

Trombólise de embolia pulmonar aguda tardia pós-covid-19

André Luiz Cicilini , Lucas Kajihara , Michele Higa Fróes , Jamilton de Medeiros Eduardo 

RESUMO

A embolia pulmonar (EP) tardia na COVID-19 é aquela que ocorre semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2 e vem sendo relatada mesmo nos pacientes que manifestaram síndrome gripal leve. Não há explicação fiável para sua ocorrência, mas parece envolver persistência das alterações inflamatórias virais associadas à exposição de fosfolípidios e liberação de micropartículas de membrana potencialmente trombogênicas. A trombólise com ativadores de plasminogênio, principalmente a alteplase, é bem estabelecida nos casos de EP de alto risco e considerada nos eventos de intermediário alto risco, com benefícios como reperfusão pulmonar, redução de pressão da artéria pulmonar e estabilidade do ventrículo direito (VD). Entretanto, há poucos casos relatados de trombólise na EP secundária a COVID-19. Apresentamos o caso de uma paciente feminina adulta, sem fatores de risco significativos para eventos trombogênicos diagnosticada com COVID-19 leve que no 18º dia após o início dos sintomas evoluiu com EP associada à instabilidade de VD e foi submetida à trombólise com alteplase intravenosa com sucesso.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Embolia pulmonar, Trombólise, Alteplase.

Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, (SP), Brasil.



INTRODUÇÃO

A *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) é a zoonose cujo agente etiológico é o β -coronavírus SARS-CoV-2. Ela pode se manifestar como síndrome gripal leve à síndrome respiratória aguda grave (SRAG) acompanhada de diferentes graus de resposta inflamatória e alterações de coagulação, determinando, por vezes, eventos trombóticos^{1,2}.

Complicações como a embolia pulmonar (EP) e o tromboembolismo venoso (TEV) foram descritas principalmente em pacientes críticos com COVID-19 em fase aguda^{1,3,4}. Entretanto, a EP pode ocorrer em mais de quatro semanas mesmo em pacientes que manifestaram sintomas gripais leves⁵⁻⁸.

Nos casos em que há EP com instabilidade ou risco elevado, a terapia fibrinolítica com os ativadores de plasminogênio (t-pA), principalmente a alteplase, está indicada, além de doses terapêuticas de heparinas⁹. Entretanto, há escassez de publicações em relação à trombólise nos eventos relacionados à COVID-19^{2,10}.

Neste relato, apresentamos o caso de uma paciente feminina adulta diagnosticada com COVID-19 leve que no 18º dia após o início dos sintomas evoluiu com EP associada à instabilidade de ventrículo direito (VD) e foi submetida a trombólise com alteplase intravenosa com sucesso.

A alteplase na EP é bem estabelecida e os benefícios incluem, além da reperfusão pulmonar, estabilidade hemodinâmica^{9,11}. Ela tem sido utilizada em infusão prolongada, de modo experimental, nos casos refratários de SRAG por SARS-CoV-2, porém com efeitos transitórios^{12,13}. Experiências que relatem seu sucesso quando empregada para trombólise é fundamental para beneficiar outros pacientes. Portanto, esperamos contribuir para a literatura médica e prática clínica, relatando nossa experiência.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição – CAAE 47111121.9.0000.5442/ parecer 4.908.967.

Caso Clínico

G.L.R, feminina, branca, 37 anos, natural de São Paulo (SP), quatro filhos, do lar. Negava tabagismo, etilismo ou uso de drogas. Sem histórico de comorbidades, antecedentes pessoais ou familiares de TEV, perdas gestacionais, neoplasias, cirurgia

nos três últimos meses ou imobilização recente. Utilizava há mais de dez anos anticoncepcional oral combinado diariamente: ciproterona + etinilestradiol (2 mg /0,035 mg). Não imunizada contra influenza ou SARS-CoV-2.

Procurou o Centro Respiratório do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) com queixa de febre há um dia, dispneia, dor torácica e em membro inferior esquerdo (MIE).

Havia história de síndrome gripal 18 dias antes da admissão hospitalar com *Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para COVID-19 positivo realizado em posto de saúde no início dos sintomas. Deu entrada acianótica, afebril (37,3°C), com saturação de oxigênio (SatO2) em ar ambiente (a.a) de 88%, frequência respiratória (FR) de 25 ipm e murmúrio vesicular presente (MV+) com estertores crepitantes bibasais. Ausculta cardíaca com bulhas rítmicas, normofonéticas, sem sopros, frequência cardíaca (FC) de 147 bpm e pressão arterial (P.A) 113x73mmHg (PAM: 85 mmHg). Dor à palpação de panturrilha esquerda, contudo sem edema ou outros sinais flogísticos.

