

Márcia Man¹
António Bugalho²

Actualização em doença pulmonar tromboembólica

Update in pulmonary thromboembolic disease

Recebido para publicação/received for publication: 08.11.03

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.12.19

Resumo

A doença pulmonar tromboembólica, parte integrante do tromboembolismo venoso, constitui um importante problema de saúde, dado que acarreta um risco significativo de mortalidade e morbilidade, com elevado custo social e económico. O diagnóstico e terapêutica atempados, bem como uma profilaxia apropriada, são factores determinantes no prognóstico. Esta entidade clínica continua a suscitar particular atenção, nomeadamente no que respeita à investigação dos factores de risco, desenvolvimento de algoritmos de probabilidade clínica, avaliação dos exames complementares de diagnóstico, definição de novas abordagens terapêuticas e recomendações para tromboprofilaxia. No presente trabalho procura-se rever o conhecimento científico actual relativo ao tromboembolismo pulmonar, focando as vertentes anteriormente mencionadas.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 483-505

Palavras-chave: Tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo venoso, diagnóstico, tratamento, profilaxia, anticoagulação.

Abstract

Pulmonary embolism is part of venous thromboembolism, an important health problem which leads to significant mortality and morbidity with high economic and social burden. A prompt diagnosis and treatment as well as an appropriate prophylaxis are determinant factors in prognosis. This disease continues to demand particular attention namely in the investigation of risk factors, clinical probability algorithms development, diagnostic work-up evaluation, characterization of new therapeutic strategies and thromboprophylaxis recommendations. The present review looks into the current scientific knowledge regarding pulmonary embolism.

Rev Port Pneumol 2009; XV (3): 483-505

Key-words: Pulmonary embolism, venous thromboembolism, diagnosis, treatment, prophylaxis, anticoagulation.

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Pulido Valente, Portugal

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma entidade com elevada incidência, mortalidade e morbidade, cuja abordagem diagnóstica, tratamento e prevenção é transversal a inúmeras especialidades médicas e cirúrgicas.

O TEP e a trombose venosa profunda (TVP) representam o espectro de uma mesma patologia, o tromboembolismo venoso (TEV).

Na Europa e na América do Norte os dados epidemiológicos apontam para que a incidência anual desta patologia seja de aproximadamente 160 por 100 000 para a TVP, 20 por 100 000 para o TEP sintomático não fatal e 50 por 100 000 para o TEP fatal, detectado durante a autópsia¹. A taxa de mortalidade no primeiro mês após o diagnóstico inicial de TEP atinge 12% dos doentes, encontrando-se fortemente associada a factores como idade avançada, presença de malignidade, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doença cardiovascular². Constitui a terceira causa de morte cardiovascular, depois do enfarte do miocárdio (EAM) e do acidente vascular cerebral (AVC)³. É a principal causa prevenível de mortalidade nos doentes hospitalizados; no entanto, a maioria dos episódios ocorre no ambulatório, frequentemente após a alta hospitalar^{4,5}.

É de salientar que a gravidade destes números contrasta com a raridade de referências a esta entidade até ao início do século xx, alertando para a crescente importância dos factores etiopatogénicos. O primeiro caso clínico conhecido de trombose venosa encontra-se documentado num manuscrito do século XIII, actualmente na Biblioteca Nacional de Paris⁶. No entanto, apenas no século XIX foi feita a associação da trombose

venosa com a doença neoplásica⁷ e com patologias crónicas associadas à imobilização prolongada⁸. A relação entre o TEV e o acto cirúrgico foi reconhecida em 1866 por Wells⁹ e, mais recentemente, Bauer¹⁰ chamou a atenção para o aumento do número de episódios em doentes com fracturas ósseas dos membros inferiores.

Um passo essencial para a compreensão do TEV e do TEP foi dado por Virchow, na segunda metade do século XIX, ao propor, na sua obra *Thrombose und Embolie*, a famosa tríade de factores fisiopatológicos predisponentes: estase sanguínea, lesão do endotélio vascular e hipercoaguabilidade¹¹. Estes propiciam a formação de trombos (do grego *thrómbos*, coágulo), que ocorrem mais comumente ao nível do sistema venoso profundo distal dos membros inferiores, podendo, contudo, propagar-se ao sistema proximal (veias popliteias, femurais e ilíacas). Quando um fragmento desse trombo ou êmbolo (do grego “*embole*”, que expressa a “acção de arremessar” e de “*êmbolo*” que significa “tampão”) se liberta e desloca pelo sistema vascular ficando retido na vascularização pulmonar, dá-se o fenómeno de TEP.

Etiopatogenia

Do ponto de vista etiopatogénico, as causas de TEP podem ser divididas em dois grupos: adquiridas e hereditárias (Quadro I). É importante reconhecer que o valor preditivo destas condições não é semelhante, sendo necessário ter em consideração não só a maior ou menor predisposição para o desenvolvimento de TEP mas também o seu peso cumulativo (Quadro II)¹². Anderson e colegas¹³, numa revisão de 1231 doentes consecutivos tratados por TEV, reconhece-

Quadro I – Factores de risco adquiridos e hereditários para TEP

Factores adquiridos
Mobilidade reduzida
Idade avançada
Malignidade
Doença médica aguda
Cirurgia <i>major</i>
Trauma
Lesão da medula espinhal
Gravidez e puerpério
Policitemia <i>vera</i>
Síndrome antifosfolípido
Contraceptivos orais
Terapêutica hormonal de substituição (THS)
Quimioterapia (QT)
Obesidade
Cateterismo venoso central (CVC)
Factores hereditários
Factor V de Leiden – resistência à proteína C activada
Mutação do gene da protrombina
Deficiência de antitrombina
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
Desfibrinogenemia
Deficiência de plasminogénio
Factores prováveis
Homocisteinemia
Níveis elevados de factor VIII, IX e X, fibrinogénio

ram a presença de dois ou mais factores de risco em cerca de 96% dos casos.

Relativamente a estes factores, salienta-se a cirurgia *major*, que engloba a cirurgia abdominal ou torácica, que requer anestesia geral por mais de 30 minutos¹⁴, bem como outros tipos de intervenções que incluem as ortopédicas, *bypass* coronário, cirurgia urológica e neurocirurgia. O risco encontra-se também aumentado em todas as formas de traumatismo *major*, cujos possíveis mecanismos incluem a diminuição do fluxo venoso ao nível dos membros inferiores, imobilização, redução da capacidade de fibrinólise, libertação de factor tecidual e depleção de anti-coagulantes endógenos (antitrombina)¹⁵.

Quadro II – Odds ratio (OR) dos vários factores de risco para TEV

Factores de risco elevado (OR > 10)
Fractura (anca ou membro inferior)
Artroplastia da anca ou joelho
Cirurgia geral <i>major</i>
Traumatismo <i>major</i>
Lesão da medula espinhal
Factores de risco moderado (OR 2-9)
Artroscopia do joelho
Cateterismo venoso central (CVC)
Quimioterapia (QT)
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
Insuficiência respiratória
Terapêutica hormonal de substituição
Anticoncepção oral (ACO)
Acidente vascular cerebral (AVC) com paresia
Gravidez/puerpério
TEV prévio
Trombofilia
Factores de risco baixo (OR < 2)
Imobilização no leito superior a 3 dias
Imobilidade (viagens prolongadas)
Idade avançada
Cirurgia laparoscópica
Veias varicosas

(Adaptado de¹²)

Nas patologias do foro médico, destaca-se a *neoplasia maligna* do pulmão, mama, sistema nervoso central, pélvis, recto, pâncreas e tracto gastrointestinal, cujo aumento do risco de TEP resulta da produção de substâncias tumorais com actividade procoagulante, quimioterapia, imobilização e cateterismo venoso central (CVC)^{16,17,18}. Esta entidade pode preceder o diagnóstico de neoplasia e, inclusivamente, ser a primeira manifestação da doença.

Nas *doenças respiratórias*, o risco acrescido de TEP parece ocorrer na presença de insuficiência respiratória associada a neoplasia primária ou secundária do pulmão, hipertensão pulmonar secundária grave e exacerbação aguda de DPOC¹⁹.

Apesar de uma recente meta-análise²⁰, que engloba sete estudos caso-controlo e três coortes com ampla heterogeneidade, não encontrar uma relação significativa entre o tabagismo e o TEV, existem trabalhos que descrevem essa associação, demonstrando um risco relativo entre 1,4 e 3,3^{23,22,23}.

