

BMJ Best Practice

Trombose venosa profunda

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 28, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	22
Exames diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	29
Critérios de diagnóstico	30
Tratamento	33
Abordagem passo a passo do tratamento	33
Visão geral do tratamento	41
Opções de tratamento	44
Novidades	63
Acompanhamento	64
Recomendações	64
Complicações	66
Prognóstico	69
Diretrizes	71
Diretrizes de diagnóstico	71
Diretrizes de tratamento	72
Recursos online	76
Nível de evidência	77
Referências	78
Imagens	92
Aviso legal	95

Resumo

- ◇ Os pacientes que desenvolvem trombose venosa profunda (TVP) comumente apresentam fatores de risco tromboembólicos como câncer, trauma, cirurgia de grande porte, hospitalização, imobilização, gestação ou uso de contraceptivo oral. Entretanto, muitos pacientes não apresentam história de fatores precipitantes, sendo classificados por apresentar uma TVP idiopática ou sem fatores precipitantes.
- ◇ A maioria das TVPs é assintomática, mas pode ocorrer edema assimétrico dos membros inferiores, dor unilateral na perna, dilatação ou distensão de veias superficiais e pele avermelhada ou com coloração alterada.
- ◇ O diagnóstico requer documentação de um coágulo sanguíneo em um vaso profundo da perna, pelve ou veia cava por ultrassonografia duplex ou tomografia computadorizada (TC) das veias.
- ◇ A TVP geralmente é tratada com anticoagulantes, como heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, rivaroxabana, apixabana, edoxabana e/ou varfarina.
- ◇ Geralmente, a anticoagulação oral deve continuar por 3 a 6 meses. Em pacientes selecionados e com risco tromboembólico significativo, é necessário considerar cuidadosamente a manutenção da anticoagulação oral por tempo indefinido, contanto que os riscos de sangramento sejam menores que os riscos de trombose venosa recorrente.

Definição

A trombose venosa profunda (TVP) é o desenvolvimento de um coágulo sanguíneo em uma grande veia profunda na perna, coxa, pelve ou abdome, que pode resultar em comprometimento do fluxo sanguíneo venoso e consequente edema dos membros inferiores e dor. A trombose venosa também pode ocorrer nos membros superiores ou em sítios mais incomuns, como as veias porta, mesentérica, ovariana e retiniana, bem como as veias e seios venosos do cérebro. A trombose venosa superficial, trombose que afeta as veias superficiais da musculatura, também ocorre comumente. Tromboembolismo venoso é o termo amplo que inclui TVP e embolia pulmonar. Este tópico concentra-se na TVP dos membros inferiores.

Epidemiologia

O tromboembolismo venoso é um problema clínico relativamente comum, com incidência anual de aproximadamente 1 em cada 1000 adultos.[1] [2] [3] Aproximadamente dois terços de todos os casos são considerados trombose venosa profunda (TVP), e um terço é considerado embolia pulmonar, sendo que 5% a 10% dos casos apresentam sintomas de ambos. Estima-se que até 300.000 mortes por ano ocorram devido ao tromboembolismo venoso (principalmente devido à embolia pulmonar).[4] A incidência cresce exponencialmente com a idade, de 2 a 3 pessoas em 100,000 (0.002% a 0.003%) por ano, com idade entre 20 a 30 anos, até 500 pessoas em 100,000 (0.5%) por ano, com idade de 85 anos ou mais. A incidência é comparável em homens e mulheres, com uma leve predominância feminina em pessoas abaixo dos 35 anos de idade. A incidência é de 10% a 15% maior em negros, 20% menor nos hispânicos e 60% a 75% menor nos asiáticos e nativos das ilhas do Pacífico, quando comparada com brancos caucasianos. A incidência da TVP durante a gestação ou o período pós-parto é de aproximadamente 1 caso a cada 1000 nascimentos vivos.[5] Outras características clínicas conferem incidências amplamente variáveis da TVP. Por exemplo, os pacientes cirúrgicos ortopédicos têm uma incidência de TVP variando de aproximadamente 1% a 4%, dependendo da utilização da profilaxia farmacológica, enquanto a incidência nos pacientes com afecções não cirúrgicas agudas é de aproximadamente 0.5% a 6%, dependendo muito do método de diagnóstico, da inclusão do tromboembolismo venoso assintomático versus apenas sintomático, da utilização de profilaxia farmacológica e da duração do acompanhamento.[6] Nos pacientes gravemente doentes, uma incidência alta como 37.2% foi relatada.[7] A incidência na população está aumentando lentamente, à medida que a população de idosos cresce e à medida que são usados cada vez mais os testes para TVP com ultrassonografia e os testes para embolia pulmonar com angiotomografia torácica com multidetectores (vários cortes). A prevalência do tromboembolismo venoso deve chegar a mais de 1.8 milhões por ano nos EUA em 2050.[8]

Etiologia

O sistema de coagulação no sangue é complexo e altamente regulado. Leves perturbações nos sistemas que regulam a coagulação podem levar ao sangramento ou à trombose.[9] Os 3 fatores que, individualmente ou em conjunto, causam a maioria das TVPs são lesões nos vasos, estase venosa e ativação do sistema de coagulação (conhecido como tríade de Virchow). Assim, muitos pacientes que desenvolvem a doença apresentam um fator desencadeante que causa a coagulação sanguínea (por exemplo, cirurgia ou trauma que ativa o sistema de coagulação), imobilidade prolongada que causa estase ou medicações ou doenças (por exemplo, cânceres, síndrome antifosfolipídica) que podem estimular a coagulação.[10] A susceptibilidade à trombose é mediada geneticamente. Diversas variantes genéticas no próprio sistema de coagulação (por exemplo, mutação do fator V de Leiden) e também fora do sistema

de coagulação (por exemplo, tipo sanguíneo não O) aumentam o risco de trombose. Todos esses fatores podem interagir, aumentando ainda mais o risco de TVP.

Há uma clara associação entre trombose venosa profunda (TVP) e o seguinte:

- Malignidade ativa
- Cirurgia de grande porte recente (especialmente procedimentos ortopédicos)
- Internação recente
- Trauma recente
- Afecção clínica (especialmente doenças associadas a inflamação, como infecção aguda).
- Reposição hormonal e terapia contraceptiva com estrogênio.

A presença ou não e o momento desses fatores de risco em relação ao diagnóstico da TVP têm um grande impacto na determinação do prazo ao longo do qual a terapia anticoagulante será oferecida.^[11] A International Society on Thrombosis and Haemostasis publicou um sistema de classificação em 4 categorias (apresentadas em ordem crescente de risco de tromboembolismo venoso recorrente após um episódio inicial):^[12]

- Grande provocação transitória (por exemplo, cirurgia durando >60 minutos), ocorrendo em até 3 meses antes da trombose
- Pequena provocação transitória (por exemplo, contraceptivos orais, internação hospitalar), ocorrendo em até 2 meses antes da trombose
- Não provocada (nenhum fator de risco provocador identificado)
- Provocação persistente (por exemplo, câncer ativo).

Fisiopatologia

A maioria dos coágulos sanguíneos que se desenvolvem no sistema venoso profundo da perna começa a se formar logo acima ou abaixo de uma valva venosa.^{[13] [14]}

Os coágulos frequentemente se resolvem espontaneamente. Quando ocorre a propagação de um trombo, ele se expande e cresce em direção proximal, ocupando o lúmen da veia. Um coágulo pode ocluir todo o lúmen, mas sua localização mais comum é periférica. Mesmo quando o lúmen todo parece estar ocluído, um pequeno fluxo pode ser mantido na periferia extrema do coágulo. Muitas TVPs surgem nas veias da panturrilha e propagam proximalmente. Entretanto, em alguns casos, como durante a gestação ou após a artroplastia total do quadril, o coágulo pode se formar inicialmente na região da virilha ou da veia ilíaca.^[14] Essas TVPs podem propagar para veias mais distais. As TVPs surgem simultaneamente em mais de um segmento venoso.

Os trombos agudos começam a ser dissolvidos pelo sistema fibrinolítico do corpo assim que um coágulo começa a se formar. Assim, níveis elevados de produtos de metabolização da fibrina de ligação cruzada, especialmente o fragmento chamado dímero D, aparecem no sangue após o início da formação do coágulo. Portanto, o teste do dímero D é um componente importante da abordagem baseada em evidências para diagnosticar suspeita de TVP.^{[15] [16]}

Classificação

Trombose venosa profunda (TVP): membros inferiores

A seguir é apresentada uma classificação clínica informal.

(a) Superficial vs. profunda

- Os trombos palpáveis nas veias subcutâneas, logo abaixo da pele (por exemplo, em uma veia varicosa), são classificados como trombos venosos superficiais (TVS) e geralmente referidos como tromboflebite superficial.
- A maioria dos TVS confere menos risco de complicações do que a TVP e o seu manejo é diferente. No entanto, os trombos na porção proximal da veia safena magna (especialmente se estiverem a poucos centímetros da junção safenofemoral) podem conferir algum risco de propagação e embolização pulmonar porque a veia safena magna se conecta à veia femoral comum na virilha. A TVS na veia safena magna proximal geralmente é tratada da mesma maneira que TVP.

(b) Proximal vs. distal

- Trombose venosa distal ou na panturrilha
 - As TVPs nas 3 principais veias da panturrilha (tibial posterior, tibial anterior, peroneal) abaixo da veia poplítea e os coágulos nos ramos musculares (gastrocnêmio e sóleo) são considerados trombos venosos profundos distais da panturrilha. Algumas pessoas podem ter variação anatômica das veias profundas distais, incluindo veias fibulares pareadas, ou um tronco tibial-fibular em vez de uma trifurcação imediata distal à veia poplítea. Os trombos nessas áreas também são TVPs distais.
- Trombose venosa proximal
 - As TVPs nas veias profundas poplíteas ou mais proximais (femoral, femoral profunda, femoral comum, ilíaca e veia cava) são classificadas como proximais.

(c) Aguda, subaguda ou crônica

- As TVPs subagudas ou crônicas estão associadas a estenose da veia, compressão parcial, porém incompleta, do vaso e hipercogenidade no lúmen da veia. A veia envolvida tem tamanho normal ou está contraída. Os coágulos crônicos podem obstruir o fluxo total ou parcialmente. A TVP crônica pode ocorrer com ou sem tratamento anticoagulante na TVP sintomática ou assintomática.
- Trombose venosa aguda confirmada por ultrassonografia Doppler possui as seguintes características: o diâmetro da veia no local do trombo é maior que o da veia não afetada no lado contralateral (isto é, vaso dilatado), e os ecos da ultrassonografia não são proeminentes (ou seja, o coágulo não é denso). A TVP aguda normalmente está relacionada ao início recente dos sintomas. Os coágulos agudos podem obstruir o fluxo total ou parcialmente.
- O tempo durante o qual uma TVP aguda assume características subagudas ou crônicas na ultrassonografia não foi bem validado e provavelmente varia entre as pessoas. Distinguir uma nova TVP aguda de uma TVP prévia é melhor realizado pela comparação direta com estudos de imagem prévios.

Trombose venosa profunda (TVP): membros superiores

A seguir é apresentada uma classificação clínica informal.

(a) Superficial vs. profunda

- Os trombos nas veias subcutâneas, logo abaixo da pele e palpáveis no antebraço ou braço (ou seja, veia basílica e cefálica) são classificados como superficiais.
- As veias braquial, axilar, subclávia ou inominada (ou braquiocefálica) e a veia cava superior são classificadas como profundas. A veia jugular interna também é considerada uma veia profunda.

(b) Proximal vs. distal

- A distinção entre TVP proximal e distal não está claramente definida para os membros superiores. Estudos de manejo da TVP dos membros superiores costumam incluir casos envolvendo as veias axilar e mais proximais. O risco de embolização e o manejo da TVP na veia braquial é menos certo.

(c) Subaguda ou crônica vs. aguda

- Os critérios são similares aos da trombose venosa dos membros inferiores. No entanto, a impossibilidade de comprimir a subclávia e outras veias localizadas centralmente torna o diagnóstico mais difícil.

Prevenção primária

Um grande corpo de literatura mostra que a incidência de tromboembolismo venoso pode ser reduzida nas populações clinicamente doentes, cirúrgicas e não cirúrgicas traumáticas. Modelos de avaliação de risco têm sido propostos para classificar o risco dos pacientes para tromboembolismo venoso e orientar as estratégias profiláticas.[46] [47] Tais modelos incluem o RAM Caprini, Escore de Risco de Genebra, IMPROVE-RAM, o Modelo Kucher e o Escore de Predição de Padua.[48] Modelos validados externamente que demonstraram melhorar as taxas de profilaxia farmacológica ou os desfechos clínicos incluem o Modelo Kucher, o Escore de Predição de Padua e o Escore de Risco de Genebra. Inicialmente, recomenda-se a deambulação frequente em todos os pacientes, se for viável. A profilaxia farmacológica deve ser administrada a todos os pacientes hospitalizados com um aumento do risco de tromboembolismo venoso, um baixo risco de sangramento e sem contraindicações. A profilaxia mecânica (geralmente com dispositivos de compressão pneumática intermitente) deve ser administrada a todos os pacientes em risco de TVP, mas com um alto risco de sangramento ou uma contraindicação para profilaxia farmacológica. É importante reavaliar esses pacientes frequentemente e começar a profilaxia farmacológica se o risco de sangramento ou a contraindicação sofrer remissão. Os pacientes de risco muito elevado devem receber profilaxia farmacológica e mecânica se o sangramento for baixo.[46] [47] [49] As taxas de tromboembolismo venoso associadas à internação são uma medida de qualidade hospitalar divulgadas publicamente nos EUA.

As opções para profilaxia farmacológica das populações clinicamente doente e cirúrgica incluem baixa dose de heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular e fondaparinux. A betrixaban, um inibidor direto do fator Xa, foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para profilaxia de tromboembolismo venoso em adultos (com mobilidade restrita e outros fatores de risco para tromboembolismo venoso) hospitalizados devido a uma doença aguda. A betrixaban não foi aprovada na Europa para a prevenção do tromboembolismo venoso. Apixabana, rivaroxabana, dabigatrana, aspirina e os antagonistas de vitamina K (varfarina) também são indicados para profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a procedimentos de artroplastia, junto com heparina de baixo peso molecular e fondaparinux.[49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60]

A profilaxia farmacológica de duração prolongada (ou seja, a profilaxia contínua após a alta hospitalar) é sugerida em determinados grupos de pacientes. Sugere-se que os pacientes submetidos à cirurgia de quadril ou joelho ou cirurgia de fratura no quadril continuem a profilaxia por até 10-35 dias após a cirurgia. Sugere-se para pacientes submetidos a cirurgias abdominopélvicas visando reparar uma malignidade um esquema terapêutico de 28 dias de profilaxia com heparina de baixo peso molecular.[47] [49] O uso rotineiro da profilaxia de duração prolongada para tromboembolismo venoso em pacientes com doença clinicamente aguda não é recomendado pelas diretrizes atuais devido ao aumento do risco de sangramento importante com essa abordagem, constatado em vários ensaios.[18] [19] [20] Entre pacientes agudamente doentes internados com insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecção aguda, AVC isquêmico agudo ou doença reumática, o ensaio APEX encontrou uma redução na medida de desfecho composta primária da TVP proximal assintomática e do tromboembolismo venoso sintomático entre a betrixaban de duração prolongada (35-42 dias) e um esquema terapêutico padrão de enoxaparina hospitalar (10±4 dias).[17] Um grande ensaio pragmático de rivaroxabana de duração prolongada após internação hospitalar e iniciado na alta hospitalar, constatou que a rivaroxabana administrada por 45 dias não estava associada com um risco significativamente menor de tromboembolismo venoso sintomático e morte devido ao tromboembolismo venoso do que o risco associado ao placebo.[61]

O uso rotineiro da profilaxia farmacológica em pacientes que viajam longas distâncias não é recomendado, mas deve ser avaliado caso a caso. As meias elásticas de compressão podem reduzir o risco de tromboembolismo venoso nesses pacientes.[46]

Rastreamento

Rastreamento por ultrassonografia

A ultrassonografia por compressão para buscar evidências de trombose venosa profunda (TVP) aguda é um teste de rastreamento excelente em pacientes de alto risco, como pacientes submetidos a trauma maior e pacientes que recentemente foram submetidos à artroplastia total de quadril ou de joelho. Entretanto, não há evidências convincentes de que o rastreamento reduza a incidência de desfechos adversos,

especialmente a incidência de embolia pulmonar fatal. A precisão geral da ultrassonografia de rastreamento em pacientes assintomáticos não é clara, mas é menor que a precisão em pacientes sintomáticos.[97] Como menos de metade dos pacientes que desenvolvem embolia pulmonar apresentam evidências de TVP na ultrassonografia dos membros inferiores, o valor da detecção de TVP assintomática para a prevenção da embolia pulmonar é incerto. As diretrizes entram em conflito quanto à ultrassonografia de rastreamento em pacientes com trauma hospitalizados.[105] A sugestão do American College of Chest Physicians é contrária a esse rastreamento.[47]

Rastreamento para trombofilia

O rastreamento para trombofilia em pacientes que ainda não tiveram TVP provavelmente não será benéfico, exceto em circunstâncias muito raras (como uma história familiar conhecida de deficiência de antitrombina em mulheres que planejam engravidar).[106]

Rastreamento de câncer

O rastreamento de rotina para o câncer, além de assegurar que todo o rastreamento adequado à idade tenha sido concluído, não é atualmente recomendado em pacientes com TVP sem fatores precipitantes.[81] A prevalência de câncer oculto foi baixa entre pacientes com um primeiro tromboembolismo venoso não provocado. O rastreamento de rotina com tomografia computadorizada do abdome e pelve não fornece um benefício clínico significativo.[83]

Prevenção secundária

O principal meio de prevenção secundária é a prescrição estendida (por exemplo, sem data de parada planejada) de um medicamento anticoagulante. A decisão de oferecer anticoagulação prolongada surge de uma avaliação do risco de trombose futura sem medicação, equilibrada com o risco previsto de sangramento com um medicamento, seu custo e sobrecarga para o paciente. As diretrizes reconhecem a importância dos valores e preferências do paciente ao tomar essa decisão.[12] Quando a terapia anticoagulante prolongada é oferecida, a decisão deve ser reavaliada periodicamente, pois os riscos projetados, os benefícios e as preferências do paciente podem mudar ao longo do tempo. Finalmente, é notável que os anticoagulantes ofereçam benefícios de prevenção secundária apenas enquanto forem continuados. Não há nenhum efeito legado do tratamento com maior duração; o risco de tromboembolismo venoso recorrente ressurgiu assim que o anticoagulante é descontinuado.[174] Tanto o apixabana quanto o rivaroxabana apresentam estudos publicados utilizando uma dose menor para prevenção secundária.[175] [176] [177]

A prevenção secundária também pode incluir intervenções realizadas episodicamente, quando o risco de trombose é elevado. Tais intervenções incluem a garantia de profilaxia no momento das hospitalizações e cirurgias, medidas profiláticas durante a gravidez e no período pós-parto, e possivelmente intervenções profiláticas durante viagens de longa distância. Finalmente, a manutenção de um peso saudável, o exercício regular, a prevenção de estrogênios e o tabagismo e, possivelmente, o uso de uma estatina (quando indicado para hiperlipidemia) podem reduzir o risco de trombose recorrente.

TVP com fatores precipitantes: há um consenso de que pacientes com um episódio índice de TVP provocado apresentam um risco relativamente baixo de evoluírem para tromboembolismo venoso recorrente nos próximos 5 anos, com estimativas ao redor de 15%.[12] Nesses pacientes, sugere-se um ciclo de coagulação com tempo limitado em pelo menos 3 meses.[12] A presença de uma trombofilia hereditária não altera esta recomendação e as diretrizes Choosing Wisely recomendam não testar a trombofilia em pacientes com uma TVP ocorrendo após um fator precipitante transiente importante.[91] [Choosing Wisely: Society for Vascular Medicine – five things physicians and patients should question] Embora o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja modestamente mais alto em pacientes com TVP no cenário de um fator precipitante transiente pouco importante, o mesmo ciclo de tratamento por tempo limitado é sugerido.[12]

TVP sem fatores precipitantes: entre pacientes com uma TVP idiopática ou sem fatores precipitantes, a taxa de recorrência em 5 anos é de aproximadamente 30% ou mais.[12] Devido à alta taxa de recorrência,

recomenda-se anticoagulação prolongada (sem data de parada prevista) para reduzir esse risco em pacientes com baixo risco de sangramento importante e sugerida em pacientes com alto risco de sangramento.[12] Sugere-se a tomada de decisão compartilhada com o paciente e, quando se escolhe a anticoagulação prolongada, essa decisão deve ser reavaliada pelo menos anualmente.

TVP associada ao câncer: o câncer representa um fator precipitante persistente para o tromboembolismo venoso até a cura. Entre os pacientes diagnosticados com TVP e que têm um câncer ativo (por exemplo, câncer sob qualquer forma de terapia ativa ou palição) existe um risco muito alto de tromboembolismo venoso recorrente e a anticoagulação indefinida é recomendada. As diretrizes recomendam usar a heparina de baixo peso molecular (HBPM) pelo menos nos 6 primeiros meses de terapia, com base em ensaios clínicos randomizados e controlados indicando que a HBPM de duração prolongada é mais eficaz do que a varfarina.[117] [178] Em um ensaio clínico randomizado e controlado, o edoxabana de duração prolongada não foi inferior à HBPM no tromboembolismo venoso associado ao câncer.[114] Um estudo avaliando apixabana versus dalteparina está planejado para essa população.[179]

Muitos estudos tentaram identificar subgrupos de pacientes com tromboembolismo venoso não provocado que não precisam de tratamento por tempo indeterminado com anticoagulação oral. Há evidências robustas de que o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja maior nos seguintes pacientes: sexo masculino; pacientes com diagnóstico de TVP proximal (em vez de um coágulo na panturrilha); pacientes com evidências de coágulo residual à ultrassonografia; pacientes com níveis elevados de dímero D 1 mês após a interrupção de um curso de anticoagulação oral de 3 a 6 meses; e aqueles que apresentaram TVP sem fatores precipitantes.[12] [108] Vários modelos de avaliação de risco foram desenvolvidos para esta finalidade, incluindo o escore DASH, o Modelo de Predição de Viena e o modelo 'Men Continue and HER-DOO2'. [136] O último modelo identifica um subconjunto de mulheres com baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente após um evento inicial sem fatores precipitantes e um estudo prospectivo de validação deste modelo foi publicado.[137]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 65 anos apresenta dor unilateral na perna e edema com 5 dias de duração. Há uma história de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e internação recente por pneumonia. Ela está se recuperando em casa, mas ao começar a se movimentar e a andar, a perna direita se tornou dolorida, sensível e edemaciada. Durante o exame físico, a panturrilha direita apresenta uma circunferência 4 cm maior que a esquerda, quando medida 10 cm abaixo da tuberosidade tibial. As veias superficiais na perna estão mais dilatadas no pé direito que no esquerdo e facilmente visíveis. A perna direita está ligeiramente mais avermelhada que a esquerda. Há certa sensibilidade à palpação da fossa poplíteia atrás do joelho.