Realizada coleta de exames laboratoriais (Tabela 1), teste rápido para Influenza (negativo) e eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (taquicardia sinusal). Além da Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, uma angiografia de artéria pulmonar (angio-TC) e ultrassom (US) doppler venoso de MIE foram solicitadas considerando EP com alta probabilidade (Wells 7,5 pontos).

Na TC de tórax foi caracterizada imagem com alta probabilidade para COVID-19 com presença de vidro fosco periférico e bilateral, além de consolidações com acometimento estimado em > 50% do parênquima pulmonar (Figura 1).

A angio-TC revelou extenso tromboembolismo pulmonar caracterizado nas artérias pulmonares principais, em ramos lobares, segmentares e subsegmentares bilaterais (Figura 2). Trombose venosa profunda na veia poplíteia e nas veias tibiais posteriores à esquerda foram confirmadas pela US.

Em reavaliação, embora relatasse melhora, persistia com dispneia, dor torácica e taquicardia (FC: 124 bpm), FR: 24 ipm, SatO2 93% em máscara não reinalante a 10 litros/minuto. Em nova ausculta pulmonar havia progressão dos estertores crepitantes para até 1/3 médio, principalmente à direita.

Um ecocardiograma “*point of care*” (POCUS) foi realizado por um profissional experiente e

Tabela 1. Exames laboratoriais.

	Parâmetros	Resultado	Valores de referência*
Gasometria arterial da admissão	pH	7,38	7,35 – 7,45
	pCO ₂	40mmHg	35 – 45mmHg
	PaO ₂	69mmHg	80 – 100mmHg
	HCO ₃	21mmol;	22 – 26mmHg
	BE	-3,2	-3 - +3
	CO2 total	21,9 mmol/L	23 – 27 mmol/L
	SatO2	88%	95-98%
	FiO2	21%	21%
Hemograma da admissão	Hemoglobina	13,3g/dL	13 - 17,5g/dL
	Hematócrito	39,2%	37 - 50%
	Leucócitos Totais	8200mm ³	3500 - 10500mm ³
	Bastões	--mm ³	0 - 84000mm ³
	Segmentados	6970mm ³	1700 - 7000mm ³
	Linfócitos	902mm ³	1000 - 3000mm ³
	Plaquetas	261000mm ³	150000 - 450000mm ³
Outros exames laboratoriais	D-dímero da admissão	3025ng/mL	Até 198ng/mL
	D-dímero pós-trombólise**	1569ng/mL	Até 198ng/mL
	Desidrogenase Lática (DHL)	354U/L	125 – 220U/L
	Proteína C reativa (PCR)	23,67mg /L	Inferior a 1mg/dL
	Troponina de alta sensibilidade	<0.01µg/mL	Até 0, 026µg/mL
	Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	9U/L	5 – 34U/L
	Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	44U/L	0 – 55U/L
	Ureia	17mg/dL	15 – 45mg/dL
	Creatinina	0,72mg/dL	0,7 – 1,25mg/dL
	Sódio	136mmol/L	136 -145mmol/L
	Potássio	4,6mmol/L	3,5 – 5,1mmol/L
	Tempo de Protrombina (TP)	13,8 segundos	Sem referência
<i>International Normalized Ratio</i> (INR)	1,2	0,80 – 1,25	
Tempo de Tromboplastina parcial ativado (TTPa)	39s	20 – 40s	

* Valores padronizados pelo laboratório.

** Coletado 24 horas após trombólise.

demonstrou hipocinesia da parede livre do VD (Sinal de McConnell) com sua função sistólica reduzida, bem como pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) estimada em 49 mmHg (VR ≤ 35 mmHg) utilizando a medida do fluxo regurgitante da valva tricúspide.

Diagnosticado TVP em MIE e EP de risco intermediário pelo *Pulmonary Embolism Severity Index* [(PESI) III – 87 pontos]) com instabilidade de VD. Optado por trombólise com alteplase intravenosa

(actilyse®) na dose de 100 mg, sendo 10 mg em bolo intravenoso durante dois minutos, seguido de 90 mg em bomba de infusão durante duas horas. Posteriormente, encaminhada para unidade de terapia intensiva (UTI) onde permaneceu por três dias.

