

PROFILAXIA E TRATAMENTO DA TROMBO-EMBOLIA PULMONAR PER-OPERATÓRIA

JOÃO F. VITERBO, M. JOANA TAVARES

Departamento de Anestesiologia e Cuidados Intensivos. Hospital de São João. Porto.

RESUMO

As intervenções cirúrgicas, bem como diversos procedimentos com elas relacionados, são factores importantes de desenvolvimento de fenómenos trombo-embólicos pulmonares.

A trombo-embolia venosa é a complicação embólica mais frequente no pós-operatório sendo, de todas as patologias para as quais existem medidas profiláticas, a principal causa de morte nos pacientes cirúrgicos. Nos Estados Unidos da América a sua prevalência é de 600.000 casos por ano, sendo responsável por 5 a 10% de todas as mortes hospitalares.

Os autores apresentam uma revisão dos factores de risco, meios de diagnóstico, medidas profiláticas e terapêuticas da trombo-embolia pulmonar, no contexto do período per-operatório.

Palavras-chave: Trombo-embolia pulmonar, trombose venosa profunda, diagnóstico, profilaxia, tratamento.

SUMMARY

PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM PERIOPERATIVE

Surgical interventions, as well as many related diagnostic and therapeutic procedures, are associated with pulmonary thromboembolism promotion.

Venous thromboembolism is the most frequent preventable cause of death in the postoperative period. In the United States of America its prevalence is of 600.000 cases per year, being responsible for 5% to 10% of all in-hospital deaths.

The authors present a review of risk factors, diagnostic tools, and prophylactic and therapeutic measures for pulmonary thromboembolism during the perioperative period.

Keys words: Thromboembolism, prophylaxis, venous, diagnostic

INTRODUÇÃO

As intervenções cirúrgicas, bem como diversos procedimentos com elas relacionados, são factores importantes de desenvolvimento de processos trombo-embólicos¹. Estas complicações, de elevada morbidade e potencialmente fatais, para além de desafiarem as capacidades diagnósticas e terapêuticas per-operatórias do anesthesiologista, podem ter implicações médico-legais importantes como a distinção entre a embolia maciça fatal e causas evitáveis de morte per-operatória, ou a adequação ou não de medidas profiláticas fornecidas a determinado paciente². Entre as complicações para as quais existem medidas profiláticas, a trombo-embolia venosa é a mais frequente causa de morte em pacientes cirúrgicos³.

Uma vez que a trombo-embolia venosa é frequentemente assintomática nos pacientes hospitalizados a tromboprofilaxia é a melhor estratégia para reduzir a morbidade e mortalidade desta patologia nos doentes cirúrgicos³.

INCIDÊNCIA

A trombo-embolia venosa é a complicação embólica mais frequente no pós-operatório, sendo rara no pré e intra-operatório. Nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com dados de 1995, a sua prevalência é de 600.000 casos por ano, embora apenas 260.000 recebam tratamento, porque mais de metade dos casos são assintomáticos⁴. A mortalidade anual da trombo-embolia venosa estima-se em 50.000 a 100.000 mortes, representando cerca de 5 a 10% de todas as mortes hospitalares nos EUA⁴. Ainda nos EUA, nos anos 70 e 80 o risco potencial de desenvolvimento de complicações trombo-embólicas per-operatórias era de 14,5% para a Trombose Venosa Profunda (TVP), 2% para a Trombo-Embolia Pulmonar (TEP) não fatal, e de 0,7% para a TEP fatal, para os doentes que recebiam as medidas profiláticas *standard* na altura⁵. Actualmente, com as medidas profiláticas modernas, esse risco diminuiu cerca de 50% a 70%¹.

Considera-se hoje que pelo menos 40% dos doentes com TVP têm evidência imagiológica (cintilografia de ventilação/perfusão ou radiografia pulmonar) de TEP, apesar de poderem estar assintomáticos⁶, do mesmo modo 80% dos pacientes com TEP têm TVP⁷, o que sugere que estas duas condições são inseparáveis e devem ser consideradas como dois quadros de uma só doença. Num grande número de doentes o diagnóstico de Trombo-Embolia Pulmonar é feito *pos-mortem*, fazendo pensar que esta pode ser a primeira manifestação de Trombose Venosa Profunda assintomática³.

FACTORES DE RISCO

Há diversos factores de risco para o desenvolvimento de trombo-embolia que, apesar de terem graus de importância diferente têm um efeito cumulativo e, num paciente com trombo-embolia, estão habitualmente presentes mais do que um:

A. Relacionados com a intervenção cirúrgica:

- a) Cirurgia *major* (primeiros 6 meses de pós-operatório)⁸;
- b) Especialidade cirúrgica^{5,8,9,10};
- c) Tempo de permanência no bloco operatório (> 150 min.)¹¹;
- d) Procedimentos invasivos (p.ex: cateterismos venosos centrais)¹²;
- e) Utilização de garrotes nos membros^{13,14};
- f) Posicionamento do doente (p.ex: em litotomia)^{13,14};
- g) Dispositivos de suporte ventricular^{13,14}.

B. Relacionados com o doente¹:

- a) Idade superior a 40 anos;
- b) Internamento hospitalar superior a 6 dias;
- c) Imobilidade;
- d) Patologia cirúrgica (p.ex: patologia maligna);
- e) Patologia associada (acidente trombo-embólico prévio, patologia maligna, obesidade, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recente, terapêutica com estrogénios, insuficiência venosa dos membros inferiores, algumas doenças hematológicas hereditárias).

FISIOPATOLOGIA

Os trombo-êmbolos atravessam as veias sistémicas, as câmaras cardíacas direitas e a árvore pulmonar principal, sendo originários das veias dos membros inferiores em 95% dos casos¹. As veias dos membros superiores, renais, hepáticas e mesentéricas raramente estão envolvidas. Embolização com ponto de partida no coração direito pode surgir na presença de Fibrilação Auricular (FA), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), corpos estranhos intracavitários, endocardite tricúspide ou, raramente, contusão miocárdica. Os trombos originados no coração direito, que são raros, estão associados a uma mortalidade de 31%¹⁵.

A tromboflebite é mais frequente nas veias da perna, mas estes trombos muito raramente embolizam para o pulmão, ao contrário de trombos formados em zonas mais proximais, como a veia ilíaca e femoral. Como já foi dito, pelo menos 40% dos doentes com TVP têm evidência imagiológica (cintilografia de ventilação/perfusão (V/P) ou Rx de tórax) de TEP, apesar de poderem estar assintomáticos.

cos, o que sugere que estas duas condições são inseparáveis e devem ser consideradas uma só doença⁶. Do mesmo modo 80% dos pacientes com TEP têm TVP⁷.