Outras apresentações

Outras apresentações incluem sintomas de dispneia, dor torácica e dispneia combinadas com dor e edema na perna. A embolia pulmonar deve ser considerada em qualquer paciente com trombose venosa profunda (TVP) aguda e sintomas respiratórios. Na TVP grave, o inchaço maciço pode obstruir o retorno venoso profundo e também o influxo arterial, levando a uma condição conhecida como flegmasia cerulea dolens. Nesse caso, a perna não está apenas gravemente edemaciada e dolorida, mas também parece estar isquêmica. A maioria dos pacientes com trombose venosa superficial (TVS) têm um cordão sensível palpável sob a pele. No entanto, deve ser apreciado que aproximadamente um quarto dos pacientes com sinais e sintomas de TVS no exame físico serão constatados com TVP quando a ultrassonografia for realizada.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O tratamento atual de trombose venosa profunda (TVP) se baseia em uma abordagem diagnóstica algorítmica. A história e o exame físico são relativamente insensíveis e inespecíficos, então devem ser combinados com outros exames diagnósticos no processo de tomada de decisões clínicas. A confirmação do diagnóstico requer a documentação de um coágulo sanguíneo em um vaso profundo na perna, pelve ou veia cava por um estudo de imagem (ultrassonografia duplex ou estudo com contraste vascular, como a venografia por tomografia computadorizada [TC]). No entanto, a suspeita de TVP frequentemente pode ser descartada sem um estudo de imagem, evitando a despesa (e os riscos de radiação e contraste da venografia). Portanto, a primeira etapa ao fazer o diagnóstico de TVP é estabelecer a probabilidade de a TVP estar presente usando um modelo de avaliação de risco, como o baseado no escore de Wells combinado com um nível de dímero D. Com o uso dessa abordagem, mais de um terço dos pacientes com suspeita de TVP pode ter o diagnóstico descartado com segurança sem o uso de imagens.^[62]

História

As principais informações incluem a presença ou ausência de história prévia de tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar (EP), bem como exposição recente a qualquer um dos fatores de risco precipitantes comuns: especificamente, cirurgia recente, presença de câncer ativo, trauma nos membros inferiores, recente hospitalização, imobilidade recente e presença de afecção clínica crônica.

Embora não seja um componente da maioria dos modelos de avaliação do risco, outros fatores que aumentam o risco de TVP incluem a idade avançada, gravidez atual, obesidade, trombofilias hereditárias e adquiridas, comorbidade clínica aguda (especialmente as associadas com inflamação, infecção e imobilidade), recente viagem aérea de longa distância, história de tromboembolismo venoso.[45] e o uso de certos medicamentos, incluindo contraceptivos orais contendo estrogênio ou progestogênio de terceira geração.

O paciente pode relatar sintomas de edema na panturrilha (ou, mais raramente, edema da perna inteira), dor localizada ao longo do sistema venoso profundo, edema ou veias superficiais dilatadas nos pés e nas pernas. Os sintomas podem ser muito sutis e os pacientes podem ser assintomáticos.

Exame físico

O edema unilateral da perna e coxa pode ser avaliado ao medir a circunferência da perna 10 cm abaixo da tuberosidade tibial. Qualquer diferença entre a perna sintomática e a assintomática aumenta a probabilidade de TVP e uma diferença de >3 cm entre os membros aumenta mais a probabilidade.

Pode haver edema e veias superficiais colaterais dilatadas no lado afetado. Pode haver sensibilidade ao longo do caminho das veias profundas (compressão da panturrilha posterior, compressão da fossa poplíteia e compressão ao longo da coxa anterior interna a partir da virilha até o canal adutor).

Duas manobras históricas de exame físico, sensibilidade com dorsiflexão dos pés (sinal de Homans) ou dor à palpação na panturrilha (sinal de Pratt) podem estar presentes; no entanto, elas têm baixa sensibilidade e especificidade e não são um componente dos atuais modelos de avaliação de risco.[63]

Quando maciço, o edema pode obstruir o efluxo das veias superficiais e profundas, além do influxo arterial, causando flegmasia cerulea dolens. Aqui, a perna está edemaciada e dolorida, e também aparenta estar isquêmica.

Os sinais de TVP também podem ocorrer em outras condições, como um cisto poplíteo grande ou rompido (cisto de Baker), celulite repetitiva e trauma ou lesão musculoesqueléticas (sangramento ou hematoma da panturrilha, ruptura do tendão de Aquiles ou ruptura do tendão plantar).[64] Em muitos casos, o diagnóstico de celulite ou lesão musculoesquelética é simples, mas pode haver preocupação com a eventual presença de TVP.

O fato de que pode ocorrer embolia pulmonar sem evidências clínicas e sem um achado incidental de TVP na ultrassonografia em um paciente sem uma história conhecida desta afecção enfatiza a natureza assintomática de alguns casos.

Probabilidade pré-teste (critérios de Wells)

Existem diversas ferramentas de predição clínica disponíveis para avaliar a probabilidade clínica de TVP; no entanto, os critérios de Wells constituem um método para determinar a probabilidade clínica de TVP e são o algoritmo mais aceito usado no diagnóstico clínico de TVP.[65] [66]

[VIDEO: Escore de Wells modificado para trombose venosa profunda (TVP)]

Wells' score elements	Score
Active cancer (any treatment within past 6 months)	1
Calf swelling where affected calf circumference measures >3 cm more than the other calf (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Prominent superficial veins (non-varicose)	1
Pitting oedema (confined to symptomatic leg)	1
Swelling of entire leg	1
Localised pain along distribution of deep venous system	1
Paralysis, paresis, or recent cast immobilisation of lower extremities	1
Recent bed rest for >3 days or major surgery requiring regional or general anaesthetic within past 12 weeks	1
Previous history of DVT or PE	1
Alternative diagnosis at least as probable	subtract 2
Clinical probability*	
DVT unlikely	<2 (probability, 15%)
DVT likely	≥2 (absolute risk is approximately 40%)

*Two versions of the risk assessment model have been validated: two categories (DVT unlikely or likely) or three categories (low-, intermediate-, or high-clinical probability). The simplified version (producing two score categories) is presented as it is likely the easiest to use in clinical settings.

Escore de Wells

Mazzolai L, et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis.*
Eur Heart J. 2017 Feb 17 [Epub mais adiantado que a impressão].

Nível quantitativo de dímero D

O nível de dímero D é indicado em todos os pacientes com escore de Wells <2. Dímero D é um produto de metabolização da fibrina com ligação cruzada; portanto, se houver um coágulo agudo, o nível de dímero D provavelmente estará elevado. Um teste de dímero D quantitativo ou altamente sensível é, portanto, útil para excluir a presença de um TVP aguda. Entretanto, um nível elevado de dímero D é inespecífico e frequentemente positivo em pacientes mais velhos, agudamente enfermos, com doenças hepáticas subjacentes, com infecção ou gestantes. Há muitos testes disponíveis para dímero D, mas os melhores são os testes de ensaio de imunoabsorção enzimática altamente sensíveis. Cada um dos testes disponíveis no mercado têm seu próprio valor de corte. O dímero D pode ser relatado em unidades diferentes, portanto, o valor de corte específico para o teste que está sendo usado deve ser anotado.[67]

Um valor normal exclui o diagnóstico de TVP em um paciente com baixa probabilidade clínica de apresentar TVP (ou seja, um escore de Wells <2). Esse alto valor preditivo negativo é útil para reduzir a necessidade de novas imagens sem valor ou da anticoagulação imediata com seus riscos associados. Um teste de dímero D positivo, quando combinado com uma baixa probabilidade clínica de TVP, deve levar o médico a prosseguir com exames de imagem.

Independentemente do grupo de pacientes, o dímero D tem um baixo valor preditivo positivo. Abordagens para mitigar a baixa especificidade do dímero D incluíram o ajuste do valor de corte baseado na idade do paciente (por exemplo, idade x 10 unidades de dímero D em pacientes >50 anos) ou pela probabilidade pré-teste de TVP (se um modelo de avaliação de risco com 3 categorias estiver sendo usado).^[68]

Ultrassonografia duplex (DUS) venosa

A DUS venosa é o teste de primeira linha recomendado em todos os pacientes com um escore de Wells igual ou maior que 2, ou em pacientes com um escore de Wells <2 que têm um nível elevado de dímero D. Ela avalia a presença de trombo pela ausência de compressibilidade e fluxo venoso com o uso de Doppler; no entanto, a não compressibilidade é o único sinal validado de modo prospectivo com um alto valor preditivo positivo quando comparado com venografia. O diagnóstico de coágulo agudo se baseia na incapacidade de retrair por completo as paredes da veia no plano transversal ao pressionar a veia com um transdutor (a presença do trombo impede a compressão). Os achados adicionais podem incluir fluxo espontâneo reduzido ou ausente, ausência de variação respiratória, ecos intraluminais ou anormalidades de patência do fluxo colorido.

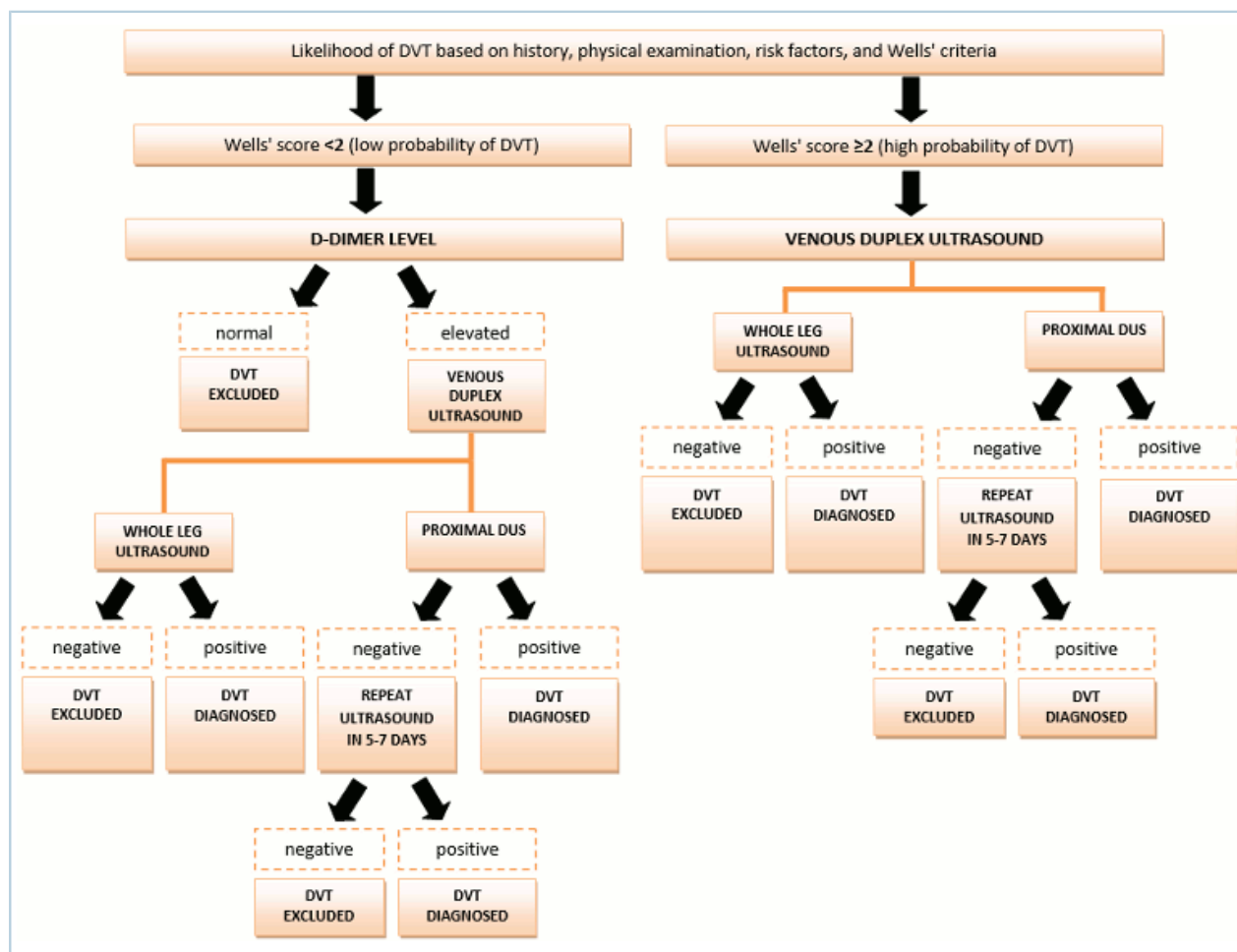
^[Fig-2]

Existem duas técnicas bem validadas para realizar a ultrassonografia venosa do membro inferior. A ultrassonografia de todo o membro inferior avalia as veias da coxa e da panturrilha. Demora mais tempo para executar, é tecnicamente mais exigente e identifica a TVP da veia da panturrilha, que pode se resolver sem tratamento (portanto, pode levar ao diagnóstico exagerado). No entanto, é capaz de chegar a uma conclusão diagnóstica em uma única sessão. A DUS proximal avalia apenas as veias acima da panturrilha. Embora mais rápida e mais simples, se negativa, deve ser repetida 5 a 7 dias depois para excluir quaisquer TVPs na veia da panturrilha não detectadas que se propagaram em direção proximal.

A taxa posterior de tromboembolismo venoso após uma avaliação diagnóstica negativa não parece diferir significativamente entre a ultrassonografia de todo o membro inferior e a ultrassonografia proximal serial.^[69]

Algoritmo de diagnóstico para TVP

Por enquanto, a melhor forma de excluir TVP é estabelecer que a probabilidade clínica de TVP é baixa combinada com um nível normal de dímero D usando um teste altamente sensível. Uma única ultrassonografia de todo o membro inferior negativa ou duas DUS proximais negativas descartam com segurança o diagnóstico se dímero D estiver elevado ou o escore de Wells for ≥ 2 . O exame de imagem confirma o diagnóstico de TVP.



Algoritmo para o diagnóstico da trombose venosa profunda

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

Outros testes

Outros exames de rotina laboratorial raramente têm algum valor no diagnóstico de TVP aguda. Ocasionalmente, os exames laboratoriais podem indicar uma causa subjacente de uma TVP recém-diagnosticada, como anormalidades que sugerem a presença de uma malignidade (por exemplo, anemia ou leucopenia no hemograma completo). Uma alta contagem plaquetária pode sugerir trombocitose essencial ou doença mieloproliferativa. Contagem plaquetária inicial, tempo de tromboplastina parcial ativada e razão normalizada internacional são importantes antes de iniciar a anticoagulação, dependendo do agente anticoagulante escolhido para a terapia.

Dopplerfluxometria colorida e onda de pulso são às vezes realizadas em conjunto com uma ultrassonografia em modo B. Uma sonda curvilínea pode ser usada para tentar visualizar as veias ilíacas, mas essa modalidade não permite a compressão. A ausência de variações respiratórias na onda de pulso do Doppler levanta a suspeita de uma obstrução venosa proximal. O exame tem baixa sensibilidade (75%) e especificidade média (85%).^{[70] [71]} A TC com contraste (venografia por TC) pode ser mais precisa do que a ultrassonografia na detecção de trombose em veias maiores do abdome e pelve, e pode ser utilizada quando a trombose proximal é clinicamente suspeita ou sugerida por padrões de fluxo na ultrassonografia com Doppler.^[70]

Gestação

A suspeita clínica de TVP em gestantes é desafiadora devido à sobreposição dos sintomas associados a gestação e trombose. Além disso, há uma prevalência maior de trombose da veia ilíaca em gestantes em comparação com pacientes não gestantes, o que pode fazer com que o diagnóstico preciso seja ainda mais desafiador.[72] O ensaio de dímero D tem uma função limitada na gestação devido a seu aumento natural em cada trimestre.[73] No entanto, um teste de dímero D negativo pode ser útil para descartar um diagnóstico de TVP nesses pacientes.[74] O escore de Wells não foi validado na população gestante e, portanto, não deve ser usado rotineiramente para estratificar o risco de uma paciente gestante com suspeita de TVP. Uma regra de predição clínica, chamada escore LEFt, foi desenvolvida especificamente para a população gestante. Essa regra ainda precisa ser mais rigorosamente validada e não deve ser usada como rotina.[75] O diagnóstico correto dependerá de um alto índice de suspeita e do acompanhamento rigoroso. A DUS venosa continua sendo o teste inicial de escolha para mulheres grávidas com suspeita de TVP. Alguns pequenos estudos têm investigado o papel de uma única ultrassonografia da perna inteira ou da ultrassonografia em série de compressão proximal para o diagnóstico de TVP.[76] [77] [78] [79] Devido às limitações desses estudos, o American College of Chest Physicians defende o uso da ultrassonografia proximal em série no caso de suspeita de TVP em gestantes. Por causa da prevalência maior de trombos da veia pélvica isolados nessas pacientes, as diretrizes também recomendam um baixo limite para obter imagens adicionais (como ultrassonografia da veia ilíaca ou venografia por ressonância magnética abdominal) nas pacientes com suspeita de trombose venosa abdominal/pélvica (isto é, edema do membro inferior, das nádegas ou dorsalgia).[16]

Testes para doenças subjacentes

Em um paciente com TVP objetivamente documentada, é importante estratificar o paciente como tendo TVP com fatores precipitantes (ou secundária) ou sem fatores precipitantes (ou idiopática). Os pacientes com TVP sem fatores precipitantes não apresentam história clara de fatores precipitantes (por exemplo, grande trauma no membro inferior, cirurgia recente, câncer ativo, imobilização recente). É mais fácil definir uma TVP com fatores precipitantes, pois vários fatores de risco são conhecidos e amplamente usados para sua definição. Exemplos óbvios de fatores precipitantes incluem trauma local nos membros inferiores, cirurgia recente no membro inferior, fratura com imobilização ou uso de gesso, imobilização no leito por 3 dias ou mais, internação clínica recente por 3 dias ou mais, voos muito longos (>8 horas) nas últimas 2 a 3 semanas, uso de contraceptivos orais e gestação.

Deve-se sempre considerar a presença de câncer em uma TVP aguda. Aproximadamente 3% a 5% dos pacientes com uma TVP sem fatores precipitantes e nenhum sinal óbvio de câncer podem ter um câncer oculto. [80] No entanto, investigações extensivas (além dos exames laboratoriais de rotina e rastreamento de rotina apropriado para a idade) para câncer em pacientes com primeiro TVP sem fatores precipitantes não são indicadas rotineiramente, pois não demonstraram melhorar o prognóstico ou a mortalidade.[81] [82] [83] Sinais ou sintomas que sugerem uma possível malignidade devem ser investigados, se presentes.

Trombofilias hereditárias: dois polimorfismos de nucleotídeo único de ganho de função, fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina, são relativamente comuns em pessoas brancas e aumentam o risco de trombose, especialmente um primeiro episódio. Três condições que resultam na perda da função de um anticoagulante natural (proteína C, proteína S, antitrombina) são muito mais geneticamente complexas e raras. Essas cinco condições foram denominadas "trombofilias clássicas".[84] Cada vez mais, a complexidade da predisposição genética para a trombose está se tornando mais apreciada. Além das trombofilias clássicas (que afetam as próprias proteínas da coagulação), outras condições

genéticas estão associadas ao risco de trombose, incluindo variantes genéticas no sistema trombolítico intrínseco, tipo sanguíneo (tipos sanguíneos diferentes de O conferem maior risco), altura, proporção entre o comprimento do tronco:membro e sexo (os homens apresentam maior risco de trombose do que as mulheres após o ajuste para a exposição aos hormônios). Além disso, as variantes genéticas podem interagir umas com as outras para melhorar ou mitigar o risco. Portanto, a identificação ou exclusão de trombofilias clássicas fornece apenas uma avaliação parcial do perfil de risco genético de um paciente para trombose.[85] Em geral, a presença de uma trombofilia clássica aumenta o risco de um evento inicial de tromboembolismo venoso quando comparado com a população não afetada, mas não modifica substancialmente o risco previsto de tromboembolismo venoso recorrente. Portanto, as informações obtidas dos testes nessas pessoas têm pouco impacto na decisão da duração da anticoagulação.[12]

Testes para uma condição trombofílica podem ser considerados em casos de TVP sem fatores precipitantes, embora isso seja controverso. Algumas diretrizes sugerem testes apenas em situações em que o resultado possa mudar uma decisão clínica.[86] [87] Se o teste for escolhido, ele deve ser realizado na conclusão da fase inicial de tratamento da anticoagulação, pois a presença de um trombo ativo e medicamentos anticoagulantes interferem na precisão de muitos testes.[88] É importante lembrar que pacientes com tromboembolismo venoso idiopático ou sem fatores precipitantes, que apresentam um distúrbio trombofílico, têm a mesma incidência de tromboembolismo venoso recorrente que pacientes com tromboembolismo venoso idiopático que não apresentam defeito trombofílico (ou seja, o teste negativo não oferece tranquilização quanto ao risco de tromboembolismo venoso subsequente).[89] [90] Da mesma forma, a presença de uma trombofilia hereditária não aumenta significativamente o risco previsto de tromboembolismo venoso recorrente após uma TVP com fatores precipitantes, e as declarações do Choosing Wisely desencorajam o teste neste cenário.[91] [Choosing Wisely: Society for Vascular Medicine – five things physicians and patients should question] Uma revisão sistemática demonstrou que não existem ensaios clínicos randomizados e controlados nem ensaios clínicos controlados avaliando os benefícios da pesquisa de trombofilia sobre o risco de eventos trombóticos venosos recorrentes.[92]

Suspeita de EP

Em pacientes com TVP documentada que serão ou estão sendo tratados de maneira padrão com heparina ou heparina de baixo peso molecular seguida por varfarina ou com um anticoagulante oral direto, como apixabana, rivaroxabana, edoxabana ou dabigatrana por uma duração total de menos de 3 meses, não há indicação de rotina para documentar a presença de EP. Entretanto, testes para EP devem ser considerados se houver sinais clínicos ou sintomas que levantem a possibilidade de EP e houver comprometimento cardiopulmonar clinicamente importante, incluindo hipotensão, síncope, sintomas de insuficiência cardíaca direita ou agravamento de hipóxia, pois terapias adicionais podem ser indicadas.