No 6º dia de internação hospitalar (DIH) recebeu alta para enfermaria em uso de cateter nasal de O₂ a 2 litros/minuto com SatO₂ 97%. Uma angio-TC protocolo TEP controle foi solicitada com

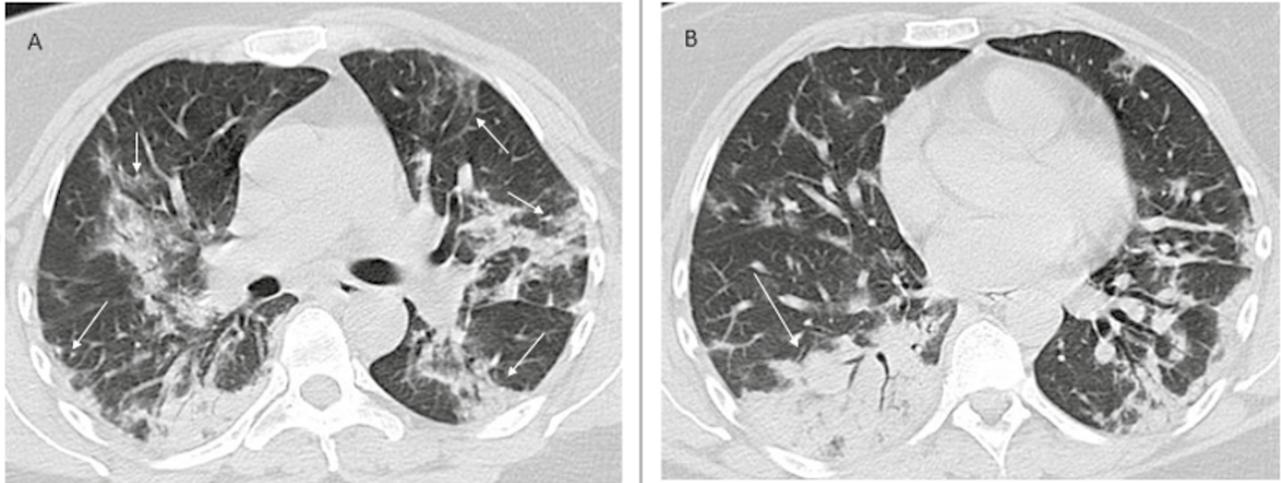


Figura 1. Imagens de TC de tórax convencional em corte transversal. (A) – na seta: opacidades em vidro fosco com aspecto focal de distribuição periférica e bilateral; (B) – na seta: Nota-se consolidações principalmente em lobo direito. Os achados são compatíveis com infecção por SARS-CoV-2¹⁴.