Os trombos venosos pós-operatórios são iniciados pela estase venosa, lesão endotelial ou estado de hipercoagulabilidade. A estase facilita a trombose por aumentar o tempo de contacto entre os factores de coagulação e o estímulo e deve-se à perda do efeito de massagem provocado pela actividade muscular. Na indução anestésica há uma diminuição de cerca de 50% do fluxo sanguíneo venoso que se mantém no intra e pós-operatório¹⁶. A estase pode também dever-se à manipulação cirúrgica na proximidade de grandes veias da extremidade inferior, por exemplo na Artroplastia Total da Anca¹⁷. O endotélio intacto promove a fibrinólise através da síntese e secreção de activador do plasminogénio tecidual (t-PA) e inibe a ligação de factores de coagulação como a trombina através da acção intracelular da trombomodulina e do sulfato de heparina. Quando existe lesão endotelial estas acções estão inibidas e surge a formação de trombos. A própria cirurgia pode causar um aumento do fibrinogénio plasmático, trombocitose, aumento da adesividade plaquetária e diminuição da fibrinólise que se pode manter por 3 a 21 dias no pós-operatório^{18,19}. Em simultâneo com a formação do trombo existe o desenvolvimento de uma resposta inflamatória que vai envolver a parede do vaso e o próprio trombo actuando de forma sinérgica com a coagulação e amplificando o seu efeito²⁰.

DIAGNÓSTICO

Uma correcta abordagem clínica destes pacientes pode ter um impacto significativo no resultado final. Mais de metade das mortes por TEP ocorre na primeira hora, habitualmente devido à oclusão maciça da artéria pulmonar principal ou dos seus ramos principais. Em 1970 estimou-se que em mais de 60% dos pacientes que sobreviveram à primeira hora a abordagem clínica foi inadequada, tendo uma mortalidade final de 30%²¹. Quando o tratamento era adequado esta mortalidade baixava para 5% a 10%¹. Em 1992 *Carson et al* demonstraram que um tratamento continuado de forma adequada poderia baixar esta mortalidade para 2,5%²². Nos sobreviventes deste estudo, que incluía patologias médicas e cirúrgicas, a taxa de recorrência foi de 8,3%; 45% destes doentes morreram no primeiro ano. Portanto um diagnóstico inicial apropriado, seguido de um tratamento continuado por 3 a 6 meses, é particularmente importante nos pacientes cirúrgicos.

1. Trombose Venosa Profunda:

1.1. Diagnóstico clínico:

As manifestações clínicas estão relacionadas com a

extensão da trombose. Na forma mais grave – *Phlegmasia Cerulea Dolens* – também a mais rara, a tromboflebite é maciça e todo o trajecto venoso principal e os seus colaterais ficam ocluídos ficando o membro edemaciado, azulado e com aspecto marmóreo, levando a gangrena por oclusão arterial devida a espasmo. Surge habitualmente em pacientes oncológicos em fase terminal. As formas menos graves – *Oclusiva e Não oclusiva* – não são tão óbvias clinicamente. Os sinais típicos – dor, dor à palpação, edema rubor – não são específicos podendo mimetizar várias outras situações. A maioria dos casos é silenciosa, provavelmente por não provocar obstrução completa do fluxo devido à existência de colaterais²³.

Portanto, na maioria das situações, o diagnóstico definitivo obriga à realização de exames complementares de diagnóstico.

1.2. Exames complementares:

a) Venografia: É ainda o *Gold Standard*¹, mas obriga à utilização de contraste, que em 2% a 3% dos pacientes pode provocar trombose, e ao transporte do doente para o serviço de Imagiologia. Por isso, actualmente, são utilizados em primeiro lugar testes não invasivos, ficando a venografia apenas para os casos duvidosos ou tecnicamente limitados, como por exemplo nas trombozes das veias do tronco.

b) Eco-Doppler e Pletismografia de impedância: São os meios não invasivos mais utilizados, sendo o primeiro superior. Permitem detectar trombozes proximais, as que mais facilmente embolizam para os pulmões. Uma das limitações destas técnicas é que elas são insatisfatórias para o rastreio de pacientes assintomáticos. No entanto a sua repetição, e comparação com exames anteriores, aumentam a sua eficácia podendo mesmo indicar inutilidade da manutenção de terapêutica anticoagulante.

O diagnóstico de TVP na gravidez levanta dois problemas importantes: a utilização de radiação na venografia, e a obstrução venosa provocada pelo útero levando a resultados falsamente positivos²⁴.

c) Tomografia Axial Computorizada (TAC) helicoidal: Permite detectar trombozes nas grandes veias do tronco.

d) Venografia de ressonância magnética e de radionuclídeos: São técnicas de desenvolvimento recente que podem colmatar insuficiências das técnicas anteriores¹.

2. Trombo-Embolia Pulmonar:

2.1. Diagnóstico clínico:

A maioria dos episódios de TEP não é diagnosticada porque os sinais e sintomas são ligeiros ou mimetizam outras patologias. Portanto o passo mais importante no diagnóstico é ter essa hipótese presente.

Segundo Stein e Henry²⁵, os sinais e sintomas variam de acordo com a gravidade da situação: edema da perna, dor na perna, tosse, taquipneia, reforço do 2.º som cardíaco estão quase sempre presentes. Dor pleurítica, hemoptise, taquicardia, presença de crepitações à auscultação pulmonar, dispneia, broncospasma, arritmias, confusão mental, e colapso cardio-circulatório vão surgindo à medida que aumenta a gravidade da oclusão vascular.

O diagnóstico de TEP no doente submetido a anestesia geral levanta problemas devido ao facto dos sinais e sintomas mais específicos estarem ocultos. Com excepção de uma queda abrupta do etCO₂ com aumento significativo da P(a-et) CO₂, os sinais que habitualmente surgem – hipotensão, alteração da FC, diminuição da PaO₂ e, por vezes, da SpO₂ – são inespecíficos. Em 1996 Taniguchi et al publica um caso em que o aumento da P(a-et) CO₂ foi o único achado intraoperatório²⁶. Nos casos mais severos a hipoxemia está quase sempre presente, bem como a hipercapnia refractária ao aumento da ventilação²⁷. Em doentes monitorizados com catéter na aurícula direita pode ver-se um aumento súbito da pressão venosa central (PVC) e, em doentes com catéter na artéria pulmonar, aumento da PAPm e PVC sem aumento da pressão capilar pulmonar (PCP).

A TEP pode ocorrer durante qualquer fase da anestesia geral – indução, manipulação de membros, alteração do posicionamento do doente, período intra-operatório, recobro – podendo o tratamento ser diferente para os doentes que o desenvolvem antes do início da intervenção cirúrgica: se hemodinamicamente instáveis estes doentes podem beneficiar de trombólise sistémica²⁸.