Os testes mais comuns para o diagnóstico de EP são a angiotomografia pulmonar de sequência rápida ou cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar. Este último é mais frequentemente usado em pacientes com insuficiência renal ou alergia ao contraste iodado.

Fatores de risco

Fortes

internação hospitalar nos últimos 2 meses

- Aproximadamente 20% de todos os eventos tromboembólicos venosos (TEVs) episódicos se desenvolvem durante a internação hospitalar ou dentro de 2 meses após uma internação de 4 ou mais dias.[1] [2]
- As razões são a combinação de imobilização com comorbidades clínicas agudas e crônicas que estão associadas com o desenvolvimento de tromboembolismo venoso, como infecção aguda, insuficiência cardíaca, AVC, insuficiência respiratória e condições inflamatórias.[17] [18] [19] [20] O uso de cateteres intravenosos predispõe à TVP associada à internação hospitalar, tanto nos membros superiores quanto nos membros inferiores.[21]

cirurgia de grande porte nos últimos 3 meses

- Aproximadamente 18% de todos os casos incidentes de eventos tromboembólicos venosos ocorrem em até 3 meses após cirurgias de grande porte. Os motivos incluem imobilização pós-operatória, inflamação, comorbidade subjacente e lesão do sistema venoso em casos selecionados (por exemplo, artroplastia total do joelho).[3]

câncer ativo

- Muitas malignidades aumentam os riscos de trombose através de uma série de mecanismos, incluindo a ativação do sistema de coagulação e a restrição do fluxo devido à compressão venosa. As taxas de TVP tendem a ser 4 a 7.5 vezes mais altas em pacientes com câncer do que na população geral[22] e os pacientes com câncer metastático no momento do diagnóstico correm um risco particularmente maior.[23] As terapias relacionadas ao câncer, incluindo cirurgia, alguns quimioterápicos e agentes biológicos, e o uso de dispositivos de acesso vascular também aumentam o risco de TVP.

trauma nos membros inferiores

- Os pacientes com lesões nos membros inferiores que necessitam de cirurgia, como fratura da perna, do fêmur ou dos quadris, apresentam um risco particularmente elevado por conta da lesão venosa associada aos efeitos da imobilização e da cirurgia. Essa associação é respaldada por uma análise retrospectiva da incidência de tromboembolismo venoso entre os pacientes submetidos à cirurgia para lesões traumáticas nos membros inferiores.[24]
- As lesões não cirúrgicas (por exemplo, uma fratura que requer gesso) também aumentam o risco.

trauma grave

- Os pacientes com trauma grave, definido classicamente como uma escala ISS de 15 ou mais, correm um risco maior de TVP, mesmo quando os membros inferiores não estão envolvidos.[25] [26]
- Provavelmente isto é multifatorial, devido em parte à lesão vascular e liberação de marcadores inflamatórios, bem como a exclusão da profilaxia farmacológica em muitos pacientes com lesão cerebral, pelo menos no início da internação.

idade mais avançada

- O risco de trombose, especialmente de um primeiro episódio, aumenta exponencialmente com a idade.[1] [3] Os motivos provavelmente incluem comorbidades clínicas aumentadas, mobilidade em declínio e talvez alterações na coagulação relacionadas à idade.

gestação

- A incidência observada de eventos tromboembólicos venosos em gestantes é maior quando comparada às não gestantes e com a mesma idade.[27] Isso pode decorrer da interação das mudanças hormonais durante a gestação com distúrbios trombofílicos (condições que aumentam o risco de trombose venosa) genéticos ou adquiridos subjacentes, juntamente com a estase venosa relativa decorrente da obstrução, especialmente no membro inferior esquerdo. Embora o risco relativo de TVP durante a gravidez e o período pós-parto seja substancialmente elevado, o risco absoluto na gravidez permanece baixo.

fator V de Leiden

- A mutação do fator V de Leiden (FVL) cria um fator V variante que é resistente à proteína C ativada. Vários estudos documentam que o risco relativo de evoluir para eventos tromboembólicos venosos (particularmente TVP) é aproximadamente 3 a 4 vezes maior em pacientes portadores de 1 cópia da mutação do FVL (heterozigotos), quando comparados a pacientes que não apresentam essa mutação. No entanto, o risco absoluto ao longo da vida de evoluir para tromboembolismo venoso é baixo.
- Existe uma forte interação (aumento do risco) entre o uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal com estrogênio e presença de FVL, provavelmente porque o estrogênio também confere resistência à proteína C ativada. O aumento do risco relativo do tromboembolismo venoso é aproximadamente 12 vezes comparado com a de um não portador que não usa estrogênio.[28]
- O paciente raro que é homozigoto para o FVL tem risco substancialmente maior de desenvolver tromboembolismo venoso em comparação aos heterozigotos.
- Curiosamente, os portadores de FVL parecem ter aumento do risco apenas para TVP, não para embolia pulmonar, uma observação chamada de "paradoxo do fator V de Leiden".[29]

mutação do gene da protrombina G20210A

- A mutação do gene da protrombina também é uma mutação de ganho de função causada por um polimorfismo de nucleotídeo único (G20210A). Os pacientes afetados produzem uma quantidade excessiva de protrombina. O risco relativo de evoluir para tromboembolismo venoso é aproximadamente 4 vezes maior do que na população não afetada, mas, assim como com os portadores do fator V de Leiden, o risco absoluto de trombose permanece baixo.
- Existe uma forte interação (aumento no risco de TVP) entre o uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal com estrogênio e a presença da variante de protrombina, com um aumento de aproximadamente 7 vezes no risco de tromboembolismo venoso.[28]
- Os raros pacientes com homozigotos para a mutação do gene da protrombina apresentam risco substancialmente maior de evoluir para tromboembolismo venoso, quando comparados com os heterozigotos.

deficiência da proteína C ou S

- Deficiências da proteína C e S são distúrbios heterogêneos com mais de 100 variantes genéticas cada. Os resultados das medidas da proteína C e S não são precisos, pois podem exigir testes com base em coágulos. Fatores exógenos, como trombo agudo importante, uso de varfarina ou anticoagulantes orais, gestação e inflamação aguda, podem afetar os resultados e levar à interpretação errônea desses resultados.
- Os pacientes com uma deficiência bem definida de proteína C ou S apresentam um risco 5 a 6 vezes maior de evoluírem para eventos tromboembólicos venosos, embora a magnitude desse risco varie

de acordo com o grau de perda funcional presente.[28] O risco de trombose aumenta de forma multiplicativa na presença de outros distúrbios trombofílicos. Os dois distúrbios são raros.

deficiência de antitrombina

- A deficiência de antitrombina (AT) é um distúrbio heterogêneo com mais de 100 variantes genéticas, algumas causando níveis séricos reduzidos de AT e outras com níveis normais de uma proteína disfuncional.
- A prevalência de qualquer um desses transtornos é baixa nas coortes de pacientes com eventos tromboembólicos venosos (<1%), mas o risco em parentes não afetados dos probandos parece ser maior para a deficiência de AT que para proteína C, proteína S ou fator V de Leiden.[30] A magnitude do risco de trombose varia de acordo com o grau de perda funcional presente.
- A medição de AT geralmente não é afetada pela varfarina (raramente, a varfarina pode aumentar os níveis de antitrombina III[31]), mas os níveis são menores na presença de níveis terapêuticos de heparina não fracionada.

síndrome do anticorpo antifosfolípideo

- Definida como uma associação de anticorpos antifosfolípidos persistentemente detectáveis com características clínicas especificadas, consistindo em morbidade relacionada à trombose e/ou gestação, a síndrome do anticorpo antifosfolípideo frequentemente é sobrediagnosticada, provavelmente em virtude dos critérios relativamente complexos para o diagnóstico e a possibilidade de exames laboratoriais falso-positivos. Os critérios foram atualizados e esclarecidos.[32]
- São necessários para o diagnóstico correto os testes seriados, com 12 semanas de intervalo, para anticardiolipina imunoglobulina G (IgG) e IgM, anti-beta-2 glicoproteína I IgG e IgM ou o anticoagulante lúpico. O risco de trombose aumenta com o número de ensaios de anticorpos anormais. O teste do anticoagulante lúpico pode retornar resultados imprecisos na presença de varfarina, heparina não fracionada ou anticoagulantes orais diretos. Os laboratórios podem oferecer técnicas projetadas para mitigar o efeito dessas medicações, mas os resultados do teste devem ser interpretados com cautela e, em condições ideais, repetidos sem medicações interferindo, se possível.[33]
- O risco de eventos tromboembólicos venosos recorrentes nos pacientes que preenchem os critérios para síndrome do anticorpo antifosfolípideo e não estão em uso de anticoagulantes ainda não está bem definido, mas geralmente presume-se que este seja aproximadamente o dobro do habitual.[34]

comorbidade clínica

- O aumento do risco e tromboembolismo venoso ocorre especialmente com inflamação, infecção e imobilidade.
- Casos clínicos e pequenas séries mostram maior incidência em pacientes com anemia falciforme, doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão pulmonar primária, hiperlipidemia, diabetes mellitus, doenças mieloproliferativas e outras, incluindo lúpus eritematoso sistêmico.[35]
- Os mecanismos subjacentes variam de acordo com o tipo de comorbidade, mas há geralmente inflamação vascular ou estase, isoladas ou em combinação.
- Vários distúrbios clínicos, especialmente a insuficiência cardíaca, doença respiratória, AVC isquêmico agudo e infecções agudas, estão associados com TVP adquirida em hospital, embora a incidência de TVP continue a se acumular por ao menos um mês após a internação hospitalar.[17] [18] [19] [20]

- A doença hepática, mesmo quando causa prolongamento dos tempos de coagulação, aumenta o risco de trombose. O manejo é desafiador, pois o risco de sangramento costuma ser concomitantemente elevado.[36]
- A ventilação mecânica tem sido associada com aumento da TVP em muitos estudos de pacientes criticamente doentes, embora possa ser um marcador de gravidade da doença e doença respiratória subjacente.[7] [37] [38]

uso de medicamentos específicos

- O risco absoluto de desenvolver uma TVP nas mulheres que tomam contraceptivos orais contendo estrogênio é baixo. Entretanto, este risco é duas ou três vezes maior que o de mulheres que não usam contraceptivos orais. O risco de desenvolver uma TVP relacionada a contraceptivos orais está associado com a presença de uma trombofilia clássica e também com obesidade e tabagismo. O risco é maior no primeiro ano de uso.
- Para os contraceptivos, todas as preparações que contêm estrogênio estão associadas com risco de tromboembolismo venoso. O mecanismo de liberação (oral, transdérmico, transvaginal) e a 'geração' de contraceptivos orais combinados produzem riscos muito parecidos.[39] [40] Quando utilizada para reposição hormonal, a rota transdérmica parece conferir menos risco do que a rota oral.[39] [40]
- O tamoxifeno e o raloxifeno estão associados com um risco relativo 2 a 3 vezes maior de desenvolver TVP, particularmente em pacientes com uma condição trombofílica, como o fator V de Leiden.
- A talidomida causa TVP mais comumente quando usada como um agente quimioterápico para câncer. Muitos outros agentes quimioterápicos também podem aumentar o risco. A profilaxia concomitante é sugerida para certas doenças e esquemas.[41]
- A eritropoetina está associada a um risco elevado de TVP em pacientes oncológicos.
- Os pacientes que desenvolvem anticorpos para adalimumabe (um inibidor de fator alfa de necrose tumoral) desenvolvem frequentemente trombose venosa.[42]
- Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) demonstraram uma associação com maior taxa de tromboembolismo venoso. Porém, essas medicações foram avaliadas como uma classe e a associação individual de vários AINEs com tromboembolismo venoso não é conhecida.[43] [44] Além disso, o mecanismo dessa relação não é muito conhecido.

Fracos

obesidade

- Os ensaios clínicos randomizados e os estudos de coorte retrospectivos demonstram que o índice de massa corporal (IMC) elevado (especialmente $>30 \text{ kg/m}^2$) está significativamente associado ao desenvolvimento da trombose venosa profunda (TVP).[45] Os mecanismos podem incluir imobilização relativa, taxas de fluxo venoso reduzidas, estado inflamatório subjacente e maior frequência de comorbidades coexistentes.

viagem aérea recente de longa distância

- O risco absoluto com viagens aéreas parece ser pequeno. O risco parece aumentar em pacientes com risco inicial elevado de tromboembolismo venoso, como em pessoas com tromboembolismo venoso prévio, trauma ou cirurgia recente, obesidade, mobilidade limitada ou idade avançada. A duração do voo associada ao aumento do risco é incerta, mas os voos com mais de 4 horas de duração provavelmente estão associados com risco elevado.[46]

história familiar

- A história familiar de trombose venosa ou embolia pulmonar pode aumentar o risco.[45]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**inchaço da panturrilha (incomum)**

- O edema unilateral da perna e coxa pode ser avaliado ao medir a circunferência da perna 10 cm abaixo da tuberosidade tibial. Se houver diferença na circunferência, especialmente de >3 cm entre as extremidades, há maior probabilidade de TVP.

dor localizada ao longo do sistema venoso profundo (incomum)

- A dor localizada pode ser avaliada apalpando com cuidado ao longo da distribuição do sistema venoso profundo da virilha ao canal adutor e na fossa poplíteia.

Outros fatores de diagnóstico**edema assimétrico (comum)**

- Presença de edema mais acentuado na perna com suspeita de trombose venosa profunda (TVP).

veias superficiais proeminentes (comum)

- A presença de veias superficiais dilatadas sobre o pé e a perna (não de veias varicosas) é um sinal de TVP.

edema da perna inteira (incomum)

- Aumenta a probabilidade pré-teste de diagnóstico de TVP.

flegmasia cerulea dolens (incomum)

- Em casos de TVP maciça, o edema pode obstruir não só o efluxo venoso, mas também o influxo arterial, levando à flegmasia cerulea dolens decorrente de isquemia. Nesses casos, a perna está geralmente azulada e dolorida.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>escore de Wells</p> <ul style="list-style-type: none"> Não é um teste definitivo, mas deve ser calculado em todos os pacientes com suspeita de trombose venosa profunda (TVP). O escore de Wells é a base para o algoritmo mais aceito usado no diagnóstico clínico de TVP.[65] [66] Se a pontuação no escore de Wells for igual ou superior a 2, a condição é provável (risco absoluto de aproximadamente 40%).[65] [66] Nas pessoas com escore <2, a probabilidade de TVP é baixa (<15%).[65] [66] <p>[VIDEO: Escore de Wells modificado para trombose venosa profunda (TVP)]</p> <ul style="list-style-type: none"> Os critérios são os seguintes: Câncer ativo (qualquer tratamento nos últimos 6 meses): 1 ponto Edema na panturrilha, com a circunferência da panturrilha afetada medindo >3 cm a mais que a outra panturrilha (medida a 10 cm abaixo da tuberosidade tibial): 1 ponto Veias superficiais proeminentes (não varicosas): 1 ponto Edema depressível (restrito à perna sintomática): 1 ponto Edema da perna inteira: 1 ponto Dor localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo: 1 ponto Paralisia, paresia ou imobilização recente por gesso nos membros inferiores: 1 ponto Período recente >3 dias de repouso no leito ou cirurgia de grande porte exigindo anestesia geral ou regional nas últimas 12 semanas: 1 ponto História pregressa de TVP ou embolia pulmonar: 1 ponto Probabilidade no mínimo equivalente de um diagnóstico alternativo: subtrair 2 pontos. Esse teste não foi validado na população gestante e, portanto, não deve ser usado rotineiramente para estratificar o risco de uma gestante com suspeita de TVP. Uma regra de predição clínica, chamada escore LEFT, foi desenvolvida especificamente para a população gestante; no entanto, essa regra ainda precisa ser rigorosamente validada e também não deve ser usada como rotina.[75] 	<p>escore ≥2: TVP provável (prosseguir ao exame de imagem); escore <2: TVP improvável (prossiga para dímero D)</p>

Exame	Resultado
<p>nível quantitativo de dímero D</p> <ul style="list-style-type: none"> Indicado se a probabilidade pré-teste de TVP for classificada como improvável (escore de Wells <2). Se o dímero D estiver normal, a TVP é excluída em pacientes com baixa probabilidade.[93] Se estiver elevado, uma ultrassonografia duplex venosa é indicada para investigação adicional. Em pacientes ambulatoriais com suspeita de evento tromboembólico venoso, testes laboratoriais remotos podem contribuir com informações importantes e orientar o manejo do paciente em casos com um escore de baixa probabilidade em uma regra de decisão clínica.[94] 1[A]Evidence Por exemplo, um teste negativo exclui TVP quando a probabilidade pré-teste é baixa. Não é um teste definitivo. Níveis elevados são altamente sensíveis, mas inespecíficos.[65] [95] [96] É frequentemente positivo em pacientes mais velhos, agudamente enfermos, com doenças hepáticas subjacentes, com infecção ou gestantes. Independentemente do grupo de pacientes, o dímero D tem um baixo valor preditivo positivo. O ensaio de dímero D tem uma função limitada na gestação devido a seu aumento natural em cada trimestre.[73] No entanto, um teste de dímero D negativo pode ser útil para descartar um diagnóstico de TVP nesses pacientes.[74] 	<p>normal (TVP descartada se o escore de Wells <2); elevado (prosseguir para o exame de imagem)</p>

Exame	Resultado
<p>ultrassonografia duplex proximal</p> <ul style="list-style-type: none"> Avalia o fluxo venoso com o uso de Doppler e compressão venosa. Teste de primeira linha em todos os pacientes com alta probabilidade (escore de Wells maior ou igual a 2) ou em pacientes com baixa probabilidade (escore de Wells <2) com um nível elevado de dímero D para avaliar as veias poplíteas, femoral profunda, femoral e femoral comum.[71] <p>[Fig-2]</p> <ul style="list-style-type: none"> Alta sensibilidade e especificidade superior a 95%.[97] A ultrassonografia venosa tem alta sensibilidade, pois: 1) as veias profundas nos membros inferiores são facilmente visualizadas; 2) verifica várias áreas, tornando provável a detecção de pelo menos uma porção do coágulo e 3) a compressão identifica prontamente trombos intravasculares. Ausência de compressibilidade é o único sinal validado de modo prospectivo com um alto valor preditivo positivo quando comparado com a venografia. A ultrassonografia não é capaz de fornecer a idade exata de um coágulo venoso, mas é melhor que todas as técnicas de imagem atuais na diferenciação de trombos venosos agudos, subagudos, crônicos e de idade indeterminada. Em pacientes de alta probabilidade, a repetição da ultrassonografia é indicada em 5 a 7 dias se a ultrassonografia inicial estiver normal. Em pacientes de baixa probabilidade, a repetição da ultrassonografia é indicada em 5 a 7 dias se o nível do dímero D estiver elevado e a ultrassonografia inicial estiver normal. Pode-se limitar o exame de ultrassonografia ao sistema venoso profundo proximal, contanto que os pacientes de alta probabilidade ou os que apresentam um dímero D positivo e que tenham uma ultrassonografia proximal inicialmente normal sejam submetidos a um novo exame em 5 a 7 dias.[69] Uma estratégia de ultrassonografia em série talvez seja necessária para excluir a extensão proximal do trombo nas veias poplíteas ou além. A taxa posterior de tromboembolismo venoso após uma avaliação diagnóstica negativa não parece diferir significativamente entre a ultrassonografia de todo o membro inferior e a ultrassonografia proximal serial.[69] Teste inicial de escolha para gestantes com suspeita de ter TVP. O American College of Chest Physicians defende o uso da ultrassonografia proximal em série no caso de suspeita de TVP em gestantes.[16] 	<p>anormal: incapacidade de comprimir totalmente o lúmen da veia por completo usando o transdutor de ultrassonografia, fluxo espontâneo reduzido ou ausente, ausência de variação respiratória, ecos intraluminais, anormalidades de patência do fluxo colorido; normal: todos os segmentos de veias totalmente compressíveis, não-diagnóstico</p>

Exame	Resultado
<p>ultrassonografia do membro inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> Avalia o fluxo venoso com o uso de Doppler e compressão venosa. Teste de primeira linha em todos os pacientes de alta probabilidade (escore de Wells ≥ 2) ou em pacientes com baixa probabilidade (escore de Wells < 2) com um nível de dímero D elevado para avaliar as veias profundas do membro inferior (incluindo a panturrilha). [Fig-2] Alta sensibilidade e especificidade superior a 95%. [97] A ultrassonografia venosa tem alta sensibilidade, pois: 1) as veias profundas nos membros inferiores são facilmente visualizadas; 2) verifica várias áreas, tornando provável a detecção de pelo menos uma porção do coágulo e 3) a compressão identifica prontamente trombos intravasculares. Ausência de compressibilidade é o único sinal validado de modo prospectivo com um alto valor preditivo positivo quando comparado com a venografia. A sensibilidade para TVP isolada às veias da panturrilha é menor do que para TVP proximal. No entanto, estudos de manejo baseados em uma única ultrassonografia do membro inferior negativa revelam taxas muito baixas de tromboembolismo venoso subsequente quando o tratamento é retirado. [98] A ultrassonografia não é capaz de fornecer a idade exata de um coágulo venoso, mas é melhor que todas as técnicas de imagem atuais na diferenciação de trombos venosos agudos, subagudos, crônicos e de idade indeterminada. A ultrassonografia do membro inferior não requer repetição se for negativa e de boa qualidade. No entanto, identifica a TVP da veia da panturrilha, algumas das quais podem não se beneficiar do tratamento. A taxa posterior de tromboembolismo venoso após uma avaliação diagnóstica negativa não parece diferir significativamente entre a ultrassonografia de todo o membro inferior e a ultrassonografia proximal serial. [69] Teste inicial de escolha para gestantes com suspeita de ter TVP. O American College of Chest Physicians defende o uso da ultrassonografia proximal em série no caso de suspeita de TVP em gestantes. [16] Alguns pequenos estudos investigaram o papel de uma única ultrassonografia do membro inferior ou da ultrassonografia em série de compressão proximal para o diagnóstico de TVP. [76] [77] [78] [79] 	<p>anormal: incapacidade de comprimir totalmente o lúmen da veia por completo usando o transdutor de ultrassonografia, fluxo espontâneo reduzido ou ausente, ausência de variação respiratória, ecos intraluminais, anormalidades de patência do fluxo colorido; normal: todos os segmentos de veias totalmente compressíveis, não-diagnóstico</p>
<p>razão normalizada internacional (INR) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)</p> <ul style="list-style-type: none"> É necessário medir a INR antes de se iniciar a varfarina e o TTPa antes de se iniciar a heparina intravenosa. 	<p>valores basais</p>
<p>ureia e creatinina</p> <ul style="list-style-type: none"> Pode ser necessário ajustar as doses de alguns anticoagulantes (por exemplo, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, apixabana, rivaroxabana, dabigatрана, edoxabana) ou descontinuí-los em pacientes com comprometimento renal, de modo a obter valores basais. 	<p>valores basais</p>

