análise incluindo 8 estudos pequenos (1249 pacientes) com resultados negativos revelou que a presença de DVD foi um preditor independente de mortalidade em pacientes normotensos (OR 2,36; IC 95% 1,3 - 4,3)²⁴. Entretanto, a DVD apresenta um baixo valor preditivo positivo, significando que a maioria desses pacientes tende a ter uma evolução clínica satisfatória ainda que tratados apenas com heparina. O valor prognóstico limitado da ecocardiografia pode se parcialmente explicado pela heterogeneidade dos seus achados e a falta de padronização dos critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de DVD²². Ademais, o fato de não estar continuamente disponível em muitos centros e de ser altamente operador-dependente também limitam a incorporação sistemática da ecocardiografia na estratificação prognóstica da EP.

A angioTC de tórax com múltiplos detectores é o método diagnóstico de escolha para EP em pacientes com suspeita clínica moderada a alta ou com dímero-D elevado, tendo substituído quase que totalmente a cintilografia pulmonar na maioria dos centros⁵. Adicionalmente, a angioTC é capaz de detectar dilatação ventricular direita através da relação entre os diâmetros diastólicos finais dos ventrículos direito e esquerdo. Duas meta-análises de estudos retrospectivos publicados até 2009 incluindo pacientes hemodinamicamente estáveis com EP mostraram um valor prognóstico limitado e estatisticamente não significativo da dilatação do VD na angioTC^{24,25}. Mais recentemente, um estudo prospectivo e multicêntrico mostrou que em um subgrupo de pacientes normotensos, a razão do diâmetro VD/VE $\geq 0,9$ estava associada a uma maior chance de morte e deterioração clínica quando ajustada apenas para idade e gênero (HR 3,8; IC 95% 1,3 – 11,0)²⁶. Apesar de atrativa a ideia de dispor de um exame único capaz de confirmar o diagnóstico e avaliar o prognóstico, com base na literatura publicada, a utilização isolada da angioTC para avaliação prognóstica e seleção da modalidade terapêutica não é recomendada.

Variável Clínica	Pontos	
Idade > 80 anos	1	
História de câncer	1	
Doença cardiopulmonar	1	
FC ≥ 110 bpm	1	
PAS < 100 mmHg	1	
SaO ₂ < 90%	1	
Baixo risco	0	Mortalidade = 1,0%
Alto risco	≥ 1	Mortalidade = 10,9%

Figura 1 - Simplified Pulmonary Embolism Severity Index – sPESI¹⁹

associado a uma mortalidade de 1%, e obteve um desempenho melhor que o índice de choque (FC/PAS) na estimativa do prognóstico em 30 dias em pacientes com EP²⁰.

Ecocardiografia e tomografia computadorizada

Além de ser um recurso diagnóstico importante em pacientes com suspeita de EP e instabilidade clínica²¹, muitos estudos prospectivos demonstraram o valor prognóstico da disfunção ventricular direita, presente em aproximadamente 25-30% dos pacientes com EP^{15,22}. A disfunção ventricular direita (DVD) ao ecocardiograma tem sido definida como a presença isolada

Biomarcadores

A utilização de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica e de sobrecarga ventricular tem sido proposta como forma adicional de avaliação prognóstica e de refinamento da estratificação do risco em pacientes com EP^{4,5}. O foco atual do processo de avaliação do risco na EP está voltado para a medida das repercussões fisiológicas da

Artigo de Revisão

obstrução da circulação pulmonar sobre os parâmetros clínicos (pressão arterial e frequência cardíaca) e de imagem cardíaca (disfunção ventricular direita). Marcadores bioquímicos, diferentemente, capturam as diversas consequências neuro-humorais de um evento tromboembólico e estão elevados em aproximadamente 30 - 60% dos pacientes não selecionados com o diagnóstico de EP^{27,28}.