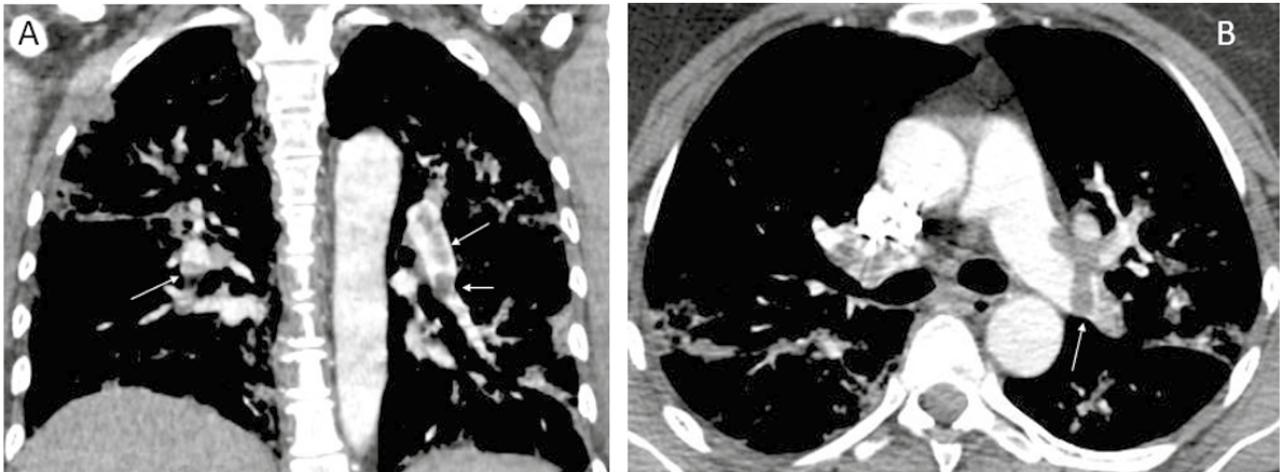


Figura 2. Imagens de Angio-TC de artéria pulmonar pré-trombólise. (A) em corte coronal – na seta: falhas de enchimento em ramos lobares, segmentares e subsegmentares bilaterais. (B) em corte transversal – na seta: extensa falha de enchimento na artéria pulmonar principal esquerda.

melhora significativa do padrão da EP como descrito na Figura 3. Um ecocardiograma transtorácico (ECott) controle também foi realizado com VD com contratilidade conservada [TAPSE de 18 mm (VR > 16 mm)] e PSAP estimada em 44 mmHg.

Durante a internação, foi utilizada enoxaparina subcutânea (SC) 12h/12h (Versa®). No 8º DIH, após 24 horas de desmame de oxigênio, recebeu alta com prescrição de Rivaroxabana (Xarelto®) e encaminhamento para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Para esta paciente, a hipótese de EP tardia secundária à COVID-19 se deu por ela não apresentar nenhum outro fator de risco ou antecedente que fosse mais provável que a infecção pelo SARS-CoV-2. Apesar de utilizar anticoncepcional oral combinado há mais de dez anos diariamente, seu antecedente de síndrome gripal com RT-PCR positivo para o novo coronavírus há 18 dias foi suficiente para justificar o quadro de TEV.

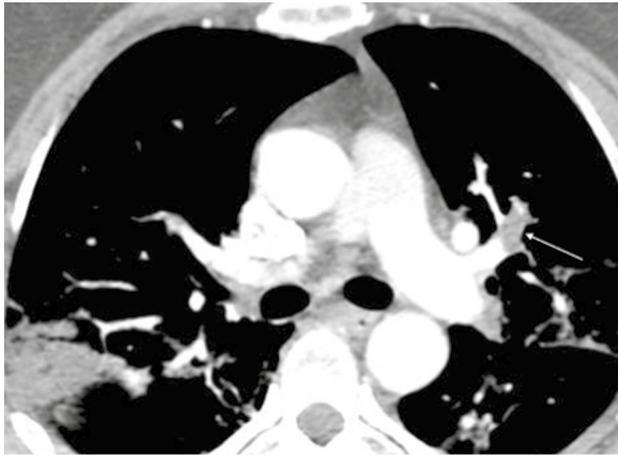


Figura 3. Imagem de Angio-TC de artéria pulmonar pós-trombólise em corte transversal. Na seta: falha de enchimento segmentar para o lobo superior do pulmão esquerdo.

Ademais, infecções, incluindo a COVID-19, estão associadas a um risco elevado de eventos vasculares^{1,2,15}. O uso de contraceptivo oral combinado prolongado, isolado, é um fator de risco fraco para TEV¹⁶.

Outrossim, a pesquisa de trombofilias só está indicada para pacientes sem uma condição mais provável que esta e: TEV em idade inferior a 50 anos associada a um fator de risco fraco (pequenas cirurgias, contraceptivos orais combinados ou imobilidade); forte histórico familiar de TEV (parentes de primeiro grau afetados em idade jovem); eventos recorrentes de TEV (principalmente em idade jovem) e TEV em locais incomuns (veias esplâncnicas ou cerebrais)¹⁶.

Destaca-se ainda que anticorpos como anticardiolipina, anticoagulante lúpico, entre outros, podem ser detectados na circulação durante a infecção pelo SARS-CoV-2 com possibilidade de induzir diagnósticos equivocados de doenças autoimunes ou trombofilias^{15,17}. Aventa-se que a circulação destes anticorpos estaria relacionada à ativação inflamatória e ao ambiente pró-coagulante¹⁷.

As complicações tromboembólicas que ocorrem em pacientes com COVID-19 na fase aguda, mesmo sem antecedentes ou fatores de risco significativos, parecem envolver lesão endotelial, ativação plaquetária, resposta inflamatória cíclica mediada por linfócitos TH1 e TH17, citocinas (IL1-b, IL-17, IL-22 e TNF α), vias de sinalização (induzida por hipóxia; uroquinase), que geram um estado de hipercoagulabilidade^{1,3,4}.

