



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA MARIA MARQUES FERREIRA BALTAZAR

TROMBOGÉNESE NO ENVELHECIMENTO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

FEVEREIRO 2016

Trombogénese no Envelhecimento

Artigo de revisão

Ana Maria Marques Ferreira Baltazar ⁽¹⁾

(1)

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelos conselhos sempre sábios, pelo apoio incondicional nesta minha jornada, por me ter permitido estar onde hoje estou e por ser a Mulher que é. Ao meu irmão por estar sempre presente, pelos bons exemplos e pela sua disponibilidade em todas as situações. Aos meus avós, que todos os dias sonharam e lutaram ao meu lado pela minha realização académica e sobretudo pela minha realização pessoal. Aos meus amigos, que sempre me apoiaram desde o início desta caminhada.

Gostaria também de agradecer ao meu orientador deste Trabalho Final de Mestrado, o Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pela possibilidade que me foi dada para desenvolver um tema do meu interesse, pela atenção e disponibilidade.

Ao Agrupamento de Escolas de Fornos de Algodres por ter contribuído para a minha formação e por me ter facultado, sempre, tudo aquilo de que necessitei enquanto estudante, através de professores, colegas e funcionários.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e a todos os professores, médicos e restantes profissionais de saúde, por me fazerem continuar a sonhar por um lugar na Medicina.

Obrigada!

ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	9
EPIDEMIOLOGIA	10
COMPLICAÇÕES E PROBLEMÁTICA	12
FISIOPATOLOGIA.....	14
ETIOLOGIA.....	17
CLÍNICA.....	22
DIAGNÓSTICO	23
PREVENÇÃO.....	34
TRATAMENTO	40
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E SEGUIMENTO.....	44
PROGNÓSTICO	47
CONCLUSÃO.....	49
BIBLIOGRAFIA	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Risco trombótico associado às comorbilidades apresentadas pelo doente.	19
Tabela 2 – Fatores de risco relacionados com a idade	21
Tabela 3 – Principais scores utilizados na abordagem diagnóstica dos doentes com suspeita de TVE.....	28
Tabela 4 – Medidas de profilaxia mecânica.	35
Tabela 5 – Medidas de profilaxia farmacológica.	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Como decidir quando o estudo imagiológico é necessário.	25
Figura 2 – Diagnóstico e estratégias para tratamento em doentes com suspeita de TVP. ..	26

RESUMO

O termo “trombogénese” refere-se ao processo de formação de um trombo dentro de um vaso sanguíneo, obstruindo a circulação localmente ou à distância. São exemplos de fenómenos tromboembólicos as embolias pulmonares e os acidentes vasculares-cerebrais trombóticos. Este fenómeno encontra-se associado ao processo de envelhecimento, sendo mais prevalente na população idosa. O aumento da prevalência de eventos trombóticos ocorre na presença de um aumento desproporcional dos fatores pró-trombóticos em relação aos fatores anti-coagulantes.

A trombogénese é prevenível em grande parte dos casos, sendo a estratégia mais efetiva uma abordagem multifatorial, fundamentalmente não farmacológica.

Alguns dos fatores de risco para a trombogénese no idoso são a hipertensão, a obesidade e o sedentarismo, logo, é importante atuarmos a nível dos hábitos e estilos de vida, de forma a prevenir o risco destes eventos. O esclarecimento dos fatores de risco associados, a sua prevalência na população idosa e a implementação de estratégias de prevenção primária e secundária assumem um papel de particular relevância na prática clínica.

Os fenómenos tromboembólicos têm uma apresentação muito variável. Sendo patologias associadas a elevadas taxas de mortalidade e morbidade, elevados tempos de internamento e índices de institucionalização e a gastos consideráveis na área da saúde.

Este trabalho de revisão tem como objetivo realizar uma revisão da literatura existente acerca da “trombogénese”, com foco na população geriátrica. Pretende-se abordar as características epidemiológicas, etiopatogenia, fatores de risco associados e apresentação clínica. Propõe-se ainda avaliar o processo de diagnóstico, as medidas

preventivas implementadas, os efeitos diretos e indiretos, associados a esta patologia e o impacto social para o doente e seu meio familiar.

Para a realização deste artigo de revisão, efetuei uma pesquisa com base num conjunto de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (a partir de 2005), sendo consultados os motores de busca Pubmed, Medline e Emedicine.

Palavras-chave: “trombogéneses”, “tromboembolismo”, “idoso”, “geriatria”, “envelhecimento”.

ABSTRACT

The term "thrombogenesis" refers to the process of formation of a thrombus inside of a blood vessel, obstructing the flow, locally or remotely. Examples of thromboembolic events are pulmonary embolisms and thrombotic cerebrovascular accidents. This phenomenon is associated with the aging process and it is more prevalent in the elderly population. The increasing prevalence of thrombotic events occurs in the presence of a disproportionate increase of plasmatic prothrombotic factors while there is a decreasing level of anti-clotting factors.

The thrombogenesis is preventable in most cases, the most effective strategy is a multifactorial approach, especially nonpharmacological measures.

Some of the risk factors for thrombogenesis in the elderly are hypertension, obesity and a sedentary lifestyle, so it is very important to act at the level of habits and lifestyle, in order to prevent the risk of such events. Clarification of risk factors, its prevalence in the elderly population and the implementation of primary and secondary prevention strategies assume an important role with particular relevance to clinical practice.

Thromboembolic events have a highly variable presentation. They are associated with high rates of mortality and morbidity, long term hospitalization or institutionalization and considerable expenses in health care.

This review paper aims to conduct a literature review about "thrombogenesis", focusing on geriatric population. It is intended to discuss the epidemiology, etiology, risk factors and clinical presentation. It is proposed to further evaluate the diagnostic strategy, the implemented preventive measures, the direct and indirect effects associated with this pathology and the social impact for the patient and his family environment.

To carry out this review article, I performed a research based on a number of scientific articles published in the last 10 years (since 2005), and accessed search engines, such as Pubmed, Medline and Emedicine.

Keywords: "thrombogenesis," "thromboembolism", "elderly", "geriatrics", "aging".

LISTA DE ABREVIATURAS

aPTT Tempo de tromboplastina parcial ativada

AVC Acidente vascular cerebral

EAM Enfarte agudo do miocárdio

HBPM Heparina de baixo peso molecular

HNF Heparina não fracionada

IMC Índice de massa corporal

RM Ressonância Magnética

TC Tomografia Computorizada

TEP Tromboembolia Pulmonar

TVE Tromboembolismo Venoso

TVP Trombose Venosa Profunda

INTRODUÇÃO

Num mundo em que se continua a verificar um aumento da população mundial, um associado aumento da esperança média de vida e um decréscimo na taxa de natalidade importa, significativamente, não desvalorizar o envelhecimento da população, sendo que este é, para além de um fenómeno biológico, um fenómeno social que nos afeta globalmente.

No século XX, observou-se uma mudança em relação com a principal causa de morte e morbilidade, este que era um lugar ocupado pelas doenças infecciosas passou a ser representado pelas doenças cardiovasculares (1), posto isto é possível afirmar que o tromboembolismo venoso, entidade que engloba a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, é uma doença multicausal (2), que aumenta consideravelmente com a idade (3) e que é a terceira causa de morte, por patologia cardiovascular, depois do enfarte agudo do miocárdio (EAM) e do acidente vascular cerebral (AVC). (4)

A trombogéneses apresenta na nossa sociedade, e em particular na população idosa, um impacto relevante no âmbito de saúde pública, sendo o seu estudo e das patologias a ela associadas um tema atual e necessário, no sentido de uma progressiva melhoria dos cuidados prestados e conseqüente redução das despesas de saúde pública.

A fragilidade, nos idosos, é um fator de risco para o desenvolvimento de morbilidade e mortalidade na população idosa. (5) É definida pelos geriatras como uma síndrome biológica de diminuída reserva e resistência a agentes originadores de stress, resultando num declinar cumulativo dos múltiplos sistemas fisiológicos e vulnerabilidade a fenómenos adversos. (5) A idade é, assim, por si só, um fator de risco independente para a ocorrência de fenómenos trombóticos. (3)

Com este trabalho, tive por objetivo, fazer uma revisão da literatura existente acerca da trombogénesis, com foco na população idosa, analisando informação respeitante a epidemiologia, etiopatogenia, clínica, diagnóstico e abordagens preventivas e terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do presente artigo de revisão, foi realizada pesquisa com base num conjunto de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (a partir de 2005), sendo consultados os motores de busca Pubmed, ClinicalKey, Medline e Emedicine, com as seguintes palavras-chave: “trombogénesis”, “tromboembolismo”, “trombose”, “idoso”, “geriatria”, “envelhecimento”. Adicionalmente foi realizada uma pesquisa na bibliografia referenciada dos artigos identificados.

A seleção foi feita tendo por base o grupo etário referenciado nos vários artigos encontrados, assim como, a maior afinidade dos mesmos com o tema em causa neste trabalho.