O risco de TEV durante a gravidez aumenta na presença de factores concomitantes, como o tabagismo, episódio anterior de TEV e trombofilias hereditárias, constituindo uma das principais causas mundiais de mortalidade materna após o parto²⁴.

Devido ao seu uso generalizado, os contraceptivos orais constituem a principal causa de trombose em mulheres jovens²⁵. Também a terapêutica hormonal de substituição aumenta duas a quatro vezes o risco de trombose venosa idiopática comparativamente às mulheres não submetidas a este tratamento²⁶.

A insuficiência cardíaca relaciona-se com um estado de hipercoaguabilidade que pode resultar na formação de trombos intracardíacos e TVP; no primeiro caso, os principais factores predisponentes resultam de uma função ventricular esquerda diminuída e de fibrilhação auricular, enquanto, no segundo, o risco se associa a um compromisso da função ventricular direita²⁷.

A influência da imobilidade como factor de risco para TEV é notória, sobretudo nos estudos feitos em doentes com hemiplegia. Warlow e colegas²⁸ verificaram a existência de 60% de TVP assintomática nos membros paréticos de doentes com AVC, comparativamente com 7% nos membros não paréticos. Uma referência aos passageiros de voos de longo curso, cuja imobilidade, associada a história prévia ou factores predisponentes de TEV, conduziu a que em Julho de 2001 a *National Aeronautics and Space Ad-*

ministration (NASA) *Occupational Health* atribuisse a esta situação a designação de “TVP relacionada com o voo” ou “síndrome da classe turística”²⁹.

No âmbito das *trombofilias hereditárias*, a resistência à proteína C activada e a mutação do gene da protrombina são responsáveis por 50 a 60% dos casos de TEV^{30,31}.

Doentes com *história prévia de TEV* apresentam maior risco de recorrência. A localização da trombose inicial parece ser preditiva do local e da frequência de um novo episódio trombótico, verificando-se que doentes com um episódio anterior de TEP têm maior probabilidade de desenvolver novo evento pulmonar³².

Fisiopatologia

Estima-se que 65 a 90% dos episódios de TEP têm origem em zonas de fluxo lento junto ao aparelho valvular e bifurcações no sistema venoso profundo dos membros inferiores, sobretudo região íleo-femural e, mais raramente, em trombos localizados na vascularização pélvica, renal, membros superiores e cavidades cardíacas direitas³³. Os êmbolos maiores podem ficar retidos ao nível da bifurcação das artérias pulmonares (trombo em sela), enquanto os de menores dimensões acabam por atingir a vascularização pulmonar mais periférica³⁴. Na sua maioria, os êmbolos são múltiplos e alojam-se mais frequentemente nos lobos inferiores. Raramente acontecem fenómenos de embolismo paradoxal, na presença de um *foramen ovale* patente ou de um defeito do septo interauricular.

As alterações respiratórias e hemodinâmicas constituem as principais repercussões fisiopatológicas do TEP. As consequências respi-

ratórias englobam a alteração da difusão, da dinâmica e da mecânica respiratórias e, ainda, da razão ventilação/perfusão. Por seu lado, as consequências hemodinâmicas resultam da obstrução vascular provocada pelos êmbolos e da libertação de agentes neuro-hormonais, nomeadamente serotonina, com conseqüente aumento da resistência vascular pulmonar e da tensão da parede do ventrículo direito. Por sua vez, podem originar isquemia do miocárdio, eventual enfarte do ventrículo direito (por compressão da artéria coronária direita), dilatação do ventrículo direito, com conseqüente disfunção ventricular e ICC, proclividade do septo interventricular para o ventrículo esquerdo e diminuição do débito cardíaco³⁵.

Relativamente ao período de evolução, o TEP designa-se **agudo** ou **crónico**. O primeiro pode ainda subclassificar-se em maciço, submaciço ou não maciço³⁶.

O **TEP maciço** ocorre quando a pressão arterial sistólica é inferior a 90 mmHg ou quando existe um decréscimo desse valor superior ou igual a 40 mmHg, relativamente ao valor basal, por um período superior a 15 minutos, desde que estas alterações não sejam secundárias a hipovolemia, sépsis ou arritmia de *novo*^{37,38}. As primeiras duas horas são críticas, resultando, muitas vezes, em insuficiência ventricular direita aguda e morte.

No **TEP submaciço** ocorre sobrecarga do ventrículo direito, mas sem compromisso hemodinâmico, e o **não maciço** cursa com estabilidade hemodinâmica e ausência de compromisso ventricular direito.

O enfarte pulmonar é relativamente raro, dado a perfusão manter-se à custa das artérias brônquicas, ocorrendo mais frequentemente em doentes com ICC ou doença pulmonar prévia.

Avaliação clínica

O espectro clínico do TEP varia de assintomático até à morte súbita, sendo a sua semiologia inespecífica.

Segundo o *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II* (PIOPED II)³⁹ os sintomas mais encontrados são dispnéia súbita (73%), dor pleurítica (44%), tosse (34%), ortopneia (28%), dor ao nível do membro inferior (44%), edema da perna ou coxa (41%) e sibilos (21%). Mais raramente existem hemoptises ou palpitações. Os sinais mais comuns são taquipneia (54%), taquicardia (24%), fúrvos (18%), murmúrio vesicular diminuído (17%), acentuação do componente pulmonar do segundo tom cardíaco (15%) e distensão venosa jugular (14%). Febre e pieira ocorrem numa pequena percentagem de doentes. A possibilidade de TEP maciço deve ser colocada na presença de síncope, hipotensão, hipoxemia extrema, dissociação electromecânica e paragem cardíaca. A semiologia de TVP dos membros inferiores deve ser investigada, dado que está presente em cerca de 47% dos doentes com TEP³⁹.

Existem índices preditivos pré-teste que podem auxiliar a marcha diagnóstica perante suspeita de TEP, sendo o mais utilizado o modelo desenvolvido por Wells (Quadro III)⁴⁰. Um *score* \geq a 7 (probabilidade mais elevada) está relacionado com uma prevalência de TEP de 38 a 78%, comparativamente com 1 a 3% nos doentes com *score* de \leq 1 (probabilidade mais baixa). Actualmente, uma versão simplificada deste modelo preditivo classifica o TEP em provável (*score* $>$ 4) e improvável (*score* \leq 4).

Este e outros sistemas preditivos apresentam limitações. Uma recente revisão sistematizada⁴¹ procurou averiguar a utilidade da pro-

Quadro III – Variáveis utilizadas por Wells para determinar a probabilidade clínica pré-teste de TEP

Regra preditiva de Wells	Pontuação
Sintomas clínicos de TVP	3,0
Probabilidade de TEP semelhante ou superior a outro diagnóstico	3,0
Frequência cardíaca > 100	1,5
Imobilização (≥ 3 dias) ou cirurgia nas 4 semanas anteriores	1,5
TVP ou TEP prévios	1,5
Hemoptises	1,0
Doença maligna	1,0

(Adaptado de⁴⁰)

abilidade clínica pré-teste no TEP agudo. Englobou um total de 18 estudos com cerca de 6000 doentes, concluindo que as características clínicas têm um papel limitado no diagnóstico desta patologia, com baixo valor preditivo positivo e negativo, pelo que é sempre indispensável a realização de exames complementares.

Exames complementares de diagnóstico

Segundo o consenso internacional de 2006¹, em caso de suspeita de TEP a avaliação do d-dímero pelo método de ELISA deve ser o primeiro exame a efectuar, pois possui um elevado valor preditivo negativo^{42,43}. Quando é utilizado um método de quantificação sensível, um valor normal do d-dímero torna o diagnóstico de TEP improvável em 95% dos casos e quando a probabilidade clínica é baixa esse valor sobe para 99%⁴⁴. No entanto, a elevação isolada deste parâmetro é insuficiente para o diagnóstico de TEP, dado ser inespecífico, encontrando-se aumentado em muitas outras situações.

Na restante *avaliação laboratorial*, as alterações no TEP são igualmente inespecíficas e consistem em leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação, elevação da lactato desidrogenase (LDH) e transaminase glutâ-

mica oxaloacética (GOT/AST) sérica com bilirrubina normal. Apesar dos valores do *brain natriuretic peptide* (BNP) se encontrarem mais elevados em indivíduos com TEP do que na sua ausência⁴⁵, existem outras causas que podem explicar o seu aumento, pelo que o valor diagnóstico deste parâmetro é limitado, tendo sobretudo um papel no prognóstico⁴⁶. O mesmo ocorre com as *troponinas séricas I e T*, que estão elevadas nas primeiras 40 horas em cerca de 30 a 50% dos doentes com TEP moderado a grave, provavelmente devido a insuficiência ventricular direita^{47,48}.