A gravidade das alterações hemodinâmicas e respiratórias depende da extensão da oclusão vascular pulmonar provocada pelo trombo. A redução aguda da permeabilidade da árvore vascular leva a um aumento súbito da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) e a um aumento do trabalho do ventrículo direito (VD), se houver manutenção do débito cardíaco. Devido ao elevado volume de reserva da circulação pulmonar uma obstrução até 30% da área seccional total da árvore vascular pulmonar não produz grande aumento da resistência vascular pulmonar, não originando por isso grande aumento da PAPm, nos doentes sem compromisso cardiopulmonar prévio²⁹. A relação entre o grau de obstrução e a resistência vascular pulmonar total é aproximadamente hiperbólica³⁰. Quer dizer, se houver uma oclusão de 50% da árvore vascular pulmonar a PAPm não excede os 40 mmHg em pacientes com boa função cardiopulmonar²⁹. Acima deste valor a fina parede do ventrículo direito começa a falhar. Este compromisso da função do ventrículo direito, com redução do seu débi-

to, origina uma série de alterações em cascada na função biventricular, criando um ciclo vicioso que leva, em última instância ao colapso cardio-circulatório³¹. A ecografia transesofágica (ETE), por permitir uma boa visualização da câmara de saída do ventrículo direito, pode fornecer informação importantíssima na avaliação e seguimento desta situação.

2.2. Exames complementares:

Há alguns meios auxiliares de diagnóstico que podem ajudar no diagnóstico destes casos:

a) Electrocardiograma: Os sinais mais frequentes são alterações do segmento ST e da onda T, surgindo em metade dos doentes. São achados inespecíficos e podem estar mesmo ausentes em 50% dos casos. Nos doentes hemodinamicamente instáveis pode surgir bloqueio de ramo direito. Segundo Ferrari³² a inversão da onda T pode auxiliar na avaliação da gravidade do fenómeno embólico, já que é frequente desaparecer ao fim de alguns dias, e a sua persistência pode significar uma continuação da situação.

b) Radiografia do Tórax: Embora seja normal em 15% a 25% dos casos, pode apresentar atelectasia, alterações parênquimatosas, derrame pleural, cardiomegalia (particularmente nos doentes hemodinamicamente instáveis), alargamento das artérias pulmonares, hipertransparência nas regiões oligoémicas, e pode também auxiliar no diagnóstico diferencial com outras patologias.

c) Doseamento sérico de D-dímeros: É um exame não invasivo. Um valor elevado não faz o diagnóstico de TEP mas um valor baixo nega fortemente a existência de um processo de coagulação intravascular, na presença de uma actividade fibrinolítica normal^{33,34}, sobretudo num doente com clínica pouco sugestiva de TEP. Para ser de confiança tem de ser feito por método ELISA. Recentemente foram desenvolvidos testes ELISA para D-Dímeros consideravelmente mais rápidos³⁵.

d) TAC helicoidal: Realiza-se em poucos minutos, com 30 segundos de apneia, e tem uma sensibilidade de 90% a 100% e uma especificidade de 96% a 100%^{36,37}. Obriga à administração de uma dose elevada de contraste a elevada velocidade, bem como o transporte do doente, o que pode levantar problemas nos casos mais graves. Está a substituir cada vez mais os exames cintilográficos e angiográficos, particularmente nos doentes com clínica muito sugestiva de TEP.

e) Eco-Doppler das veias dos membros inferiores: Num doente com clínica sugestiva de TEP com TAC helicoidal negativo, a presença de trombos nos membros inferiores deve levar ao início do tratamento.

f) Cintilografia Pulmonar: A cintilografia de perfusão

é o elemento essencial do diagnóstico. A cintilografia de ventilação é necessária em alguns casos dependendo do resultado da de perfusão. Grandes defeitos de perfusão que não se relacionam com defeitos de ventilação têm maior probabilidade de serem provocados por TEP do que por qualquer outra patologia cardio-pulmonar. Há critérios que permitem determinar se se trata de cintilogramas de elevada, média (indeterminada), ou baixa probabilidade de TEP (quadro I)³⁸. Este teste apresenta elevada sensibilidade (98%) mas baixa especificidade (10%); se o resultado for de não probabilidade pode-se pôr de lado o diagnóstico, se for de elevada probabilidade, num doente com clínica sugestiva, pode-se aceitar o diagnóstico, mas se for de baixa ou média, então são necessários mais estudos¹.

Quadro I: Critérios para avaliação de probabilidade de trombo-embolia pulmonar

Categoria	Critérios imagiológicos
Ausência de probabilidade	Ausência de defeitos de perfusão. A forma e os limites do pulmão na cintilografia de perfusão são semelhantes aos da radiografia.
Baixa probabilidade	Defeitos de perfusão não segmentares. Defeitos de perfusão substancialmente mais pequenos que a anomalia da radiografia pulmonar. Defeitos de perfusão grandes ou moderados que não envolvam mais de 4 segmentos pulmonares. Defeitos de ventilação iguais ou maiores que os de perfusão. A radiografia pode ser normal ou mostrar alterações mais pequenas que as de perfusão.
Alta probabilidade	Dois ou mais defeitos segmentares de perfusão moderados ou grandes sem correspondência na cintilografia de ventilação ou na radiografia pulmonar (ou consideravelmente maiores). Quatro ou mais defeitos de perfusão segmentares sem alterações na cintilografia de ventilação ou na radiografia pulmonar.

Modificado de: RUBINSTEIN E: Thromboembolism, Sci Am Med 1991; (I) 18:4

g) Angiografia pulmonar: É positiva se existir um defeito de preenchimento persistente ou interrupção do trajecto das artérias. Pode também permitir uma avaliação da gravidade da situação. A realização de angiografia nem sempre é possível, obriga ao transporte do doente, e além

disso pode comportar riscos que, embora sejam pouco frequentes (0,5%), podem ser importantes, como a reacção a material de contraste, perfuração cardíaca, arritmias sérias e assistolia, pelo que tem havido desenvolvimento recente de técnicas menos invasivas, como a TAC helicoidal, que não atingiram ainda o grau de desenvolvimento desejado. Até lá a angiografia continuará a ser a técnica diagnóstica definitiva¹.

Em 1999 Wells et al elaboraram uma escala de pontuação baseada em elementos de ordem clínica, de análise dos gases do sangue e radiográfica para avaliação da probabilidade de diagnóstico de trombo-embolia pulmonar (quadro II)³⁹.

Quadro II: Determinação da probabilidade de trombo-embolia pulmonar

Variável	Pontuação
Sinais e sintomas de TVP	3.0
Outro diagnóstico é menos provável	3.0
F.C.> 100 / minuto	1.5
Imobilização ou cirurgia nas 4 semanas prévias	1.5
TVP/TEP prévio	1.5
Hemoptise	1.0
Doença maligna (tratamento nos 6 meses prévios)	1.0
Total	---
Probabilidade	Total de pontos
Alta	> 6
Moderada	2 - 6
Baixa	< 2

TVP, trombose venosa profunda; F.C., frequência cardíaca; TEP, trombo-embolia pulmonar.
Modificado de: WELLS PS, ANDERSON DR, RODGER M, et al: Derivation of a single clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer, Thromb Haemost 2000; 83:416.

A prevalência de TEP pode considerar-se inferior a 10% em pacientes com baixa probabilidade clínica, cerca de 25% em doentes com probabilidade intermédia, e superior a 60% em doentes com elevada probabilidade³⁵.