EPIDEMIOLOGIA

No Ocidente, onde a população idosa é numerosa e continua a aumentar, tendo em conta o aumento da esperança média de vida, a trombose venosa é um dos importantes problemas de saúde que afeta este grupo etário. (6)

O tromboembolismo venoso é a principal causa de mortalidade intra-hospitalar. (7) A sua incidência aumenta com a idade (3), está estimada em 1-2/1000 pessoas por ano (6), é raro em indivíduos jovens (<1 por 10000 por ano) e aumenta aproximadamente 1% por ano na população geriátrica. (2) No grupo de indivíduos com idade entre os 25-30 anos os fenómenos de trombose venosa ocorrem aproximadamente em 1/10000 indivíduos por ano, enquanto que na população com 85 anos ou mais ocorrem em perto de 8/1000 indivíduos por ano. (6) Assim o risco da ocorrência de um fenómeno de tromboembolismo venoso é 80x superior na população mais idosa (2), cerca de 60% dos eventos trombóticos ocorrem na população com 70 ou mais anos de idade. (6) A Tromboembolia Pulmonar (TEP) é considerada como sendo a causa prevenível de morte mais comum nos doentes hospitalizados. (8)

Verifica-se uma incidência aumentada no sexo masculino, sendo que nas mulheres é mais prevalente, o que é justificável pela maior esperança média de vida no sexo feminino. (9) Nas mulheres 65% dos primeiros eventos não foram de causa idiopática, a maioria apresentava como fator de risco a toma de contraceção oral, enquanto que nos homens apenas em 19% dos indivíduos tiveram um primeiro evento provocado. Nas recorrências também se observou que nas mulheres existe um predomínio dos eventos provocados, comparativamente com os de causa idiopática, enquanto que no sexo masculino se observou, mais uma vez, uma menor taxa de eventos provocados. A incidência dos eventos recorrentes é maior no sexo masculino. (10)

Segundo alguns estudos, o tromboembolismo pulmonar (5.5/1000 indivíduos por ano) é mais frequentemente diagnosticado do que a trombose venosa profunda (3.0/1000 indivíduos por ano) nos doentes com 80-84 anos. (11,12)

Pensando na relação com os fatores de risco, eventualmente, existentes, a proporção de eventos trombóticos secundários a fatores de risco adquiridos é de 50%. (6)

Os estudos sobre a mortalidade associada a estes eventos são escassos e as estimativas variam consideravelmente, contudo tanto o tromboembolismo venoso como a trombose venosa profunda estão associados a uma maior taxa de mortalidade na população geriátrica. (3) Comparando com a população geral, a taxa de mortalidade nos primeiros meses após o evento trombótico é mais elevada, depois dos quais a taxa de mortalidade se aproxima, gradualmente, do resto da população. (2)

COMPLICAÇÕES E PROBLEMÁTICA

O risco de um evento de tromboembolismo venoso, particularmente se idiopático, é maior nos indivíduos que sofrem de Síndrome da Fragilidade, do que naqueles que não se fazem acompanhar desta situação. Indivíduos mais frágeis, vítimas de um evento trombótico, têm uma maior probabilidade de subsequente internamento prolongado, incapacidade e morte. (5)

Algumas das complicações associadas à trombose são a recorrência, através de episódio de tromboembolismo venoso sintomático, tromboembolia pulmonar ou trombose venosa profunda, morte e hemorragia. (13)

A complicação mais grave de uma trombose venosa profunda é a tromboembolia pulmonar, que representa aproximadamente 200000 mortes por ano e 10% das mortes em ambiente hospitalar. (14)

Uma outra complicação da trombose venosa profunda, também ela grave e que se pode verificar independentemente da realização ou não de tratamento, é o síndrome pós-trombótico, que ocorre em 10 a 20% dos doentes com trombose dos membros inferiores, este leva a uma diminuição da qualidade de vida do doente e reduz as suas capacidades, sobretudo para andar e realizar as suas atividades de vida diárias, implicando ausência por baixa no emprego. Os doentes que desenvolvem esta complicação podem apresentar úlceras venosas, difíceis de cicatrizar e de elevados custos económicos. (1,15)

O tromboembolismo pulmonar está também associado com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica em cerca de 4% dos casos, e estes apresentam afeção cardíaca e/ou pulmonar. (1)

Não menos importante é o facto de que o tromboembolismo venoso é o principal responsável por anos de vida perdidos ajustados por incapacidade entre as sete causas de

eventos adversos respeitantes ao ambiente hospitalar. Os eventos trombóticos podem causar mortes prematuras e a incapacidade resultante dos mesmos ocupa o papel de principal causa de anos de vida perdidos devido às consequências não fatais da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. (1)

Mais recentemente, também as consequências psicológicas de longo termo, posteriores à ocorrência de um evento trombótico, foram descritas, incluindo stress emocional, ansiedade e preocupação devido à possibilidade de nova ocorrência. (16)

FISIOPATOLOGIA

Foi há mais de 150 anos que Virchow explicou pela primeira vez a patogenia do tromboembolismo venoso, através de uma tríade que responsabilizava a estase venosa, a lesão vascular e a hipercoagulabilidade como o mecanismo de desenvolvimento da trombose – a tríade de Virchow. (14)

Estase Venosa

O retorno venoso dos membros inferiores é conseguido através da contração dos músculos das pernas, que propulsionam o sangue para cima, e através das válvulas venosas que impedem que o sangue retroceda. A estase venosa pode então contribuir para a trombogénesis ao favorecer a estagnação sanguínea com hipoxia local associada, o que vai estimular a libertação de um ativador do fator X pelas células endoteliais. Algumas das condições que promovem a estase venosa nos idosos são a imobilização (hospitalização, cirurgia, paralisia por AVC), o aumento da pressão venosa (varizes, insuficiência venosa) e condições médicas que favorecem o aumento da viscosidade do sangue. (14)

A imobilidade predispõe à acumulação de sangue, favorecendo assim a formação de trombos que se propagam pelo sistema venoso profundo, é assim um fator de risco independente que contribui para o desenvolvimento de trombose venosa profunda. (14)

O aumento da pressão venosa contribui para a estase por reduzir o retorno venoso, isto devido às veias varicosas ou válvulas insuficientes, que aumenta a pressão venosa retrógrada. (14)

Para além da imobilidade e do aumento da pressão venosa, há a considerar também o papel de uma maior viscosidade sanguínea, causada por algumas doenças, no

desenvolvimento de eventos trombóticos. A policitemia, a hipergamaglobulinemia, disproteinemias, a crioglobulinemia, são doenças que podem manifestar-se na população geriátrica, favorecendo a estase venosa e consequente trombose. (14)

Lesão vascular

Apesar do endotélio normal ser não-trombogénico, uma lesão do mesmo pode levar à ativação das plaquetas e da coagulação, conduzindo, assim, à ativação do fator tecidual, diretamente, pelas células endoteliais, ou indiretamente, por monócitos que são atraídos para o local. Para além disso verifica-se também adesão e agregação plaquetar. (14)

O endotélio pode ser lesado através de trauma direto, exposição a endotoxinas, a citocinas inflamatórias, trombina ou a uma baixa pressão de oxigénio. Na população idosa o trauma direto é comum na cirurgia ortopédica, na prostatectomia, histerectomia ou em fraturas. O dano no endotélio faz com que as células endoteliais sintetizem fator tecidual e o inibidor do ativador do plasminogénio, e deste modo contribui para a trombogénesis. O facto de as células endoteliais também produzirem menos ativador do plasminogénio, sendo este o principal ativador da fibrinólise, favorece igualmente os fenómenos trombóticos. (14)

Hipercoagulabilidade

Por norma os fatores ativadores da coagulação circulam diluídos na corrente sanguínea e são neutralizados por inibidores na superfície das células endoteliais ou pela antiproteínase circulante. Quando esta regulação falha, seja por níveis reduzidos de

inibidores ou por sobreprodução de fatores pró-coagulantes, a coagulação é ativada, levando à formação de fibrina. (14)

Se o trombo é formado, o sistema fibrinolítico é imediatamente ativado como resultado da libertação do ativador do plasminogénio tecidual e de urocinase pelos monócitos e leucócitos, que são atraídos para o trombo pelos produtos plaquetares e pelos fibrinopeptídeos libertados. (14)

A cascata da coagulação pode ser ativada pelo contacto do fator XII com o colagénio no endotélio dos vasos lesados ou pelo contacto com material protésico. Também as plaquetas ativadas favorecem a coagulação, assim como, a exposição ao fator tecidual libertado localmente na sequência de uma lesão vascular. (14)

Nos doentes com cancro, um dos mecanismos de indução de trombose é a ativação do fator X pelo contacto direto com células malignas que contenham proteases de cisteína. A hipoxia a que as células endoteliais são submetidas, em doentes com estase venosa de maior gravidade, pode também condicionar a formação de fatores que promovam a ativação da cascata da coagulação e, conseqüentemente, a ocorrência de eventos trombóticos. (14)

É, assim, expectável que a população idosa tenha uma predisposição significativa para a trombogénese, sendo que, reúne inúmeros fatores de risco promotores da cascata da coagulação, incluindo cancro, cirurgias ortopédicas, trauma, infeções sistémicas e mobilidade reduzida. (14)

ETIOLOGIA

A identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso é muito importante para identificar os doentes em risco na população geral e na população idosa hospitalizada. (3) A prevalência destes fatores de risco aumenta com a idade (17), aumentando também o risco de tromboembolismo venoso. Para além disso, a existência de múltiplos fatores de risco na população idosa é muito comum, levando a um efeito cumulativo que coloca estes doentes sob um maior risco de ocorrência de um evento trombótico. (3)

Apesar do aumento do risco com a idade ser em parte devido à presença de comorbilidades, a idade (>75 anos) é, por si só, um fator de risco independente para o tromboembolismo venoso. (3)

Podemos dividir os fatores de risco em convencionais e específicos da idade.