Exame	Resultado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Podem detectar anormalidades associadas a fatores precipitantes subjacentes (por exemplo, câncer). Alguns anticoagulantes não são aprovados para vários graus de disfunção hepática. 	valores basais
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Um componente da avaliação do risco de sangramento durante o uso de um anticoagulante. Valores muito baixos são uma contraindicação à anticoagulação. Pode detectar anormalidades, como neoplasia hematológica subjacente (por exemplo, anemia, leucopenia). Uma alta contagem plaquetária pode sugerir trombocitose essencial ou doença mieloproliferativa. A contagem plaquetária excessivamente baixa pode impedir o uso de alguns anticoagulantes. A terapia com heparina pode estar associada com trombocitopenia induzida por heparina; as contagens plaquetárias devem ser medidas na linha basal e com regularidade durante todo o tratamento. 	valores basais

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste do fluxo venoso por Doppler <ul style="list-style-type: none"> Dopplerfluxometria colorida e onda de pulso são às vezes realizadas em conjunto com uma ultrassonografia em modo B. A ausência de variações respiratórias na onda de pulso do Doppler levanta a suspeita de uma obstrução venosa proximal. Baixa sensibilidade (75%) e especificidade média (85%).^{[70] [71]} 	fluxo baixo nas veias
tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve com contraste <ul style="list-style-type: none"> Mais precisa que a ultrassonografia nas veias viscerais e veias profundas do abdome e da pelve. A TC possui sensibilidade e especificidade semelhantes à ultrassonografia em pacientes com suspeita de embolia pulmonar, nos quais há necessidade de investigação de suspeita de TVP nas pernas e na pelve.^[99] 	presença de uma falha de enchimento intraluminal

Exame	Resultado
rastreamento para trombofilia <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser considerado em casos de TVP sem fatores precipitantes, particularmente se o resultado mudar uma decisão de tratamento. Os limites desses testes devem ser avaliados: a ausência de uma trombofilia não reduz o risco previsto de tromboembolismo venoso recorrente após TVP sem fatores precipitantes; a presença de uma trombofilia não aumenta significativamente o risco previsto após uma TVP com fatores precipitantes. • Os níveis de antitrombina não são recomendados, pois podem estar reduzidos em pacientes que tomam heparina. • O diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípideo requer que 2 testes seriados com 12 semanas de intervalo sejam positivos para anticorpo anticardiolipina, anticorpos para beta-2-glicoproteína I ou anticoagulante lúpico (este último determinado por uma sequência específica de tempos de coagulação). A trombose aguda e a maioria dos anticoagulantes podem produzir resultados falsos de anticoagulante lúpico. • Medições de proteína C e proteína S podem apresentar-se alteradas em pacientes com a doença aguda, e a varfarina inibe a síntese da proteína C e proteína S funcionais. • Uma revisão demonstrou que não existem ensaios clínicos randomizados e controlados nem ensaios clínicos controlados avaliando os benefícios da pesquisa de trombofilia sobre o risco de eventos trombóticos venosos recorrentes.^[92] 	Fator V Leiden e protrombina G20210: positivo ou negativo; proteína C, proteína S, antitrombina: geralmente uma porcentagem do normal, varia por ensaio específico; título de cardiolipina IgG/IgM, beta-2-glicoproteína I IgG/IgM: anormal >40 unidades fosfolipídicas de IgG ou >95% variação laboratorial superior; anticoagulante lúpico: normal ou anormal com base nos resultados de uma sequência de tempos de coagulação; repetir estes testes após 12 semanas se houver suspeita de síndrome do anticorpo antifosfolípideo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Celulite	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com celulite geralmente apresentam vermelhidão, calor e edema na pele dos membros inferiores afetados. A área afetada tende a ser menor que aquela afetada pela trombose venosa profunda (TVP, que pode envolver todo o pé, panturrilha ou coxa), mas os sinais são mais acentuados. A demarcação das margens cutâneas afetadas pela celulite é mais definida que na TVP. A porta de entrada de infecções pode ser identificada.^[100] É comum apresentar febre e uma história prévia de celulite. Pode ocorrer acompanhada de TVP concomitante. 	<ul style="list-style-type: none"> A leucocitose é comum, com contagem de leucócitos $>10 \times 10^9/L$ (10,000 células/microlitro). Coleção de fluidos observada se houver presença de abscesso. A ultrassonografia diferencia os diagnósticos.
Laceração dos músculos da panturrilha/ruptura do tendão de Aquiles	<ul style="list-style-type: none"> História de trauma ou início súbito de dor na panturrilha. A laceração muscular é difícil de diferenciar da TVP por meio do exame físico. Embora seja possível notar defeitos ou espasmos nos músculos da panturrilha durante o exame físico, a TVP da panturrilha pode ocasionalmente estar associada com espasmos. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma trombose venosa profunda (TVP) observada na ressonância nuclear magnética (RNM) ou ultrassonografia. O edema associado à laceração muscular dificulta muito a visualização das veias da panturrilha por meio da ultrassonografia. Ainda, a sensibilidade extrema associada à laceração muscular dificulta a compressão pelo transdutor da ultrassonografia.
Hematoma nos músculos da panturrilha	<ul style="list-style-type: none"> Lesão na panturrilha ou início súbito de dor na panturrilha. Pode apresentar equimose cutânea. É frequente a observação de hematomas, laceração muscular ou ruptura tendínea na panturrilha mesmo na ausência de lesão ou trauma. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia venosa não mostra trombose, e pode haver evidência de um hematoma na ultrassonografia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cisto poplíteo (cisto de Baker) grande ou rompido	<ul style="list-style-type: none"> • Início súbito de dor na panturrilha. • Sensibilidade da fossa poplíteia. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame de ultrassonografia mostra fluido nos tecidos moles da panturrilha e visualiza o cisto.
Massa/tumor pélvico/na coxa comprimindo o efluxo venoso dos membros inferiores	<ul style="list-style-type: none"> • Há edema geralmente indolor na obstrução da saída venosa. • É difícil a distinção entre TVP da veia ilíaca ou cava (que podem coexistir). 	<ul style="list-style-type: none"> • A ultrassonografia venosa, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) contrastada do abdome, da pelve e da coxa pode apresentar massa obstrutiva incidindo sobre os vasos femoral, ilíaco ou veia cava.

Critérios de diagnóstico

escore de Wells

- Câncer ativo (qualquer tratamento nos últimos 6 meses): 1 ponto
- Edema na panturrilha, com a circunferência da panturrilha afetada medindo >3 cm a mais que a outra panturrilha (medida a 10 cm abaixo da tuberosidade tibial): 1 ponto
- Veias superficiais proeminentes (não varicosas): 1 ponto
- Edema depressível (restrito à perna sintomática): 1 ponto
- Edema da perna inteira: 1 ponto
- Dor localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo: 1 ponto
- Paralisia, paresia ou imobilização recente por gesso nos membros inferiores: 1 ponto
- Período recente >3 dias de repouso no leito ou cirurgia de grande porte exigindo anestesia geral ou regional nas últimas 12 semanas: 1 ponto
- História pregressa de TVP ou embolia pulmonar: 1 ponto
- Probabilidade no mínimo equivalente de um diagnóstico alternativo: subtrair 2 pontos.

Se a pontuação no escore de Wells for igual ou superior a 2, a condição é provável (risco absoluto de aproximadamente 40%).[65] [66] Nas pessoas com escore de Wells <2, a probabilidade de TVP é baixa (<15%).[65] [66]

Critérios da ultrassonografia

Ao realizar a ultrassonografia nos membros inferiores, o radiologista ou técnico primeiro localiza a artéria e a veia femorais na região inguinal. A artéria e sua pulsabilidade podem ser prontamente identificadas; a veia femoral está adjacente a ela. É fácil comprimir a veia femoral com o transdutor da ultrassonografia. A impossibilidade de comprimir a veia indica a presença de um coágulo, mas não fornece informações sobre a idade do mesmo.[101]

Todas as veias profundas nos membros inferiores devem ser identificadas e comprimidas de forma sistemática e deliberada (incluindo veias profundas da panturrilha, se optar-se pela ultrassonografia do membro inferior. Uma busca cuidadosa deve ser conduzida para encontrar duplicações das veias femoral e poplíteia.

Os critérios secundários incluem maior diâmetro das veias no lado afetado e ausência de ecos ou ecos limitados dentro do coágulo. Na TVP aguda, a veia não é comprimível e está dilatada. Na TVP subaguda, a veia não é comprimível e está marginalmente dilatada, ou apresenta tamanho normal. Na TVP crônica, a veia afetada não é comprimível e é pequena. A TVP aguda é frequentemente determinada com facilidade na ultrassonografia, mas quando a veia apresenta tamanho normal, ou a veia é parcialmente comprimível ou parcialmente não comprimível, é mais difícil determinar a idade da TVP. Nesses casos, a TVP é chamada de TVP de idade indeterminada.

A ultrassonografia por compressão é usada para avaliar a presença da TVP nas veias profundas dos membros superiores. A compressão não pode ser realizada nas veias intratorácicas (veias subclávia e inominada e veia cava superior). A presença de TVP nessas veias localizadas centralmente no tórax é sugerida pela ausência do fluxo na dopplerfluxometria colorida e pela ausência de variações respiratórias na Doppler de onda de pulso em uma veia mais distal.[102] O escore de Wells não se aplica à TVP nas extremidades superiores; no entanto, há um estudo prospectivo de manejo de um modelo de avaliação de risco para TVP suspeita de extremidade superior.[103]

Escala de probabilidade de Warkentin para trombocitopenia induzida por heparina (TIH)[104]

A escala de probabilidade de Warkentin para TIH (o "escore de 4T") pode ser usada para estimar a probabilidade de um paciente ter TIH.

[VIDEO: Probabilidade pré-teste de trombocitopenia induzida por heparina (escore de 4T)]

Pontos são fornecidos (0, 1 ou 2) para cada uma das 4 categorias (escore máximo possível = 8).

Trombocitopenia

- 2 pontos se houver diminuição >50% na contagem plaquetária em um nadir de contagem plaquetária $\geq 20 \times 10^9/L$ ($\geq 20,000/mm^3$ ou $20 \times 10^3/microlitro$)
- 1 ponto se houver diminuição de 30% a 50% na contagem plaquetária, ou se o nadir for de $10-19 \times 10^9/L$ ($10-19,000/mm^3$ ou $10-19 \times 10^3/microlitro$)
- 0 pontos se houver diminuição de <30% na contagem plaquetária, ou se o nadir for de $<10 \times 10^9/L$ ($<10,000/mm^3$ ou $10 \times 10^3/microlitro$).

Tempo* do início da diminuição de plaquetas (ou outras sequelas de TIH)

- 2 pontos se o início for entre 5 a 10 dias após o início da heparina, ou <1 dia se heparina recente (nos últimos 30 dias)
- 1 ponto se o início for de mais de 10 dias após iniciar a heparina ou se o tempo não estiver claro; ou se <dia 1 após iniciar a heparina com heparina recente (entre os últimos 31-100 dias)
- 0 ponto se o início for dentro de 4 dias da primeira exposição à heparina (nenhuma heparina recente).

Trombose ou outras sequelas

- 2 pontos se uma nova trombose ou necrose cutânea for comprovada, ou se houver reação sistêmica aguda após o uso de heparina não fracionada intravenosa em bolus
- 1 ponto se houver trombose progressiva ou recorrente, ou lesões cutâneas eritematosas, ou suspeita de trombose (não comprovada)
- 0 ponto se não houver trombose ou outro achado.

Outra(s) causa(s) de plaquetopenia

- 2 pontos se não houver evidências
- 1 ponto se houver outra causa possível
- 0 ponto se houver outra causa definida.

Escore de probabilidade pré-teste

- Alta = 6 a 8 pontos (probabilidade de TIH de aproximadamente 50%)
- Intermediária = 4 a 5 pontos (probabilidade de TIH de aproximadamente 10%)
- Baixa = 0 a 3 pontos (<1% de probabilidade de TIH).

*O primeiro dia de exposição imunizadora de heparina é considerado dia 0.

Abordagem passo a passo do tratamento

A anticoagulação é a base da terapia para o tratamento de TVP. Os pacientes são tratados com anticoagulantes para:

- Impedir a propagação/progressão do trombo nas veias profundas dos membros inferiores
- Reduzir o risco de embolia pulmonar (EP)
- Reduzir o risco de trombose TVP recorrente.

A terapia anticoagulante para TVP foi descrita em três fases: iniciação, longo prazo e prolongada.[107] [108]

- Iniciação (5-21 dias após o diagnóstico): os objetivos do tratamento são deter o estado pró-trombótico ativo e inibir a propagação e a embolização do trombo.
- Longo prazo (início aos 3 meses): os objetivos são prevenir novos trombos enquanto o coágulo original está estabilizado e a trombólise intrínseca está em andamento.
- Estendido (3 meses a indefinido): o objetivo é a prevenção secundária de novo tromboembolismo venoso.

Os esquemas de tratamento recomendados para pacientes com TVP mudaram rapidamente conforme novos anticoagulantes se tornaram disponíveis. Cuidados devem ser tomados para minimizar o risco de hemorragia importante durante o período de tratamento e monitorar o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) caso heparina ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) seja utilizada.[13] [45]

[IHI: reducing adverse drug events involving anticoagulants]

Internação

Critérios para internação:

- Trombose venosa profunda (TVP) cujo melhor tratamento é heparina não fracionada (HNF) intravenosa
- EP suspeita ou confirmada concomitante, especialmente com comprometimento cardiopulmonar (taquicardia, taquipneia, sinais de insuficiência cardíaca direita); em muitos centros, os pacientes com EP são hospitalizados somente se houver um alto Índice de Gravidade de Embolia Pulmonar (86 ou mais)[109] [110] [111] [112]
- TVP que será submetida a terapia intervencionista (por exemplo, trombólise dirigida por cateter)
- TVP altamente sintomática (por exemplo, dor intensa e edema na presença de TVP aguda que requer analgesia com paciente hospitalizado)
- Incapacidade de instruir o paciente adequadamente no cenário ambulatorial ou do pronto-socorro
- Comorbidade coexistente que requer manejo hospitalar
- Presença de fatores de risco de sangramento que necessitam de observação estrita no hospital (por exemplo, doença hepática crônica com ou sem varizes, sangramento gastrointestinal prévio ou recente, cálculos renais crônicos com hematúria recorrente, doença hemorrágica, malignidade, AVC recente ou hemorragia intracraniana prévia).

Fase de iniciação da anticoagulação (5 a 21 dias)

As recomendações do American College of Chest Physicians (ACCP) são de que os pacientes com TVP proximal do membro inferior e alguns pacientes com TVP distal do membro inferior, em geral, devem receber anticoagulação por pelo menos 3 meses.[12]

TVP proximal da perna:

- Para pacientes com TVP proximal da perna, recomenda-se terapia anticoagulante.[12]

TVP distal isolada da perna:

- Para pacientes com sintomas graves ou fatores de risco para extensão, é recomendada a anticoagulação. Fatores de risco para extensão incluem:[12]
 - Dímero D positivo
 - Trombose extensa (por exemplo, >5 cm de comprimento; envolvendo várias veias; >7 mm de diâmetro máximo)
 - Trombose perto das veias proximais
 - Ausência de qualquer fator precipitante reversível
 - Câncer ativo
 - História pregressa de tromboembolismo venoso
 - Status de paciente hospitalizado.
- Para pacientes com TVP distal isolada aguda do membro inferior, mas sem sintomas graves nem fatores de risco para extensão, sugere-se estudos de imagem em série das veias profundas por 2 semanas.[12] [113] Anticoagulação é dada somente se o trombo se propaga em exames de ultrassonografia em série.

Recomendações para escolha de terapia antitrombótica:

- A escolha do agente depende de fatores do paciente, como função hepática, função renal, gravidez, presença de câncer, obesidade, medicações concomitantes e capacidade de monitorar as interações medicamentosas e o risco de sangramento. A escolha também pode depender da preferência do médico ou do paciente ou de recomendações das diretrizes locais.
- Em geral, a anticoagulação com anticoagulantes orais diretos (AODs) – dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana – é recomendada em vez da terapia com antagonista da vitamina K (VKA) (geralmente varfarina), que por sua vez é recomendada em vez da HBPM. Em geral, o fondaparinux é reservado para pacientes com TIH ou com uma história dessa condição.

Aumento do risco de sangramento:

- É preferível tratar pacientes com aumento do risco de sangramento (por exemplo, cirurgia recente, ulceração péptica) inicialmente com HNF intravenosa, pois esta tem meia-vida curta e seu efeito pode ser rapidamente revertido com protamina.[108] Uma vez que esteja claro que a anticoagulação é tolerada, a seleção de um esquema apropriado de anticoagulação pode ocorrer.

Câncer ativo:

- Em pacientes com tromboembolismo venoso e câncer ativo (disseminação regional ou metastática, especialmente adenocarcinomas ou malignidades hematológicas), a HBPM é recomendada para o tratamento inicial em vez de varfarina e AODs, embora a edoxabana

tenha sido avaliada em um grande ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com tromboembolismo venoso relacionado ao câncer e não tenha se mostrado inferior à HBPM.[12] [114] [115] [116] 2[A]Evidence O risco de tromboembolismo venoso recorrente e sangramento importante é menor em pacientes tratados com HBPM em comparação com pacientes tratados com varfarina.[108] [115] [117] Um ensaio clínico randomizado e controlado revelou desfechos semelhantes quando os pacientes com tromboembolismo venoso e o câncer foram tratados com edoxabana oral versus HBPM.[112] [114]

Comprometimento renal:

- Para pacientes com comprometimento renal (isto é, clearance da creatinina <30 mL/minuto), HNF intravenosa ou subcutânea, seguida por varfarina, é atualmente o anticoagulante de escolha.
- A HBPM apresenta um clearance renal imprevisível entre os pacientes com insuficiência renal. Para pacientes que recebem HBPM, o monitoramento laboratorial do efeito anticoagulante (isto é, pelo teste antifator Xa) geralmente não é necessário, mas deve ser considerado em pacientes com comprometimento renal grave e em pacientes com comprometimento renal moderado se o uso da HBPM for prolongado (ou seja, >10 dias).[118]
- Fondaparinux, rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana geralmente não são recomendados em pessoas com comprometimento renal e os pacientes com clearance de creatinina <25 a 30 mL/minuto foram excluídos dos grandes ensaios controlados randomizados.

Insuficiência hepática:

- HBPM ou HNF são recomendadas para esses pacientes. A HBPM e a HNF devem ser sobrepostas com varfarina, a menos que haja presença de câncer.[12] A varfarina deve ser usada com cautela se a INR basal estiver elevada; a HBPM de duração prolongada pode ser preferida.[119]
- Rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana geralmente não são recomendadas em pacientes com insuficiência hepática, principalmente aqueles com insuficiência moderada a grave (Child-Pugh classe B ou C).[12] [108]

Obesidade:

- HBPM ou HNF são opções para esses pacientes. O uso do peso corporal real é adequado para o cálculo da dose terapêutica em pacientes obesos. O monitoramento laboratorial do efeito anticoagulante da HBPM (isto é, pelo teste antifator Xa) geralmente não é necessário, mas deve ser considerado em pacientes com obesidade mórbida.[118]
- Não há limite de peso conhecido para o uso de anticoagulantes orais diretos (AODs); entretanto, eles não foram amplamente estudados em pacientes com pesos extremos. O Comitê Científico e de Padronização da International Society on Thrombosis and Haemostasis recomenda evitar os AODs em pacientes com índice de massa corporal >40 kg/m² ou peso >120 kg devido à falta de dados sobre desfecho clínico nesses pacientes.[120] Se os AODs forem usados nesses pacientes, o monitoramento específico do medicamento é recomendado.

Gestação:

- Mulheres que desenvolvem TVP e que estão grávidas ou podem ficar grávidas podem ser tratadas com HNF subcutânea ou monoterapia de HBPM.[121] Em decorrência das alterações na farmacodinâmica da HNF subcutânea durante a gestação, a HBPM é preferida.[12] [122] A aferição de rotina da intensidade máxima da atividade anti-Xa para pacientes gestantes ou no

período pós-parto tratadas com HBPM não é recomendada, exceto em mulheres com extremos de peso corporal (ou seja, <50 kg ou >90 kg) ou com outros fatores complicadores (por exemplo, comprometimento renal ou tromboembolismo venoso recorrente) que as colocam sob alto risco.

- Sabe-se que a varfarina causa efeitos teratogênicos quando utilizada na gravidez e deve ser evitada.
- Se o aleitamento materno for planejado, então a HBPM é o agente de escolha. A varfarina é uma alternativa; ela é minimamente secretada no leite materno, mas existe experiência clínica extensa sugerindo que não há nenhum efeito negativo no lactente.^{[106] [123]}
- A segurança da apixabana, rivaroxabana, dabigatrana e edoxabana na gravidez e lactação não é conhecida e elas devem ser evitadas nas duas situações (mas, pode ser usada no período pós-natal se o paciente não estiver amamentando).