Em 2003 Kearon propõe o esquema mostrado no quadro III para confirmar ou negar o diagnóstico de TEP, tendo em conta os resultados dos diferentes testes³⁵.

VIPROFILAXIA

1. Profilaxia da Trombose Venosa Profunda

A profilaxia da TVP é a melhor forma de prevenção da TEP, sendo um aspecto fundamental de diminuição da morbidade e mortalidade por estas causas. Deve existir um protocolo institucional para esta profilaxia.

As medidas preventivas contrariam as diversas fases de desenvolvimento, propagação e embolização de trombos venosos. Variam em função da intensidade de hipo-

coagulação desejada, o que depende do risco do doente e da intervenção a que ele vai ser submetido (quadro IV).

Quadro III: Exames que confirmam ou excluem a presença de trombo-embolia pulmonar

Trombo-embolia pulmonar é confirmada por:

- Angiografia pulmonar: Defeito de preenchimento intra-luminal.
- TAC helicoidal: Defeito de preenchimento intra-luminal em artéria pulmonar principal ou lobar.
- Cintilografia de ventilação/perfusão: Cintilografia de elevada probabilidade e probabilidade clínica moderada/elevada.
- Testes diagnósticos de TVP: Evidência de TVP aguda e cintilografia ou TAC helicoidal não diagnósticos.

Trombo-embolia pulmonar é excluída por:

- Angiografia pulmonar normal.
- Cintilograma de perfusão normal.
- D-dímeros: Teste normal (se de elevada sensibilidade e moderada especificidade).
- Cintilografia ventilação/perfusão não-diagnóstica ou TAC helicoidal normal, e ecografia venosa proximal normal, e
 - a) baixa suspeição clínica de TEP, ou
 - b) doseamento de D-dímeros (se teste de elevada sensibilidade e especificidade) normal.

TAC, Tomografia Axial Computorizada; TVP, trombose venosa profunda; TEP, trombo-embolia pulmonar. Modificado de: KEARON C. Diagnosis of pulmonary embolism (review), *Can Med Assoc J* 2003; 21:168.

Quadro IV: Risco de trombo-embolia venosa em pacientes cirúrgicos

Nível de risco	Características
Baixo	Cirurgia menor e idade inferior a 40 A, sem outros factores de risco.
Moderado	Cirurgia menor em doentes com factores de risco. Cirurgia menor, idade entre 40 e 60 A, sem factores de risco. Cirurgia maior e idade inferior a 40 A, sem factores de risco.
Alto	Cirurgia menor e idade superior a 60 A. Cirurgia maior e idade superior a 40 A ou com factores de risco.
Muito alto	Cirurgia maior e idade superior a 60 A. Cirurgia ortopédica maior. Traumatismo medular. Politraumatismo.

Dados obtidos de: CLAGETT GP, ANDERSON FA, HEIT J, et al, *Chest* 1995; 108:312S; SALZMAN EN, HIRSH J. Prevention of venous thromboembolism. In Colman RN, Hirsh J, Marder VJ, et al, editors: Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, ed 3, Philadelphia, JB Lippincott, 1994; O'DONNELL M, WEITZ J. Thromboprophylaxis in surgical patients, *Can J Surg* 2003; 46:129.

É importante referir que nos doentes de alto risco, que são os submetidos a cirurgias ortopédicas dos membros inferiores, nomeadamente artroplastias, os que têm mais de 40 anos submetidos a cirurgias oncológicas abdominais ou pélvicas extensas, os que têm história prévia de tromboflebite⁴⁰, os submetidos a prostatectomia aberta⁴¹, e os submetidos a amputação dos membros inferiores⁴², a trombose venosa da perna ocorre em 40 a 80%, a trombose venosa proximal em 10 a 20%, e o TEP fatal em 1 a 5%⁴⁰.

Há duas categorias de medidas preventivas: farmacológicas, que visam a hipocoagulação, e mecânicas, que evitam a estase sanguínea.

No que diz respeito aos fármacos, são essencialmente os referidos no quadro V. Quanto aos antiagregantes plaquetários (aspirina) a sua eficácia na prevenção da TVP é ainda alvo de controvérsia. Um estudo multicêntrico publicado em 2000⁴³ refere que a utilização de aspirina em baixa dose permite uma redução de até um terço o risco de TEP ou TVP, não sendo, no entanto, superior às outras formas de trombopprofilaxia. Em doentes de risco a associação de aspirina e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) pode ser útil.

Quadro V: Orientações para diferentes níveis de hipocoagulação com heparinas e varfarina

Fármaco	Dose de Carga	Dose de manutenção	Controlo de coagulação	Via de administração
Heparina				
Profilaxia	5000 U	5000 U q 8-12h	Nenhum	SC
Tratamento				
Dose-media	10000 U	2000 U/h	aPTT 2 vezes normal	IV
Alta-dose	20000 U	5000 U/h	aPTT máximo (±150s)	IV
Heparinas de baixo peso molecular				
Profilaxia para baixo risco				
Dalteparina		2500 U/d	Nenhum	SC
Enoxaparina		2000 U (20 mg)/d	Nenhum	SC
Nadroparina		3100 U (0,3 ml)/d	Nenhum	SC
Profilaxia para alto risco				
Dalteparina		5000 U/d	Nenhum	SC
Enoxaparina		4000 U (40 mg)/d	Nenhum	SC
Nadroparina		60 U/Kg/d	Nenhum	SC
Tratamento				
Dalteparina		100 U/Kg 12/12h	Nenhum	SC
Enoxaparina		100 U/Kg 12/12h	Nenhum	SC
Nadroparina		90 U/Kg 12/12h	Nenhum	SC
Varfarina				
Baixa-dose	10 mg	2,5-7,5 mg	INR 2,0-3,0	PO
Alta-dose	10-20 mg	5-10 mg	INR 3,0-4,0	PO

SC, subcutâneo; aPTT, tempo de tromboplastina parcial activado; IV, intravenoso; INR, international normalized ratio; PO, per os. Modificado de: CAPAN L, MILLER S. Perioperative embolic complications. In: Benumof J, Savidman L, editors. Perioperative Complications. St.Louis: Mosby, 1999:685-738.

A utilização dos bloqueios subaracnoideu e epidural reduz de forma significativa (30% a 50%, em comparação com a anestesia geral) a incidência de TVP e TEP após a realização de determinadas cirurgias, nomeadamente cirurgia da anca e cirurgia vascular dos membros inferiores⁴⁴. Este efeito deve-se a uma diminuição da agregação plaquetária, aumento do fluxo sanguíneo, diminuição da viscosidade sanguínea devido à fluidoterapia, diminuição da activação da coagulação, deambulação precoce dos doentes¹.