Fatores de risco convencionais

- ***Imobilidade***

A reduzida mobilidade a que alguns idosos estão sujeitos provoca alterações nas propriedades físicas do sangue, aumentando a sua viscosidade e provocando estase, o que condiciona risco aumentado de trombose. (2)

A força desta associação é difícil de caracterizar, visto que, pode haver inúmeras comorbilidades associadas e diferentes etiologias a condicionar um período de imobilidade, como por exemplo uma situação de hospitalização num período pós-operatório, tudo isto altera as variáveis a ter em conta. (2)

De acordo com uma meta-análise levada a cabo por Pottier et al., os doentes hospitalizados com mais de 65 anos de idade submetidos a repouso de curto prazo (até 14 dias) tinham um risco trombótico aumentado cerca de 6 vezes comparando com doentes que não necessitaram de tempo de repouso. (18,19) A cirurgia aumenta, também, em 6 vezes o risco trombótico e, aproximadamente, 3% dos doentes submetidos a artroplastia dos membros inferiores (com média de idade superior a 65 anos) desenvolveram um evento tromboembólico mesmo tendo realizado profilaxia. (2)

A imobilização ou mobilização reduzida, a longo termo, afeta principalmente a faixa etária dos idosos, sendo que, aparenta estar associada a risco aumentado de trombose venosa, contudo o risco é maior nas primeiras 4 semanas de acamamento (aumento de 3 a 4 vezes). Foram obtidos resultados similares relativamente à utilização de cadeira de rodas na população com 65 anos ou mais. (18,19)

- ***Cancro***

A incidência desta patologia aumenta três vezes nos indivíduos com mais de 65 anos. Por outro lado o risco de trombose venosa em doentes com cancro é sete vezes superior em relação aos doentes sem cancro, partindo deste pressuposto, sabe-se que o risco atribuído à população jovem é de 15%, enquanto que o risco atribuído à faixa etária mais envelhecida é de cerca de 35%. (2,20)

- **Comorbilidades**

Algumas das patologias que afetam o risco de trombose são, por exemplo, a insuficiência cardíaca, o enfarte agudo do miocárdio, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a diabetes mellitus.

Comorbilidades	Risco de trombose
Insuficiência Cardíaca Congestiva	↑ 2.5 a 3.5 vezes. O risco está sobretudo aumentado no embolismo pulmonar. A insuficiência cardíaca congestiva é 4 vezes mais prevalente em indivíduos com idades superiores a 75 anos.
Enfarte Agudo do Miocárdio	↑ 1.3 a 3.5 vezes. A severidade do enfarte agudo do miocárdio está positivamente relacionada com o risco de trombose.
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	↑ 1.2 a 1.4 vezes. É fator de risco para TEP e Trombose Venosa Profunda (TVP). Nos idosos com Tromboembolismo Venoso (TVE) a contribuição da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica é significativa.
Diabetes mellitus	↑ o risco em 50% em indivíduos com diabetes, comparando com não-diabéticos.
Obesidade	↑ 1.3 a 1.8 vezes. Na população idosa, um índice de massa corporal (IMC) superior a 25kg/m ² é um fator preditor de desenvolvimento de TVE, comparando com os indivíduos com um IMC normal.

Tabela 1 – Risco trombótico associado às comorbilidades apresentadas pelo doente.

Construída a partir das referências (2,21–28).

Com o avançar da idade aumenta a prevalência e a coexistência de doenças crónicas, a prevalência de duas ou mais doenças no mesmo doente, em indivíduos com 80 ou mais anos, ronda os 80%. A multimorbilidade observável nos idosos torna-os ainda

mais vulneráveis ao desenvolvimento de eventos trombóticos, e isto verifica-se sobretudo, se, associadamente, o doente apresentar variados fatores de risco. (2)

- ***Terapêutica hormonal de substituição***

Esta terapêutica está associada a um risco aumentado de eventos trombóticos, tanto na população de média idade como na população idosa, e leva a um estado de procoagulação. O risco relativo de trombose venosa para mulheres que optaram pela substituição hormonal é 2 vezes superior ao risco das que optaram por não o fazer. (2)

- ***Fatores da hemostase***

Níveis elevados de d-dímeros, homocisteína, fator de von-Willebrand, fatores da coagulação, fibrinogénio e protrombina estão associados a aumento do risco para trombose venosa. Com a idade avançada alguns destes fatores aumentam na circulação, tanto que, já foi demonstrado que, em idosos com níveis elevados de fator VIII e de fator de von-Willebrand existe um risco aumentado, cerca de 2 a 3 vezes, de trombose. (2,29)

- ***Fatores de risco genéticos***

A prevalência das possíveis variantes genéticas varia, consideravelmente, entre etnias, mas não com a idade. A mutação do fator V de Leiden, por exemplo, apresenta um risco de trombose aumentado em 5 vezes na população idosa. (2)

Fatores de risco específicos da idade

Há alguns fatores de risco quase exclusivos da população idosa, entre eles a força muscular, a disfunção endotelial, a insuficiência venosa, o sexo, etc, como é possível observar na Tabela 2.

Fatores de risco específicos da idade

Força muscular	A diminuição da força muscular altera a capacidade de contração dos músculos e, tendo já sido demonstrado, que a compliance e a capacidade de resposta dos músculos dos membros inferiores diminuem com a idade, o que pode levar a refluxo e estase sanguínea.
Disfunção endotelial	Com o envelhecimento há alteração da anatomia da parede dos vasos, há também diminuição das propriedades anticoagulantes do endotélio e mudanças no fluxo sanguíneo dos vasos, tudo isto facilita a ocorrência de eventos trombóticos.
Insuficiência venosa	A insuficiência venosa crônica verifica-se com a dilatação dos vasos e remodelação dos folhetos das válvulas, alterações estas que promovem estase e aumento da pressão venosa, a sua ocorrência aumenta com a idade.
Institucionalização do idoso	Está associado a um risco de TVE 8 vezes aumentado, comparando com indivíduos da mesma idade, não institucionalizados.
Síndrome da fragilidade	O número de indivíduos afetados aumenta com a idade e aparentam ter um risco de TVE aumentado em 30%.

Tabela 2 – Fatores de risco relacionados com a idade

Construída a partir das referências (2,5,30–33).

CLÍNICA

Os sinais e sintomas da trombose venosa profunda e da tromboembolia pulmonar são inespecíficos, são assim pouco fiáveis e pouco consistentes.

Nos doentes que sofrem uma trombose venosa profunda esta pode ser assintomática ou pode apresentar-se com dor local, aumento da sensibilidade local, eritema, edema, elevação da temperatura local e ocasionalmente um cordão venoso palpável. (34)

O sinal de Homan, que corresponde à dor na barriga da perna e no cavado poplíteo com a dorsiflexão passiva do pé, é um sinal pouco específico mas que pode encontrar-se nesta situação, ajudando ao diagnóstico. (34)

Relativamente à tromboembolia pulmonar, os doentes podem, também, estar assintomáticos ou podem apresentar queixas de dispneia (73%), taquipneia (70%), dor pleurítica (66%), tosse (37%), taquicardia (30%) ou hemoptises (13%). (34)

Ao eletrocardiograma podemos encontrar alguns sinais, desde fibrilhação auricular, bloqueio de ramo direito ou outros achados de sobrecarga ventricular direita. (34)

Se a embolia pulmonar for proximal ou de grande tamanho, a paragem respiratória, o choque e a morte súbita podem ocorrer. (34)

DIAGNÓSTICO

O correto diagnóstico de trombose venosa profunda e de tromboembolia pulmonar continua a ser um desafio, sobretudo nos idosos, isto porque, o valor preditivo dos mais variados fatores de risco, dos sintomas e dos sinais clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos diminui significativamente com a idade. Para além disso as múltiplas patologias apresentadas pelos idosos tornam os sinais e sintomas inespecíficos e, no caso particular das doenças cardiovasculares, que podem mimetizar uma tromboembolia pulmonar, os sintomas são mascarados e é, assim, mais difícil chegar ao correto diagnóstico. (35) Devido à não especificidade dos sintomas e sinais, clínicos e laboratoriais, pode dizer-se que o tromboembolismo venoso está subdiagnosticado na população geriátrica. (3) Contudo a maior brevidade do diagnóstico é muito importante, uma vez que, a mortalidade por tromboembolismo venoso aumenta consideravelmente com a idade. (36)

Nas últimas décadas, a chegada ao diagnóstico passou por várias fases, primeiramente assumiu-se que a trombose venosa profunda e a tromboembolia pulmonar eram diferentes manifestações de uma entidade única, o tromboembolismo venoso. Depois, o aparecimento de múltiplos exames de carácter não invasivo, tais como a ecografia com doppler, a medição dos d-dímeros e a angiotomografia computadorizada com multidetectors, reduziram significativamente a necessidade de utilizar exames invasivos como a flebografia e a angiografia pulmonar. O índice de suspeição tem vindo, significativamente, a aumentar. (37)

Avaliação inicial: história clínica completa e exame físico

Para diagnosticar um episódio de trombose venosa profunda é importante começar pela colheita de uma história clínica detalhada e pela realização do exame físico, os objetivos consistem na identificação dos doentes que necessitam de anticoagulação enquanto aguardam pelos resultados dos exames de diagnóstico realizados e na seleção dos doentes em que esta patologia se exclui por apresentarem um resultado negativo para o teste dos d-dímeros. (37)

Pode, então, começar-se por efetuar uma inspeção cuidada dos membros inferiores com avaliação da eventual existência de sinais inflamatórios, como aumento da temperatura e do rubor local. Também a medição da circunferência da perna permite retirar conclusões acerca da presença de edema. Para além disto, avalia-se ainda a positividade, ou não, do sinal de Homan, que corresponde à dor localizada à barriga da perna e ao cavado poplíteo aquando da dorsiflexão passiva do pé homolateral. Apesar da importância da clínica, estudos foram realizados, que obtiveram como conclusão a falta de especificidade e de sensibilidade dos sintomas e sinais apresentados pelos doentes. (14) Desta forma, uma vez que os sintomas e sinais isolados não são suficientes para diagnosticar ou refutar um fenómeno de tromboembolismo venoso, para além de se olhar para a clínica é fundamental correlacioná-la com os antecedentes médicos e cirúrgicos, com a medicação habitual e com os fatores de risco, para que, se decida quanto à necessidade de realizar exames complementares de diagnóstico. (14,38)

A opção pela realização de exames complementares de diagnóstico de imagem varia consoante a apresentação clínica e é também dependente dos resultados obtidos através do doseamento dos d-dímeros plasmáticos (Figura 1).