Os biomarcadores são extremamente atrativos como instrumentos de estratificação do risco por conta de sua ampla disponibilidade, baixíssimo risco e rapidez na obtenção, além do relativo baixo custo quando comparados aos métodos de imagem. Por outro lado, o fato de serem frequentemente considerados como “positivos” ou “negativos” apesar de serem variáveis contínuas representa uma grande desvantagem. Os pontos de corte com melhor valor prognóstico para cada marcador e a influência sobre os mesmos de outros processos patológicos são muito variáveis e controversos^{27,28}. Adicionalmente, assim com os outros preditores de risco na EP, os biomarcadores apresentam, de forma geral, um baixo valor preditivo positivo²⁹ e não devem ser utilizados isoladamente para tomada de decisões terapêuticas^{4,5}.

Peptídeos natriuréticos

O peptídeo natriurético tipo-B (BNP) e o NT-proBNP são neuro-hormônios secretados principalmente pelos ventrículos em resposta e em proporção ao grau de sobrecarga ventricular³⁰. Ambos estão frequentemente elevados em pacientes com EP, e são preditores independentes de morte (OR 7,6; IC 95% 3,4 - 17,1) e eventos adversos (OR 6,8; IC 95% 4,4 - 10,5), apesar do baixo valor preditivo positivo²⁷. Níveis baixos desses marcadores, por outro lado, estão associados a uma evolução clínica não complicada com um alto valor preditivo negativo (VPN 94 - 100%)^{24,27}. Os pontos de corte ideais para a predição de um curso clínico benigno não estão bem determinados para EP, mas devem ser inferiores a 75-100 pg/ml para o BNP²⁷ e < 500 pg/ml para NT-proBNP^{31,32}.

Uma utilidade potencial para os peptídeos natriuréticos está relacionada à sua forte associação com a presença de disfunção ventricular direita ao ecocardiograma. Em uma revisão sistemática de 4 estudos prospectivos utilizando BNP e pontos de corte entre 90 - 100 pg/dl a incidência de DVD foi 85% e 12% nos grupos com e sem elevação do BNP, respectivamente²⁷. Outro estudo mostrou que reduzindo o ponto de corte do nível de BNP para 60 pg/ml é possível afastar o diagnóstico de DVD com sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%³³.

Troponinas

Marcadores de necrose de escolha para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, as troponinas T e I são também detectadas em aproximadamente 30 - 50% dos pacientes com EP^{28,29}. Sua importância prognóstica ficou demonstrada em uma meta-análise de 1985 pacientes com EP. A elevação da troponina estava associada independentemente a um maior risco de morte e outros eventos adversos, mesmo no subgrupo de pacientes estáveis hemodinamicamente (OR 5,90; IC 95% 2,68 - 12,95)²⁸. As novas troponinas de alta sensibilidade estão elevadas em mais 50% dos pacientes com EP, e em um estudo recente parece melhorar a sensibilidade do teste para detecção de eventos adversos em relação à troponina convencional³⁴.

Avaliação Prognóstica Multimarcadores e Classificação do Risco

Pacientes com EP confirmada que se apresentam em choque ou com hipotensão persistente pertencem a um grupo de alto risco para morte (>15%) e são naturais candidatos à terapia avançada¹⁰⁻¹⁴. Dessa forma, todos os esforços para estratificação do risco devem ser concentrados na identificação de dois subgrupos de pacientes. O primeiro subgrupo representa aqueles pacientes que, apesar de inicialmente estáveis, sofrerão uma rápida deterioração clínica associada a eventos adversos importantes incluindo morte, parada cardiorrespiratória, necessidade de vasopressores e ventilação mecânica. E o segundo subgrupo é composto por pacientes de baixo risco que podem ser tratados em um ambiente de baixa complexidade ou até mesmo fora do hospital.

Excluído o grupo minoritário de alto risco, pacientes hemodinamicamente estáveis devem ter seu prognóstico avaliado inicialmente por um escore clínico validado como o PESI¹⁸ ou sua versão simplificada (sPESI)¹⁹. Aproximadamente dois terços de uma população não selecionada com o diagnóstico de EP apresentam um escore sPESI ≥ 1 , e no estudo original, esses pacientes tiveram uma mortalidade em 30 dias de 10,9% (IC 95% 8,5% - 13,2%)¹⁹. Trata-se, portanto, de uma ampla população de pacientes com um risco intermediário de morte, sendo indicado um aprofundamento da avaliação do risco. Por outro lado, em pacientes classificados como de baixo risco pelo escore sPESI a mortalidade em 30 dias foi de 1,0% (IC 95% 0,0% - 2,1%)¹⁹. A necessidade de estratificação adicional em pacientes de baixo risco de acordo com o escore sPESI é controversa.