Entretanto, não há explicação fiável para os eventos tromboembólicos tardios. Uma das

hipóteses é a persistência das alterações virais associadas à exposição de fosfolípidios e liberação de micropartículas de membrana potencialmente trombogênicas⁸.

A EP tardia não tem uma definição própria, mas é considerada quando ocorre semanas após infecção por SARS-CoV-2 e vem sendo retratada mesmo naqueles que manifestaram síndrome gripal leve, como nossa paciente. Na série de casos de Vechi et al., cinco pacientes com COVID-19 leve, sem hospitalização prévia e sem antecedentes para TEV, após aparente melhora, evoluíram com EP na terceira e quarta semana após início dos sintomas⁵.

No artigo de Kanso et al., dois pacientes previamente internados por COVID-19 que receberam anticoagulação profilática adequada também evoluíram com tromboembolismo pulmonar, dias após a alta hospitalar. Ambos estavam na segunda semana após início dos sintomas⁸.

Devido à alta probabilidade para EP com *Wells* de 7,5 pontos, realizamos angio-TC que confirmou a hipótese (Figura 3). Este exame é o mais utilizado, detecta trombos de até 1 a 2 mm em um segmento específico. A TC de tórax convencional tem sensibilidade e especificidade muito variáveis em diferentes séries⁹. Entretanto, é o estudo de imagem mais indicado para identificar infecção pelo SARS-CoV-2¹⁴.

Independente do escore de probabilidade que se utiliza (*Wells* ou Genebra) a proporção de TEP é 10% na baixa, 30% na intermediária e 65% na alta probabilidade⁹. A diretriz europeia recomenda o D-dímero nas baixas e intermediárias probabilidades, pois ele tem alto valor preditivo negativo na EP⁹. Contudo, não se recomenda este exame isoladamente como preditor para embolias em pacientes com COVID-19, pois o nível sérico pode estar alterado desde o início da infecção. Atualmente, ele representa marcador de gravidade e prognóstico nesta doença¹⁻³.

Adicionalmente, o US doppler de MIE confirmou oclusão venosa ipsilateral. Em até 70% dos casos de EP confirmada a causa é uma TVP. Este achado já é suficiente para justificar a anticoagulação sem necessidade de exames confirmatórios adicionais⁹.

Diante do diagnóstico de EP, hemodinamicamente estável, ou seja, sem choque ou hipotensão (alto risco), devemos estratificar preferencialmente pelo escore PESI⁹. A paciente em questão foi classificada em intermediário risco (87 pontos).

Nestes casos, uma complementação é recomendada com marcadores de injúria cardíaca (troponinas e peptídeo natriurético – BNP) e avaliação de disfunção do VD por ecocardiografia ou angio-TC⁹.

A POCUS foi realizada e demonstrou disfunção do VD (Sinal de McConnell), redução de sua função sistólica e hipertensão pulmonar, entretanto a troponina foi negativa. Em nosso hospital, o BNP não é realizado de rotina. Devido ao achado do eco e progressão dos estertores crepitantes que poderiam dar indícios de choque circulatório ou edema agudo de pulmão, sub-estratificamos a paciente em intermediário-alto risco a despeito dos marcadores laboratoriais.

O estudo “*point of care*” pode ser um aliado para investigação de complicações cardíacas diretas ou indiretas relacionadas à COVID-19 ou mesmo na avaliação de disfunção de VD para estratificação da EP como já se utiliza o ECott. Apesar da facilidade e rapidez com que o método é realizado, requer profissional experiente, não deve ser utilizado isoladamente no diagnóstico e estudos adicionais são recomendados^{18,19}.

O ECG possibilitou exclusão de infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra-ST, taquiarritmias e sobrecargas ventriculares. Em nossa paciente, a taquicardia sinusal corrobora a alteração eletrocardiográfica mais comum relatada na EP. Em alguns casos, o padrão S1Q3T3 pode ser encontrado⁹.

Excluídos os diagnósticos diferenciais de dispneia e dor torácica, IAM, derrame pleural ou pericárdico, aneurisma roto de aorta entre outros e confirmado o diagnóstico de EP, optamos pela trombólise intravenosa com alteplase. A paciente do caso não possuía nenhuma contraindicação à terapia trombolítica.