Em doentes com clínica consistente com trombose venosa profunda deve ser pedida a medição dos d-dímeros, perante um score baixo e um valor baixo de d-dímeros a hipótese de trombose venosa profunda pode ser descartada. Contudo se a dosagem dos d-dímeros vier alterada, adicionam-se 6 pontos extra para a decisão diagnóstica, levando a considerar uma probabilidade clínica moderada de TVP, conseqüentemente o doente deve ser referenciado para realizar uma ecografia vascular do membro. (39)

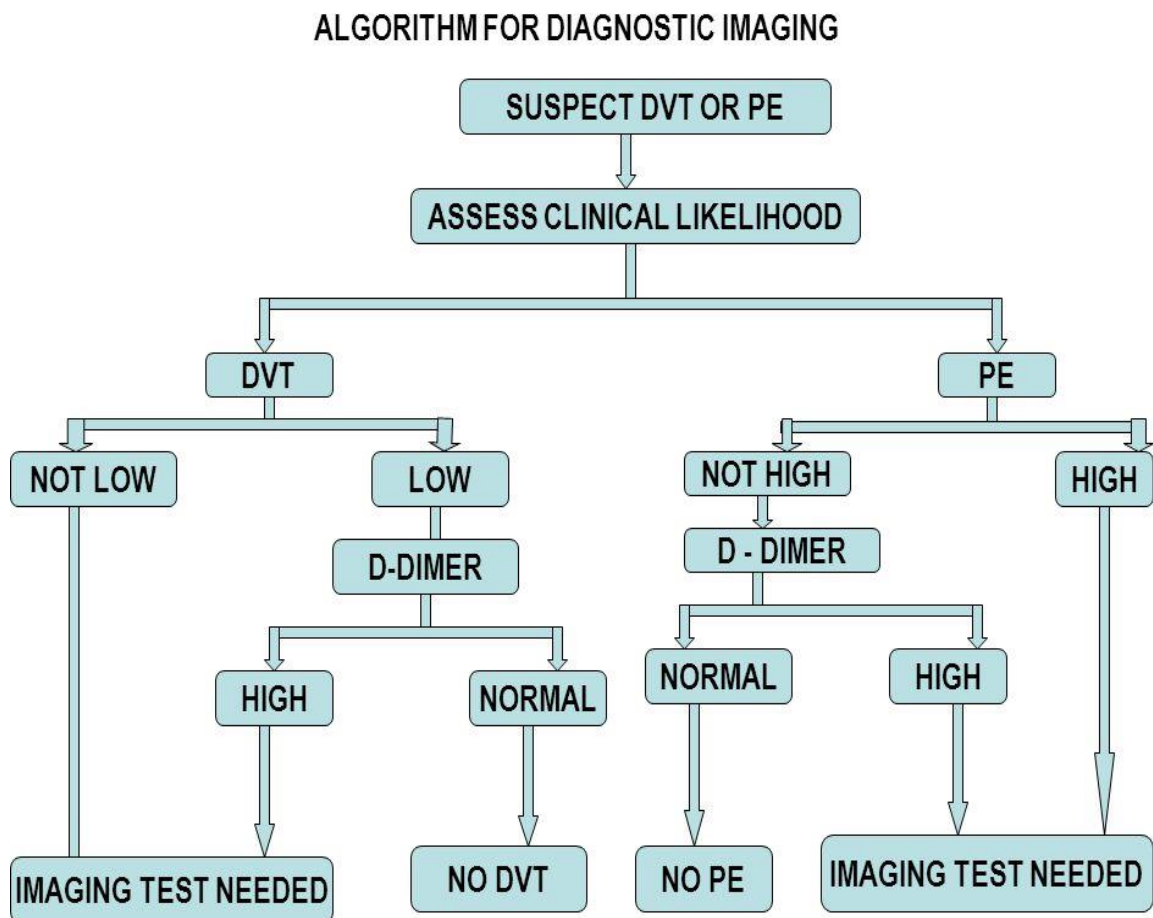


Figura 1 – Como decidir quando o estudo imagiológico é necessário.

Adaptado da referência (8).

A estratégia diagnóstica nos cuidados primários de saúde depende do score atribuído a cada doente, como é observável na Figura 2.

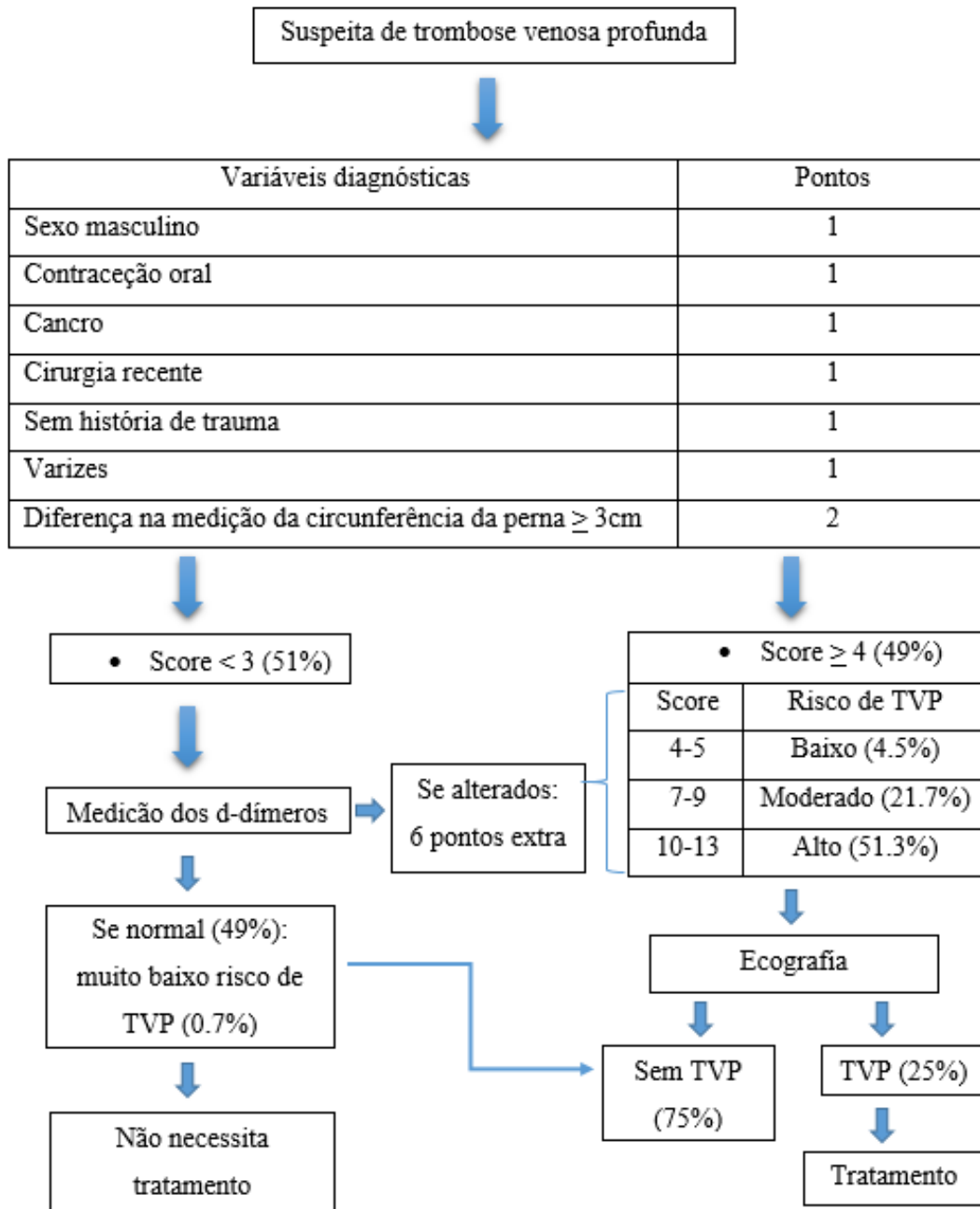


Figura 2 – Diagnóstico e estratégias para tratamento em doentes com suspeita de TVP.

Adaptado da referência (36).

Esta estratégia tem a capacidade de excluir a trombose venosa profunda em cerca de 50% dos doentes, porém continua a levar a que um grande número de indivíduos seja referenciado para o hospital mais próximo, para que, se proceda à realização de

investigação complementar e a que destes, 3 em cada 4, digam respeito a falsos positivos. Uma vez que o principal objetivo desta estratégia é excluir com segurança a trombose venosa profunda, este número de falsos positivos é considerado aceitável. (39)

No que diz respeito à população geriátrica, o *stress* que uma ida ao hospital condiciona neste grupo mais frágil é algo de que os idosos nem sempre beneficiam e, assim sendo, certos clínicos optam por um lado por não os referenciar, contribuindo desta forma para o subdiagnóstico desta patologia, ou por outro lado optam por tratar até mesmo os doentes de baixo risco, contribuindo para o sobretratamento. (40,41)

No caso de se suspeitar de uma tromboembolia pulmonar foram propostas duas escalas, o score de Wells (Tabela 3) e o score de Geneva (Tabela 3) que, apesar de existirem, muitos médicos, em detrimento da utilização destes scores, preferem usar a sua experiência clínica para calcular o risco para TVP e para TEP e para determinar a eventual necessidade de continuar a investigação diagnóstica. Estas ferramentas classificam os doentes em alto (60-80%), intermédio (20-30%) e baixo (5-10%) risco. (37)

Os passos subsequentes a esta avaliação dependem da classificação obtida, sendo que nos doentes de risco baixo e intermédio por norma se opta por uma investigação não invasiva, estes scores dependem de múltiplas variáveis clínicas e é, também, dependente da experiência do clínico que observa o doente.