As medidas mecânicas ocupam um lugar muito importante na prevenção de complicações tromboembólicas per-operatórias na medida em que não estão associadas a um aumento do risco de hemorragia. Como é sabido, a deambulação precoce é a medida mais eficaz. Para além desta existem: a compressão pneumática intermitente, que aumenta o retorno venoso dos membros inferiores em cerca de 180% a 240%^{45,46}; a compressão contínua gradual dos membros inferiores (contenção elástica), que aumenta a velocidade do sangue em cerca de 20% e diminui a hiperdistensão venosa reduzindo a lesão endotelial e a formação de trombos⁴⁷; a mobilização passiva; e a compressão plantar. É importante realçar que se a contenção elástica for excessiva pode promover, em vez de evitar, a trombose¹. Embora haja alguns estudos que defendam que estas medidas mecânicas são tão eficazes como a terapêutica farmacológica, há outros que o negam⁴⁷.

Em resumo, podemos dizer que a deambulação precoce é a medida mais eficaz, devendo ser utilizada em todos os pacientes, mesmo naqueles em que o risco é menor não justificando a utilização de fármacos anti-trombóticos. Nos pacientes de médio risco a associação dos dois tipos de técnicas parece ser a adequada. Os pacientes de alto risco constituem uma indicação formal para a utilização de anti-coagulantes. As HBPM são habitualmente preferidas pela comodidade de utilização, e a selecção entre heparinas e varfarina depende essencialmente da duração do tratamento, sendo as heparinas preferidas para tratamentos inferiores a cinco dias. O fondaparinux também é efectivo em pacientes submetidos a artroplastia dos membros inferiores, embora o seu custo possa limitar a sua utilização⁴⁸, havendo no entanto autores que advogam a sua superioridade⁴⁹. Outros novos fármacos como o ximelagatran/melagatran estão actualmente em estudo havendo trabalhos que referem a sua superioridade em relação à enoxiparina na trombopprofilaxia em doentes submetidos a cirurgia ortopédica *major*⁵⁰. Nenhuma das técnicas profiláticas pode, de forma segura, eliminar completamente a possibilidade de TVP¹.

Um aspecto ainda sujeito a alguma controvérsia é a

duração da trombopprofilaxia. Atendendo aos resultados de uma meta-análise publicada⁵¹, O'Donnell e Weitz recomendam uma duração mínima de 10 dias nos doentes submetidos a cirurgia ortopédica *major*, prolongando essa profilaxia em doentes com limitação da mobilidade ou com factores de risco acrescido³.

2. Profilaxia da Trombo-Embolia Pulmonar: A profilaxia da TEP consiste na prevenção e tratamento de TVP¹. Em doentes com contra-indicação para a hipocoagulação pode ser útil a colocação de um filtro na veia cava inferior, como nos casos de lesão cerebral ou espinhal, trauma *major*, ou hemorragia prévia, bem como nos casos de recorrência de TEP apesar da hipocoagulação. Pode estar também indicado em doentes de risco extremamente elevado como fracturas pélvicas severas, risco de embolia paradoxal, ou tromboembolismo séptico não controlado^{52,53}. É habitualmente colocado através da veia femoral, e tem a forma de um guarda-chuva ficando preso por uns pequenos ganchos^{53,54}. Podem surgir complicações, como por exemplo, migração, perfuração de órgãos adjacentes pelos ganchos, e, embora raro, pode originar trombos que podem posteriormente embolizar^{53,54}.

TRATAMENTO

1. Tratamento da Trombose Venosa Profunda

O tratamento da TVP é uma das medidas preventivas da TEP.

A terapêutica primária para a TVP é a *hipocoagulação*, podendo haver ou não necessidade de medidas adicionais. Pode começar antes do diagnóstico definitivo se estiverem presentes factores de risco. Pode ser usado qualquer agente anticoagulante – heparina, heparinas de baixo peso molecular (HBPM), varfarina, e o pentassacárideo sintético fondaparinux. Há diversos níveis de hipocoagulação, conforme se trate de profilaxia de baixo risco, alto risco e tratamento (quadro V)¹. Esta terapêutica deve ser monitorizada pelo tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) no caso da heparina, e International Normalized Ratio (INR) no caso da varfarina. Embora não haja diferença em termos de benefício terapêutico entre baixa e alta dose de varfarina, a frequência das complicações hemorrágicas é bastante diferente⁵⁵, pelo que se devem procurar valores de INR entre 2,0 e 3,0, que correspondem a valores de tempo de protrombina (PT) de 1,3 a 1,5 vezes o normal⁵⁶. As HBPM são administradas por via subcutânea e têm a vantagem, em relação à heparina, de não necessitarem de monitorização do seu efeito, de terem menor ligação às proteínas plasmáticas e endotélio vascular, menor inibição da função plaquetária, não provocarem aumento da permeabilidade vascular, e

terem um clearance independente da dose^{57,58}. Têm portanto um efeito de longa duração mais previsível, com menor probabilidade de complicações hemorrágicas^{57,58}, e são mais económicas⁵⁹. O pico do efeito verifica-se às 3 a 4 horas após administração, e têm uma semi-vida de 12 horas⁵⁸.

Se a hipocoagulação não estiver contra-indicada devido a cirurgia nos 5 a 10 dias anteriores, ou por doença hemorrágica, um tratamento de média-dose de HBPM nas duas formas menos severas de TVP é suficiente, enquanto que na mais grave é necessário tratamento de alta dose¹. No caso de se prever hipocoagulação por mais de uma semana, e se o paciente puder alimentar-se, a terapêutica de baixa-dose de varfarina pode ser iniciada simultaneamente com a heparina ou 3 a 4 dias após. A heparina pode ser suspensa 24h após se ter atingido um INR entre 2 e 3. A tromboflebite dos membros superiores trata-se com heparina em média-dose. Se a hipocoagulação se mostrar insuficiente pode associar-se a terapêutica trombolítica⁶⁰. Se a hipocoagulação está contra-indicada a terapêutica com dextranos pode ter benefício. Há também medidas adjuvantes: elevação dos membros com ou sem compressão elástica, fluidoterapia, trombolectomia em alguns casos mais severos, remoção de cateteres intravasculares que possam estar na origem de trombozes, e antibioterapia nos casos de trombozes sépticas¹.

2. Tratamento da Trombo-Embolia Pulmonar

O tratamento da trombo-embolia pulmonar engloba dois aspectos essenciais: suporte hemodinâmico e ventilatório agudo e tratamento definitivo.

2.1. Suporte hemodinâmico e ventilatório: É essencialmente um tratamento sintomático, que passa pela ventiloterapia e medidas de suporte hemodinâmico. Como já foi dito a ETE pode ter um valor inestimável^{28,61} na avaliação da eficácia das medidas de suporte hemodinâmico.