O valor diagnóstico da *gasometria arterial* é limitado, mas as alterações mais características incluem hipoxemia, hipocapnia e alcalose respiratória, que nem sempre estão presentes⁴⁹.

No *electrocardiograma* (ECG) do doente com TEP, são classicamente descritas taquicardia sinusal, *flutter* ou fibrilhação auricular de instalação recente, padrão S_IQ_{III}T_{III} (onda S na derivação I, onda Q e inversão da onda T na derivação III), infradesnívelamento do segmento ST em DII, padrão de sobrecarga ventricular direita, bloqueio incompleto de ramo direito e desvio para a direita do eixo eléctrico. Contudo, as alterações anteriores são pouco frequentes, podendo estar ausentes ou ser encontradas

noutras situações em que haja compromisso da função ventricular direita.

O *ecocardiograma* é um exame não invasivo que permite não só a exclusão de alguns quadros que se podem confundir com TEP (endocardite infecciosa, EAM, tamponamento cardíaco ou dissecção da aorta em doentes com dispneia, dor torácica ou colapso cardiovascular)⁵⁰, mas também a visualização de sinais sugestivos da doença, como aumento do diâmetro do ventrículo direito, diminuição da função ventricular direita e insuficiência tricúspide com aumento da pressão na artéria pulmonar³⁶. Permite, igualmente, a pesquisa de factores que influenciam o prognóstico (trombo no interior do ventrículo direito e mobilidade alterada da parede que poupa o ápex do ventrículo direito – sinal de McConnell)^{51,52}.

A *radiografia de tórax* tem como principal utilidade a exclusão de outras causas que possam explicar o quadro clínico. As alterações encontradas no TEP, quando visualizadas, são a atelectasia laminar, oligoemia focal (sinal de Westermarck), consolidação periférica em forma de cunha (sinal de Hampton), amputação de uma artéria hilar (imagem em árvore podada), artéria pulmonar direita descendente e larga (sinal de Palla) e derrame pleural.

Dado que 70% dos doentes com TEP diagnosticado apresentam TVP proximal, a *ecografia dos membros inferiores* é um exame adicional que tem sido utilizado neste contexto, sendo suficiente para confirmar o diagnóstico em doentes com clínica de TVP⁵³.

A *cintigrafia de ventilação-perfusão* é um exame não invasivo, seguro e com valor diagnóstico comprovado; contudo, a sua utilidade pode ser comprometida em caso de patologia cardiopulmonar subjacente⁵⁴. Quanto ao re-

sultado, classifica-se em normal (exclui TEP), elevada probabilidade (valor preditivo para TEP de 85-90%), probabilidade intermédia ou baixa probabilidade. Uma cintigrafia de elevada probabilidade para TEP caracteriza-se por apresentar dois ou mais grandes defeitos de perfusão segmentares pulmonares (>75% da sua área), mas normalmente ventilados. Quando a cintigrafia é inconclusiva, na presença de uma suspeita clínica elevada, é necessário o recurso a exames complementares adicionais.

A *tomografia computadorizada helicoidal com contraste* (ângio-TC ou TC das artérias pulmonares) tem sido frequentemente empregue na abordagem diagnóstica de doentes com suspeita de TEP. Uma meta-análise de Hayashino⁵⁵ demonstrou uma sensibilidade de 86% e especificidade de 93,7% quando comparada com a angiografia pulmonar, com elevado valor preditivo negativo. Permite a visualização directa do êmbolo no interior do vaso, que se traduz por um defeito de preenchimento parcial da artéria rodeado por contraste ou por um defeito de preenchimento completo que deixa o vaso distal não opacificado (Fig. 1). Possibilita, igualmente, a avaliação simultânea de trombos na vascularização dos membros inferiores.

As principais vantagens consistem na razoável acessibilidade, segurança, detecção de possíveis diagnósticos alternativos, rapidez de execução e relação custo-benefício, pelo que a maioria dos estudos recentes aponta para a vantagem da substituição da cintigrafia de ventilação-perfusão pela ângio-TC no algoritmo diagnóstico do TEP^{56,57,58}. As desvantagens referem-se à impossibilidade de administração de contraste nalguns doentes (alergia ou insuficiência renal grave), nível de radiação a que são submetidos, resultado

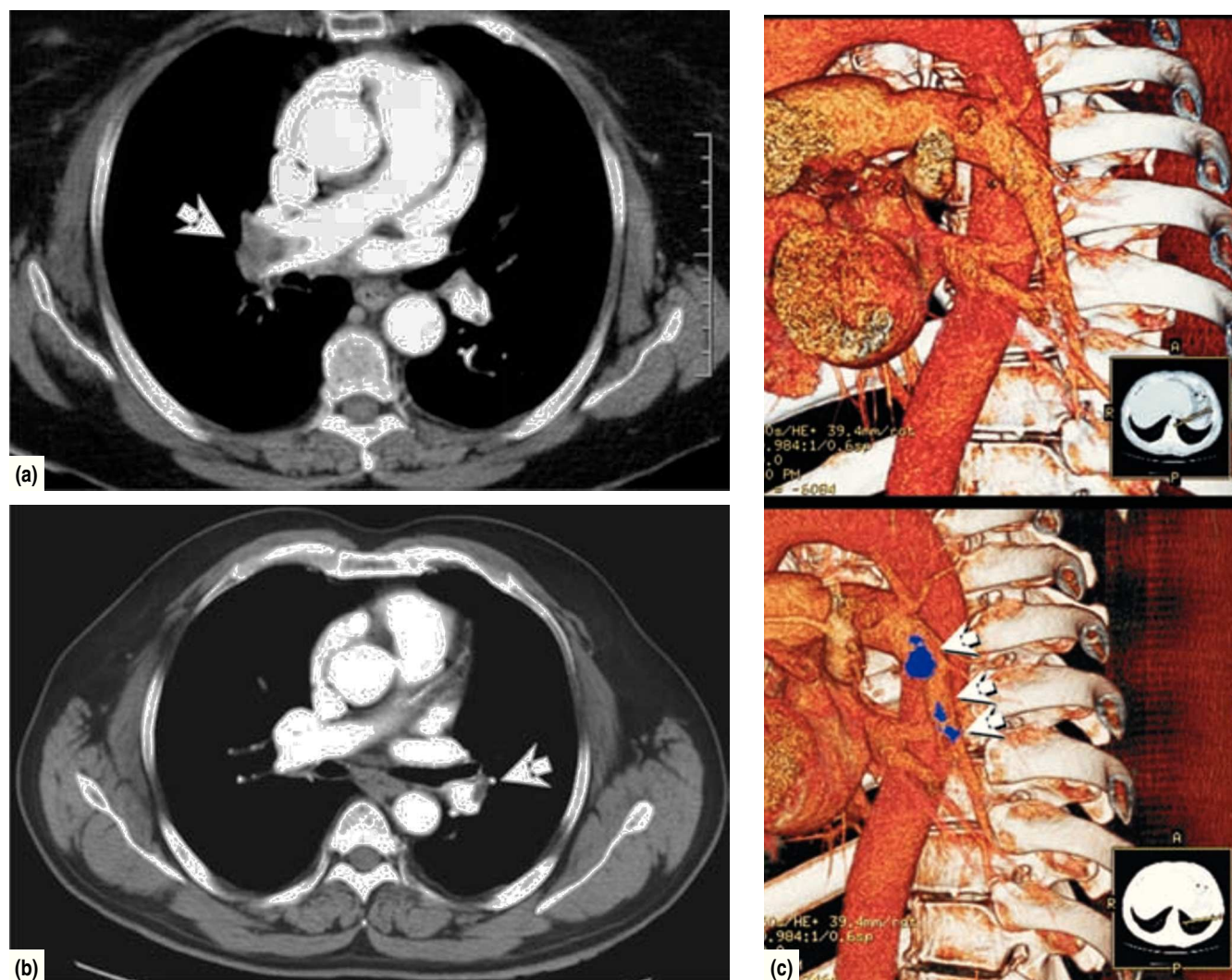


Fig.1 – Defeito de repleção da artéria pulmonar direita (a) traduzindo a presença de trombo (seta). Defeito de preenchimento do lúmen da artéria pulmonar lobar inferior esquerda (b) e artérias segmentares basais inferiores (c) em relação com trombos intraluminais (setas)

dependente da experiência do radiologista e dificuldade técnica de correcta visualização da vascularização arterial pulmonar distal (atenuada pela introdução dos novos equipamentos como o MDCT – Multidetector-Row Computed Tomography).