Wells' score for DVT ⁴		Wells' score for PE ⁵		Revised Geneva score for PE ¹²	
Items	Points	Items	Points	Items	Points
Cancer	+1	Previous PE or DVT	+1.5	Age > 65 years	+1
Paralysis or recent plaster cast	+1	Heart rate > 100/min	+1.5	Previous DVT or PE	+3
Bed rest > 3 days or surgery < 4 weeks	+1	Recent surgery or immobilization	+1.5	Surgery (under general anaesthesia) or fracture (of the lower limbs) within 1 month	+2
Pain on palpation of deep veins	+1	Clinical signs of DVT	+3	Active malignancy (solid or haematological malignancy, currently active or considered as cured since < 1 year)	+2
Swelling of entire leg	+1	Alternative diagnosis less likely than PE	+3	Unilateral lower limb pain	+3
Diameter difference on affected calf > 3 cm	+1	Haemoptysis	+1	Haemoptysis	+2
Pitting oedema (affected side only)	+1	Cancer	+1	Heart rate 75–94 bpm	+3
Dilated superficial veins (affected side)	+1			Heart rate > 95 bpm	+5
Alternative diagnosis at least as probable as DVT	-2			Pain on lower limb deep vein palpation and unilateral edema	+4
Clinical probability					
Low	0	Initial rule Low	< 2	Low	0–3
Intermediate	1–2	Intermediate	2–6	Intermediate	4–10
High	≥ 3	High	≥ 6	High	≥ 11
		Dichotomized rule Unlikely	≤ 4		
		Likely	> 4		

DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism

Tabela 3 – Principais scores utilizados na abordagem diagnóstica dos doentes com suspeita de TVE.

Adaptado da referência (37).

Exames complementares de diagnóstico para TVP

- ***Venografia com contraste***

Continua a ser o *gold standard* para confirmação do diagnóstico mas não é o exame complementar ideal para realizar numa fase inicial. É quase 100% específica e sensível e permite avaliar o sistema venoso distal e proximal. Exige a utilização de contraste e a maior disponibilidade de exames não invasivos faz com que seja cada vez menos utilizada,

opta-se por este exame apenas quando os não-invasivos são inconclusivos ou inacessíveis. O seu uso está limitado em doentes com insuficiência renal diagnosticada e na trombose recorrente. (14)

- ***Ecografia***

Trata-se de um exame acessível, seguro e não invasivo, que tem uma elevada especificidade no diagnóstico de trombose venosa profunda, veio substituir a venografia contrastada. Juntamente com a sua função Doppler é um exame muito útil. A necessidade e a sua capacidade de diagnosticar uma TVP distal isolada continua a ser uma questão em debate. Há assim várias correntes, alguns clínicos optam por analisar apenas as veias proximais (acima do joelho), repetindo o exame uma semana depois, nos doentes com um primeiro exame negativo, para avaliar se houve migração de um trombo das veias distais para as proximais, porém esta abordagem resulta em apenas 1 a 2 % de resultados positivos e promove o gasto de recursos. Um outro grupo avalia as veias proximais e distais no mesmo exame, porém este modo de atuar implica tratar um elevado número de doentes, o que nem sempre é suportado pelas evidências existentes, e que acaba por submeter os doentes a um elevado risco hemorrágico sem necessidade, para além do consumo de recursos associado. (42) Uma outra corrente incide sobre a realização de uma ecografia das veias proximais, que no caso de ser negativa num doente com clínica pouco ou mediamente compatível exclui o diagnóstico de TVP, enquanto que nos doentes com uma alta probabilidade clínica e uma ecografia negativa são realizados exames complementares de imagem adicionais (venografia, ecografia das veias distais) e pode ser aconselhada uma vigilância seriada com um espaçamento temporal entre consultas mais curto, esta abordagem é semelhante à abordagem em que se prefere a realização de uma ecografia

completa do membro mas é preferível na medida em que menos 30 a 50% dos doentes vêm a realizar terapêutica anticoagulante de que não necessitam. (37)

Exames complementares de diagnóstico para TEP

- ***Radiografia do tórax***

Se a radiografia realizada num doente com dispneia e/ou hipoxemia não revelar evidências de broncoespasmo ou de *shunt* cardíaco é muito provável que se trate de uma tromboembolia pulmonar mas não faz o diagnóstico. Pode até ser mais útil na exclusão de outras patologias que possam mimetizar uma TEP, como por exemplo um pneumotórax ou um pneumomediastino. (14)

- ***Cintigrafia de ventilação/perfusão pulmonar***

Considerada durante muito tempo como um dos principais exames de diagnóstico de TEP. Entre os doentes com uma clínica altamente sugestiva de TEP e com um cintigrama de ventilação/perfusão também sugestivo, 96% dos indivíduos vieram a confirmar o diagnóstico. Perante uma clínica sugestiva associada a um cintigrama de ventilação/perfusão não compatível apenas 40% dos doentes sofreram TEP. Se o cintigrama de ventilação/perfusão for sugestivo e, por outro lado, a clínica não o seja, os indivíduos que vão obter confirmação do diagnóstico serão 56 a 88%. Se tanto a clínica como avaliação através da cintigrafia não forem consistentes com TEP apenas 4% dos doentes são diagnosticados com tromboembolia pulmonar. Estes resultados demonstram que apesar de ser de grande utilidade é necessária uma avaliação adicional. (14)

- ***Tomografia computadorizada helicoidal torácica***

A Tomografia Computorizada (TC) helicoidal é um exame acessível e pouco invasivo e permite a visualização de êmbolos alojados nos vasos pulmonares. Apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 70% e uma especificidade de cerca de 88%, com um valor preditivo positivo de 76% e um valor preditivo negativo de 84%. Pode ser realizado numa avaliação inicial. (14)

- ***Angiografia pulmonar convencional***

É o *gold standard* no diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Contudo trata-se de um exame invasivo, não sendo utilizado rotineiramente, uma vez que em 1 a 2% tem complicações graves, desde morte, insuficiência renal, arritmias e reação alérgica ao produto de contraste. Está reservada para situações em que os exames não-invasivos foram inconclusivos. (14)

- ***Angiografia pulmonar por TC multidetetores***

Tem vindo a substituir a cintigrafia ventilação/perfusão. É um exame que permite uma adequada visualização dos vasos arteriais pulmonares. A sua sensibilidade é superior quando falamos de êmbolos pulmonares de localização central e inferior nos localizados à periferia, considera-se como tendo uma sensibilidade de 70%. (37)

Segundo Stein et al., o aumento da utilização da angiografia pulmonar por TC multidetetores pode resultar num aumento da incidência de cancro relacionado com a radiação num futuro próximo. (43)

- ***Angiografia pulmonar por ressonância magnética (RM) e Venografia pulmonar por RM***

É um exame complementar de diagnóstico desprovido de radiações e é, assim, um bom candidato ao diagnóstico de tromboembolia pulmonar. É um exame com uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 99%, se tecnicamente bem realizado. Tratando-se de angiografia pulmonar por RM e venografia pulmonar por RM tecnicamente adequadas a sensibilidade é de 92% e a especificidade é de 96%, mas em 52% dos doentes o exame é tecnicamente inadequado. É, por este motivo, um exame complementar que só deve ser feito em centros e por técnicos experientes e só nos casos em que os exames *standard* estão contraindicados. (37)

- ***D-dímeros***

Os d-dímeros plasmáticos são um produto de degradação, que tem reação cruzada com a fibrina, e que é libertado para a circulação sanguínea, os níveis elevados implicam, por norma, fibrinólise endógena ativada. Quando doseados através do método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* mostram-se altamente sensíveis (>95%) na trombose venosa profunda aguda e na tromboembolia pulmonar, contudo apresentam uma baixa especificidade, pois também se verifica a sua produção em situações de cancro, inflamação e infeção. (14,37) Sendo que estas outras condições são mais frequentes nos idosos, estes beneficiam pouco do teste. (44)

O doseamento dos d-dímeros é deste modo de maior utilidade em situações de emergência e deve ser utilizada conjugada com outros métodos de diagnóstico. (45)

Em doentes com uma clínica altamente sugestiva não deve ser pedido porque raramente apresentam valores abaixo do *cut-off* diagnóstico (500ug/l), exclui a patologia em apenas 1/3 dos doentes. A sua utilidade diminui em doentes hospitalizados por outra razão e que têm necessidades de estar em repouso. (37)

PREVENÇÃO

Num estudo recentemente efetuado em doentes com patologia médica agudizada chegou-se à conclusão que 34.8% dos doentes tinha indicação para o início de medidas de terapêutica profilática, mas que, por alguma razão não foram medicados nesse sentido, enquanto que 49.5% estavam medicados desnecessariamente. (46) De um outro estudo, que envolvia doentes com patologia cirúrgica, foi possível concluir que apenas 39% dos doentes, com mais de 65 anos de idade e com alto risco tromboembólico, foram medicados, e destes apenas 66% estavam sob a terapêutica adequada à sua situação. (3)

Razões para a profilaxia incorreta incluem uma avaliação incorreta do risco de tromboembolismo venoso, receio do risco hemorrágico a que vamos submeter o doente e a falta de conhecimento e falta de especificidade das *guidelines* clínicas. (3,47)

O risco associado ao período pós-operatório é largamente reconhecido ao contrário do risco associado às variadas patologias médicas que se encontram subvalorizadas.