2.2. Tratamento definitivo da TEP: A possibilidade de complicações hemorrágicas sérias decorrentes da utilização de hipocoagulantes e trombolíticos no per-operatório obriga a alguma modificação da terapêutica habitual da TEP¹. A grande maioria dos êmbolos surge alguns dias após a cirurgia e portanto a utilização de hipocoagulantes é segura, mas os trombolíticos não devem ser usados antes de 10 dias no pós-operatório¹. No entanto poderá haver indicação para a sua utilização quando a TEP produz alterações hemodinâmicas severas no pós-operatório imediato. A hipocoagulação produz uma redução substancial na recorrência e na mortalidade da TEP⁶² sendo a taxa de mortalidade de 8% nos doentes tratados contra 32% nos não tratados⁶³, e como tal, é considerada o tratamento

standard desta complicação. A sua utilização em doentes cirúrgicos depende essencialmente de quatro factores: a gravidade do embolismo, o momento da embolização em relação à cirurgia ou traumatismo, a existência de possíveis focos hemorrágicos, e a existência de alterações de coagulação prévias¹.

2.2.1. Heparinização: A severidade da embolização é um factor a ter em conta na determinação da dose e na necessidade de realização ou não de medidas diagnósticas antes de iniciar a sua utilização. De acordo com Capan e Miller¹ não há dados que permitam definir o momento seguro para heparinização após a cirurgia, mas habitualmente considera-se que são necessárias 24h para que os coágulos originados em vasos sanguíneos lesados adquiram consistência suficiente, embora a heparina possa actuar em coágulos mais antigos⁶⁴. Algumas feridas têm mais probabilidade de sangrar do que outras, pelo que a opinião do cirurgião é importante antes de iniciar o tratamento. Além disso, em algumas lesões (SNC ou retroperitoneu) a hemorragia pode ter consequências catastróficas. As alterações de coagulação prévias, iatrogénicas ou patológicas, aumentam a probabilidade desta complicação. Em todas estas situações a utilização de heparina deve ser bem ponderada, como é óbvio¹.

Os doentes com TEP necessitam de maiores doses de heparina do que os com TVP, provavelmente devido a uma menor semi-vida do agente⁶⁵. Portanto a coagulação deve ser monitorizada cada 4 a 6 horas inicialmente e posteriormente de forma diária para manter o aPTT 1,5 a 2,5 vezes o normal. Com esta medida consegue-se minimizar a recorrência da TEP e as complicações hemorrágicas¹.

A heparina induz trombocitopenia em cerca de 0,5% a 10%⁶⁶, surgindo ao fim de 6 a 12 dias de tratamento de alta dose⁶⁷. Portanto é fundamental monitorizar a contagem de plaquetas no início do tratamento e, posteriormente, de forma regular para despiste desta complicação.

Doses moderadas de heparina (quadro V) podem ser iniciadas enquanto os meios auxiliares de diagnóstico são executados quando existe possibilidade de trombo-embolia num paciente que se apresenta com taquipneia, alterações moderadas dos gases do sangue, extrassístoles ou taquiarritmias, ou quando existe risco substancial de trombo-embolia e não existe contra-indicação para anticoagulação¹.

Se a TEP é suspeitada mas pouco provável, ou se a anticoagulação representa um risco elevado, exames diagnósticos como doseamento sérico de D-dímeros e exames não invasivos dos membros inferiores podem ser realizados¹. Se os resultados forem negativos, não está indicado nenhum tratamento hipocoagulante além, possivel-

mente, da profilaxia. Se um ou mais exames forem positivos deve ser feita confirmação do diagnóstico, por exemplo com angiografia pulmonar, e iniciada ou continuada a terapêutica com heparina em dose moderada ou alta¹.

Quando um doente apresenta hipotensão transitória, taquicardia ou outra arritmia, taquipneia, uma redução significativa da PaO₂ e PaCO₂, ansiedade, e sinais de enfarte pulmonar, pode ser iniciada heparina em dose moderada ou alta (quadro V), se a causa provável for TEP. Se a TEP for pouco provável, ou a hipocoagulação apresentar um risco elevado, deve tentar-se confirmar o diagnóstico, por exemplo com angiografia pulmonar. Se o diagnóstico for confirmado e a hipocoagulação não estiver contra-indicada deve ser feita heparina em dose moderada se o doente estiver hemodinamicamente estável, e com dose alta se instável¹.

As HBPM têm eficácia demonstrada na terapêutica da TVP, e como já vimos não obrigam a monitorização da hipocoagulação. Uma dose diária única de 175 U/kg de Tinzaparina pode ser tão eficaz e segura como a heparina em doentes com TEP sub-maciça⁶⁸.

Tal como na TVP, a varfarina deve ser iniciada dentro dos primeiros cinco dias de heparinização, e esta deve continuar por mais 4 a 6 dias de forma a dar tempo para haver depleção dos factores dependentes da vitamina K com maior semi-vida. A recorrência da TEP pode ser evitada com a manutenção de um INR de 2.0 a 3.0. A hipocoagulação deve ser continuada por 3 a 6 meses, podendo continuar por períodos mais longos, mesmo indefinidamente se estiverem presentes factores de risco major incontroláveis¹. Um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Americano que estudou mais de 500 pacientes, e cujos resultados foram divulgados em Fevereiro de 2003, revelou que o tratamento com baixa dose de varfarina por tempo indefinido evita a recorrência da TVP e da TEP. Estava previsto que este estudo se realizasse entre 1998 e 2005, mas foi interrompido devido à elevada evidência de benefício⁶⁹.

2.2.2. Terapêutica trombolítica: Como foi dito anteriormente a terapêutica trombolítica está habitualmente contra-indicada nos 10 a 15 dias que sucedem a intervenção cirúrgica. Nas raras situações em que a terapêutica trombolítica é utilizada no pós-operatório o seu objectivo é uma resolução rápida da TEP maciça com compromisso hemodinâmico, permitindo a normalização da PAP evitando o desenvolvimento de compromisso severo da função do VD⁷⁰. Além disso a terapêutica trombolítica pode destruir trombos periféricos evitando futuras embolizações¹.

No quadro 6 podemos ver os diversos esquemas possíveis de administração destes fármacos, sendo de realçar

que os aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) requerem administrações prolongadas até produzirem efeitos clinicamente significativos, habitualmente 12 horas de infusão. Os esquemas que provocam uma lise mais rápida do coágulo são habitualmente mais populares, incluindo uma dose de uroquinase ajustada ao peso, que parece reduzir as complicações hemorrágicas. Também a colocação de r-TPA directamente no coágulo, através de catéter da AP, acompanhada de infusão de heparina 500 UI/h em veia periférica parece estar associada a menor incidência de complicações hemorrágicas em doentes cirúrgicos^{71;72}. A incidência de hemorragia secundária à terapêutica trombolítica é consideravelmente superior à terapêutica anticoagulante, no entanto uma administração rigorosa permite baixar essa incidência para menos de 5%, sendo a de hemorragia intracraniana de 1% a 2%^{73;74}.