A *angiografia pulmonar* é o exame *gold standard* para o diagnóstico de TEP com uma elevada sensibilidade e especificidade (>98%).

O diagnóstico definitivo é feito com base na observação de uma completa obstrução de um vaso ou de um defeito de preenchimento intravascular em pelo menos duas projecções diferentes. Possíveis sinais da presença de TEP englobam: oclusão abrupta dos vasos pulmonares, hipoperfusão, oligoemia ou avascularidade segmentar, fase arterial prolongada com enchimento lento, vasos perifé-

ricos tortuosos e afilados e, ainda, diminuição ou atraso do fluxo venoso pulmonar.

Existe uma pequena percentagem de falsos negativos, sendo que no estudo PIOPED⁵⁴ 1,6% dos doentes com angiografia pulmonar normal acabaram por desenvolver a doença durante o primeiro ano de seguimento.

É, habitualmente, um procedimento seguro e bem tolerado na ausência de instabilidade hemodinâmica⁵⁹; no entanto, trata-se de um método invasivo com uma mortalidade de cerca de 2% e uma morbilidade de 5%, estando esta última relacionada com a inserção do cateter, reacção ao contraste, arritmia cardíaca e insuficiência respiratória⁶⁰.

Em síntese, na suspeita de TEP qualquer estratégia diagnóstica deve incluir um *score* de probabilidade clínica, uma determinação quantitativa do d-dímero e, numa fase inicial, o recurso a exames complementares não invasivos (Fig. 2).

Prognóstico

Tal como referido, o TEP é uma das principais causas de morte prevenível nos doentes hospitalizados. A taxa de mortalidade é de cerca de 30% na ausência de tratamento, mas um diagnóstico correcto, seguido de anticoagulação adequada, reduz a mortalidade para 2 a 8%⁶¹.

Na maioria dos doentes com TEP agudo, a instituição precoce da terapêutica proporciona uma evolução favorável com recuperação da hemodinâmica pulmonar, das trocas gasosas e da tolerância ao exercício⁶². Alternativamente, alguns doentes que sobrevivem ao evento acabam por desenvolver hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), uma das principais causas de hipertensão pulmonar grave⁶³.

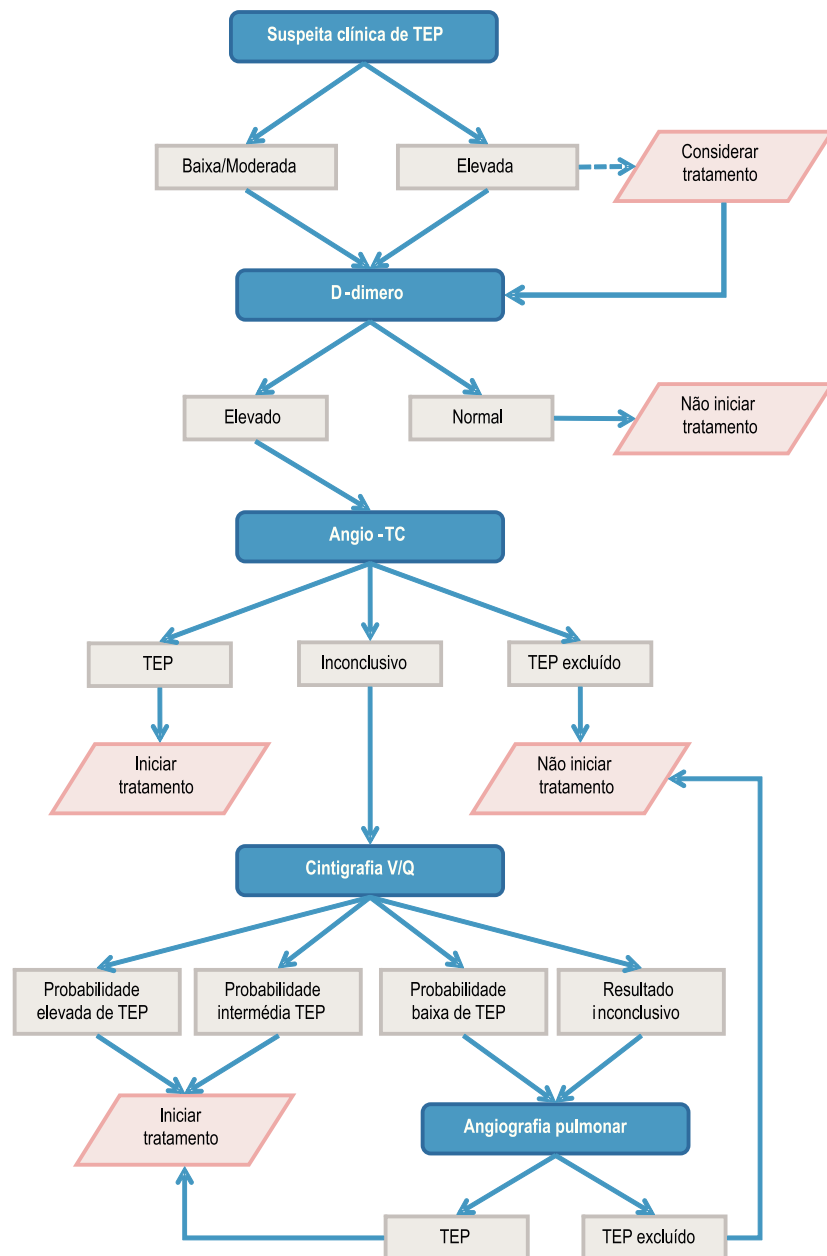
Os factores que afectam negativamente o prognóstico englobam o desenvolvimento de insuficiência ventricular direita, especialmente quando associada ao aumento plasmático do BNP (≥ 500 pg/mL), presença de um trombo no ventrículo direito e elevação das troponinas séricas^{46,64-67}.

Tratamento

Os principais objectivos do tratamento do TEV consistem em prevenir a extensão do trombo e evitar o TEP, prevenir a recorrência tromboembólica e a mortalidade tardia, prevenir a hipertensão pulmonar tromboembólica, evitar a síndrome pós-trombótica dos membros inferiores e aliviar os sintomas agudos.

Na maioria dos casos, o tratamento do TEP deve ser imediatamente iniciado após celeridade confirmação do diagnóstico, com recurso a exames complementares. No entanto, é lícita a instituição de terapêutica empírica quando a probabilidade clínica é elevada, procedendo-se, posteriormente, à confirmação diagnóstica o mais precocemente possível.

Após assegurar suporte ventilatório e hemodinâmico adequado, fundamentais no TEP maciço, a base terapêutica do TEP assenta na anticoagulação. Apesar dos fármacos anticoagulantes não destruírem o trombo, previnem a propagação do mesmo enquanto o sistema fibrinolítico endógeno actua. Dada a eficácia da terapêutica anticoagulante, é imperativo o início precoce adaptado à gravidade individual, devendo atingir-se um nível terapêutico nas primeiras 24 horas. Em relação ao tratamento do TEP, podem colocar-se algumas questões práticas:



Em doentes com TEP improvável e d-dímero negativo (< 500 ng/mL) o diagnóstico pode ser excluído. Os doentes com score clínico provável de TEP ou com score improvável e d-dímero superior a 500 ng/mL devem ser submetidos a um ângio-TC para afirmação ou exclusão do diagnóstico. Caso este último exame seja inconclusivo, deve ser realizada cintigrafia de ventilação-perfusão ou angiografia pulmonar. Nos centros onde a experiência com a ângio-TC ainda não esteja seguramente documentada, propõe-se a associação de um score de probabilidade clínica à cintigrafia de ventilação-perfusão. Neste caso particular, uma cintigrafia normal associada a qualquer índice de probabilidade exclui TEP. Por outro lado, um índice de probabilidade clínica elevado associado a uma cintigrafia de alta probabilidade confirma o diagnóstico. Quando os resultados são inconclusivos ou discordantes, deve-se efectuar angiografia pulmonar.

Fig. 2 – Algoritmo diagnóstico de TEP

Quais os fármacos anticoagulantes mais utilizados neste contexto?

- Heparina não fraccionada (HNF);
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM);
- Fondaparinux;
- Varfarina;
- Acenocumarol.