Prevenção em doentes com patologia médica

A prevenção de tromboembolismo venoso nos doentes com patologia médica continua a ter muitos defeitos até ao momento. (4)

As medidas de profilaxia mecânica incluem exercício, meias de compressão elásticas e mecanismos de compressão pneumática e promovem o retorno venoso e reduzem a estase venosa. (4)

Exercício	Meias de compressão elástica	Mecanismos de compressão pneumática intermitente
Promove o retorno venoso através de simples exercícios que envolvam por exemplo a dorsiflexão do pé. Deambulação precoce é muito útil em doentes que foram submetidos a cirurgias minor, como as laparoscópicas.	São facilmente toleradas e devem ser uma opção em conjunto com os exercícios de mobilização. É necessário ter especial atenção nos indivíduos com insuficiência arterial dos membros inferiores devido ao compromisso vascular já existente.	Exercem pressão através da insuflação da manga que comprime os músculos da perna, melhoram o retorno venoso ao diminuírem a estase sanguínea, seja aplicada intermitentemente ou sequencialmente.

Tabela 4 – Medidas de profilaxia mecânica.

Construído a partir das referências (48,49).

As medidas de profilaxia mecânica são aconselhadas em todos os doentes hospitalizados com contra-indicações para a toma de anticoagulantes. Nos doentes com elevado risco para o desenvolvimento de TVE é aconselhada a aplicação destas medidas em conjunto com as medidas farmacológicas. (48)

Em relação à profilaxia farmacológica existem algumas opções, incluindo a heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular e o fondaparinaux. Os antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais, não foram adequadamente testados em doentes com patologia médica porque levam alguns dias a atingir a sua ação terapêutica de anticoagulação.

Heparina Não Fracionada (HNF)	Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)	Fondaparinaux
Liga-se à antitrombina III mediando a inativação dos fatores IIa, Xa, IXa e XIIa. Tem baixa biodisponibilidade por via subcutânea, logo a resposta obtida é variável, opta-se preferencialmente pela via endovenosa. Também se liga às plaquetas e ao fator plaquetar induzindo trombocitopenia. Doses profiláticas reduzem o risco de TVP em cerca de 70% sem implicar aumento do risco hemorrágico.	Derivam da HNF por despolimerização química ou enzimática. Têm 1/3 do tamanho das HNF, sendo facilmente absorvidas quando administradas por via subcutânea. A sua resposta dose-dependente é mais previsível do que no caso da HNF. Tem uma semi-vida prolongada em relação à HNF e menor idiosincrasia (menor risco hemorrágico e menor trombocitopenia). Reduziu os eventos de VTE de 15 para 5%.	É um análogo sintético, inibe a ação do fator X ativado, via ativação da antitrombina III. Devido à elevada afinidade liga-se à antitrombina, tem cerca de 100% de biodisponibilidade e uma semi-vida plasmática de 17h (1id). Está contraindicado na IR. Não induz trombocitopenia. Reduziu de 10.5 a 5.6% os episódios de TVE e levou a uma diminuição na mortalidade de 6 para 3.3%.

Tabela 5 – Medidas de profilaxia farmacológica.

Construído a partir da referência (4).

Prevenção em doentes com patologia cirúrgica

Nos doentes com patologia cirúrgica, de forma a reduzir o risco de TVE é importante aconselhar a deambulação precoce, a implementação das medidas de profilaxia mecânica atrás referidas e preconizar a profilaxia farmacológica adequada a cada caso, esta inclui os anticoagulantes parentéricos já mencionados (heparinas e novos agentes antitrombóticos – fondaparinaux) e também os anticoagulantes orais, como a aspirina, antagonistas da vitamina K e os inibidores diretos da trombina.

As medidas mecânicas não surgem associadas a aumento do risco hemorrágico, sendo este um ponto positivo em doentes no pós-operatório e está documentado que diminuem o risco de TVE no período pós-cirúrgico. A deambulação precoce é muito importante na população geriátrica, porque para além da redução do risco trombótico, previne também outras complicações como escaras de decúbito. (4)

A aspirina, quando associada às medidas profiláticas de rotina, revelou uma redução no risco relativo de TEP de 58% quando comparada com o placebo. Quando utilizada isoladamente tem uma menor eficácia do que a heparina de baixo peso molecular. Não está recomendada como terapêutica profilática, mas sim para a prevenção de eventos trombóticos nos idosos com doença aterosclerótica estabelecida ou naqueles em risco de desenvolverem e que não apresentam contraindicações. (4)

A heparina não fracionada, em doentes com patologia cirúrgica, reduziu o risco de TVP de 22 para 9%, de TEP sintomática e fatal de 2 para 1.3% e de 0.8 para 0.3%, respetivamente, e a mortalidade global de 4.2 para 3.2%. (4)

Nos idosos, tendo em conta o seu maior risco trombótico, há preferência por uma profilaxia mais agressiva, com doses >3400IU/d de heparina de baixo peso molecular e esta é preferida em detrimento das restantes opções devido a exigir apenas uma administração diária. (4)

Os antagonistas da Vitamina K, tal como a Varfarina, não são geralmente usados imediatamente após a cirurgia. Trata-se de um derivado cumarínico, que impede a ação da vitamina K, substância indispensável para a síntese hepática de vários fatores de coagulação (II, VII, IX e X), deste modo, diminui a atividade biológica da protrombina, com atraso da formação da trombina e diminuição da coagulação sanguínea. Interfere também na produção das proteínas anticoagulantes C e S. São de eficácia ligeiramente inferior à heparina de baixo peso molecular, sem diferenças significativas a nível do risco

hemorrágico, para além dos hematomas pelos quais são responsáveis. É necessária monitorização através do INR. (4)

Segundo um estudo efetuado acerca da terapêutica com fondaparinaux, veio a descobrir-se que o risco hemorrágico não varia em relação ao risco associado à heparina de baixo peso molecular e que o risco para a ocorrência de um evento trombótico é de 4.6%. (4)

O Ximelagatran é um dos novos anticoagulantes orais que é um inibidor direto da trombina, implica duas tomas diárias em dose fixa. Não tem interações medicamentosas nem com a comida, ao contrário da Varfarina. Está associado a uma redução significativa da incidência de TVE quando comparado com a dalteparina. É tanto mais eficaz quanto mais precocemente for iniciado no período pós-operatório. Está associado a um maior risco hemorrágico quando comparado com as heparinas. Segundo alguns estudos efetuados tem eficácia igual ou superior à da heparina de baixo peso molecular na prevenção de tromboembolismo venoso em doentes cirúrgicos. Não necessitam de monitorização periódica. (4)

Os idosos, tendo em conta, todas as comorbilidades associadas, como diabetes, insuficiência renal e doença cardiovascular, estão sujeitos a um maior risco hemorrágico, logo é necessária toda uma avaliação do estado geral do doente, da idade e da clearance de creatinina, isto porque são fatores que afetam a farmacocinética dos fármacos.

A associação de terapêutica mecânica e farmacológica aplica-se aos doentes com alto risco de TVE e aos doentes a que estão indicadas doses baixas de anticoagulação. Os doentes idosos também beneficiam desta combinação, uma vez que, se trata de um grupo com múltiplos fatores de risco e elevado risco hemorrágico. (48)

Não deve ser esquecido que, apesar de os idosos terem um risco hemorrágico aumentado têm também uma incidência elevada de tromboembolismo venoso, logo há que avaliar a relação risco/benefício.

TRATAMENTO

O tratamento para a trombose venosa profunda e para a tromboembolia pulmonar é muito semelhante, até porque, estas são manifestações diferentes de uma mesma doença.

O objetivo inicial é evitar a expansão do trombo e a recorrência de novo evento trombótico para a longo prazo reduzir a incidência de sequelas, incluindo o síndrome pós-trombótico, a hipertensão pulmonar crônica tromboembólica e a recorrência de novo episódio tromboembólico.

Tendo em conta que com o processo do envelhecimento está associado um aumento do risco hemorrágico e um maior número de patologias coexistentes o tratamento torna-se mais complicado nesta faixa etária. (50)

Inicialmente o que se pretende é prevenir a extensão do trombo, a embolização e a recorrência. Uma terapêutica inadequada nas primeiras 24 horas está associada a um maior risco de eventos recorrentes e tudo deve ser feito para evitar que isto aconteça.

Em ambulatório, existem como opções válidas, as injeções subcutâneas de heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, tinzaparina ou dalteparina) ou o fondaparinaux subcutâneo. A heparina não fracionada está reservada para doentes no período de internamento. A varfarina oral deve ser iniciada simultaneamente, mas não isoladamente, visto não manter níveis terapêuticos num período de tempo prolongado.