Quadro VI: Terapêutica trombolítica na trombo-embolia pulmonar

Agente	Dose	Semi-vida (minutos)	Tipo de administração
Estreptoquinase	Carga: 250 000 U em 30'	80	Aprovado pela FDA
	Manutenção: 1 000 000 U/h, durante 24h		
Uroquinase	Carga: 2000 U/lb em 10'	15	Aprovado pela FDA
	Manutenção: 2000 U/lb durante 12-24 h, ou		
	Carga: 1 000 000 U em 10'		
	Manutenção: 2 000 000 U em 110'		Curta duração
Activador do plasminogénio			
tecidual	100 mg durante 2 horas	4	Aprovado pela FDA
	0.6 mg/lb durante 2 minutos		
			Curta duração

Dados de: JANATA-SCHWARTZIK, WEISS K, RIEZINGER I, et al. Pulmonary embolism. II Diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(3): 111-121; LUALDI JC, GOLDBLUMER SZ. *Am Heart J* 1995; 130(12): 1633-1637; MOLINA JE, HUNTER DW, YEDLICKA JW, et al. Thrombolytic therapy for postoperative pulmonary embolism. *Am J Surg* 1992; 163:375.

A monitorização da terapêutica trombolítica tem dois objectivos essenciais: controlar o seu efeito terapêutico e evitar a ocorrência de hemorragia. A melhoria hemodinâmica, dos resultados da angiografia e dos cintilogramas, bem como um aumento da concentração de D-dímeros circulantes, serve o primeiro objectivo. Para reduzir a probabilidade de hemorragia a concentração de fibrinogénio plasmático não deve baixar de 0,2 g/dl, para garantir que os mecanismos de coagulação não estão exaustos. Se isso acontecer a terapêutica deve ser suspensa⁷².

2.2.3. Embolectomia: É uma alternativa à trombólise para pacientes com TEP maciça (mais de 55% a 60% da vasculatura pulmonar ocluída)⁷⁵. Pode ser cirúrgica ou realizada mediante catéter. A embolectomia cirúrgica está reservada para situações específicas tais como hipoxemia, hipotensão e acumulação de CO₂ refractárias a uma ventilação máxima, pois tem uma mortalidade de até 40%⁷⁶. O seu *timing* é muito importante, uma vez que 2/3 dos doentes que desenvolvem hipotensão morrem nas primeiras duas horas⁷⁷. A embolectomia via catéter tem também uma mortalidade alta de 27%⁶⁷.

COMENTÁRIO FINAL

A trombose venosa profunda e a trombo-embolia pulmonar constituem dois quadros clínicos de uma mesma patologia. São a principal causa evitável de morte no pós-operatório. Com medidas profiláticas e terapêuticas é possível baixar consideravelmente a sua incidência, morbidade e mortalidade. A não utilização adequada dessas medidas pode levantar problemas graves do foro médico-legal.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Sr. Jorge Tavares o apoio prestado na revisão do manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. CAPAN L, MILLER S: Perioperative embolic complications. In: Benumof J, Saidman L, editors. Perioperative Complications. St.Louis: Mosby, 1999:685 – 738.
2. PARKER-WILLIAMS J, VICKERS R: Major orthopaedic surgery on the leg and thromboembolism [Editorial]. *BMJ* 1991; 303:531.
3. O'DONNELL M, WEITZ J: Thromboprophylaxis in surgical patients, *Can J Surg* 2003; 46:129
4. ANDERSON FA, WHEELER HB: Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis, *Clin Chest Med* 1995; 16:235.
5. COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin, *N Engl J Med* 1988; 318:1162.
6. MOSER KM, FEDULLO PF, LITTEJOHN JK et al: Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis, *JAMA* 1994; 271:223.
7. HULL RD, HIRSH J, CARTER CJ et al: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan, *Ann Intern Med* 1983; 98:891.
8. PICCIOLI A, PRANDONI P, GOLDBERGER SZ: Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary-care hospital: the Brigham and Women's Hospital DVT registry, *Am Heart J* 1996; 132:1010.
9. GEERTS WH, CODE KI et al: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma, *N Engl J Med* 1994; 331:1601.
10. GEERTS WH, JAY RM, CODE KI, et al: A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma, *N Engl J Med* 1996; 335:701.
11. FLORDAL PA, BERGQVIST D, BURMARK US et al: Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations, *Eur J Surg* 1996; 162:783.
12. KOUIJ JDB, van der ZANT FM, van BEEK EJ et al: Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: more often in catheter-related thrombosis, *Neth J Med* 1997; 50:238.
13. PARMET JL, BERMAN AT, HORROW JC et al: Thromboembolism coincident with tourniquet deflation during total knee arthroplasty, *Lancet* 1993; 341:1057.
14. CURTIS JJ, WALLS JT, SCHMALTZ RA et al: Use of centrifugal pumps for postcardiotomy ventricular failure: technique and anticoagulation, *Ann Thorac Surg* 1996; 61:296.
15. TIMBERLAKE GA, McSWAIN NE: Thromboembolism AS a complication of myocardial contusion: a new capricious syndrome, *J Trauma* 1988; 28:535.
16. TRIPOLITIS AJ, BODILY KC, BLACKSHEAR WM Jr et al: Venous capacitance and outflow in the postoperative patient, *Ann Surg* 1979; 190:634.
17. WARWICK D, MARTIN AG, GLEW D et al: Measurement of femoral vein blood flow in total hip replacement, *J Bone Joint Surg* 1994; 76-B:918.
18. GALLUS AS, HIRSH J, GENT M: Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg-vein thrombosis, *Lancet* 1973; 2:805.
19. MANSFIELD AO: Alterations in fibrinolysis associated with surgery and venous thrombosis, *Br J Surg* 1972; 59:754.
20. WAKEFIELD TW, STRIETER RM, PRINCE MR, et al: Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight, *Cardiovasc Surg* 1997; 5:6.
21. DALEN JE, ALPERT JS: Natural history of pulmonary embolism, *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:257.
22. CARSON JL, KELLEY MA, DUFF A et al: The clinical course of pulmonary embolism, *N Engl J Med* 1992; 326:1240.
23. WEINMANN EE, SALZMAN EW: Deep vein thrombosis, *N Engl J Med* 1994; 331:1630.
24. DOUKETIS JD, GINSBERG JS: Diagnostic problems with venous thromboembolic disease in pregnancy *Haemostasis* 1995; 25:58.
25. STEIN PD, HENRY JW: Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes, *Chest* 1997; 112:974.
26. TANIGUCHI S, IRITA K, SAKAGUCHI Y et al: Arterial to end-tidal CO₂ gradient as an adjunct to unmasking silent pulmonary embolism, *Lancet* 1996; 348:1451.
27. BREEN PH, MAZUMDAR B, SKINNER S: Carbon dioxide elimination measures resolution of experimental pulmonary embolus in dogs, *Anesth Analg* 1996; 83:247.
28. MARTI RA, RICOU F, TASSONYI E: Life-threatening pulmonary embolism at induction of anesthesia: utility of transesophageal echocardiography, *Anesthesiology* 1994; 81:501.
29. McINTYRE KM, SASAHARA AA: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease, *Am J Cardiol* 1971; 28:288.
30. AZARIAN R, WARTSKY M, COLLIGNON MA et al: Lung perfusion scans and hemodynamic in acute and chronic pulmonary embolism, *J Nucl Med* 1997; 38:980.
31. LAYISH DT, TAPSON VF: Pharmacology hemodynamic support in massive pulmonary embolism, *Chest* 1997; 111:218.
32. FERRARI E, IMBERT A, CHEVALIER T, et al: The ECG in pulmonary embolism, *Chest* 1997; 111:537.
33. PERRIER A, DESMARAIS S, GOEHRING C et al: D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients, *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:492.
34. van BEEK EJ, SCHENK E, MICHEL BC et al: The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism, *Br J Haematol* 1996; 92:725.
35. KEARON C: Diagnosis of pulmonary embolism (review), *Can Med Assoc J* 2003; 21:168.
36. REMY-JARDIN MJ, REMY J, DESCHILDRE F, et al: Diagno-