Os regimes terapêuticos variam de acordo com o tipo de apresentação (Quadro IV). No entanto, antes de iniciar este tipo de terapêutica é necessário averiguar a existência de contra-indicações (Quadro V) e recomenda-se uma avaliação analítica que inclua hemoglobina, hematócrito, contagem de plaque-

tas, tempo de protrombina (TP) com INR (*international normalized ratio*), tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), ureia, creatinina e exame sumário de urina.

A **heparina não fraccionada** (HNF) é um inibidor indirecto da trombina. O *American College of Family Physicians* (ACCP)⁶⁸ recomenda que a HNF seja utilizada em doentes com TEP maciço, hipotensão persistente ou insuficiência renal grave.

É tipicamente administrada por via endovenosa com um bólus inicial (80 U/kg ou 5000 U), seguido de uma infusão contínua (18 U/kg/h ou 1300 U/h), com necessidade de ajuste da dose de manutenção, devido à imprevisibilidade do efeito anticoagulante. Pode ser tam-

Quadro IV – Fármacos utilizados no tratamento inicial do TEP e respectivas posologias

TEP não maciço	
Enoxaparina	1 mg/kg de 12/12h SC ou 1.5 mg/kg/dia SC
Dalteparina	200 UI/kg/dia SC
Nadroparina	450 UI/kg/dia de 12/12 h SC
Tinzaparina	175 UI/kg/dia SC
HNF SC com monitorização do aPTT	15000 UI ou 17500 UI 12/12h (dose inicial para doentes com 50-70kg ou >70kg, respectivamente)
HNF SC sem monitorização do aPTT	Dose de 330 UI/kg seguida de 250 UI/kg 12/12h
HNF EV com monitorização do aPTT	Bólus 80 UI/kg (mínimo 5000 – máximo 10000 UI) seguido de infusão contínua de 18 UI/kg/h
Fondaparinux	7.5 – 10 mg/dia SC (dependente do peso)
Iniciar varfarina concomitantemente com a terapêutica parentérica	
TEP submaciço	
Ver TEP não maciço. Trombólise em doentes seleccionados	
TEP maciço	
HNF EV com monitorização do aPTT	Bólus 80 UI/kg (mínimo 5000 – máximo 10000 UI) seguido de infusão contínua de 18 UI/kg/h
Alteplase EV	Infusão de 100 mg durante 2h. Bólus de 100 mg se paragem cardíaca
Estreptoquinase EV	250 000 UI EV durante 30 minutos, seguida de 100 000 UI/h durante 24 h
Uroquinase EV	4400 UI/kg durante 10 minutos, seguida de 2200 UI/kg/h durante 12 h
TEP e ClCr < 30 mL/min	
HNF EV ou SC	Ver TEP não maciço
TEP e neoplasia	
Utilizar HBPM como tratamento inicial e manter durante pelo menos 3 a 6 meses	

HNF – Heparina não fraccionada, HBPM – Heparina de baixo peso molecular, SC – Subcutânea, EV – Endovenosa, aPTT – Tempo de tromboplastina parcial activada, ClCr – Clearance creatinina, UI – Unidades internacionais

Quadro V – Contra-indicações para a terapêutica anticoagulante

Contra-indicações	
Absolutas	Hemorragia activa
	Diátese hemorrágica grave ou trombocitopenia < 20 000/mm ³
	Neurocirurgia, cirurgia ocular ou hemorragia intracraniana nos últimos 10 dias
	Diátese hemorrágica ou trombocitopenia ligeira a moderada (< normal, mas > 20 000/mm ³)
Relativas	Metástases cerebrais
	Traumatismo <i>major</i> recente
	Cirurgia abdominal <i>major</i> nos últimos 2 dias
	Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 14 dias
	Endocardite
	Hipertensão grave (pressão arterial sistólica > 200 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 120 mmHg)

bém administrada pela via subcutânea (dose inicial recomendada de 17 500U ou 250 U/kg duas vezes por dia), com monitorização do aPTT, de modo a que este se mantenha em níveis terapêuticos. A maioria dos protocolos recomenda o doseamento do aPTT a cada 6 horas, de modo a obter 1,5 a 2,5 vezes o valor normal nas primeiras 24 horas (Quadro VI). Mais recentemente³⁶, foi demonstrado que o uso de HNF pela via subcutânea baseada no peso, sem necessidade de ajuste segundo o aPTT, é tão segura e eficaz quanto as HBPM no tratamento agudo da doença (dose inicial recomendada de 333 U/kg seguida de 250 U/kg duas vezes por dia). Os efeitos adversos da HNF incluem hemorragia (rapidamente reversível com a adminis-

tração de 1 mg de protamina por 100 U de HNF), trombocitopenia (entre o 5.º e o 10.º dias após o início da terapêutica, pelo que a monitorização do número de plaquetas deve ser realizada nos primeiros 14 dias de tratamento), necrose cutânea e osteoporose quando a administração é superior a 6 meses.

As **heparinas de baixo peso molecular** (HBPM) (enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina) consistem em fragmentos de heparina com pesos moleculares entre 2000 a 9000 *daltons*. Inúmeros trabalhos atestam que as HBPM são superiores à HNF no tratamento da TVP e são igualmente eficazes no tratamento do TEP^{1,69}, pelo que o ACCP⁶⁸ preconiza a anticoagulação com HBPM em doentes hemodinamicamente estáveis com TEP não maciço.

Quadro VI – Ajuste da dose de manutenção da heparina não fraccionada de acordo com o tempo de controlo do aPTT

aPTT	Bólus	Manutenção
<1,2	50 UI/kg	Aumentar 4 UI/kg/h
1,2-1,3	25 UI/kg	Aumentar 3 UI/kg/h
1,3-1,4	0	Aumentar 2 UI/kg/h
1,5-2,5	0	Manter dose prescrita
2,6-2,9	0	Diminuir 2 UI/kg/h
3,0-4,0	0	Suspender 1 hora e diminuir 3 UI/kg/h
>4,0	0	Suspender 2 horas e diminuir 4 UI/kg/h

Os resultados do aPTT devem ser obtidos a cada 6h após o início da dose de manutenção. Quando dois doseamentos consecutivos se encontram na faixa terapêutica, as determinações podem ser realizadas a cada 24h

Para além disso, as HBPM apresentam maior biodisponibilidade, maior previsibilidade do efeito anticoagulante, maior duração do efeito anticoagulante (permitindo administrações 1 a 2 vezes por dia), ausência de necessidade de monitorização laboratorial, menor taxa de hemorragia, menor perda óssea, bem como maior facilidade de transição dos doentes para o ambulatório, comparativamente à HNF.

As diversas preparações das HBPM apresentam propriedades bioquímicas e farmacológicas distintas, pelo que não são permutáveis entre si. O pico de acção ocorre 3 a 5 horas após a administração, e dado que são excretadas pelo rim, a sua semivida encontra-se prolongada nos doentes com insuficiência renal, pelo que nestes casos a HNF deve ser utilizada preferencialmente³⁶. As HBPM podem ser utilizadas nos doentes com *clearance* de creatinina (ClCr) entre 30 e 50 mL/min; no entanto, devem ser monitorizados os níveis de factor anti-Xa (doseados 24 horas após o início da terapêutica e posteriormente a cada 4 a 6 horas após a administração do fármaco). É igualmente necessária monitorização laboratorial em doentes muito obesos.

Morris e colegas⁷⁰ demonstraram, por intermédio de uma meta-análise, que a incidência de trombocitopenia provocada pelas HBPM é semelhante à da HNF. Tal facto, associado à existência de reactividade cruzada com os anticorpos responsáveis pela trombocitopenia induzida pela heparina, faz com que as HBPM não constituam uma opção válida nestas situações.

O recurso à protamina, na dose de 1mg por 100 U de factor anti-Xa (1 mg de enoxaparina equivale a 100 U de factor anti-Xa), proporciona apenas uma reversão parcial do efeito das HBPM.

O **fondaparinux** é um análogo sintético da heparina que se liga com grande afinidade e de forma reversível à antitrombina^{1,71}. Em Maio de 2004, o *United States Food and Drug Administration* aprovou o fondaparinux no tratamento do TEP agudo sintomático, assim como na TVP aguda sintomática quando utilizado em conjunto com a varfarina⁷². A sua eficácia é semelhante à das HBPM no tratamento agudo do TEP, sendo uma opção viável em caso de trombocitopenia induzida pela heparina, uma vez que não se liga às plaquetas.