- ***Heparina não fracionada***

A HNF é um glicosaminoglicano que se liga à antitrombina, induzindo alterações conformacionais que vão favorecer a inibição das enzimas da coagulação pela antitrombina. (50)

Está associada a uma grande variedade de resposta anticoagulante. Quando administrada por via endovenosa, já se demonstrou eficaz na redução da extensão do trombo e no número de recorrências trombóticas. Quando administrada por via subcutânea tem biodisponibilidade reduzida e, deste modo, exige que seja administrada uma dose mais elevada de fármaco. (50)

O efeito biológico da terapêutica é avaliado através dos níveis plasmáticos de heparina e de tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). Cerca de 25% dos doentes com um episódio agudo de TVE têm resistência à heparina (para atingir a dose terapêutica são necessárias >35,000U de heparina não fracionada). (50)

Cerca de 5% dos doentes que passaram por um evento tromboembólico agudo e que iniciam tratamento com HNF endovenosa desenvolvem VTE no início do tratamento. Segundo um estudo realizado, os doentes que não chegam a atingir um aPTT terapêutico nas primeiras 24h de tratamento estão sob um elevado risco de recorrência. Os casos fatais intra-hospitalares verificam-se sobretudo nos idosos, seja devido à gravidade da doença, à subotimização da terapêutica por receio do risco hemorrágico, à reduzida eficácia dos fármaco neste grupo ou à combinação destas três condições. (50)

Um dos efeitos secundários mais comuns e, também o mais temido, é a hemorragia, em cerca de 2% dos doentes sob esta terapêutica verifica-se uma hemorragia de dimensões significativas. O risco elevado atribui-se aos doentes mais idosos, com história de trauma ou cirurgia recente e/ou com terapêutica concomitante com aspirina ou fármacos

trombolíticos. Nos mais idosos a causa para o risco aumentado pode estar relacionada com a polimedicação e interações medicamentosas, a maior sensibilidade aos fármacos e com as comorbilidades associadas (insuficiência renal, malnutrição, fragilidade vascular), considera-se a idade avançada como sendo um fator de risco hemorrágico independente, em doentes com menos de 72 anos de idade a incidência de hemorragia major é de cerca de 3.1%, enquanto que nos doentes com idade superior a 72 anos é de 11.1%. Nos idosos é necessária uma dose inferior para atingir níveis terapêuticos de aPTT. (50)

- ***Heparina de baixo peso molecular***

As HBPM's têm uma melhor biodisponibilidade, uma semi-vida mais longa e uma resposta mais previsível do que as heparinas não fracionadas, a sua dose é independente da clearance renal. (50)

A administração subcutânea não implica a hospitalização do doente, sendo uma terapêutica indicada em doentes em ambulatório. É necessária apenas uma administração diária por via subcutânea. Trata-se de um fármaco de eliminação renal logo é expectável que em doentes com insuficiência renal o risco de acumulação seja superior.

Segundo alguns estudos já efetuados, parece razoável a administração da dose completa de HBPM nos idosos com TVE e clearance de creatinina >30mL/min, nos doentes com função renal diminuída deve-se considerar a monitorização do anti-fator Xa. Em doentes com clearance de creatinina <30-mL/min a heparina não fracionada está mais indicada. (50)

- ***Fondaparinaux***

Quando administrado por via subcutânea apresenta 100% de biodisponibilidade com um pico plasmático 1.7 horas depois do doseamento.

Foi considerado como não sendo inferior à enoxaparina em eficácia e em segurança.

Em doentes a quem foi prescrito, verificaram-se 3.8% de eventos recorrentes, comparando com os 5% nas heparinas não fracionadas, os episódios hemorrágicos foram raros e não foram significativos. Parece ser tão eficaz e seguro como as heparinas não fracionadas no tratamento da TEP. (50)

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E SEGUIMENTO

É um passo importante, sendo que, a recorrência se verifica em 20 a 50% dos casos.

(3)

Alguns doentes nunca tinham tido doença cardiovascular grave, o que faz com que um evento trombótico seja uma preocupação relativamente à capacidade de adaptação às novas limitações impostas pela anticoagulação, à preocupação com a saúde dos outros familiares e às implicações genéticas da doença. Os doentes que interrompem a anticoagulação ficam especialmente preocupados com a possibilidade de TVE recorrente, deste modo é importante manter um seguimento com reuniões mensais durante mais de 20 anos. (8)

No seguimento de um indivíduo que vivenciou um evento trombótico está indicada, como parte da prevenção secundária, a prescrição, a longo termo, de antagonistas da Vitamina K, como por exemplo a varfarina ou o acenocumarol, com o objetivo de reduzir eventuais recorrências ao diminuir os níveis plasmáticos de fatores da coagulação dependentes de Vitamina K.

Depois do tratamento com heparina não fracionada, ao iniciar três meses de terapêutica profilática com varfarina, o risco de recorrência é de 4%, enquanto que na ausência de profilaxia secundária é de 32%. A varfarina é um fármaco de fácil acesso, com possibilidade de administração *per os* e de conhecimento generalizado entre os médicos assistentes. Estabeleceu-se como ótimo um valor de INR situado no intervalo de 2-3, valores mais altos associam-se a maior risco de hemorragia, valores mais baixos, entre 1,5 e 2, estão associados a melhores resultados do que a toma de placebo, mas é menos eficaz do que quando situado entre 2 e 3 e não demonstra menor risco hemorrágico. Devido a dificuldade em manter um valor fixo de INR é necessária uma monitorização em intervalos

curtos com ajustes de dose, outras desvantagens são as interações com a comida e medicação, bem como, o risco hemorrágico que aumenta com a idade. (3,51)

A duração da terapêutica com varfarina depende da existência de fatores de risco, devendo durar pelo menos 6 semanas em doentes sem fatores de risco associados, e, 3 a 6 meses ou mais nos doentes com fatores de risco permanentes associados, tais como cancro, história de TVE prévio e trombose venosa idiopática. (3)

Em doentes nos quais a Varfarina está contraindicada e possível utilizar as HBPM e HNF como profilaxia secundária, são tão eficazes quanto os anticoagulantes orais. Há ainda estudos que sugerem que relativamente à prevenção secundária de TVE, as HBPM em monoterapia são mais eficazes do que a varfarina em doentes com cancro, recorrem em 9% enquanto que nos doentes anticoagulados com varfarina recorrem em 17%. (3)

No caso da profilaxia secundária com enoxaparina sódica, quando comparada com o acenocumarol, durante o mesmo período, observa-se uma taxa de recorrência de 16 e 12%, respetivamente. (3)

Uma outra opção, mais recentemente colocada no mercado, é o Ximelagatrano, que quando comparado com o placebo reduz significativamente o risco de recorrência trombótica sem aumentar o risco hemorrágico. Pode, contudo, levar à elevação transitória das provas hepáticas, não se fazendo acompanhar de sintomatologia. É tão eficaz quanto as HBPM, seguindo-se a varfarina quanto ao nível de eficácia. (52)

Nesta fase, pós episódio trombótico as medidas de profilaxia mecânica têm também a sua importância, não devendo ser esquecidas.

Perante episódios tromboembólicos recorrentes apesar da anticoagulação adequada ou perante hemorragia ativa que impeça uma anticoagulação eficaz podemos optar pelos filtros da veia cava inferior, que estão também indicados como prevenção de TEP recorrente em doentes com IC direita que não são candidatos a fibrinólise e como

profilaxia em doentes com risco muito elevado. Contudo a esta alternativa estão associadas complicações como trombose da veia cava inferior com edema bilateral marcado dos membros inferiores (complicação mais comum), falha do filtro, o que permite a passagem de coágulos pequenos a médios, trombos grandes podem embolizar através de veias colaterais e paradoxalmente aumentam a taxa de TVP, embora normalmente evitem TEP (a curto-prazo). (8,53)

Há filtros que podem ser recuperáveis até vários meses após a sua colocação, em doentes com distúrbios hemorrágicos temporários previsíveis ou em doentes com alto risco temporário de TEP. No caso de não serem removidos e devido à rápida endotelização dos mesmos, podem manter-se permanentemente. (8,53)

PROGNÓSTICO

A presença de fatores de risco permite, de certo modo, presumir o risco de recorrência. O risco e o tipo de recorrência estão relacionados com a localização do trombo assim como com o peso da patologia em si e das limitações a ela associadas. É possível dizer que as doenças malignas ativas são um dos fatores de risco para recorrência, assim como o sexo masculino. (9)

Uma complicação frequente e potencialmente fatal, que decorre da toma de varfarina, é a hemorragia, contudo com os antagonistas da Vitamina K o risco de recorrência é muito baixo, nos casos em que há descontinuação da terapêutica esse risco aumenta para cerca de 10%. (9)

O risco de recorrência não varia consoante o evento trombótico prévio tenha sido uma TVP ou uma TEP. Alguns estudos relativos à localização do trombo concluíram que a presença de trombose venosa residual, identificada através de ecografia, é um fator preditivo de trombose recorrente. O evento recorrente é, por norma, similar ao evento primário. (9)

Num estudo comparativo da eficácia da profilaxia de prevenção entre dois grupos, um com Ximelagrano e outro com placebo, verificou-se que o sexo é um fator com efeito prognóstico no risco hemorrágico, o risco é 1,5 vezes superior no sexo feminino comparativamente com o sexo masculino. Um outro estudo revelou que a idade também o é, sendo que em doentes submetidos a terapêutica com varfarina o risco hemorrágico é superior em indivíduos com idade superior a 65 anos, afirmou ainda que a recorrência trombótica ocorre com mais frequência nos homens. (9)

Está descrito que o sexo, a idade, o peso corporal, a função renal, o tipo do evento trombótico inicial ou o número de eventos prévios não têm qualquer implicação no risco hemorrágico. (9)

CONCLUSÃO

A trombogénesse é um processo que no seu desenvolvimento origina eventos trombóticos, muito prevalentes no meio hospitalar, sendo potencialmente preveníveis, mas altamente subdiagnosticados e negligenciados.