Considerações para anticoagulantes específicos:

- HNF, HBPM e fondaparinux:
 - O tratamento com HNF geralmente é iniciado com uma dose de ataque intravenosa em bolus com a dose calculada de acordo com o peso, seguida imediatamente de uma infusão contínua com a dose calculada de acordo com o peso. Também é necessário monitorar o tempo de tromboplastina parcial ativada ou a atividade anti-Xa calibrada para heparina, que é utilizada para titular a dosagem para a faixa desejada.
 - HBPM e fondaparinux são dosados por via subcutânea, de acordo com o peso do paciente.
 - A contagem plaquetária é medida regularmente durante o tratamento com qualquer terapia de heparina (por exemplo, HNF, HBPM) devido à possibilidade de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) como complicação.

- Varfarina

- Em pacientes que farão a transição de HNF, HBPM ou fondaparinux para varfarina, a varfarina

deve ser iniciada no mesmo dia que a HNF, a HBPM ou o fondaparinux, a menos que haja um risco muito alto de sangramento. Caso o risco de sangramento seja alto, é aconselhável observar o paciente por 1 ou 2 dias somente com a heparina intravenosa. A iniciação da varfarina nesses pacientes depende do critério clínico do médico.

- Três estratégias podem ser utilizadas para selecionar a dose inicial de varfarina: um algoritmo clínico calcula a dose estável estimada e a dose inicial com base em várias características do paciente; um algoritmo genético calcula a dose estável estimada e a dose inicial com base nos resultados dos testes genéticos, como o genótipo CYP450-2C9 e o haplótipo VKOR-C1, bem como variáveis clínicas; uma abordagem de dose fixa usa nomogramas de iniciação baseados nas doses iniciais de 5 mg/dia ou 10 mg/dia.^{[124] [125]}
- O uso de um nomograma individualizado para selecionar a dose inicial de varfarina e para titulações subsequentes tende a resultar em desfechos melhores do que os da iniciação com dose fixa, sendo preferido.^{[125] [126]} Existem testes para determinar o genótipo do paciente quanto às variantes do citocromo 2C9 e variantes da epóxi-redutase da vitamina K. Entretanto, no geral, a disponibilidade desta informação não leva a uma anticoagulação mais rápida ou segura quando comparada com a dosagem de rotina. A genotipagem é cara e o resultado só é fornecido após vários dias.^{[127] [128] [129] [130]}

- Quando disponível, pode ser preferível empregar uma abordagem individualizada para iniciação da varfarina. Existe uma ferramenta online para ajudar na dosagem de iniciação da varfarina que utiliza variáveis clínicas com ou sem a adição de informações genéticas. [\[Warfarin dosing\]](#)
- Depois de iniciada a varfarina, ela é mantida concomitantemente com o anticoagulante parenteral enquanto a dose é titulada. A dosagem subsequente de varfarina é baseada na resposta da INR a cada dose. A faixa de INR terapêutica é de 2 a 3 (meta de 2.5, a menos que seja usada concomitantemente para anticoagulação de valvas cardíacas mecânicas). HNF, HBPM ou fondaparinux devem ser mantidos por um mínimo de 5 dias e até a INR ser igual a 2 ou mais por no mínimo 24 horas, momento em que a HNF, HBPM ou fondaparinux podem ser descontinuados. [\[12\]](#) [\[131\]](#)
- AODs
 - Rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana são tão efetivas quanto HNF, HBPM e varfarina para o tratamento da TVP e geralmente são recomendadas no lugar da varfarina, HNF e HBPM fora das populações especiais. [\[132\]](#) Não é necessário monitorar o coagulograma e as complicações de sangramento são semelhantes às da varfarina, mas há uma incidência menor ou semelhante de sangramento importante com embolia pulmonar. Todas têm meia-vida maior que a HNF ou HBPM e uma meia-vida menor que a da varfarina, e todas têm rápido início de ação.
 - Diferentemente da varfarina, elas não interagem com os alimentos. No entanto, rivaroxabana em doses ≥ 15 mg/dia deve ser fornecida com a maior refeição do dia (mais frequentemente a refeição da noite).
 - No entanto, os AODs têm algumas reações medicamentosas. Interações medicamentosas notáveis específicas dos AODs: fortes indutores e inibidores de glicoproteína P (dabigatrana e edoxabana); fortes inibidores ou indutores de glicoproteína P e CYP3A4 (apixabana e rivaroxabana).
 - Agentes de reversão específicos para dabigatrana (idarucizumab) e os inibidores do fator oral Xa apixabana e rivaroxabana (o fator de coagulação Xa recombinante [andexanet alfa]) foi aprovado. A reversão da varfarina, no contexto de hemorragia importante ou com risco de vida, é recomendado com vitamina K e concentrado de complexo protrombínico. [\[133\]](#)
 - Dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral como HNF ou HBPM por 5 a 10 dias antes de iniciar a terapia.
 - A rivaroxabana e a apixabana são iniciadas em uma dose inicial mais alta, sem necessidade de terapia de adaptação com anticoagulantes parenterais.
 - A argatrobana (um inibidor da trombina) também pode ser usada se o paciente tem atualmente ou teve uma história pregressa de TIH; ela é o agente de escolha nestes pacientes. O fondaparinux também foi sugerido, embora não tenha aprovação regulatória para pacientes com TIH ativa. [\[134\]](#)

Fase de longa duração da anticoagulação (iniciação até 3 meses)

Concluída a fase de iniciação da anticoagulação, o paciente permanece no agente anticoagulante por um período mínimo de 3 meses. [\[108\]](#) Durante este tempo, o acompanhamento e a reavaliação se baseiam no nível de risco de hemorragia do paciente, nas comorbidades e no agente anticoagulante selecionado.

- Pacientes tratados com varfarina continuam a relatar para medições de INR. A frequência das medições depende da estabilidade dos valores INR em cada consulta. Comumente a INR é medida 1 a 2 vezes semanalmente após a titulação da dose inicial, com o tempo entre medições estendendo-se progressivamente se os valores permanecerem no intervalo. O intervalo desejado de 2 a 3 (meta de INR 2.5) é mantido.[108]
- Os pacientes que tomam dabigatrana ou endoxaban continuam com a mesma dose administrada após a iniciação com um agente parenteral, a menos que a função renal piore substancialmente, justificando a descontinuação.[108]
- As doses de apixabana e rivaroxabana são ajustadas após a fase de iniciação (7 dias para apixabana, 21 dias para rivaroxabana).[108]
- Se for utilizada a HBPM prolongada, a dose depende do agente:
 - Se for escolhida a dalteparina, a dose é reduzida após 1 mês
 - Se for escolhida a enoxaparina, alguns especialistas sugerem reduzir a dose inicial após 1 mês, embora isso se baseie apenas em opiniões, e a dose inicial pode ser mantida.
- A dose de HBPM deve ser ajustada para mudar o peso do paciente.

Fase estendida da anticoagulação (3 meses até um tempo indeterminado)

As recomendações para a continuação da terapia anticoagulante além de 3 meses variam por grupo de pacientes. Em pacientes que recebem terapia de anticoagulação prolongada, em geral não há necessidade de mudar a escolha do anticoagulante.[12] Alguns agentes alteram a dose quando utilizados na fase estendida.

TVP com fatores precipitantes:

- A anticoagulação é descontinuada após um ciclo de pelo menos 3 meses. Há um consenso de que pacientes com um episódio índice de TVP provocado apresentam um risco relativamente baixo de evoluírem para tromboembolismo venoso recorrente nos próximos 5 anos, com estimativas ao redor de 15%.[12] Nesses pacientes, sugere-se um ciclo de coagulação com tempo limitado em pelo menos 3 meses.[12] A presença de uma trombofilia hereditária não altera esta recomendação e as diretrizes Choosing Wisely recomendam não testar a trombofilia em pacientes com uma TVP ocorrendo após um fator precipitante transiente importante.[91] [Choosing Wisely: Society for Vascular Medicine – five things physicians and patients should question] Embora o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja modestamente mais alto em pacientes com TVP no cenário de um fator precipitante transiente pouco importante, o mesmo ciclo de tratamento por tempo limitado é sugerido.[135]

TVP sem fatores precipitantes:

- Pacientes com TVP da perna sem fatores precipitantes que foram iniciados na terapia de anticoagulação devem ser avaliados após 3 meses para continuação do tratamento.[12]
- Para pacientes com um primeiro episódio de TVP proximal sem fatores precipitantes que apresentem um risco de sangramento baixo ou moderado, recomenda-se a terapia anticoagulante prolongada (sem data de interrupção programada). Para os pacientes com um alto risco de sangramento, recomenda-se um tratamento de apenas 3 meses.

- Para pacientes com um segundo episódio de TVP sem fatores precipitantes que apresentem um risco de sangramento baixo ou moderado, recomenda-se a terapia anticoagulante prolongada (sem data de interrupção programada) por mais de 3 meses. Em pacientes com um alto risco de sangramento, recomenda-se um tratamento de apenas 3 meses.
- A decisão de proceder à anticoagulação de fase estendida deve ser compartilhada com o paciente e ser sensível aos valores e preferências do paciente.
- Em todos os pacientes que recebem terapia anticoagulante prolongada, seu uso contínuo deve ser reavaliado em intervalos periódicos (como anualmente).^[12]
- Muitos estudos tentaram identificar subgrupos de pacientes com tromboembolismo venoso não provocado que não precisam de tratamento por tempo indeterminado com anticoagulação oral. Há evidências robustas de que o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja maior nos seguintes pacientes: sexo masculino; pacientes com diagnóstico de TVP proximal (em vez de um coágulo na panturrilha); pacientes com evidências de coágulo residual à ultrassonografia; pacientes com níveis elevados de dímero D 1 mês após a interrupção de um curso de anticoagulação oral de 3 a 6 meses; e aqueles que apresentaram TVP sem fatores precipitantes.^[12] ^[108] Vários modelos de avaliação de risco foram desenvolvidos para esta finalidade, incluindo o escore DASH, o Modelo de Predição de Viena e o modelo 'Men Continue and HER-DOO2'.^[136] O último modelo identifica um subconjunto de mulheres com baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente após um evento inicial não provocado e um estudo prospectivo de validação deste modelo foi publicado.^[137]
- Quando a apixabana ou rivaroxabana é utilizada para terapia de duração prolongada a dose pode ser reduzida (após 6 meses na dose de tratamento).

TVP associada a câncer:

- O câncer representa um fator precipitante persistente para o tromboembolismo venoso até ser curado. Entre os pacientes diagnosticados com TVP e que têm um câncer ativo (por exemplo, câncer sob qualquer forma de terapia ativa ou palição) existe um risco muito alto de tromboembolismo venoso recorrente e a anticoagulação indefinida é recomendada. As diretrizes recomendam usar a HBPM pelo menos nos 6 primeiros meses de terapia, com base em ensaios clínicos randomizados e controlados indicando que a HBPM de duração prolongada é mais eficaz do que a varfarina.^[117] Em um ensaio clínico randomizado e controlado, o edoxabana de duração prolongada não foi inferior à HBPM no tromboembolismo venoso associado ao câncer.^[114]
- Os desfechos comparativos para a varfarina versus a HBPM surgem de ensaios com não mais do que 6 meses de acompanhamento. Não se sabe ao certo de um benefício se mantém após 6 meses.
- Em pacientes intolerantes a injeções ou naqueles em que elas são contraindicadas, um agente oral (dabigatrana, apixabana, rivaroxabana, edoxabana, varfarina) é uma alternativa.^[12]

Risco de sangramento:

- Ao avaliar o risco de sangramento, deve-se considerar os seguintes fatores:^[12]
 - Idade >65 anos
 - Sangramento prévio
 - Câncer
 - Insuficiência renal
 - Insuficiência hepática
 - Trombocitopenia

- AVC prévio
 - Diabetes mellitus
 - Anemia
 - Terapia antiagregante plaquetária
 - Baixo controle do anticoagulante
 - Comorbidade com capacidade funcional reduzida
 - Cirurgia recente
 - Quedas frequentes
 - Abuso de álcool
 - Uso de anti-inflamatórios não esteroidais
- Os pacientes sem nenhum desses fatores de risco são considerados em baixo risco; um fator de risco confere risco moderado a um paciente; e dois ou mais fatores de risco conferem alto risco a um paciente.
 - Não se sabe se os modelos de avaliação de risco para avaliar o risco de sangramento derivados de populações de fibrilação atrial são precisos em pacientes com TVP. Os modelos de avaliação de risco de sangramento específicos do tromboembolismo venoso estão em desenvolvimento.
 - As interações medicamentosas podem aumentar o risco de sangramento em pacientes recebendo anticoagulantes e as interações farmacodinâmicas (por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores seletivos de recaptção de serotonina) e farmacocinéticas (por exemplo, amiodarona, rifampicina) devem ser totalmente avaliadas antes da iniciação.

Aspirina

A terapia com aspirina em longo prazo para prevenir recorrência de tromboembolismo venoso deve ser considerada para pacientes com uma TVP proximal não provocada que estão interrompendo a terapia anticoagulante e nos quais a aspirina não é contraindicada.^[12] No entanto, a aspirina não deve ser considerada uma alternativa razoável para pacientes dispostos a se submeter à terapia de anticoagulação de ação prolongada, pois a aspirina é muito menos eficaz. Em todo caso, o uso de aspirina deve ser reavaliado quando os pacientes interrompem a terapia anticoagulante, pois ela pode ter sido interrompida quando a terapia anticoagulante foi iniciada.^[12]

Meias de compressão graduada e atividade física

Meias de gradiente (compressão graduada) não são recomendadas para fins de prevenir a síndrome pós-trombótica nas diretrizes da ACCP.^[12] No entanto, elas permanecem úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, e nesses pacientes é frequentemente justificável uma tentativa com meias de compressão graduada.^[12]

Exercícios de caminhada precoces são considerados seguros em pacientes com TVP aguda e podem, na verdade, ajudar a reduzir os sintomas. As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.^{[138] [139] [140] [141] 3[B]Evidence}

Pacientes com sangramento

O uso de um filtro na veia cava inferior (VCI) recuperável é recomendado em pacientes com TVP proximal aguda que tenham contraindicação para anticoagulação em função do sangramento ativo.^[108] A presença de um filtro da VCI é associada à duplicação do risco de recorrência a longo prazo de TVP de membros inferiores. Dados observacionais sugerem que a incidência de EP a longo prazo não é

reduzida em pacientes tratados com um filtro. Não há evidências de que a presença de um filtro na VCI por si só seja uma indicação para anticoagulação oral de longa duração. Entretanto, a presença de um filtro deve ser considerada um fator de risco que aumenta o risco em longo prazo de TVP recorrente. Assim que o sangramento for resolvido, o paciente poderá ser avaliado quanto ao início da anticoagulação e à remoção do filtro de VCI.[108]

comprometimento cardiovascular relacionado à embolia pulmonar (EP)

Para pacientes com comprometimento cardiovascular relacionado à embolia pulmonar, o tratamento deve ser individualizado e pode incluir anticoagulação, trombólise sistêmica ou seletiva, embolectomia aberta ou filtro de VCI. Consultar especialistas clínicos e cirúrgicos.

Recorrência (ou progressão) precoce de trombose venosa durante o tratamento

A trombose venosa recorrente ('evento durante o tratamento') se refere à progressão ou agravamento clínico da TVP, documentada de forma objetiva por ultrassonografia duplex venosa, ou o desenvolvimento de EP enquanto submetido à anticoagulação adequada.[142] [143]

O desenvolvimento precoce de TVP recorrente pode ser causado pela ativação contínua da coagulação decorrente de um câncer subjacente ou trombocitopenia induzida por heparina (TIH), ou simplesmente por início tardio ou inadequado do tratamento. Em alguns casos a extensão da TVP e/ou da EP pode ocorrer, apesar do tratamento apropriado, sem nenhuma causa subjacente identificada.

Caso ocorra a extensão/agravamento da TVP ou EP durante o período inicial do tratamento com heparina, TIH deve ser considerada e a contagem plaquetária deve ser solicitada imediatamente. Se houver qualquer suspeita de TIH, recomenda-se que a heparina seja descontinuada e que o tratamento com uma alternativa adequada (por exemplo, argatrobana) seja iniciado.

Para pacientes com tromboembolismo venoso recorrente enquanto tomam varfarina (com uma INR na faixa terapêutica) ou dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana, geralmente o tratamento deve ser modificado para HBPM. As interações do AOD com medicações que reduzem as concentrações séricas (por exemplo, indutores de glicoproteína P com dabigatrana e edoxabana, indutores fortes de CYP3A4 e glicoproteína P com rivaroxabana e apixabana) devem ser avaliados e modificados como capazes de mitigar os efeitos. No entanto, o tromboembolismo venoso recorrente enquanto se toma anticoagulantes em doses terapêuticas é incomum e requer avaliação imediata do tromboembolismo venoso recorrente e da adesão à terapia.[12] O teste de dímero D nessa situação pode ser útil, pois o nível inicial do dímero D provavelmente estará inicialmente elevado e deve diminuir se a terapia parenteral for eficaz.[144] A possibilidade de malignidade subjacente ou síndrome antifosfolípídica também deve ser considerada.[12] [145] Se ocorrer progressão ou recorrência em um paciente que já está tomando HBPM, a dose deve ser ajustada em mais 25%, aproximadamente (contanto que a TIH tenha sido descartada).[12]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial**(resumo)**

Terapia inicial: sem sangramento ativo ou comprometimento cardiovascular relacionado à embolia pulmonar (EP)

■ TVP proximal da perna: não gestante	1a	anticoagulação
	mais	atividade física
	adjunto	meias de compressão graduada
■ TVP distal da perna: não gestante	1a	estudos de imagem em série das veias profundas e/ou anticoagulação
	mais	atividade física
	adjunto	meias de compressão graduada
■ gestante	1a	heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada subcutânea
	mais	atividade física
	adjunto	meias de compressão graduada

terapia na fase inicial: sangramento ativo

1a	filtro de VCI
mais	atividade física
adjunto	meias de compressão graduada

terapia na fase inicial: comprometimento cardiovascular relacionado à EP

1a	terapia individualizada
----	-------------------------

Agudo**(resumo)**

terapia na fase de longa duração

1a	manter a anticoagulação
mais	atividade física
adjunto	meias de compressão graduada

Em curso**(resumo)**

terapia de fase estendida (terapia de anticoagulação de 3 meses concluída): pacientes não gestantes,

Em curso		(resumo)
não pós-parto, sem progressão da trombose		
	1a	consideração de anticoagulação prolongada
terapia de fase estendida: pós-parto (planejamento de amamentação)		
	1a	heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada subcutânea ± varfarina
terapia de fase estendida: pós-parto (sem planejamento de amamentação)		
	1a	anticoagulação
terapia de fase estendida: progressão da trombose documentada com terapia anticoagulante		
	1a	investigações adicionais

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

Terapia inicial: sem sangramento ativo ou comprometimento cardiovascular relacionado à embolia pulmonar (EP)

- **TVP proximal da perna: não gestante**

1a

anticoagulação

Opções primárias

» **rivaroxabana**: 15 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 3 semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

OU

» **apixabana**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia

OU

» **edoxabana**: peso corporal ≤60 kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 após o tratamento com um anticoagulante parenteral; peso corporal >60 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

OU

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, iniciar 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg/dose por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg/dose por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1

Inicial

(se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

Opções secundárias

» **dalteparina**: 200 unidades/kg/dose por via subcutânea uma vez ao dia; ou 100 unidades/kg/dose por via subcutânea duas vezes ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

» **fondaparinux**: paciente com peso corporal <50 kg: 5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; pacientes com peso corporal 50-100 kg: 7.5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; pacientes com peso corporal >100 kg: 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 18 unidades/kg/hora em infusão intravenosa, ajustar a dose de acordo com TTPa ou atividade anti-Xa calibrada; ou 333 unidades/kg por via subcutânea inicialmente, seguidas por 250 unidades/kg a cada 12 horas

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1

Inicial

(se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

» **argatrobana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação sobre o início da terapia em pacientes que tomam argatrobana

» Para pacientes com TVP proximal da perna, recomenda-se terapia anticoagulante.[12] Inicialmente, a terapia deve durar 3 meses; alguns pacientes requerem terapia prolongada.

» A escolha do agente depende de fatores do paciente, como função hepática/renal, gestação, câncer, obesidade, medicações concomitantes e interações medicamentosas, e risco de sangramento. A escolha também pode depender da preferência do médico ou do paciente ou de recomendações das diretrizes locais.

» Em geral, a anticoagulação com anticoagulantes orais diretos (AODs) – dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana – é recomendada em vez da varfarina, que por sua vez é recomendada em vez da heparina de baixo peso molecular (HBPM).[12] Em geral, o fondaparinux é reservado para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) ou aqueles com uma história dessa condição.

» Em pacientes com aumento do risco de sangramento (por exemplo, cirurgia recente, ulceração péptica), a anticoagulação com heparina não fracionada (HNF) intravenosa é recomendada inicialmente, pois esta tem uma meia-vida curta e seu efeito pode ser rapidamente revertido com protamina. Um esquema de anticoagulação apropriado pode ser selecionado uma vez que esteja claro que a anticoagulação está sendo tolerada.

» Em pacientes com câncer ativo (disseminação regional ou metastática, especialmente adenocarcinomas ou malignidades hematológicas): a HBPM é recomendada para o tratamento inicial em vez de varfarina e AODs, embora a edoxabana tenha sido avaliada em um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com tromboembolismo venoso relacionado ao câncer e não tenha se

Inicial

mostrado inferior à HBPM.[12] [114] [115] [116] 2[A]Evidence

» Em pacientes com comprometimento renal (clearance da creatinina <30 mL/minuto), HNF intravenosa ou subcutânea, seguida por varfarina, é recomendada.

» Em pacientes com comprometimento hepático, recomenda-se HBPM ou HNF. A HBPM e a HNF devem ser sobrepostas com varfarina, a menos que haja presença de câncer, situação na qual a HBPM deve ser mantida. Os AODs geralmente devem ser evitados, especialmente nos pacientes com comprometimento de moderado a grave (Child-Plug classe B ou C). A varfarina deve ser usada com cautela se a INR basal estiver elevada; a HBPM de duração prolongada pode ser preferida.[12]

» Em pacientes obesos, HBPM ou HNF são opções. DAOCs também podem ser considerados; entretanto, eles não foram amplamente estudados em pacientes com pesos extremos (índice de massa corporal >40 kg/m² ou >120 kg).[120] Se os AODs forem usados nesses pacientes, o monitoramento específico do medicamento é recomendado.