Após injeção subcutânea, apresenta uma biodisponibilidade de 100%, atingindo uma concentração máxima plasmática em 1,7 horas. É excretado por via renal e possui uma semivida de 17 horas, o que permite que seja administrado em dose única diária. A dose recomendada é de 5,0 mg (< 50 kg), 7,5 mg (50-100 kg) ou 10mg (>100 kg) por via subcutânea por dia.

Não é inactivado pela protamina, não existindo actualmente nenhum antídoto que consiga reverter facilmente o seu efeito.

A **varfarina** interfere com a gama-carboxilação dos factores da coagulação vitamina K dependentes, resultando na redução dos factores II, VII, IX, X e inibição das proteínas C e S. O efeito máximo ocorre 36 a 72 horas após o início da terapêutica, sobretudo devido à semivida do factor II (3 dias). A avaliação da redução dos factores II, VII e X é feita a partir do doseamento do tempo de protrombina (TP), mas dada a variabilidade existente entre os diversos laboratórios, o cálculo do INR veio possibilitar a comparação dos valores obtidos, permitindo a uniformização da terapêutica anticoagulante oral.

A sua acção pode ser potenciada ou inibida por diversas comorbilidades, fármacos e ali-

mentos. A selecção da dose inicial deve ter em conta diversos factores, nomeadamente, etnia, peso, idade, estado nutricional, função tiroideia e medicação concomitante. É iniciada com uma dose de 2,5 a 10 mg/dia, mas nos doentes hospitalizados uma dose inicial de 5 mg/dia é normalmente suficiente para atingir atempadamente um INR terapêutico, sem que isso resulte em episódios hemorrágicos significativos. Uma vez que o prolongamento inicial do INR se deve fundamentalmente à depressão do factor VII (semivida curta de 5 a 7 horas) e a via intrínseca da coagulação só estará inibida quando os factores II, IX e X estiverem suficientemente reduzidos, a varfarina pode ser administrada logo no primeiro dia, devendo as HBPM, a HNF ou o fondaparinux ser mantidos por um período mínimo de 5 dias e até que o INR se encontre em níveis terapêuticos durante pelo menos dois dias consecutivos^{1,36}.

A monitorização do INR deve ser feita entre o 2.º e o 4.º dias após o início da terapêutica e até à estabilização. Posteriormente, a avaliação é realizada em intervalos de tempo entre 2 a 4 semanas (máximo até às 8 semanas), desde que não estejam presentes factores que interfiram com o metabolismo do fármaco. A dose é ajustada em caso de INR < 1,8 ou > 3,4 para um alvo terapêutico entre 2-3 ou se o valor de INR estiver 0,3 acima ou abaixo do intervalo pretendido em duas medições consecutivas.

As complicações associadas ao tratamento com varfarina incluem a hemorragia, a necrose cutânea e a embolização lipídica. No caso de hemorragia, para além da suspensão do fármaco, pode haver necessidade de administração de vitamina K ou plasma fresco e, mais raramente, concentrado protrombínico ou factor VIIa recombinante^{73,74}.

Que outros agentes ou métodos podem ter indicação no tratamento do TEP?

Os **trombolíticos** (alteplase, uroquinase, estreptoquinase) activam o sistema fibrinolítico, acelerando a resolução do trombo. A sua utilização mais frequente é no TEP maciço com choque cardiogénico, podendo, segundo alguns autores, ser equacionada quando ocorre hipotensão sem choque associado^{68,75}. Para além das situações mencionadas, outras possíveis indicações incluem: defeitos de perfusão de grandes dimensões, disfunção ventricular direita, trombo livre ventricular direito e *foramen ovale* patente. Uma vez que o risco de hemorragia se encontra aumentado, os doentes submetidos a este tipo de terapêutica devem ser seleccionados de forma extremamente criteriosa. A infusão do agente trombolítico determina a suspensão da anticoagulação, que deve ser posteriormente retomada em dose adaptada ao aPTT de controlo.

Múltiplas meta-análises e revisões sistematizadas, publicadas em anos recentes, não têm demonstrado a eficácia clínica dos trombolíticos, sobretudo no que diz respeito à diminuição da mortalidade^{76,77}. Mais estudos são necessários para estipular os subgrupos de doentes com TEP que beneficiam deste tratamento.

A **embolectomia** pode ser feita cirurgicamente ou por intermédio de cateter, estando a sua execução dependente da existência de recursos e da experiência técnica de cada centro. Este procedimento está indicado em doentes com contra-indicações para trombolise (por exemplo: diátese hemorrágica, AVC nos últimos dois meses, aneurisma, gravidez, ...) ou com necessidade de trombolise, mas sem acesso a esta terapêutica.

Desde a sua introdução, a utilização de **filtros da veia cava inferior** (FVCI) tem vindo a tornar-se cada vez mais frequente^{36,78} (Fig. 3). As principais indicações consistem na prevenção de TEP em doentes com TVP que possuem contra-indicação absoluta para anticoagulação, TEP recorrente em doentes sob anticoagulação adequada e na presença de complicações hemorrágicas *major* relacionadas com a anticoagulação. Apesar de diminuir a taxa de recorrência do TEP, a redução na mortalidade ainda não foi demonstrada de uma forma consistente⁷⁹. As complicações associadas a este tipo de abordagem incluem a migração do filtro, infecção ou trombose no local de inserção, erosão ou perfuração vascular e obstrução do filtro por trombose. Ao contrário da TVP, o repouso no leito é recomendado nas primeiras 24 a 48 horas de evolução do TEP.

Qual a duração eficaz da anticoagulação?

Uma revisão sistematizada publicada em 2006⁸⁰ demonstra que mais de 50% dos doentes com TEP mantêm êmbolos pulmonares residuais por um período superior a seis meses após o diagnóstico inicial, alertando para a necessidade de correcta e prolongada terapêutica anticoagulante.

De igual forma, vários estudos-coorte têm demonstrado que um d-dímero elevado doado 30 dias após a suspensão de um curso adequado de anticoagulação está relacionado com um risco aumentado de recorrência, comparativamente com um valor de d-dímero normal³⁶. Deste modo, a elevação persistente deste parâmetro parece estar associada a uma taxa de recorrência aumentada; no entanto, o seu papel neste contexto ain-



Fig. 3 – Colocação de filtro na veia cava inferior (FVCI) em doente com antecedentes de TEP recorrente apesar de correcta anticoagulação

da não está completamente esclarecido^{36,81}. A decisão de manutenção da anticoagulação deve considerar não só o risco de trombose recorrente clinicamente significativa após suspensão da terapêutica, mas também o risco de hemorragia secundária à terapêutica anticoagulante. Esta avaliação deve ser feita de forma individual e em intervalos periódicos (anualmente) em doentes propostos para anticoagulação por tempo indefinido. Para além do factor de risco que esteve na base do episódio de TEP, outros são fundamentais, nomeadamente a localização do trombo ou êmbolo (distal isolada *versus* proximal), tipo de trombose (doentes com diagnóstico inicial de TEP têm maior probabilidade de recorrência do que doentes com diagnóstico inicial de TVP) e a presença de neoplasia (risco de recorrência de TEP neste doentes é 2 a 3 vezes superior ao dos doentes sem doença maligna). A averiguação de trombofilias tem pouco impacto nesta ques-

tão, à excepção da síndrome antifosfolípídica (que geralmente determina anticoagulação indefinida) e a descoberta de uma grave, mas rara, doença familiar, como a deficiência de antitrombina.

A duração do tratamento deve ser semelhante nos doentes com TEP sintomático e assintomático. Das várias recomendações publicadas salienta-se:

Primeiro episódio de TEV/TEP e factor de risco transitório – Doentes com TEP que apresentem um factor de risco reversível (por exemplo, imobilização, cirurgia, trauma) devem manter anticoagulação durante 3 a 6 meses¹.

Primeiro episódio de TEV/TEP idiopático – Na ausência de factores de risco objectiváveis, o ACCP recomenda o uso de antagonistas da vitamina K durante 3 meses, altura em que deve ser ponderado o risco-benefício de uma terapêutica prolongada, sobretudo em doentes com TVP proximal ou TEP sem factores de risco para hemorragia e com facilidade em serem monitorizados regularmente⁶⁸. No entanto, existem ainda autores que recomendam que estes doentes sejam tratados por um período mínimo de 6 a 12 meses^{36,81}.