As razões que levam a uma má abordagem desta patologia por parte dos clínicos incluem a não consideração desta entidade clínica ou das suas consequências, a falta de conhecimento das características clínicas do tromboembolismo venoso e, até mesmo, a não medicação por receio de eventuais reações adversas tão associadas à terapêutica indicada nestas situações e tão frequentes nesta faixa etária, seja devido à polimedicação ou às comorbilidades que afetam os mais idosos.

O conhecimento das bases fisiopatológicas e etiológicas da trombogénesse é muito importante na medida em que permite compreender melhor os mecanismos e causas subjacentes, ser capaz de prever o risco de associado, reconhecer os sinais e sintomas do TVE e orientar a abordagem e a terapêutica de uma forma menos leiga e mais eficaz.

É importante atuarmos ao nível dos hábitos e estilo de vida, sendo que alguns dos fatores de risco para a trombogénesse no idoso são a hipertensão, a obesidade e o sedentarismo, deste modo, a promoção de uma vida ativa e saudável em que se fomenta a prática regular de exercício físico e uma alimentação equilibrada e variada são pontos essenciais de forma a prevenir e a reduzir o risco destes eventos.

Os idosos são o grupo etário mais afetado, devendo ser alvo de avaliação do risco de trombótico para permitir ações preventivas. Apesar da existência de fatores de risco determinados, a sua prevalência na população idosa não se encontra completamente esclarecida e muitos indivíduos em risco não experienciam fenómenos tromboembólicos.

O subdiagnóstico dos eventos trombóticos na população idosa deve-se em grande parte à inespecificidade dos sintomas numa população com múltiplas patologias, e apesar da determinação do risco a profilaxia por rotina é um hábito que não está ainda enraizado, comparando com os níveis requeridos e desejados. Contudo os eventos trombóticos são preveníveis em grande parte dos casos e, assim sendo, os grupos de alto risco devem ser identificados de forma a ser possível atuar preventivamente através de medidas profiláticas o mais precocemente possível. (2)

O TVE tem uma apresentação variável, podendo apresentar-se sintomática ou assintomática, contudo há que ter em atenção que a sintomatologia apresentada é, por norma, inespecífica e que na população idosa em evento trombótico pode estar mascarado por uma outra entidade patológica já previamente diagnosticada.

Trata-se de uma patologia comum que acomete preferencialmente a comunidade geriátrica, com um prognóstico variável de acordo com a forma de apresentação e do contexto geral do doente, implica uma abordagem especial, não farmacológica e farmacológica, tanto dirigida como global, tanto terapêutica como preventiva, dada a sua etiologia multifactorial.

O diagnóstico é clínico, requerendo uma avaliação analítica e imagiológica para confirmação diagnóstica.

As evidências mostram que a prevenção primária é a estratégia mais eficaz para a redução da mortalidade e incapacidade por TVE, o diagnóstico precoce e abordagem adequada têm um papel fundamental. O TVE tem uma elevada prevalência em ambiente hospitalar, é assim, necessária a implementação de profilaxia nos doentes sujeitos a internamentos de maior duração e com reduzida mobilidade.

A prevenção deve ser multidisciplinar, responsabilizando tanto a equipa médica como a equipa de enfermagem, esta é a estratégia mais eficaz e devido à elevada incidência

desta patologia representa uma parte importante da formação de qualquer profissional de saúde.

As medidas de prevenção primária incluem a profilaxia mecânica e farmacológica. Quanto à profilaxia farmacológica as HBPM são seguras e eficazes, assim como as HNF e os novos anticoagulantes. Estas são também as opções a ter em conta no tratamento inicial de um episódio trombótico. A varfarina é um dos fármacos mais utilizados na profilaxia secundária, com o objetivo de prevenção de recorrências, contudo implica monitorização regular do valor do INR e ajustes de dose quando necessários. Os novos anticoagulantes, como o fondaparinaux, são cada vez mais utilizados, apesar da reduzida experiência clínica com os mesmos nos idosos.

Em última análise, é necessária uma estratégia organizacional para garantir o sucesso da abordagem do TVE, envolvendo a criação de normas de orientação clínica e de avaliação do risco, programas de formação para profissionais de saúde e a formulação de protocolos de abordagem e terapêutica. Tudo isto, seria extremamente positivo, tanto do ponto de vista de saúde pública como do ponto de vista económico, resultando numa melhoria dos cuidados de saúde prestados e da qualidade de vida do idoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Nov;34(11):2363–71.
2. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Oct;8(10):2105–12.
3. Spyropoulos AC, Merli G. Management of venous thromboembolism in the elderly. *Drugs Aging.* 2006 Jan;23(8):651–71.
4. Jaffer AK, Brotman DJ. Prevention of venous thromboembolism in the geriatric patient. *Clin Geriatr Med.* 2006 Feb;22(1):93–111.
5. Folsom AR, Boland LL, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Walston JD. Frailty and risk of venous thromboembolism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jan;62(1):79–82.
6. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):692–9.
7. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann J-F, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005 Oct;94(4):750–9.
8. Goldhaber SZ. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th Editi. MCGRAW HILL; 2015. p. 1631–7.
9. Eriksson H, Lundström T, Wåhlander K, Clason SB, Schulman S. Prognostic factors

- for recurrence of venous thromboembolism (VTE) or bleeding during long-term secondary prevention of VTE with ximelagatran. *Thromb Haemost.* 2005 Sep;94(3):522–7.
10. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2159–68.
 11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585–93.
 12. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Oct;19(7):663–7.
 13. Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet J-L, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011 Jan;105(1):31–9.
 14. Merli GJ. Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2006 Feb;22(1):75–92.
 15. Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, LaMori J, Schein JR, Rosenberg DJ, et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Apr 1;69(7):567–72.
 16. Noble S, Lewis R, Whithers J, Lewis S, Bennett P. Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study. *BMJ Open.* 2014 Jan 2;4(4):e004561.

17. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005 Jul;3(7):1459–66.
18. Pottier P, Hardouin JB, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, Planchon B. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thromb Res.* 2009 Sep;124(4):468–76.
19. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Aug;52(8):1299–304. Available from:
20. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9;293(6):715.
21. Yang C-C, Kao C-C. Cardiovascular diseases and the risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *J Chin Med Assoc.* 2007 Mar;70(3):103–9.
22. Sellier E, Labarere J, Sevestre M-A, Belmin J, Thiel H, Couturier P, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Feb;56(2):224–30.
23. Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007 Feb;23(1):1–10.
24. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1187–94.
25. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Olson RE. Pulmonary embolism and deep

- venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Apr;8(4):253–7.
26. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93–102.
 27. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clin Epidemiol*. 2009 Jan;1:1–6.
 28. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1896–903.
 29. Mari D, Coppola R, Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):66–73.
 30. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978–80.
 31. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC, Guglielmini G, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007 Jun;92(6):812–8.
 32. Brooks EG, Trotman W, Wadsworth MP, Taatjes DJ, Evans MF, Ittleman FP, et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood*. 2009 Aug 6;114(6):1276–9.
 33. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):488–98.
 34. Jacobs LG, Billett HH. Office management of deep venous thrombosis in the elderly. *Am J Med*. 2009 Oct;122(10):904–6.
 35. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential

- value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2457–64.
36. Schouten HJ, Koek HL, Moons KGM, van Delden JJM, Oudega R, Geersing G-J. Need for tailored strategies to diagnose venous thrombo-embolism in older primary care patients. Extension of a keynote presentation at the 2012 Wonca Europe conference. *Eur J Gen Pract.* 2013 Jun;19(2):123–7.
37. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med.* 2010 Oct;15(5):399–406.
38. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):129–39.
39. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 17;150(4):229–35.
40. Schouten HJ, van Ginkel S, Koek HL, Geersing G-J, Oudega R, Moons KGM, et al. Non-diagnosis decisions and non-treatment decisions in elderly patients with cardiovascular diseases, do they differ?--A systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Oct;13(8):682–7.
41. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. The relationship between intervening hospitalizations and transitions between frailty states. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Nov;66(11):1238–43.
42. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche J-P, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemos.* 2006 Jan;95(1):56–64.
43. Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H, Buller HR, Chenevert TL, Dalen JE, et al.

- Challenges in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2008 Jul;121(7):565–71.
44. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008 Jul;6(7):1059–71.
45. Aguilar C, del Villar V. Diagnostic performance of D-dimer is lower in elderly outpatients with suspected deep venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2005 Sep;130(5):803–4; author reply 805.
46. Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, Gallino A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med.* 2005 Apr;257(4):352–7.
47. Holley AB, Moores LK, Jackson JL. Provider preferences for DVT prophylaxis. *Thromb Res.* 2006 Jan;117(5):563–8.
48. Kehl-Pruett W. Deep vein thrombosis in hospitalized patients: a review of evidence-based guidelines for prevention. *Dimens Crit Care Nurs.* 2006;25(2):53–9.
49. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P, Stücker M. Compression therapy in elderly and overweight patients. *VASA Zeitschrift für Gefässkrankheiten.* Verlag Hans Huber; 2012 Mar 7;41(2):125–31.
50. Tran H, McRae S, Ginsberg J. Anticoagulant treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Cardiol Clin.* Elsevier; 2008 May 5;26(2):235–50.
51. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1095–106.
52. Fiessinger J-N, Huisman M V, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the

- treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):681–9.
53. Shaw CM, Scorza LB, Waybill PN, Singh H, Lynch FC. Optional vena cava filter use in the elderly population. *J Vasc Interv Radiol*. Elsevier; 2011 Jun 6;22(6):824–8.