» A varfarina é iniciada ao mesmo tempo que a HNF, HBPM ou fondaparinux é mantida, sobrepondo-se ao agente parenteral por um mínimo de 5 dias e até a INR ser igual a 2 ou mais por no mínimo 24 horas, momento em que a HNF, HBPM ou fondaparinux podem ser descontinuados.[12] [131]

» O uso de um nomograma individualizado para selecionar a dose inicial de varfarina e para titulações subsequentes tende a resultar em desfechos melhores do que os da iniciação com dose fixa.[125] [126] Quando disponível, pode ser preferível empregar uma abordagem individualizada para iniciação da varfarina. Existe uma ferramenta online para ajudar na dosagem de iniciação da varfarina que utiliza variáveis clínicas com ou sem a adição de informações genéticas. [Warfarin dosing]

» Com HNF intravenosa, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve ser monitorado a cada 6 horas, ajustando a dose conforme a necessidade. Depois de alcançado o intervalo terapêutico sem mudança de dose, então um TTPa ou anti-Xa calibrado pode ser realizado uma vez ao dia. O objetivo é manter uma faixa terapêutica, que é específica de cada laboratório com base no reagente usado. É

Inicial

fundamental atingir um TTPa terapêutico nas primeiras 24 horas para reduzir a incidência de tromboembolismo venoso recorrente. A contagem plaquetária deve ser medida na linha basal e, depois, nos dias 3 e 5 para observar o desenvolvimento da TIH.

» O monitoramento da eficácia do anticoagulante não é necessário com HBPM, HNF subcutânea, fondaparinux, rivaroxabana, apixabana, edoxabana ou dabigatrana.

» Dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral como HNF ou HBPM por 5 a 10 dias antes de mudar para a terapia oral. Rivaroxabana e apixabana são iniciadas em monoterapia sem necessidade de terapia de adaptação.

» A argatrobana (um inibidor da trombina) também pode ser usada se o paciente tem atualmente ou teve uma história pregressa de TIH; ela é o agente de escolha nestes pacientes. O fondaparinux também foi sugerido, embora não tenha aprovação regulatória para pacientes com TIH ativa.

mais

atividade física

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A deambulação precoce é considerada segura em pacientes com TVP aguda.[146] [147] 3[B]Evidence As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.[138] [139] [140] [141]

adjunto

meias de compressão graduada

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, nos quais uma tentativa é frequentemente justificada.[12]

» Não recomendadas para outros pacientes.[12]

- TVP distal da perna: não gestante

1a

estudos de imagem em série das veias profundas e/ou anticoagulação

Opções primárias

» **rivaroxabana**: 15 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente por 3 semanas, seguidos por 20 mg uma vez ao dia

OU

Inicial

» **apixabana**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, seguidos por 5 mg duas vezes ao dia

OU

» **edoxabana**: peso corporal ≤60 kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 após o tratamento com um anticoagulante parenteral; peso corporal >60 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia, iniciando 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

OU

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia, iniciar 5-10 dias após o tratamento com um anticoagulante parenteral

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg/dose por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg/dose por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

Opções secundárias

» **dalteparina**: 200 unidades/kg/dose por via subcutânea uma vez ao dia; ou 100 unidades/kg/dose por via subcutânea duas vezes ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

Inicial

» **fondaparinux**: paciente com peso corporal <50 kg: 5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; pacientes com peso corporal 50-100 kg: 7.5 mg por via subcutânea uma vez ao dia; pacientes com peso corporal >100 kg: 10 mg por via subcutânea uma vez ao dia

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 18 unidades/kg/hora em infusão intravenosa, ajustar a dose de acordo com TTPa ou atividade anti-Xa calibrada; ou 333 unidades/kg por via subcutânea inicialmente, seguidas por 250 unidades/kg a cada 12 horas

-e-

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

OU

» **argatrobana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação sobre o início da terapia em pacientes que tomam argatrobana

» Para pacientes com TVP distal isolada aguda do membro inferior, mas sem sintomas graves nem fatores de risco para extensão, sugere-se estudos de imagem em série das veias profundas por 2 semanas.^[12]
[113] Anticoagulação é dada somente se o trombo se propaga em exames de ultrassonografia em série.

» No entanto, para pacientes com sintomas graves ou fatores de risco para extensão, é

Inicial

recomendada a anticoagulação. Inicialmente, a anticoagulação deve durar 3 meses.

» Fatores de risco para extensão incluem:[12] dímero D positivo, trombose extensa (por exemplo, >5 cm de comprimento; envolvendo várias veias; >7 mm de diâmetro máximo), trombose perto das veias proximais, ausência de qualquer fator precipitante reversível, câncer ativo, história pregressa de tromboembolismo venoso ou status de pacientes hospitalizados.

» A escolha do agente depende de fatores do paciente, como função hepática/renal, gestação, câncer, obesidade, medicações concomitantes e interações medicamentosas, e risco de sangramento. A escolha também pode depender da preferência do médico ou do paciente ou de recomendações das diretrizes locais.

» Em geral, a anticoagulação com anticoagulantes orais diretos (AODs) – dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana – é recomendada em vez da varfarina, que por sua vez é recomendada em vez da heparina de baixo peso molecular (HBPM). Em geral, o fondaparinux é reservado para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) ou aqueles com uma história dessa condição.

» Em pacientes com aumento do risco de sangramento (por exemplo, cirurgia recente, ulceração péptica), a anticoagulação com heparina não fracionada (HNF) intravenosa é recomendada inicialmente, pois esta tem uma meia-vida curta e seu efeito pode ser rapidamente revertido com protamina. Um esquema de anticoagulação apropriado pode ser selecionado uma vez que esteja claro que a anticoagulação está sendo tolerada.

» Em pacientes com câncer ativo (disseminação regional ou metastática, especialmente adenocarcinomas ou malignidades hematológicas): a HBPM é recomendada para o tratamento inicial em vez de varfarina e AODs, embora a edoxabana tenha sido avaliada em um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com tromboembolismo venoso relacionado ao câncer e não tenha se mostrado inferior à HBPM.[12] [114] [115] [116] 2[A]Evidence

» Em pacientes com comprometimento renal (clearance da creatinina <30 mL/minuto), HNF intravenosa ou subcutânea, seguida por varfarina, é recomendada.

Inicial

» Em pacientes com comprometimento hepático, recomenda-se HBPM ou HNF. A HBPM e a HNF devem ser sobrepostas com varfarina, a menos que haja presença de câncer, situação na qual a HBPM deve ser mantida. Os AODs geralmente devem ser evitados, especialmente nos pacientes com comprometimento de moderado a grave (Child-Plug classe B ou C). A varfarina deve ser usada com cautela se a INR basal estiver elevada; a HBPM de duração prolongada pode ser preferida.[12]

» Em pacientes obesos, HBPM ou HNF são opções. DAOCs também podem ser considerados; entretanto, eles não foram amplamente estudados em pacientes com pesos extremos (índice de massa corporal >40 kg/m² ou >120 kg).[120] Se os AODs forem usados nesses pacientes, o monitoramento específico do medicamento é recomendado.

» A varfarina é iniciada ao mesmo tempo que a HNF, HBPM ou fondaparinux é mantida, sobrepondo-se ao agente parenteral por um mínimo de 5 dias e até a INR ser igual a 2 ou mais por no mínimo 24 horas, momento em que a HNF, HBPM ou fondaparinux podem ser descontinuados.[12] [131]

» O uso de um nomograma individualizado para selecionar a dose inicial de varfarina e para titulações subsequentes tende a resultar em desfechos melhores do que os da iniciação com dose fixa.[125] [126] Quando disponível, pode ser preferível empregar uma abordagem individualizada para iniciação da varfarina. Existe uma ferramenta online para ajudar na dosagem de iniciação da varfarina que utiliza variáveis clínicas com ou sem a adição de informações genéticas. [Warfarin dosing]

» Com HNF intravenosa, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve ser monitorado a cada 6 horas, ajustando a dose conforme a necessidade. Depois de alcançado o intervalo terapêutico sem mudança de dose, então um TTPa ou anti-Xa calibrado pode ser realizado uma vez ao dia. O objetivo é manter uma faixa terapêutica, que é específica de cada laboratório com base no reagente usado. É fundamental atingir um TTPa terapêutico nas primeiras 24 horas para reduzir a incidência de tromboembolismo venoso recorrente. A contagem plaquetária deve ser medida na linha basal e, depois, nos dias 3 e 5 para observar o desenvolvimento da TIH.

Inicial

- » O monitoramento da eficácia do anticoagulante não é necessário com HBPM, HNF subcutânea, fondaparinux, rivaroxabana, apixabana, edoxabana ou dabigatrana.
- » Dabigatrana e edoxabana requerem terapia de adaptação com um anticoagulante parenteral como HNF ou HBPM por 5 a 10 dias antes de mudar para a terapia oral. Rivaroxabana e apixabana são iniciadas em monoterapia sem necessidade de terapia de adaptação.
- » A argatrobana (um inibidor da trombina) também pode ser usada se o paciente tem atualmente ou teve uma história pregressa de TIH; ela é o agente de escolha nestes pacientes. O fondaparinux também foi sugerido, embora não tenha aprovação regulatória para pacientes com TIH ativa.

mais

atividade física

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » A deambulação precoce é considerada segura em pacientes com TVP aguda.^[146]^[147] ^{3[B]}^{Evidence} As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.^[138] ^[139] ^[140] ^[141]

adjunto

meias de compressão graduada

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, nos quais uma tentativa é frequentemente justificada.^[12]
- » Não recomendadas para outros pacientes.^[12]

■ gestante

1a

heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada subcutânea

Opções primárias

- » **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

- » **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Inicial

» Mulheres que desenvolvem TVP durante a gestação podem ser tratadas com heparina não fracionada (HNF) subcutânea ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Em decorrência das alterações na farmacodinâmica da HNF subcutânea durante a gestação, a HBPM é preferida.[12] [121]

» A medição de rotina da intensidade máxima da atividade anti-Xa para pacientes gestantes com HBPM não é recomendada, exceto em mulheres com extremos de peso corporal (ou seja, <50 kg ou >90 kg) ou com outros fatores complicadores (por exemplo, comprometimento renal ou valva cardíaca mecânica) que as colocam sob alto risco.

» Para pacientes com comprometimento renal grave (isto é, clearance da creatinina <30 mL/min), HNF subcutânea com ajuste apropriado do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é o tratamento de escolha.

» Outros anticoagulantes não são recomendados em gestantes para o tratamento do tromboembolismo venoso.

mais

atividade física

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A deambulação precoce é considerada segura em pacientes com TVP aguda.[146] [147] 3[B]Evidence As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.[138] [139] [140] [141]

adjunto

meias de compressão graduada

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, nos quais uma tentativa é frequentemente justificada.[12]

» Não recomendadas para outros pacientes.[12]

terapia na fase inicial: sangramento ativo

1a

filtro de VCI

» Sempre que possível, filtros recuperáveis de VCI são preferíveis a modelos mais antigos. A presença de um filtro de VCI está associada a um risco em longo prazo duas vezes maior de TVP recorrente nos membros inferiores,

Inicial

devido à presença de trombose e aos efeitos mecânicos do filtro. Dados observacionais sugerem que a incidência de embolia pulmonar em longo prazo não é reduzida em pacientes tratados com um filtro.

» Assim que o sangramento for resolvido, o paciente poderá ser avaliado quanto ao início da anticoagulação e à remoção do filtro de VCI.

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda que os médicos especializados em implantes responsáveis pelo cuidado contínuo de pacientes com filtros VCI removíveis considerem a remoção do filtro assim que a proteção da embolia pulmonar não for mais necessária (por exemplo, depois que a terapia anticoagulante tiver sido iniciada e estiver sendo tolerada). A FDA incentiva todos os médicos envolvidos no tratamento e acompanhamento de pacientes que receberam filtros VCI a considerar os riscos e benefícios da remoção do filtro para cada paciente. A FDA afirma que um paciente deve ser encaminhado para a remoção do filtro de VCI quando o perfil risco/benefício favorecer a remoção e o procedimento for viável dado o estado de saúde do paciente.[148]

mais

atividade física

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A deambulação precoce é considerada segura em pacientes com TVP aguda.[146] [147] 3[B]Evidence As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.[138] [139] [140] [141]

adjunto

meias de compressão graduada

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, nos quais uma tentativa é frequentemente justificada.[12]

» Não recomendadas para outros pacientes.[12]

**terapia na fase inicial:
comprometimento cardiovascular
relacionado à EP**

1a

terapia individualizada

» O tratamento deve ser individualizado e pode incluir anticoagulação, trombólise sistêmica ou

Inicial

seletiva, embolectomia aberta ou filtro de veia cava inferior.

» Consultar especialistas clínicos e cirúrgicos.

Agudo**terapia na fase de longa duração****1a manter a anticoagulação**

» Concluída a fase de iniciação da anticoagulação, o paciente permanece no agente anticoagulante por um período mínimo de 3 meses.^[108] Durante este tempo, o acompanhamento e a reavaliação se baseiam no nível de risco de hemorragia do paciente, nas comorbidades e no agente anticoagulante selecionado.

» Pacientes tratados com varfarina continuam a relatar para medições de razão normalizada internacional (INR). O intervalo desejado de 2 a 3 (meta de INR 2.5) é mantido.^[108]

» Os pacientes que tomam dabigatrana ou endoxaban continuam com a mesma dose administrada após a iniciação com um agente parenteral, a menos que a função renal piore substancialmente, justificando a descontinuação.^[108]

» As doses de apixabana e rivaroxabana são ajustadas após a fase de iniciação (7 dias para apixabana, 21 dias para rivaroxabana). Se for usada heparina de baixo peso molecular (HBPM), a dose depende do agente.^[108] Se for escolhida a dalteparina, a dose é reduzida após 1 mês. Se for escolhida a enoxaparina, alguns especialistas sugerem reduzir a dose inicial após 1 mês, embora isso se baseie apenas em opiniões, e a dose inicial pode ser mantida. A dose de HBPM deve ser ajustada em caso de mudança no peso do paciente.

mais atividade física

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A deambulação precoce é considerada segura em pacientes com TVP aguda.^[146] ^[147] ^{3[B]} ^{Evidence} As caminhadas não aumentam agudamente os sintomas nos membros inferiores em pacientes com TVP prévia e podem ajudar a reduzir a síndrome pós-trombótica.^[138] ^[139] ^[140] ^[141]

adjunto meias de compressão graduada

Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Úteis para muitos pacientes com sintomas agudos ou crônicos de TVP, nos quais uma tentativa é frequentemente justificada.^[12]

» Não recomendadas para outros pacientes.^[12]

Em curso

terapia de fase estendida (terapia de anticoagulação de 3 meses concluída): pacientes não gestantes, não pós-parto, sem progressão da trombose

1a consideração de anticoagulação prolongada

Opções primárias

» **rivaroxabana**: 20 mg por via oral uma vez ao dia; 10 mg por via oral uma vez ao dia após completar pelo menos 6 meses de tratamento

OU

» **apixabana**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia; 2.5 mg por via oral duas vezes ao dia após completar pelo menos 6 meses de tratamento

OU

» **edoxabana**: peso corporal ≤60 kg: 30 mg por via oral duas vezes ao dia; peso corporal >60 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **dabigatrana**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg/dose por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg/dose por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com INR

Em curso

A dose inicial também pode ser calculada usando uma ferramenta online que leva em conta as características do pacientes e/ou informações de genótipo CYP2C9/VKORC1 (se disponível). Warfarin dosing <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

Opções secundárias

» **aspirina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

» As recomendações para a continuação da terapia anticoagulante além de 3 meses variam por grupo de pacientes. Em pacientes que recebem terapia de anticoagulação prolongada, em geral não há necessidade de mudar a escolha do anticoagulante.[12] Alguns agentes alteram a dose na fase estendida da terapia.

» Em pacientes com TVP após um grande fator precipitante transitório, a anticoagulação é descontinuada após um ciclo de pelo menos 3 meses. Há um consenso de que pacientes com um índice de TVP que ocorre no cenário de um fator precipitante transitório importante apresentam um risco relativamente baixo de evoluírem para tromboembolismo venoso recorrente nos próximos 5 anos, com estimativas ao redor de 15%. Nesses pacientes, sugere-se um ciclo de coagulação com tempo limitado em pelo menos 3 meses.[12] A presença de uma trombofilia hereditária não altera esta recomendação e as diretrizes Choosing Wisely recomendam não testar a trombofilia em pacientes com uma TVP ocorrendo após um fator precipitante transiente importante.[91] [Choosing Wisely: Society for Vascular Medicine – five things physicians and patients should question] Embora o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja modestamente mais alto em pacientes com TVP no cenário de um fator precipitante transiente pouco importante, o mesmo ciclo de tratamento por tempo limitado é sugerido.[135]

» Pacientes com TVP da perna sem fatores precipitantes que foram iniciados na terapia de anticoagulação devem ser avaliados após 3 meses para continuação do tratamento.[12] Para pacientes com um primeiro episódio de TVP proximal sem fatores precipitantes que apresentem um risco de sangramento baixo ou moderado, recomenda-se a terapia anticoagulante prolongada (sem data de interrupção programada). Para os pacientes com um alto risco de sangramento, recomenda-se um tratamento de apenas 3 meses.

Em curso

- » Para pacientes com um segundo episódio de TVP sem fatores precipitantes que apresentem um risco de sangramento baixo ou moderado, recomenda-se a terapia anticoagulante prolongada (sem data de interrupção programada) por mais de 3 meses. Em pacientes com um alto risco de sangramento, recomenda-se um tratamento de apenas 3 meses.
- » A decisão de prosseguir com a anticoagulação prolongada deve ser uma decisão compartilhada com o paciente e respeitar os valores e preferências do paciente.
- » Em todos os pacientes que recebem terapia anticoagulante prolongada, seu uso contínuo deve ser reavaliado em intervalos periódicos (como anualmente).[12]
- » Os pacientes com TVP proximal sem fatores precipitantes que não se submeterão à anticoagulação prolongada deverão ser considerados para terapia de longo prazo com aspirina para prevenir a recorrência.[12] No entanto, a aspirina não deve ser considerada uma alternativa razoável para pacientes dispostos a se submeter à terapia de anticoagulação de ação prolongada, pois a aspirina é menos eficaz.
- » Em todo caso, o uso de aspirina deve ser reavaliado quando os pacientes interrompem a terapia anticoagulante, pois ela pode ter sido interrompida quando a terapia anticoagulante foi iniciada.[12]

terapia de fase estendida: pós-parto (planejamento de amamentação)
1a heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada subcutânea ± varfarina
Opções primárias

» **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

-ou-» **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**--E--**» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**Opções secundárias**» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**OU**» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**-e-**» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou a heparina não fracionada subcutânea geralmente continuam sendo administradas no período pós-parto. Se a amamentação for planejada, a HBPM será o agente de escolha e continuará sendo administrada, porque ela não afeta o leite materno. As pacientes podem continuar tomando HBPM ou mudar para varfarina. A varfarina é secretada no leite materno, mas a longa experiência com esse agente sugere a falta de danos ao bebê.

» Para pacientes que tomam HBPM, não é necessário monitorar o tempo de tromboplastina parcial ativada. A contagem plaquetária deve ser medida na linha basal e, depois, nos dias 3 e 5 para observar o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina.

» Outros anticoagulantes não são recomendados.

» Essas pacientes só devem ser tratadas sob supervisão de um especialista.

terapia de fase estendida: pós-parto (sem planejamento de amamentação)**1a****anticoagulação****Opções primárias**» **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**-ou-**» **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**--E--**

Em curso

» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **apixabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **edoxabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **rivaroxabana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **dabigatrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **varfarina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se a varfarina for iniciada, a razão normalizada internacional (INR) deverá estar na faixa terapêutica (2-3) no momento em que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou a heparina não fracionada (HNF) for descontinuada. Alguns especialistas sugerem que a INR precisa estar na faixa terapêutica por 48 horas antes de a HBPM ou HNF ser descontinuada.

» Embora não tenham sido estudadas em pacientes pós-parto, apixabana, rivaroxabana, dabigatrana e edoxabana podem ser consideradas para uso de acordo com suas informações de prescrição, desde que a mãe não planeje amamentar.

» Essas pacientes só devem ser tratadas sob supervisão de um especialista.

terapia de fase estendida: progressão da trombose documentada com terapia anticoagulante

1a investigações adicionais

Em curso

» O desenvolvimento precoce de TVP recorrente pode ser causado pela ativação contínua da coagulação decorrente de um câncer subjacente, síndrome antifosfolípídica ou trombocitopenia induzida por heparina (TIH), ou simplesmente por início tardio ou inadequado do tratamento. Em alguns casos a extensão da TVP e/ou da embolia pulmonar (EP) pode ocorrer, apesar do tratamento apropriado, sem nenhuma causa subjacente identificada.

» Caso ocorra a extensão/agravamento de TVP ou EP durante o período inicial do tratamento com heparina, TIH deve ser considerada e a contagem plaquetária deve ser imediatamente solicitada. Se houver qualquer suspeita de TIH, recomenda-se que a heparina seja descontinuada e que o tratamento com uma alternativa adequada (por exemplo, argatrobana) seja iniciado.