Primeiro episódio de TEV/TEP e factor de risco irreversível – Devem ser tratados 6 a 12 meses, devendo, contudo, ser equacionada anticoagulação indefinidamente (por exemplo, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, factor V de Leiden, mutação do gene 20210 da protrombina, homocisteinemia ou factores elevados de factor VIII)³⁶.

TEV/TEP recorrente – A anticoagulação com varfarina por tempo indeterminado é sugerida em doentes com dois ou mais episódios de TEP^{1,68}.

TEV/TEP e neoplasia – Regimes terapêuticos utilizando as HBPM por via subcutânea nos primeiros 3 a 6 meses de terapêutica anticoagulante têm demonstrado ser mais eficazes (aumento da sobrevivência para além do efeito antitrombótico) e seguros do que a anticoagulação oral^{36,68,82}.

Anticoagulação permanente por tempo indefinido – Deve ser instituída em doentes com os seguintes critérios: dois ou mais episódios de trombose venosa espontânea; um episódio de trombose espontânea que ameace a vida; um episódio de trombose espontânea em local pouco habitual (veia mesentérica ou cerebral); um episódio de trombose espontânea na presença de mais de um defeito genético que predisponha a fenómenos tromboembólicos.

Como proceder perante um doente anticoagulado que vai ser submetido a procedimento invasivo?

Num doente com antecedentes de TEV/TEP, sob anticoagulação oral crónica, que vai ser submetido a um procedimento invasivo associado a um risco hemorrágico, pode ser necessário efectuar anticoagulação alternativa temporária ou de ponte (*bridging therapy*) que consiste na utilização de HBPM subcutânea ou HNF intravenosa⁸³⁻⁸⁵.

Nos procedimentos que envolvem um risco mínimo de hemorragia (por exemplo, tratamentos dentários, endoscopia digestiva) não é necessária a interrupção da varfarina, sendo recomendada a avaliação do INR das últimas 24 horas para excluir a existência de valores supratrapêuticos. Na presença de risco de hemorragia moderado (por exemplo, broncofibroscopia com ou sem biópsias, angiografia, polipectomia endoscópica, biópsias ecogui-

das, colocação de *pacemaker*, cirurgia ortopédica) ou elevado (por exemplo, cirurgia cardíaca, cirurgia por doença neoplásica), os doentes em anticoagulação crónica devem suspender a varfarina antes do procedimento invasivo por um período de quatro a cinco dias e recomeçar na noite do dia em que o procedimento foi efectuado, desde que a hemostase esteja assegurada. Nenhum tipo de terapêutica é necessária para doentes com risco baixo de TEV^{83,84}. As recomendações para os doentes com risco intermédio são menos claras. Quando a escolha for efectuar anticoagulação perioperatória, deve ser iniciada uma dose baixa de HNF ou uma dose profiláctica de HBPM nos dois a três dias que antecedem a intervenção. Toda a anticoagulação é então suspensa 12 a 24 horas antes do procedimento, e reiniciada após a cirurgia⁸².

Os doentes com risco elevado de TEV devem iniciar medicação anticoagulante dois a três dias no pré-operatório com HNF na dose total ou HBPM, e suspender 5 horas ou 12-24 horas antes do procedimento, respectivamente. No pós-operatório, é reintroduzida a HNF ou a HBPM em dose profiláctica, assim que a hemostase estiver restabelecida^{83,85}.

De salientar que não existe evidência científica de qualidade que justifique de forma conclusiva os protocolos existentes, pelo que são necessários mais estudos aleatorizados, duplamente cegos e englobando grupos significativos de doentes.

Prevenção

Como referido, apesar dos avanços significativos, o TEP continua a ser a principal causa de morte hospitalar prevenível. É, pois, necessário envidar esforços no sentido de desenvolver meios de prevenção seguros e eficazes nesta patologia.

Nos doentes com patologia médica, apesar de o TEV ser mais frequentemente associado a cirurgia recente ou trauma, 50 a 70% dos episódios tromboembólicos sintomáticos e 70 a 80% episódios de TEP fatal ocorrem em doentes não cirúrgicos⁵.

A mortalidade global em doentes com patologia do foro médico admitidos em ambiente hospitalar é de cerca de 10%, sendo que uma em cada 10 mortes hospitalares é devida a TEP (1% de todas as admissões)¹.

Nos últimos 30 anos, estudos aleatorizados têm demonstrado de forma irrefutável que a profilaxia primária, baseada na utilização de fármacos ou métodos mecânicos, reduz a frequência de TVP, TEP e TEP fatal⁵.

Apesar do risco, na prática clínica muitos doentes não recebem prevenção adequada durante o internamento⁸⁶. A abordagem mais frequente envolve a implementação de tromboprolifaxia grupo-específica, por rotina, para todos os doentes que pertençam a um dos grupos de risco, constituindo a base para o desenvolvimento de normas de orientação clínica baseadas na evidência⁵. As medidas propostas nesta área englobam:

- **Medidas gerais** de informação ao doente, mobilização precoce, hidratação adequada, elevação dos membros;
- **Métodos mecânicos** que aumentam o retorno venoso e diminuem a estase venosa ao nível dos membros inferiores, como por exemplo as meias de compressão elástica graduada;
- **Métodos farmacológicos** como as HBPM, fondaparinux (2,5 mg/dia), HNF de baixa dose (5000 U a cada 8 ou 12 horas) e anticoagulantes orais (para um INR entre 2 e 3). Relativamente ao ácido acetilsalicílico, o seu uso de forma isolada não é recomenda-

do na prevenção de TEV em qualquer grupo de risco, uma vez que é menos eficaz⁵.

Em 2008, o ACCP⁵ simplificou o sistema de classificação anteriormente apresentado, de modo a permitir aos clínicos identificar prontamente o grupo de risco a que pertencem os seus doentes e providenciando as respectivas recomendações relativas à tromboprofilaxia.

A maioria dos estudos indica que a tromboprofilaxia adequada com HNF de baixa dose, HBPM e antagonistas da vitamina K, apresenta um razão custo-benefício desejável e é custoeficiente⁵.

O risco de desenvolver TEV em **doentes cirúrgicos** depende não só de factores relacionados com o procedimento cirúrgico em causa (por exemplo, tipo e duração da anestesia, necessidade de imobilização), mas também de variáveis relacionadas com características individuais (presença de infecção, desidratação, doença maligna, obesidade, idade avançada, episódio prévio de TEV, uso de estrogénios ou estados de hipercoagulabilidade). Um prolongamento da terapêutica profiláctica, a mobilização precoce e a melhoria dos cuidados perioperatórios tem vindo a reduzir o risco de TEV em doentes cirúrgicos; no entanto, muitos permanecem em risco devido à idade avançada, procedimentos cirúrgicos mais extensos e presença de um maior número de comorbilidades.

As actualizações de consenso^{1,5} para a prevenção do TEV neste tipo de doentes recomendam:

- Uso de HBPM, HNF de baixa dose ou fondaparinux em doentes submetidos a cirurgia geral;
- Tromboprofilaxia de rotina com HBPM, HNF de baixa dose, fondaparinux e mé-

todos mecânicos em todos os doentes submetidos a cirurgia ginecológica ou procedimentos urológicos *major*;

- Uso de HBPM, fondaparinux ou antagonistas da vitamina K (INR 2 – 3) em doentes submetidos a artroplastia electiva da anca ou do joelho;
- Uso de fondaparinux, HBPM, antagonistas da vitamina K (INR 2 – 3) ou HNF de baixa dose em caso de cirurgia por fractura da anca;
- Realização de tromboprofilaxia em todos os doentes com trauma *major* ou lesão de medula espinhal.

A profilaxia deve ser iniciada idealmente antes ou pouco depois da intervenção cirúrgica e mantida até que o doente esteja totalmente ambulatorio.

Os doentes submetidos a artroplastia da anca, artroplastia do joelho ou cirurgia por fractura da anca devem receber profilaxia por um período mínimo de 10 dias e prolongar a profilaxia até 35 dias após a intervenção (HBPM, antagonista da vitamina K e fondaparinux)⁵.

As normas de orientação clínica europeias¹ e do ACCP⁵ recomendam que todos os doentes com **patologia médica** sejam avaliados quanto ao risco de desenvolver TEV, de modo a que seja iniciada profilaxia de forma adequada. Devem ser considerados para profilaxia doentes com idade superior a 40 anos com doenças médicas agudas e/ou imobilização prolongada, com uma das seguintes situações clínicas^{1,5}: ICC classe III/IV NYHA, insuficiência respiratória, neoplasia activa sob tratamento, infecções graves e sépsis, doença reumática, AVC isquémico ou EAM.