Para os casos de EP de alto risco está indicado formalmente a trombólise, e para os casos de intermediário a alto risco ela deve ser considerada^{9,20}. Os benefícios desta terapia incluem, nos primeiros dias, restauração da perfusão pulmonar, diminuição da resistência e pressão da artéria pulmonar com consequente melhora da função do VD^{9,11}. Portanto, consideramos a paciente elegível e os benefícios superavam os riscos.

Há poucos relatos de trombólise em TEP secundário à infecção por SARS-CoV 2. Um paciente de 47 anos sob ventilação mecânica que evoluiu com choque foi submetido a um ecocardiograma “*point of care*” que encontrou grande trombo migrando do

átrio direito para a circulação pulmonar e dilatação e disfunção aguda do VD. Foi utilizada alteplase 100 mg intravenosa em duas horas sem intercorrências. Após 20 dias de internação recebeu alta com rivaroxabana oral¹⁰.

Em outro caso, um paciente masculino jovem com COVID-19 confirmado, desenvolveu EP de alto risco mesmo utilizando profilaxia para TEV. Também foi submetido à trombólise com alteplase 100 mg intravenosa em 2h. Após algumas semanas retornou ao trabalho. Isto demonstra a eficácia desta terapêutica nesta nova doença, o que não difere do manejo da EP por outras causas¹⁵.

A alteplase é um ativador de plasminogênio tecidual recombinante específico da fibrina; induz a conversão de plasminogênio em plasmina, promovendo a dissolução do coágulo. Sua meia vida é de até seis minutos. Pode reduzir a pressão arterial pulmonar em uma média de 30% após 2 horas de infusão. Entretanto, há risco de sangramentos sistêmicos¹¹.

Outros t-pA como a tenecteplase vem sendo progressivamente utilizados à medida que experiências vem confirmando sua segurança, entretanto a reteplase carece de mais evidências¹¹.

O t-pA na COVID-19 tem sido utilizado também de modo experimental em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) refratária a medidas terapêuticas onde circulação extracorpórea (ECMO) e recursos avançados são limitados. Em um destes protocolos, três pacientes receberam alteplase intravenosa sob infusão em 24 horas. De modo geral, foi observado melhora transitória na oxigenação e relação PaO₂/Fio₂ com evidência fraca^{12,13}.

A heparinização terapêutica é bem estabelecida no TEP sendo recomendada nos pacientes internados, inclusive naqueles submetidos à trombólise⁹. Também é recomendada na COVID-19 de maneira profilática. Advoga-se que além de anticoagulante, elas teriam efeitos citoprotetores, anti-inflamatórios e antivirais. Isto poderia reduzir as microtromboses pulmonares, uma das alterações apontadas como responsáveis pelos quadros de EP e SDRA.²¹ Utilizamos a enoxaparina SC 12h/12h (Versa®) em nossa paciente durante a internação.

Consideramos a terapia trombolítica em nosso caso um sucesso, pois não houve intercorrências ou sangramentos, bem como a função do VD foi

reestabelecida como mostrado no ECott controle e, áreas de oclusões pulmonares diminuíram consideravelmente na Angio-TC pós-trombólise, além do desmame completo do suporte de oxigênio, ausência de necessidade de ventilação mecânica e alta para o domicílio.

Ressaltamos que a angio-TC protocolo TEP controle foi realizada meramente por interesse científico com consentimento da paciente após explicado todos os riscos. Não recomendamos e não há na literatura evidência que justifique seu uso de rotina para comprovação da efetividade da terapêutica trombolítica.

As alterações dos níveis séricos de DHL (354 U/L), PCR (23,67 mg/L) e D-dímero encontradas podem refletir tanto a inflamação generalizada pela COVID-19 quanto a repercussão da EP. Estes exames e outros como TP, TTPa, ferritina, contagem de plaquetas, fibrinogênio têm valor prognóstico e também podem ser indicadores de complicações na infecção pelo novo coronavírus (correlacionando-os com o quadro clínico)¹⁻³.

A anticoagulação oral após EP é recomendada para todos os pacientes^{9,20}. Podem ser utilizados anticoagulantes inibidores diretos do fator Xa como rivaroxabana, ou mesmo os inibidores dos fatores dependentes de vitamina K como a warfarina. Muito embora a rivaroxabana vem sendo amplamente utilizada, a escolha deve ser individualizada de acordo com as características socioeconômicas, comorbidades e possibilidade de acompanhamento médico.