» Para pacientes com tromboembolismo venoso recorrente enquanto tomam varfarina (com uma razão normalizada internacional na faixa terapêutica) ou dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana, geralmente o tratamento deve ser modificado para heparina de baixo peso molecular (HBPM). As interações do anticoagulante oral direto com medicações que reduzem as concentrações séricas (por exemplo, indutores de glicoproteína P com dabigatrana e edoxabana, indutores fortes de CYP3A4 e glicoproteína P com rivaroxabana e apixabana) devem ser avaliados e modificados como capazes de mitigar os efeitos. No entanto, o tromboembolismo venoso recorrente enquanto se toma anticoagulantes em doses terapêuticas é incomum e requer avaliação imediata do tromboembolismo venoso recorrente e da adesão à terapia.^[12] O teste de dímero D nessa situação pode ser útil, pois o nível inicial do dímero D provavelmente estará inicialmente elevado e deve diminuir se a terapia parenteral for eficaz.^[144] A possibilidade de malignidade subjacente ou síndrome antifosfolípídica também deve ser considerada.^[12] ^[145] Se ocorrer progressão ou recorrência em um paciente que já está tomando HBPM, a dose deve ser ajustada em mais 25%, aproximadamente (contanto que a TIH tenha sido descartada).^[12]

Novidades

Trombólise farmacomecânica ou dirigida por cateter

Várias diretrizes sugerem que a trombólise dirigida por cateter (TDC) e/ou trombólise em conjunto com a remoção mecânica pode ser considerada em pacientes cuidadosamente selecionados com TVP aguda iliofemoral em baixo risco de sangramento.[149] [150] [151] O American College of Chest Physicians agora recomenda que determinados pacientes com TVP proximal extensa nas veias iliofemorais, com sintomas por menos de 14 dias, boa capacidade funcional e expectativa de vida de ≥ 1 ano podem se beneficiar da remoção do trombo por TDC ou trombólise farmacomecânica dirigida por cateter, contanto que profissionais experientes estejam disponíveis e o risco de sangramento pelo uso de medicamentos trombolíticos seja baixo.[12] Um estudo multicêntrico, o ATTRACT, avaliou se esse tratamento reduz a incidência de síndrome pós-trombótica e melhora a qualidade de vida.[152] [153] Os resultados do estudo ATTRACT não mostraram nenhum benefício líquido para o desfecho primário de redução da incidência de síndrome pós-trombótica e, de fato, tiveram mais complicações hemorrágicas.[152] Os stents intravenosos têm sido usados para tratar a obstrução residual após trombólise dirigida por cateter de TVP aguda e para tratar sintomas refratários da síndrome pós-trombótica em pacientes com obstrução venosa persistente. Atualmente, há poucos dados disponíveis sobre o impacto da colocação de stent nos desfechos dos pacientes, a taxa de trombose causada por stent, a duração da terapia antitrombótica subsequente e se os agentes antiplaquetários devem ser adicionados aos anticoagulantes após o procedimento. A International Society on Thrombosis and Haemostasis iniciou um registro para explorar essas questões. Dada a morbidade significativa associada à síndrome pós-trombótica em pacientes com TVP iliofemoral, um pequeno ensaio clínico randomizado de fase 3 (estimado $n = 180$) desses pacientes está em andamento (estudo DUTCH CAVA).[154] Aqueles com TVP iliofemoral serão randomizados para uma combinação de anticoagulação padrão com trombólise dirigida por cateter utilizando um transdutor de ultrassonografia patenteado versus anticoagulação padrão isolada para avaliar a incidência de síndrome pós-trombótica em 1 ano. A qualidade de vida relacionada à saúde é um ponto final secundário.

Recomendações

Monitoramento

Para pacientes em uso de heparina intravenosa, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou atividade de anti-Xa calibrada é medido:

- Antes de iniciar a heparina, para obter um valor basal
- 6 horas após o início da infusão
- 6 horas após cada ajuste de dose
- Pelo menos uma vez ao dia, quando o nível terapêutico é atingido (definido como 3 medições na faixa alvo sem ajuste da dose no intervalo).

Os valores-alvo para TTPa são baseados nos valores de TTPa padronizados pelo laboratório local, que devem corresponder a um nível de heparina entre 0.4 U/mL e 0.8 U/mL. A atividade anti-Xa calibrada é uma alternativa ao TTPa. A contagem plaquetária deve ser medida na linha basal e, depois, nos dias 3 e 5 para observar o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina. O hemograma completo deve ser realizado para avaliar os sinais precoces de sangramento por meio de reduções no hematócrito/hemoglobina.

Para pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux, não é necessário o monitoramento terapêutico da anticoagulação na maioria dos pacientes. Alterações no peso do paciente podem necessitar de ajuste da dose. Os índices de função renal, como creatinina sérica e ureia, devem ser investigados para determinar a adequação inicial e contínua da HBPM e do fondaparinux, pois ambos exigem descontinuação ou ajuste da dose no comprometimento renal.

O monitoramento frequente da razão normalizada internacional (INR) em pacientes tratados com varfarina é necessário. Isso deve ser feito preferencialmente por especialistas ou clínicas especializadas em anticoagulação, sempre que possível. A terapia anticoagulante, embora potencialmente salve vidas, possui riscos inerentes de sangramento. Uma abordagem sistemática reduz a probabilidade de eventos adversos.^[171] Os pacientes podem automonitorar sua INR usando instrumentos portáteis.^[172]

A dose inicial e o ajuste da dose de varfarina são mais eficientes e levam a melhores desfechos aos pacientes se uma equação de estimativa for usada, em vez de um algoritmo de iniciação de dose fixa.^[125] ^[126]

A rivaroxabana, a apixabana, a edoxabana e a dabigatrana não precisam de monitoramento laboratorial para o efeito anticoagulante. É recomendado prestar atenção a quaisquer mudanças nos testes da função renal ou hepática conforme indicação clínica (por exemplo, na linha basal e, depois, conforme indicado).

Os pacientes que apresentam embolia pulmonar devem ser clinicamente e rotineiramente avaliados para determinar se apresentam hipertensão pulmonar tromboembólica crônica decorrente de êmbolos pulmonares não resolvidos, o que pode ocorrer em até 4% dos pacientes.^[173]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser cuidadosamente instruídos sobre o uso adequado da varfarina e a necessidade de acompanhamento e monitoramento constantes da razão normalizada internacional (INR).

[\[Thrombosis Canada: warfarin point-of-care INR monitoring\]](#) Os pacientes devem compreender as ideias a seguir:

- A varfarina dificulta a coagulação do sangue e, portanto, aumenta o risco de sangramento.

- O efeito desse medicamento é medido por um exame da coagulação sanguínea chamado de INR.
- A dose de varfarina é alterada frequentemente ao longo do tempo, e dosagens que variam de acordo com o dia da semana são muito comuns (por exemplo, 4 mg na segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira e domingo; 5 mg na terça-feira, quinta-feira e sábado).
- Em geral, se refere à dosagem em quantidades de dosagem semanal considerando as flutuações diárias na dose.
- Os valores de INR-alvo ou desejados estão geralmente entre 2 e 3.
- Muitos medicamentos interagem com a varfarina e, assim, o médico/profissional da saúde que supervisiona o tratamento com varfarina deve ser notificado sempre que um novo medicamento (por exemplo, medicamento controlado ou de venda livre, suplemento ou terapia fitoterápica) for iniciado pela primeira vez ou quando um medicamento atual for interrompido, ou a dose for ajustada. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser evitados ou usados com extremo cuidado sob supervisão médica.
- Mesmo quando os medicamentos não interagem com os testes de INR, eles ainda podem aumentar o risco de sangramento por meio de interações farmacodinâmicas (AINEs, inibidores seletivos de recaptação de serotonina).
- Alterações na dieta podem afetar a INR, especialmente a ingestão de alimentos com grandes quantidades de vitamina K; a ingestão de qualquer quantidade de vegetais ou alimentos com grande quantidade de vitamina K é aceitável, desde que seja consistente de semana a semana. Bebidas alcoólicas devem ser consumidas com cuidado e somente em pequenas quantidades. Toranja deve ser evitada.
- As atividades que possuem alto risco de trauma ou sangramento grave devem ser evitadas ou, se isso não for possível, devem ser tomadas precauções de segurança adicionais.
- A INR deve ser verificada (monitorado) com frequência, com exames de sangue, geralmente uma ou duas vezes por semana até que a dose estável seja alcançada e, em seguida, em um intervalo prolongado (4-12 semanas) a partir de então.
- Os pacientes devem ser instruídos sobre como lidar com uma dose esquecida (a abordagem pode variar de acordo com o gerente da varfarina).
- Os pacientes devem estar bem cientes sobre a dose diária de varfarina e as cores de seus diferentes comprimidos de varfarina.
- Um organizador de comprimidos pode ajudar.

Os pacientes devem ser instruídos sobre os vários sinais e sintomas de sangramento e trombose recorrente para estarem adequadamente preparados para tomar uma decisão sobre procurar ajuda médica imediata ou não.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
embolia pulmonar (EP)	curto prazo	alta
<p>Frequência, tamanho e sintomas da embolia pulmonar (EP) são variáveis. Entre os pacientes com trombose comprovada, os exames pulmonares no início do tratamento antitrombótico mostraram uma alta probabilidade de EP em 51% dos pacientes.^[164]</p> <p>A EP é tratada da mesma forma que TVP, a menos que haja comprometimento cardiopulmonar com hipotensão ou evidência de distensão cardíaca direita com hipertensão pulmonar significativa. Nesses casos, deve-se considerar a realização de uma embolectomia pulmonar, o uso de tratamento trombolítico direcionado por cateter ou o tratamento sistêmico com um agente trombolítico. Os critérios exatos para quando usar trombólise não foram determinados, mas certos grupos de alto risco (por exemplo, pacientes com comprometimento hemodinâmico) parecem conferir maior benefício.^[165] Pacientes selecionados com EP são candidatos ao filtro da veia cava inferior.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sangramento durante o tratamento inicial	curto prazo	média
<p>A maioria dos episódios de sangramento durante a anticoagulação resulta de uma lesão patológica previamente desconhecida, como úlcera duodenal, angiodisplasia do cólon, doença microvascular (como sangramento intracerebral estriatal em um paciente com hipertensão) ou condições raras, como angiopatia amiloide no sistema nervoso central.^[167]</p> <p>Se o paciente estiver tomando varfarina e apresentar sangramento importante, o concentrado de complexo protrombínico com 4 fatores inativado deve ser administrado imediatamente, se clinicamente indicado. Fitomenadiona oral ou intravenosa (vitamina K) também pode ser administrada isoladamente ou em conjunto com o concentrado de complexo protrombínico, mas o efeito da vitamina K na varfarina é protelado e tipicamente mantido por dias. O efeito do concentrado de complexo protrombínico pode ser avaliado imediatamente medindo-se a razão normalizada internacional.^[168] O plasma fresco congelado (PFC) também tem sido descrito como um meio de reverter o efeito da varfarina, mas apresenta maior risco, é muito mais lento de administrar e confere uma carga volumétrica muito maior do que o concentrado de complexo protrombínico. As diretrizes favorecem o concentrado de complexo protrombínico em relação ao PFC.^[123]</p> <p>Agentes de reversão específicos estão disponíveis para anticoagulantes orais diretos. Dabigatrana pode ser revertida com idarucizumabe.^[133] O fator de coagulação Xa recombinante (andexanet alfa) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para pacientes tratados com rivaroxabana e apixabana, quando a reversão da anticoagulação for necessária devido a um sangramento descontrolado ou com risco de vida. É importante ressaltar que o andexanet alfa não é aprovado para a reversão do edoxabana, provavelmente devido à baixa taxa de inclusão desses pacientes no estudo.^[169]</p> <p>Estratégias de reversão inespecíficas também foram testadas para anticoagulantes mais recentes, mas o nível de evidência para estes é baixo. Demonstrou-se também que o concentrado de complexo protrombínico normaliza os estudos de coagulação em voluntários normais que receberam doses elevadas de rivaroxabana ou apixabana. Não se sabe se este é o caso do edoxabana. O dabigatrana não parece ser revertida pelo concentrado de complexo protrombínico, embora a fração de bypass do inibidor do fator VIII (também conhecida como atividade de bypass do inibidor do fator oito) possa afetar o dabigatrana e cerca de 60% do dabigatrana pode ser removido por diálise. Carvão ativado pode inibir a absorção de anticoagulantes orais recentemente tomados.</p> <p>Os filtros de veia cava inferior podem ser indicados em pacientes selecionados com sangramento agudo durante a anticoagulação.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
trombocitopenia induzida por heparina (TIH)	curto prazo	baixa
<p>Pode haver desenvolvimento de anticorpos contra os complexos de heparina e fator IV plaquetário 5 a 7 dias após a exposição inicial à heparina ou tão cedo quanto <1 dia em pacientes com exposição recente (<30 dias antes) à heparina.[163] Os anticorpos agregam plaquetas, induzem a trombocitopenia e podem resultar em trombose venosa e arterial aguda.</p> <p>Caso haja história de exposição recente à heparina, o desenvolvimento da TIH pode ser imediato. Esta afecção se desenvolve em 1% a 2% dos pacientes tratados com doses terapêuticas de heparina; entretanto, é rara quando a heparina é administrada por via subcutânea a pacientes como forma de profilaxia, mas é possível e deve ser avaliada em pacientes que recebem heparina profilática com uma Escala de probabilidade de Warkentin elevada ("escore 4T").</p> <p>A incidência de TIH é menor em pacientes tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Embora vários casos tenham sido relatados, a TIH associada a fondaparinux é uma ocorrência rara.</p> <p>Em função do risco de TIH, a contagem plaquetária deve ser medida na linha basal e, depois, nos dias 3 e 5 para observar o desenvolvimento de TIH.</p> <p>A suspeita de TIH deve ser tratada com a interrupção imediata da heparina ou da HBPM e pela substituição por um inibidor direto da trombina, como o argatrobana, ou um agente anti-Xa, como o fondaparinux. A transição da anticoagulação para a varfarina é realizada quando a contagem plaquetária retorna à linha basal.</p> <p>Quando a anticoagulação é clinicamente indicada na presença de TIH de probabilidade moderada/alta ou definitiva, um inibidor direto da trombina (por exemplo, argatrobana) costuma ser o anticoagulante recomendado. O fondaparinux foi sugerido, embora não tenha aprovação regulatória para pacientes com TIH ativa.[134]</p> <p>A escala de probabilidade de Warkentin ("escore 4T") para TIH pode ser usada para estimar a probabilidade pré-teste de TIH.[104]</p>		
resistência à heparina/confundimento TTPa	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes podem necessitar de doses muito grandes de heparina por via intravenosa e nunca alcançar um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) terapêutico.[143] Isso pode ser causado por níveis muito altos de fatores de coagulação, como o fibrinogênio.</p> <p>Em pacientes que necessitam de doses diárias extremamente altas de heparina não fracionada (ou seja, >2500 unidades/hora) sem alcançar um TTPa terapêutico, recomenda-se que a atividade de anti-Xa calibrada seja medida e usada para orientar a dosagem de heparina.</p> <p>Em certos pacientes, como aqueles com síndrome antifosfolípida, o valor de TTPa pode criar um resultado na faixa alvo com apenas doses muito baixas de heparina (ou mesmo sem heparina) A atividade de anti-Xa calibrada deve ser usada para controlar a heparina em tais casos, se a heparina for o medicamento de escolha.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome pós-trombótica	longo prazo	média
<p>Causada pela obstrução crônica do efluxo venoso e/ou destruição de valvas venosas, resultando na hipertensão venosa por insuficiência venosa e/ou obstrução do efluxo venoso.^[166]</p> <p>Até metade dos pacientes desenvolve algum sinal ou sintoma de síndrome pós-trombótica e, em geral, isto ocorre dentro de 2 anos desde o episódio de TVP aguda.</p>		
sangramento durante tratamento de longo prazo/estendido	variável	baixa
<p>A incidência é maior nos primeiros 3 meses de tratamento com varfarina. A maioria dos sangramentos é pequena. A fatalidade é relativamente rara, e a taxa é maior para sangramentos intracranianos. Idade superior a 75 anos está associada a um aumento na incidência de sangramento intracraniano. Pacientes com insuficiência renal têm uma taxa maior de sangramento importante. Em geral, o sangramento é menor com anticoagulantes orais diretos (apixabana, edoxabana, dabigatrana) quando comparado com a varfarina para o manejo do tromboembolismo venoso.</p>		
osteoporose decorrente de tratamento com heparina	variável	baixa
<p>Embora o risco de fratura osteoporótica seja tão alto quanto 2% quando a heparina não fracionada é administrada durante a gestação, há apenas alguns casos publicados nos quais a fratura osteoporótica ocorreu nas mulheres que tomam heparina de baixo peso molecular.^[170]</p> <p>Há evidências conflitantes sobre o desenvolvimento concomitante desta doença em pacientes em uso crônico de varfarina.</p>		

Prognóstico

Um determinante significativo da recorrência da trombose venosa profunda (TVP) é se ela é provocada ou idiopática. A extensão e localização do coágulo inicial influencia o risco da síndrome pós-trombótica, que é a principal sequela da TVP. A trombose venosa profunda raramente altera o prognóstico geral do paciente; a presença ou ausência de uma neoplasia subjacente, e a presença ou ausência de uma comorbidade clínica subjacente, como doença hepática ou doença renal crônica, continuam sendo os principais determinantes de prognóstico entre os pacientes com TVP. Pessoas com câncer têm taxas de sobrevida reduzidas em comparação com pessoas sem câncer, e pacientes com câncer que apresentam TVP têm uma expectativa de vida menor do que pacientes com câncer sem tromboembolismo venoso (embora isso pareça estar relacionado a uma associação com malignidade mais grave e tromboembolismo venoso, do que a própria TVP). Quando um paciente vem a óbito por TVP, geralmente isso se deve a embolia pulmonar ou a uma hemorragia importante como complicação da terapia de anticoagulação.

Em uma revisão sistemática, durante os 3 meses iniciais de anticoagulação, a taxa de tromboembolismo venoso recorrente fatal foi de 0.4% com uma taxa de letalidade de 11.3%. A taxa de eventos de sangramento importante é de 0.2% com uma taxa de letalidade de 11.3%. Após a anticoagulação, a taxa de

tromboembolismo venoso recorrente fatal foi de 0.3 a cada 100 pacientes-anos com uma taxa de letalidade de 3.6%.^[155]

Em estudos de coorte em comunidade, a incidência de TVP recorrente aguda no período de 60 dias que se segue ao episódio inicial atinge entre 25% e 30%. Os motivos para essa recorrência aguda não são conhecidos, mas a terapia anticoagulante subterapêutica ou a não adesão do paciente à terapia podem contribuir.^{[156] [157]}

Entre pacientes com TVP aguda ou embolia pulmonar participando de estudos de coorte prospectivos, somente 5% dos pacientes desenvolvem TEV recorrente durante os 6 meses iniciais da anticoagulação; entretanto, 30% dos pacientes desenvolvem TEV recorrente entre 6 meses e 5 anos após o evento inicial, se não estiverem sendo tratados com anticoagulação.^{[158] [159]}

Comparada com pacientes sem trombofilia, a taxa de recorrência durante a terapia com varfarina não aumenta na presença de uma ou mais alterações.^[160]

A incidência de hemorragia importante com risco de vida em decorrência do tratamento anticoagulante é baixa, com o risco preciso variando de acordo com o agente anticoagulante e as características do paciente.

Recorrência

Diretrizes de consenso recomendam 3 meses de terapia anticoagulante oral, a menos que contraindicada devido a sangramento, em todos os pacientes com tromboembolismo venoso com reavaliação para possível terapia prolongada após os 3 meses iniciais de tratamento.^[161] Os pacientes com TVP no contexto de um fator precipitante transitório importante ou não geralmente interrompem o uso de anticoagulantes após completarem pelo menos 3 meses de terapia. Deve-se considerar a manutenção do tratamento por um tempo indefinido em pacientes com TVP sem fatores precipitantes ou idiopática.^[162] Os pacientes com câncer mantêm o uso de anticoagulantes, desde que sejam tolerados, enquanto o câncer estiver ativo.^[12]

Muitos estudos tentaram identificar subgrupos de pacientes com tromboembolismo venoso não provocado que não precisam de tratamento por tempo indeterminado com anticoagulação oral. Há evidências robustas de que o risco de tromboembolismo venoso recorrente seja maior nos seguintes pacientes: sexo masculino; pacientes com diagnóstico de TVP proximal (em vez de um coágulo na panturrilha); pacientes com evidências de coágulo residual à ultrassonografia; pacientes com níveis elevados de dímero D 1 mês após a interrupção de um curso de anticoagulação oral de 3 a 6 meses; e aqueles que apresentaram TVP sem fatores precipitantes.^{[12] [108]} Vários modelos de avaliação de risco foram desenvolvidos para esta finalidade, incluindo o escore DASH, o Modelo de Predição de Viena e o modelo 'Men Continue and HER-DOO2'.^[136] O último modelo identifica um subconjunto de mulheres com baixo risco de tromboembolismo venoso recorrente após um evento inicial sem fatores precipitantes e um estudo prospectivo de validação deste modelo foi publicado.^[137]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Prevention and management of venous thromboembolism: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2010

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

ACR appropriateness criteria: suspected lower extremity deep vein thrombosis

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2018

ACR appropriateness criteria: suspected pulmonary embolism

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2016

Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians

Publicado por: American College of Physicians

Última publicação em:
2015

América do Norte

Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline

Publicado por: Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral Deep Vein Thrombosis

Última publicação em: 2015

ACR-AIUM-SPR-SRU practice parameter for the performance of peripheral venous ultrasound examination

Publicado por: American College of Radiology; American Institute of Ultrasound in Medicine; Society of Pediatric Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound

Última publicação em: 2015

ACR appropriateness criteria: hemoptysis

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em: 2014

Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em: 2012

Asia

Diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis: Korean practice guidelines

Publicado por: Korean Society of Interventional Radiology; Korean Society for Vascular Surgery

Última publicação em: 2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2018

Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em: 2015

Europa

Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2015

Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Ultrasound-enhanced, catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Postnatal care up to 8 weeks after birth

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Prevention and management of venous thromboembolism: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Antithrombotics: indications and management - a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

Guidelines on travel-related venous thrombosis

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2011

Guidelines on use of vena cava filters

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2006

Internacional

Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action

Publicado por: International Working Group

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2016

Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline

Publicado por: Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral Deep Vein Thrombosis

Última publicação em:
2015

Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2015

Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty

Publicado por: American Academy of Orthopaedic Surgeons

Última publicação em:
2011

América do Norte

Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association

Publicado por: American Heart Association

Última publicação em:
2011

Asia

Diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis: Korean practice guidelines

Publicado por: Korean Society of Interventional Radiology; Korean Society for Vascular Surgery