Alguns estudos derivaram e validaram externamente algoritmos de estratificação de risco que incluíram marcadores de disfunção (ecocardiograma e BNP) e lesão (troponina)

ventricular direita em associação a escores clínicos³⁵⁻³⁷. Apesar da alta sensibilidade e VPN do sPESI, alguns poucos pacientes com escore zero ainda evoluem com eventos adversos. A adição da troponina ou do BNP a esse escore clínico permite a identificação de um grupo de pacientes de baixíssimo risco de complicações com VPN entre 99% - 100%^{35,37}. Comparando estratégias que utilizaram ou não outros marcadores além do sPESI, investigadores espanhóis demonstraram que não houve mortes no grupo de pacientes com escore de zero, mas a incidência de eventos adversos não fatais foi de 1,8%³⁸.

Considerando o outro lado do espectro de risco, um estudo prospectivo mostrou que a combinação da troponina positiva com sPESI ≥ 1 estava associada a uma mortalidade de 9,5%, enquanto que não foram observadas mortes em pacientes com ambos os marcadores negativos³⁵. Um estudo mais recente testou uma estratégia de estratificação com múltiplos marcadores independentemente associados a um curso clínico complicado. No processo de validação do modelo, os autores aplicaram de forma sequenciada o escore sPESI e os seguintes marcadores: BNP, troponina e Doppler de membros inferiores. A incidência de morte, colapso hemodinâmico e EP recorrente aumentou progressivamente com o número de marcadores positivos, sendo 10,8% nos pacientes apenas com um sPESI ≥ 1 e 26% naqueles com todos os marcadores positivos³⁷.

O único estudo que testou uma estratégia terapêutica com base na estratificação de risco multimarcador recrutou pacientes com EP confirmada e disfunção ventricular ao

ecocardiograma ou angioTC e troponina positiva. Os pacientes foram randomizados para receber heparina com ou sem um fibrinolítico (tenecteplase). Houve uma redução de 66% na incidência de morte ou colapso hemodinâmico no grupo que recebeu o fibrinolítico³⁹.

A Figura 2 apresenta uma proposta, em forma de fluxograma, para estratificação prognóstica de pacientes com EP confirmada utilizando múltiplos marcadores de risco. O algoritmo proposto representa uma adaptação das recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)⁵. As implicações terapêuticas da classificação de risco devem levar em conta, não somente a estimativa do risco de complicações relacionadas ao evento tromboembólico, mas também o risco de sangramento, a probabilidade de adesão ao tratamento e o suporte social e familiar.

Conclusão

O elemento crucial para um tratamento efetivo da embolia pulmonar é a adequada avaliação e estratificação do risco de morte e deterioração clínica na fase aguda. Utilizando um escore clínico de avaliação prognóstica, associado a múltiplos marcadores de disfunção e lesão ventricular direita é possível identificar pacientes de mais alto risco que podem potencialmente se beneficiar de terapia avançada para EP, e ao mesmo tempo selecionar um grupo de pacientes de baixo risco candidatos à alta precoce e até mesmo tratamento ambulatorial.