- sis of acute pulmonary embolism with spiral CT: comparison of pulmonary angiography and scintigraphy, *Radiology* 1996; 200:699.
37. PRUSCZYK P, TORBICKI A, PACHO R et al: Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography versus spiral CT, *Chest* 1997; 112:722.
38. ROSENGARTEN PL, TUXEN DW, WEEKS AM: Whole lung pulmonary angiography in the intensive care unit with two portable chest x-rays, *Crit Care Med* 1989; 17:274.
39. WELLS PS, ANDERSON DR, RODGER M, et al: Derivation of a single clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer, *Thromb Haemost* 2000; 83:416.
40. HULL RD, RASKOB GE, COATES G et al: Prophylaxis of venous thromboembolism – an overview, *Chest* 1986; 89DANTZKER DR: Effects of pulmonary embolism on the lung, *Anesthesiol Clin North Am* 1992; 10:781
41. MAYO ME, HALIL T, BROWSE NL: The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy, *Br J Urol* 1971; 43:738.
42. WILLIAMS JW, BRITT LG, EADES T et al: Pulmonary embolism after amputation of the lower extremity, *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140:246.
43. Pulmonary Embolism Prevention (Pep) Trial Collaborative Group: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low-dose aspirin: PEP trial, *Lancet* 2000; 355:1295.
44. BULLINGHAM A, STRUNIN L: Prevention of postoperative pulmonary embolism, *Br J Anaesth* 1995; 75:622.
45. CHRISTEN Y, WUSTCHERT R, WEIMER D et al: Effects of intermittent pneumatic compression on venous hemodynamics and fibrinolytic activity, *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:185.
46. JACOBS DG, PIOTROWSKI JJ, HOPPENSTEADT DA et al: Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression, *J Trauma* 1996; 40:710.
47. KIEBEL AS, LAUGHLIN KR: Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery, *J Urol* 1995; 153:1763.
48. TURPIE AG: Pentasaccharide Org 31540/SR90107A clinical trials update: lessons for practice, *Am Heart J* 2001; 142:S9.
49. ERIKSSON B, BAUER K, LASSEN M, TURPIE AG: Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery, *N Engl J Med* 2001; 345:1298.
50. GLYNN O: The express study. Preliminary results, *Int J Clin Pract* 2003; 57:57.
51. EIKELBOOM JW, QUINLAN DJ, DOUKETIS JD: Extended-duration prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials, *Lancet* 2001; 358:9.
52. JANATA-SCHWATCZEK K, WEISS K, RIEZINGER I et al: Pulmonary embolism. II Diagnosis and treatment, *Semin Thromb Hemost* 1996; 22:33.
53. ROHRER MJ, SCHEIDLER MG, WHEELER HB et al: Extended indications for placement of an inferior vena cava filter, *J Vasc Surg* 1989; 10:44.
54. FINK JA, JONES BT: The Greenfield filter as the primary means of therapy in venous thromboembolic disease, *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:253.
55. HIRSH J, POLLER L, DEYKIN D et al: Optimal therapeutic range for oral anticoagulants, *Chest* 1989; 95(suppl 2):5S.
56. TSAO C: The use and limitations of the INR system, *Am J Hematol* 1994; 47:21.
57. WEITZ JI: Low-Molecular-weight heparins, *N Eng J Med* 1997; 337:688.
58. HORLOCKER TT, HEIT JA: Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management, *Anesth Analg* 1997; 85:874.
59. HULL RD, RASKOB GE, ROSEBLOOM D et al: Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low-molecular-weight heparin vs intravenous heparin: an economic perspective, *Arch Intern Med* 1997; 157:289.
60. HIRSH J, TUPIE AG: Use of plasminogen activators in venous thrombosis, *World J Surg* 1990; 9:25.
61. WILSON WC, FRANKVILLE DD, MAXWELL W et al: Massive intraoperative pulmonary embolus diagnosed by transesophageal echocardiography, *Anesthesiology* 1994; 81:504.
62. POLLAK EW, SPARKS FC, BARKER WF: Pulmonary embolism: an appraisal of therapy in 516 cases, *Arch Surg* 1973; 107:66.
63. ALPERT JS, SMITH R, CARLSON J, et al: Mortality in patients treated for pulmonary embolism, *JAMA* 1976; 236:1477.
64. KESSLER CM: Anticoagulation and thrombolytic therapy, *Chest* 1989; 95:S245.
65. HIRSH J, van AKEN WG, GALLUS AS et al: Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism, *Circulation* 1976; 53:691.
66. DEHRING DJ: Pulmonary thromboembolism, *Anesth Clin North Am* 1992; 10(4):869.
67. WARKENTIN TE, KELTON JG: Heparin-induced thrombocytopenia, *Ann Rev Med* 1989; 40:31.
68. SIMMOUNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 1997; 337:663.
69. Mayo Clinic Foundation For Medical Education And Research: Pulmonary embolism, www.mayoclinic.com 2003.
70. GOLDBERGER SZ, HAIRE WD, FELDSTEIN ML et al: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized clinical trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion, *Lancet* 1993; 341:507.
71. BOUSAMRA M II, MEWISSEN MW, BATTER J et al: Pulmonary artery thrombolysis and stenting after a bilateral sequential lung transplantation, *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:678.
72. MOLINA JE, HUNTER DW, YEDLICKA JW, et al: Thrombolytic therapy for postoperative pulmonary embolism, *Am J Surg* 1992; 163:375.
73. MARDER VJ, SHERRY S: Thrombolytic therapy: current status, *N Engl J Med* 1988; 318:1585.
74. KANTER DS, MIKKOLA KM, PATEL SR et al: Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors, *Chest* 1997; 111:1241.
75. DEHRING DJ, ARENS JF: Pulmonary thromboembolism: Disease recognition and patient management, *Anesthesiology* 1990; 73:146.
76. MEYER G, TAMISIER D, SORS H et al: Pulmonary embolism: a 20-year experience at one center, *Ann Thorac Surg* 1991; 51:232.
77. TURNIER E, HILL JD, KERTH WJ et al: Massive pulmonary embolism, *Surg Gynecol Obstet* 1973; 125:611.