Doentes com doença aguda do foro médico e mobilidade reduzida com episódio prévio

de TEV, doença maligna ou idade superior a 75 anos também devem ser considerados para tromboprofilaxia¹.

O TEP é a segunda causa de morte nos doentes com doença neoplásica (depois da própria doença). Doentes acamados com este tipo de patologia e outras comorbilidades médicas acompanhantes devem receber tromboprofilaxia de uma forma semelhante aos doentes com patologia do foro médico geral, não sendo recomendada a profilaxia por rotina em doentes neoplásicos ambulatoriais^{1,5}.

Nos doentes com patologia médica, a profilaxia com HBPM, HNF de baixa dose ou fondaparinux reduz o risco de TVP sintomática em cerca de 50%⁵. Múltiplos estudos apresentam dados que sustentam a realização de tromboprofilaxia com enoxaparina⁸⁷, dalteparina⁸⁸ e fondaparinux⁸⁹ em doentes hospitalizados com patologia médica e com factores de risco para TEV/TEP. A duração óptima da profilaxia neste tipo de doentes permanece por esclarecer^{1,5}, pelo que deve ser individualizada. No entanto, alguns trabalhos sugerem uma duração mínima de 14 dias⁸⁷, continuando a verificar-se uma redução da incidência global de TEV após manutenção da profilaxia com HBPM durante 38 dias⁹⁰.

Aparentemente, nenhum estudo controlado e aleatorizado avaliou até ao presente a utilização de métodos mecânicos de tromboprofilaxia nos doentes com patologia médica, embora o seu uso seja recomendado em caso de contra-indicação para profilaxia com fármacos anticoagulantes^{1,5}.

O TEV clinicamente importante é relativamente pouco frequente em passageiros de longo curso, sendo esta associação mais aparente em voos com duração superior a oito horas e em doentes que apresentam factores

de risco adicionais⁵. Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de tromboprofilaxia activa, por rotina, em qualquer grupo de viajantes. Estes devem, contudo, ser instruídos a reduzir a estase venosa (evitar vestuário constritivo e mobilizar frequentemente os membros inferiores) e a prevenir a desidratação⁵. A decisão de realizar ou não tromboprofilaxia, neste contexto, em situações de risco particular para TEV, deve ser equacionada de forma individual⁵.

Conclusões

A contínua investigação científica proporcionou evidência de qualidade que apoia os inúmeros documentos relativos à prevenção, diagnóstico e tratamento do TEP, produzidos por diferentes entidades a nível mundial.

Nas últimas décadas, a abordagem da TVP e do TEP sofreu alterações em várias vertentes, desde o reconhecimento de que estas duas patologias são manifestações da mesma entidade clínica, à validação e maior disponibilidade de meios complementares de diagnóstico não invasivos (d-dímero e métodos imagiológicos), com consequente simplificação dos algoritmos desenvolvidos. No futuro, pretende aperfeiçoar-se a estratificação do risco, a implementação de medidas profilácticas adequadas e a instituição atempada de terapêutica apropriada a cada caso. Existe ainda um caminho a percorrer no sentido de identificar os subgrupos de doentes que beneficiam de estratégias mais agressivas, quer de anticoagulação, quer das restantes terapêuticas mencionadas, com o objectivo de reduzir a crescente mortalidade e morbidade por TEP. Para que tal aconteça, os conhecimentos actuais devem ser disseminados e

implementados nas diversas instituições de saúde, tendo em consideração a disponibilidade e a experiência de cada centro.

Agradecimento

Ao Dr. João Alpendre e ao Dr. Gonçalo Sobrinho, pela colaboração na iconografia utilizada.

Bibliografia

1. Prevention and treatment of venous thromboembolism: International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): I4-18.
3. Jaffer AK. An overview of venous thromboembolism: impact, risks, and issues in prophylaxis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75: S3-S6.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Lohse CM, Peterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practical Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S-453S.
6. Dexter L, Folch Pi W. Venous thrombosis: an account of the first documented case. *J Am Med Ass* 1974; 228:195-196.
7. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 209-212.
8. Ferrier J. An affection of the lymphatic vessels hitherto misunderstood. *Medical Histories and Reflections* 1810; (III).
9. De Bakey ME. Collective review: a critical evaluation of the problems of thromboembolism. *International Abstracts of Surgery* 1954; 98: 1-27.
10. Bauer G. A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. *Acta Chirur Scandin* 1942; 86: 106-112.
11. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *UTMJ* 2004; 81: 166-171.
12. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): I9-I16.
13. Anderson Jr FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992; 16: 707-714.
14. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1998; 318: 1162-1173.
15. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
16. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, Khosla SG, Rivera E. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1653-1661.
17. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Kayali F, Skaf E, Olson RE. Pulmonary embolism: a cause of death in patients who died with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 163-165.
18. Pandroni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-410.
19. Jacques R, Paul Man SF, Don D Sin. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2008; 23. [Epub ahead of print] (Acedido em Outubro de 2008).
20. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
21. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
22. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 580-590.
23. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk thrombosis and acts synergically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008; 83: 97-102.
24. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Peterson TM, Lohse CM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post-partum: a popula-

- tion based, case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104-110.
25. Kukovich JL. Hormones and pregnancy: thrombotic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126: 443-454.
 26. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 83: 530-535.
 27. Lip Gy, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1424-1426.
 28. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet* 1972; 1: 1305-1306.
 29. National Space and Aeronautics Administration. Flight-related deep vein thrombosis – economy class syndrome. <http://ohp.nasa.gov/topics/alerts/dvt.html>. (Acedido em Outubro de 2008).
 30. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444-451.
 31. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-134.
 32. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, Kyrle PA. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92-96.
 33. Weinman EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1630-1641.
 34. Goldhaber S. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-1305.
 35. Belenkie L, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 78: 761-768.
 36. Minichielli T, Fogarty PF. Diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med Clin N Am* 2008; 443-465.
 37. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 201: 1301-1336.
 38. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: e28-32.
 39. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871-879.
 40. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Supl 1): 41-50.
 41. West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007; 100: 763-769.
 42. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
 43. Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplified d-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. *Chest* 2006; 129: 1417-1423.
 44. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-821.
 45. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Resp Med* 2005; 99: 1286-1291.
 46. 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: 425-430.
 47. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
 48. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A. Cardiac troponin T monitoring identifies high risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-1952.
 49. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood

- gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108.
50. Task Force on Pulmonary Embolism. European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
51. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm med* 2005; 11: 380-384.
52. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
53. Zierler B. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 109: 19-14.
54. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scanning scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
55. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology* 2005; 234: 740-748.
56. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2160-2167.
57. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bournameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected thromboembolism including helical computed tomography. *Am Res Crit Care Med* 2003; 167 (1): 39-44.
58. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Res J* 2002; 19 (Suppl 35): 28S-39S.
59. Hofmann LV, Lee DS, Gupta A, Arepally A, Sood S, Girgis R, Eng J. Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10 year single center experience. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 779-786.
60. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, Newman GE, Suhocki PV, Payne CS, Stackhouse DJ. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1434 patients. *Radiology* 1996; 198: 61-65.
61. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1711-1717.
62. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): I22-30.
63. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-648.
64. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-1689.
65. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-1390.
66. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-2251.
67. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
68. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob E, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practical Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
69. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-183.
70. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest* 2007; 132: 1108-1110.
71. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 619-625.
72. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/may_PI/Arixtra_PI.pdf (Acedido Outubro 2008)
73. Wysowsky DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse event resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1414-1419.
74. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vita-

- min K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practical Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160S-198S.
75. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. Arch Intern Med 2005; 165: 2197-2199.
76. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, Fournier M. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1600-1607.
77. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004437.
78. Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. Br J Haematol 2006; 134: 590-595.
79. Eight year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation 2005; 112: 416-422.
80. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006; 129: 192-197.
81. Naina HV, Quevedo FJ. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008; 358 (10): 1037-1052.
82. Brueil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. Am Fam Physician 2007; 75: 1031-1042.
83. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163: 901-908.
84. Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. Am Heart J 2004; 147: 3-15.
85. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med 2004; 164: 1319-1326.
86. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE Study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-394.
87. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Eng J Med 1999; 341: 793-800.
88. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110: 874-879.
89. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325-329.
90. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG, Wildgoose P, Yusen RD. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. J Thromb Haemost 2007; 5 (Supl 2): OS001.