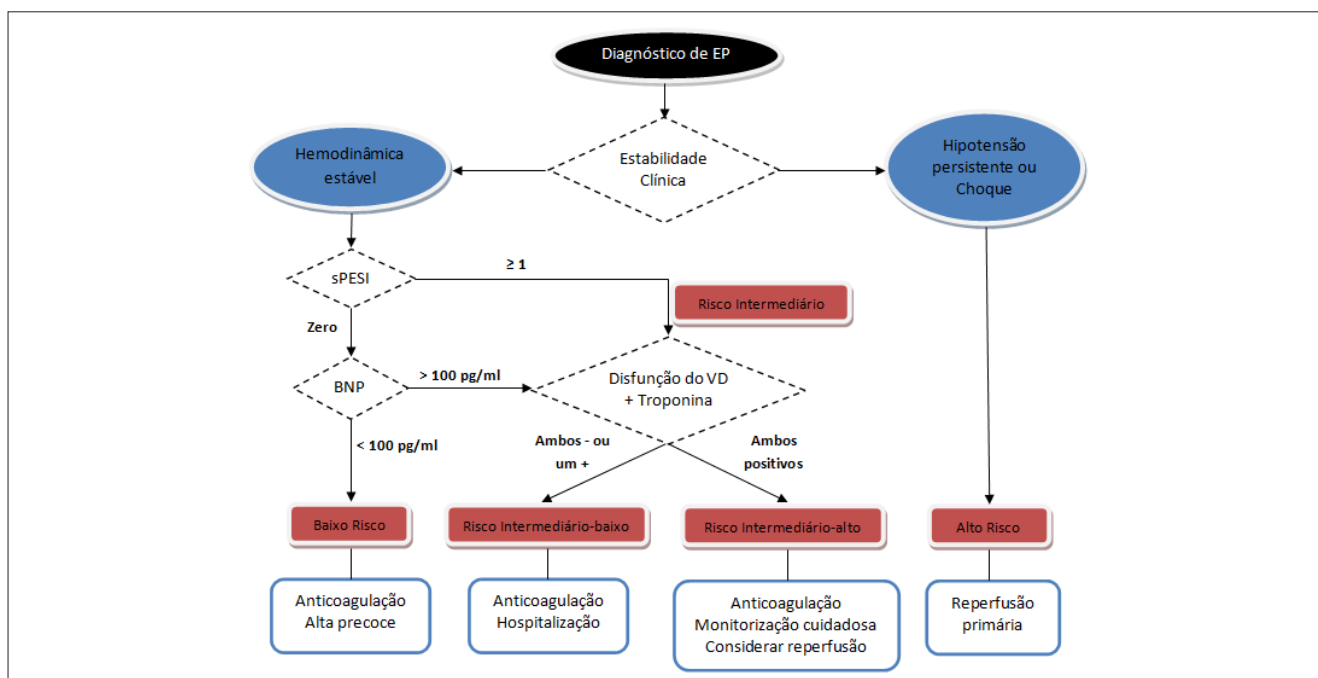


Figura 2 - Avaliação Prognóstica Multimarcadores e Classificação do Risco.

Artigo de Revisão

Referências

1. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
2. Wood KE. Major Pulmonary Embolism: Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. *CHEST* 2002; 121:877-905.
3. Kobberø SK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:829-36.
4. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg NA, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123: 1788-1830
5. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, 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). *Eur Heart J* 2014;35:3033-3080.
6. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33:3014-3022.
7. Paiva L, Barra S, Providência R. Pulmonary embolism risk stratification: where are we heading? *Eur Respir J* 2014;43:298-300.
8. Vlahakes GL, Turley K, Hoffman JIE. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981; 63:87-95.
9. Jardin F, Dubourg O, Gueret P, et al. Quantitative two dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1201-1206.
10. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-470.
11. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-1716.
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-582.
13. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-1171.
14. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2:227-229
15. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-2822.
16. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-1389.
17. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-1716.
18. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-948.
19. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-1389.
20. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarró C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;37(4):762-766.
21. Krivec B, Voga G, Žuran I, et al. Diagnosis and Treatment of Shock Due to Massive Pulmonary Embolism: Approach With Transesophageal Echocardiography and Intrapulmonary Thrombolysis. *CHEST* 1997; 112:1310-16.
22. ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1685-1689.
23. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:553-60.
24. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103

25. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569–1577.
26. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657–1663.
27. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
28. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
29. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191–2194.
30. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2001–2006.
31. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43:1669–1677.
32. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235–1241.
33. Darze ES, Guimarães AG, Braghiroli JFM, Braghiroli MIFM. Associação entre níveis de BNP e função ventricular direita no tromboembolismo pulmonar agudo: influência do gênero, idade e peso. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:38.
34. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836–1844.
35. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716–2724.
36. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest* 2013;144:1539–1545.
37. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, Briesse B, Schreiber D, Lobo JL, Monreal M, Aujesky D, Sanchez O, Meyer G, Konstantinides S, Yusen RD, on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:718–726.
38. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916–922.
39. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–11.