Diante da evolução favorável e do sucesso da terapia trombolítica, a paciente recebeu alta com Rivaroxabana (Xarelto®) e será acompanhada em nossos ambulatórios.

CONCLUSÃO

A EP é uma complicação que ocorre em pacientes com COVID-19 em fase aguda ou mesmo semanas após a infecção por SARS-CoV-2. Um paciente jovem, sem contraindicações a trombólise, com baixo risco de sangramento, pode-se beneficiar da terapia intravenosa com alteplase quando houver instabilidade hemodinâmica ou risco intermediário associado principalmente à disfunção de VD e/ou marcadores de injúria cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment [Internet]. Vol. 35, Cardiovascular Drugs and Therapy. Springer; 2021 [cited 2021 Apr 26]. p. 215–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074525/>
2. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. Vol. 26, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. SAGE Publications Inc.; 2020.
3. Luiz Cicilini A, Ferreira de Oliveira A, Murilo Trovo Hidalgo Filho C, Freitas Nogueira Salles R, Higa Fróes M, de Medeiros Eduardo J. Clinical case: secondary pulmonary embolism in a patient with COVID-19. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 2020 Oct 14;53(3):313–20.
4. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Vol. 38, American Journal of Emergency Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 1504–7.
5. Vechi HT, Maia LR, Alves MDM. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case series. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2020;62:1–9.
6. Taha M, Nguyen P, Sharma A, Taha M, Samavati L. Forty-One-Year-Old Man with Pulmonary Embolism 5 Months After COVID-19. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2021;15.
7. Beckman M, Nyrén S, Kistner A. A case-report of widespread pulmonary embolism in a middle-aged male seven weeks after asymptomatic suspected COVID 19 infection. *Thrombosis Journal*. 2020 Aug 28;18(1):19.
8. Kanso M, Cardi T, Marzak H, Schatz A, Faucher L, Grunebaum L, et al. Delayed pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia: a case report. Timothy C T, Rafael VP, Sylvia K, Max S, Vassilios Parris M, editors. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020 Dec 1;4(6):1–4.
9. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Poland; 2020. p. 543–603.
10. Alharthy A, Faqih F, Papanikolaou J, Balhamar A, Blaivas M, Memish ZA, et al. Thrombolysis in severe COVID-19 pneumonia with massive pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Mar 1;41:261.e1-261.e3.

11. Ucar EY. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. Vol. 51, Eurasian Journal of Medicine. AVES; 2019. p. 185–9.
12. Arachchillage DJ, Stacey A, Akor F, Scotz M, Laffan M. Thrombolysis restores perfusion in COVID-19 hypoxia. Vol. 190, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e270–4.
13. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Jul 1;18(7):1752–5.
14. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). Radiology. 2020 Feb 4;295(1):202–7.
15. Salam S, Mallat J, Elkambergy H. Acute high-risk pulmonary embolism requiring thrombolytic therapy in a COVID-19 pneumonia patient despite intermediate dosing deep vein thromboprophylaxis. Respiratory Medicine Case Reports. 2020 Jan 1;31:101263.
16. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2022 Apr 14];377(12):1177–87. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1700365>
17. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32268022>
18. Zhang L, Wang B, Zhou J, Kirkpatrick J, Xie M, Johri AM. Bedside Focused Cardiac Ultrasound in COVID-19 from the Wuhan Epicenter: The Role of Cardiac Point-of-Care Ultrasound, Limited Transthoracic Echocardiography, and Critical Care Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2020 Jun 1;33(6):676–82.
19. Squizzato A, Galli L, Gerdes VEA. Point-of-care ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism. Vol. 7, Critical Ultrasound Journal. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2015.
20. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 4, Blood Advances. American Society of Hematology; 2020. p. 4693–738.
21. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 May 27;18(5):1020–2.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os profissionais da linha de frente do Centro Respiratório do HSPM, ao preceptor de cardiologia e especialista em ecocardiografia Dr. Rudyney Azevedo pela disponibilidade e atenção e às instâncias administrativas do HSPM (DAS, COREME e superintendência) pelos suprimentos e recursos para o combate a essa pandemia.

Conflitos de interesse

Declaramos não haver conflitos de interesse, fomento ou doação de qualquer ente privado.

Autor Correspondente:

André Luiz Cicilini
acicilini6@gmail.com

Editor:

Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 16/08/2021

Aprovado: 18/04/2022