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [Choosing Wisely: Society for Vascular Medicine – five things physicians and patients should question](#) (*external link*)
2. [IHI: reducing adverse drug events involving anticoagulants](#) (*external link*)
3. [Warfarin dosing](#) (*external link*)
4. [Thrombosis Canada: warfarin point-of-care INR monitoring](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Função do teste de dímero D no local de atendimento do paciente: há evidências de alta qualidade de que testes de dímero D nos locais de atendimento podem contribuir com informações importantes e orientar o manejo em pacientes de baixo risco com suspeita de tromboembolismo venoso. [94]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Mortalidade em pacientes com câncer: há evidências de alta qualidade de que a heparina de baixo peso molecular é provavelmente superior à heparina não fracionada na redução da mortalidade no tratamento inicial do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer.[116]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Redução dos sintomas agudos: há evidências de qualidade moderada de que o início precoce de exercícios de caminhada pode ajudar a reduzir os sintomas agudos.[138]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):87-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2017 Feb 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):103-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):452-63. [Resumo](#)
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost*. 2005 Feb;93(2):298-305. [Resumo](#)
4. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):370-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:277-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost*. 2017 Feb 28;117(3):606-17. [Resumo](#)
7. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2015 Nov;148(5):1224-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*. 2011 Feb;86(2):217-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Marder VJ, Rosove MH, Minning DM. Foundation and sites of action of antithrombotic agents. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004 Mar;17(1):3-22. [Resumo](#)
10. Geddings JE, Mackman N. Tumor derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013 Sep 12;122(11):1873-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Feb;25(1):37-44. [Resumo](#)
12. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ*. 2002 Oct 19;325(7369):887-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med*. 1993 Dec 27;153(24):2777-80. [Resumo](#)
15. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. A new and improved system for excluding the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001;135:S-24. [Resumo](#)
16. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed): American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(suppl 2):e351S-418S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):534-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jul 6;153(1):8-18. [Resumo](#)
19. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2167-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):513-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Chopra V, Flanders SA, Saint S, et al. The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(suppl 6):S1-40. [Resumo](#)

22. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22. [Resumo](#)
23. Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 May;62(2):126-36. [Resumo](#)
24. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55. [Resumo](#)
25. Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, et al. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *J Trauma*. 2010 Apr;68(4):912-5. [Resumo](#)
26. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury*. 2010 Jan;41(1):97-101. [Resumo](#)
27. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706. [Resumo](#)
28. Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost*. 2005 Jul;94(1):17-25. [Resumo](#)
29. Hirmerova J, Seidlerova J, Subrt I. The association of factor V Leiden with various clinical patterns of venous thromboembolism-the factor V Leiden paradox. *QJM*. 2014 Sep;107(9):715-20. [Resumo](#)
30. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2003 Jul;90(1):17-26. [Resumo](#)
31. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin 3 deficiency. *Blood*. 1974 Feb;43(2):219-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Feb;41(2):241-7. [Resumo](#)
34. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1050-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004 Jul 1;104(1):143-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

36. Barba R, Gonzalez-Gasch A, Joya Seijo D, et al. Venous thromboembolism in patients with liver diseases. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):2003-7. [Resumo](#)
37. Ho KM, Bham E, Pavey W. Incidence of venous thromboembolism and benefits and risks of thromboprophylaxis after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Oct 26;4(10):e002652. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Cook D, Attia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2000 Dec;15(4):127-32. [Resumo](#)
39. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4012-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1227-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Angelini D, Khorana AA. Risk assessment scores for cancer-associated venous thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Jul;43(5):469-78. [Resumo](#)
42. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):877-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Schmidt M, Christiansen CF, Horváth-Puhó E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9(7):1326-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):736-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: venous thromboembolism - treatment strategies. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):948-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-77S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2017 Apr 3;117(4):801-8. [Resumo](#)
49. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2765-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost. 2011 Apr;105(4):721-9. [Resumo](#)
52. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007 Nov;5(11):2178-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007 Sep 15;370(9591):949-56. [Resumo](#)
54. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008 Jul 5;372(9632):31-9. [Resumo](#)
55. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2776-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. RE-MOBILIZE Writing Committee; Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2009 Jan;24(1):1-9. [Resumo](#)
57. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet. 2009 May 16;373(9676):1673-80. [Resumo](#)
58. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):594-604. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010 Mar 6;375(9717):807-15. [Resumo](#)
60. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2487-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE: design, rationale, and clinical implications. Thromb Haemost. 2016 Jun 2;115(6):1240-8. [Resumo](#)

62. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Jun 7;154(11):709-18. [Resumo](#)
63. Galanis T, Eraso L, Perez A, et al. Venous thromboembolic disease. In: Slovic DP, Dean SM, Jaff MR, et al, eds. *Comprehensive review in vascular and endovascular medicine*. Vol I. Minneapolis, MN: Cardiotext Publishing; 2012:251-84.
64. Tovey C, Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. *BMJ.* 2003 May 31;326(7400):1180-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ.* 2006 Jan 28;332(7535):215-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ.* 2006 Oct 24;175(9):1087-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Hasegawa M, Wada H, Yamaguchi T, et al. The evaluation of D-dimer levels for the comparison of fibrinogen and fibrin units using different D-dimer kits to diagnose VTE. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 May;24(4):655-62. [Resumo](#)
68. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, et al. Comparison of clinical probability-adjusted D-dimer and age-adjusted D-dimer interpretation to exclude venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2017 Oct 5;117(10):1937-43. [Resumo](#)
69. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Oct 8;300(14):1653-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology.* 1996 Sep;200(3):699-706. [Resumo](#)
71. Lensing AW, Doris CI, McGrath FP, et al. A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997 Apr 14;157(7):765-8. [Resumo](#)
72. Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ.* 2010 Apr 20;182(7):657-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995 Jun 1;78(5):399-405. [Resumo](#)
74. Chan WS, Chunilal S, Lee A, et al. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med.* 2007 Aug 7;147(3):165-70. [Resumo](#)
75. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med.* 2009 Jul 21;151(2):85-92. [Resumo](#)

76. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ*. 2013 Mar 5;185(4):E194-200. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Le Gal G, Prins AM, Righini M, et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: a retrospective hospital-based study. *Thromb Res*. 2006;118(6):691-7. [Resumo](#)
78. Ratiu A, Navolan D, Spataru I, et al. Diagnostic value of a negative single color duplex ultrasound in deep vein thrombosis suspicion during pregnancy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010 Apr-Jun;114(2):454-6. [Resumo](#)
79. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):87-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004 Jun;2(6):884-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005 Jun;6(6):401-10. [Resumo](#)
83. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):697-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015 Nov;114(5):885-9. [Resumo](#)
85. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic evaluation in patients with acute pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Feb;38(1):107-20. [Resumo](#)
86. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. November 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
87. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):154-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, et al. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jan;139(1):102-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2352-61. [Resumo](#)

90. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):523-6. [Resumo](#)
91. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:9-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;(12):CD007069. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2465-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2009 Aug 14;339:b2990. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 9;329(7470):821. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):108-11. [Resumo](#)
97. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, et al. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007 Jan-Feb;5(1):63-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Feb 3;303(5):438-45. [Resumo](#)
99. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, et al. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Mar;63(3):299-304. [Resumo](#)
100. Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-1: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ*. 2000 May 27;320(7247):1453-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. White RH, McGahan JP, Daschbach MM, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound. *Ann Intern Med*. 1989 Aug 15;111(4):297-304. [Resumo](#)
102. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010 Apr;8(4):684-92. [Resumo](#)

103. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):202-7. [Resumo](#)
104. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep.* 2003 Mar;2(2):148-57. [Resumo](#)
105. Haut ER, Schneider EB, Patel A, et al. Duplex ultrasound screening for deep vein thrombosis in asymptomatic trauma patients: a survey of individual trauma surgeon opinions and current trauma center practices. *J Trauma.* 2011 Jan;70(1):27-33. [Resumo](#)
106. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(suppl 2):e691S-736S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):507-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2017 Feb 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, et al. Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *J Emerg Med.* 2011 Jan;40(1):95-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Oct 15;172(8):1041-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Bledsoe JR, Woller SC, Stevens SM, et al. Management of low-risk pulmonary embolism patients without hospitalization: the Low-Risk Pulmonary Embolism Prospective Management Study. *Chest.* 2018 Aug;154(2):249-56. [Resumo](#)
112. Bledsoe J, Aston V, Patten R, et al. Low-risk pulmonary embolism (LOPE) patients can be safely managed as outpatients. *Ann Emerg Med.* 2016 Oct;68(4):S2-3. [Texto completo](#)
113. Kitchen L, Lawrence M, Speicher M, et al. Emergency department management of suspected calf-vein deep venous thrombosis: a diagnostic algorithm. *West J Emerg Med.* 2016 Jul;17(4):384-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract.* 2015 May;11(3):e442-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)

116. Akl EA, Rohilla S, Barba M, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1685-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease [internet publication]. [Texto completo](#)
118. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, et al. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. 2009 Jun;43(6):1064-83. [Resumo](#)
119. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):129-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1308-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. April 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
122. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):103-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(suppl 2):e44S-88S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2563-70. [Resumo](#)
126. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol*. 2018 Apr 1;121(7):879-87. [Resumo](#)
127. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2304-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2294-303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2283-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)

130. Zineh I, Pacanowski M, Woodcock J. Pharmacogenetics and coumarin dosing: recalibrating expectations. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2273-5. [Resumo](#)
131. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):187-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):737-44. [Resumo](#)
135. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1480-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Kyrle PA, Eichinger S. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1061-4. [Resumo](#)
137. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017 Mar 17;356:j1065. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2008;122(6):763-73. [Resumo](#)
139. Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, et al. Early mobilisation in patients with acute deep vein thrombosis does not increase the risk of a symptomatic pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2008 Dec;27(6):494-9. [Resumo](#)
140. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, et al. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 11;137(1):37-41. [Resumo](#)
141. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, et al. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can*. 2009 Summer;61(3):133-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):769-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 10;154(1):49-56. [Resumo](#)

144. Kuruvilla J, Wells PS, Morrow B, et al. Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *Thromb Haemost.* 2003 Feb;89(2):284-7. [Resumo](#)
145. Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:408-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Gage BF, Fihn SD, White RH. Warfarin therapy for an octogenarian who has atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2001 Mar 20;134(6):465-74. [Resumo](#)
147. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2006 Sep;96(3):274-84. [Resumo](#)
148. US Food and Drug Administration. Removing retrievable inferior vena cava filters: FDA safety communication. May 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
149. Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, et al. Society of Interventional Radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 Jul;20(7 Suppl):S332-5. [Resumo](#)
150. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al; Society of Interventional Radiology and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol.* 2014 Sep;25(9):1317-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Gogalniceanu P, Johnston CJ, Khalid U, et al. Indications for thrombolysis in deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Aug;38(2):192-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2240-52. [Resumo](#)
153. Comerota AJ. The ATTRACT trial: rationale for early intervention for iliofemoral DVT. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2009 Dec;21(4):221-4. [Resumo](#)
154. ClinicalTrials.gov. DUTCH CAVA-trial: catheter versus anticoagulation alone for acute primary (ilio)femoral DVT. January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
155. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):578-89. [Resumo](#)
156. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism: the Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Nov;28(4):401-9. [Resumo](#)
157. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):761-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

158. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 1995 Jun 22;332(25):1661-5. [Resumo](#)
159. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 1997 Feb 6;336(6):393-8. [Resumo](#)
160. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. Blood. 2008 Dec 1;112(12):4432-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low- molecular- weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. Thromb Res. 2009 Apr;123(6):837-44. [Resumo](#)
162. Kearon C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. J Thromb Thrombolysis. 2011 Apr;31(3):295-300. [Resumo](#)
163. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med. 1996 Nov;101(5):502-7. [Resumo](#)
164. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest. 1989 Mar;95(3):498-502. [Resumo](#)
165. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. Semin Thromb Hemost. 2006 Nov;32(8):838-47. [Resumo](#)
166. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2005 Apr;3(4):718-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
167. White RH, Beyth RJ, Zhou H, et al. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. Am J Med. 1999 Nov;107(5):414-24. [Resumo](#)
168. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation. 2013 Sep 10;128(11):1234-43. [Resumo](#)
169. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus. 2010 Jan;19(1):3-12. [Resumo](#)
171. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):979-88. [Resumo](#)

172. INR self-monitoring and oral anticoagulants. *Prescrire Int.* 2010 Jun;19(107):130-2. [Resumo](#)
173. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2257-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1794-801. [Texto completo](#) [Resumo](#)
175. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Crowther MA, Cuker A. Reduced-intensity rivaroxaban for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1279-80. [Resumo](#)
177. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1211-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 19;(6):CD006650. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. McBane li R, Loprinzi CL, Ashrani A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *Thromb Haemost.* 2017 Oct 5;117(10):1952-61. [Resumo](#)

Imagens

Wells' score elements	Score
Active cancer (any treatment within past 6 months)	1
Calf swelling where affected calf circumference measures >3 cm more than the other calf (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Prominent superficial veins (non-varicose)	1
Pitting oedema (confined to symptomatic leg)	1
Swelling of entire leg	1
Localised pain along distribution of deep venous system	1
Paralysis, paresis, or recent cast immobilisation of lower extremities	1
Recent bed rest for >3 days or major surgery requiring regional or general anaesthetic within past 12 weeks	1
Previous history of DVT or PE	1
Alternative diagnosis at least as probable	subtract 2
Clinical probability*	
DVT unlikely	<2 (probability, 15%)
DVT likely	≥2 (absolute risk is approximately 40%)

*Two versions of the risk assessment model have been validated: two categories (DVT unlikely or likely) or three categories (low-, intermediate-, or high-clinical probability). The simplified version (producing two score categories) is presented as it is likely the easiest to use in clinical settings.

Figura 1: Escore de Wells

Mazzolai L, et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis*. Eur Heart J. 2017 Feb 17 [Epub mais adiantado que a impressão].

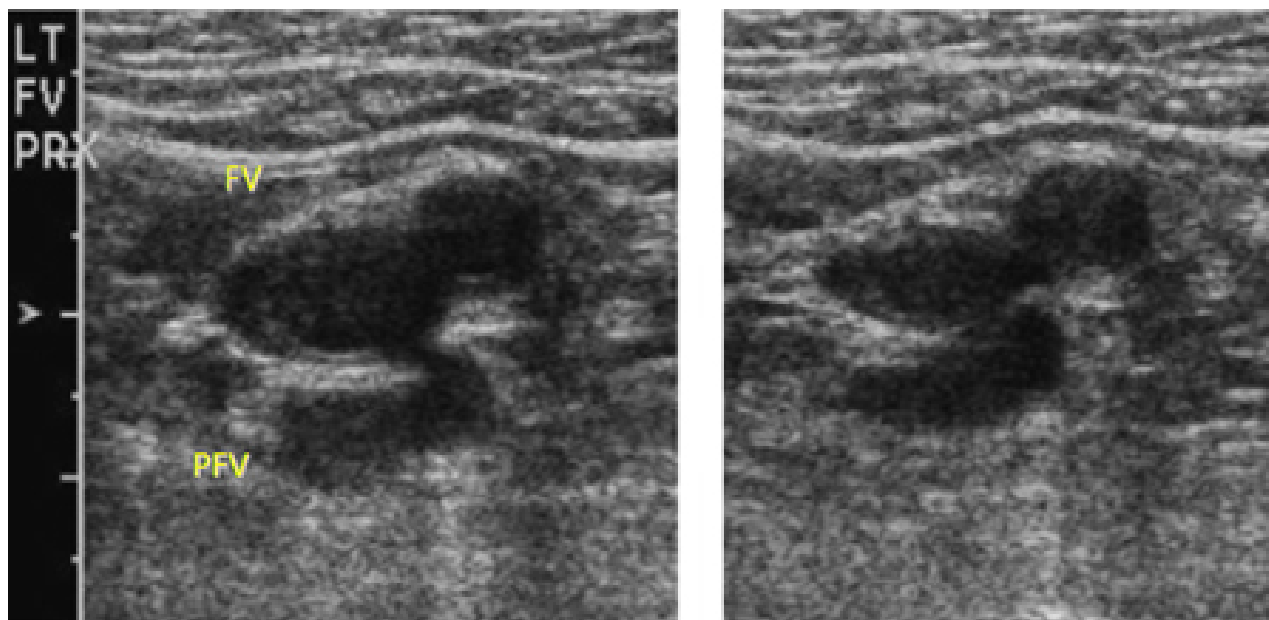


Figura 2: Plano ultrassonográfico de eixo curto exibindo a veia femoral e a veia femoral profunda adjacentes à artéria femoral antes (à esquerda) e após (à direita) a compressão

Do acervo de Jeffrey W. Olin; usado com permissão

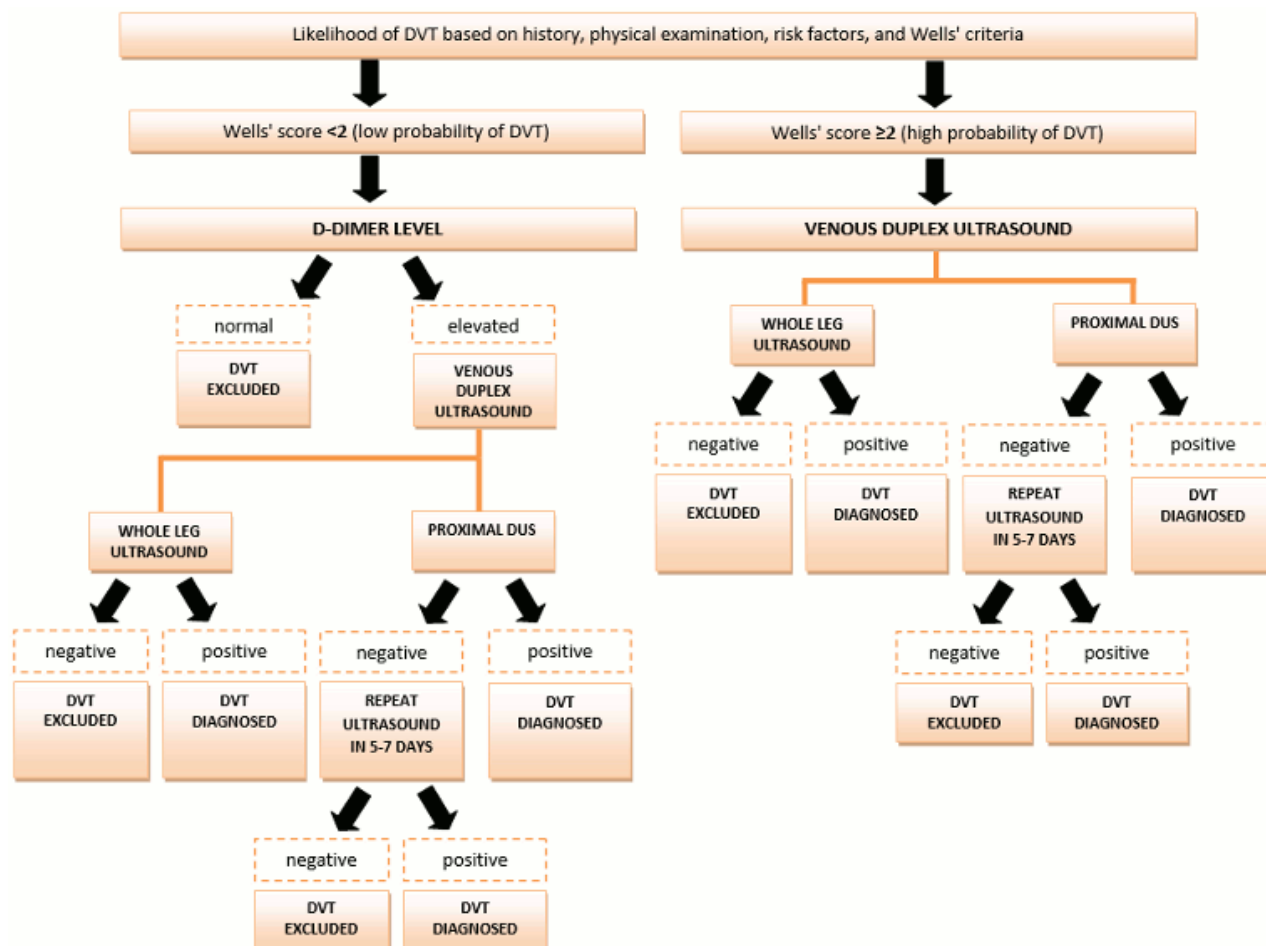


Figura 3: Algoritmo para o diagnóstico da trombose venosa profunda

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Nov 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Scott M. Stevens, MD

Director

Thrombosis Clinic, Intermountain Medical Center, Murray, Professor of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: SMS is an investigator for two investigator-initiated clinical trials for which his institution receives funds from Bristol-Myers Squibb to enrol patients.

Scott C. Woller, MD

Director

Thrombosis Clinic, Intermountain Medical Center, Murray, Professor of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: SCW holds two investigator-initiated grants from Bristol-Myers Squibb/Pfizer paid to his employer Intermountain Healthcare for which he receives no compensation. He has been invited to serve as co-chair of the American College of Chest Physicians guideline on antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease ('AT11') and serves as an invited panelist for the US Centers for Disease Control and Prevention venous thromboembolism risk assessment model systematic review and guidance panel.

Gabriel V. Fontaine, PharmD, BCPS

Clinical Coordinator

Critical Care Pharmacy, Advanced Clinical Pharmacist, Neuroscience Critical Care, Intermountain Medical Center, Murray, UT

DIVULGAÇÕES: GVF receives consulting fees and honoraria from Portola Pharmaceuticals for clinical consulting and speaking engagements.

// Reconhecimentos:

Dr Scott M. Stevens, Dr Scott C. Woller, and Dr Gabriel V. Fontaine would like to gratefully acknowledge Dr Geno Merli, Dr Taki Galanis, Dr Luis Eraso, Dr Geoffrey Ouma, Dr Richard White, and Dr Windsor Ting, the previous contributors to this topic. GM has received grant or research support from BMS, J&J, Sanofi-Aventis, Portola, and Janssen; he has served as a Scientific Consultant for BMS, J&J, and Sanofi-Aventis. RW declares participation in numerous multicentred clinical trials sponsored by companies: Agenix, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Bayer, Bristol-Meyer-Squibb, Novartis, Hemosense. TG, LE, GO, and WT declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Beverly Hunt, FRCP, FRCPath, MD

Professor of Thrombosis & Haemostasis

King's College, Consultant, Departments of Haematology, Pathology & Rheumatology, Lead in Blood Sciences, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: BH declares that she has no competing interests.