

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Planejamento e Elaboração - Gestões 2012/2015

Elaboração final: novembro de 2015

Participantes: SBACV

Calógero Presti – Responsável do Projeto Diretrizes SBACV

Fausto Miranda JR. – Coordenador-geral do Projeto Diretrizes SBACV

Marília Duarte Brandão Pânico – Coordenadora da Diretriz

Marcelo Fernando Matielo – Vice-coordenador

Grupo de estudos:

Carmen Lúcia Lascasas Porto

Marcos Áreas Marques

Ricardo de Alvarenga Yoshida

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as recomendações para diagnóstico e tratamento da Trombose Venosa Profunda

CONFLITO DE INTERESSE:

Conteúdo

1. Introdução	6
2. Fatores de risco	6
3. Classificação	7
4. Diagnóstico	7
4.1. Exame Físico	7
4.1.1. Escore de Wells	7
4.2. Exame laboratorial	8
4.2.1. Teste D-dímero (DD)	8
4.3. Diagnóstico de imagem	9
4.3.1. Ultrassonografia venosa compressiva (USC).....	9
4.3.2. Venografia / Flebografia	9
4.3.3. Tomografia	9
4.3.4. Ressonância magnética (RM).....	10
4.4. Recomendações para Diagnóstico de TVP primária de veias proximais de MMII	10
4.4.1. Em pacientes pelo escore de Wells com probabilidade baixa.....	10
4.4.2. Em pacientes pelo escore de Wells com probabilidade moderada e alta.	10
4.5. Recomendações para Diagnóstico de TVP recorrente de Membros Inferiores (MMII)	11
4.6. Recomendações para Diagnóstico de TVP de MMII na gravidez	11
4.7. Recomendações para Diagnóstico de TVP de Membros Superiores (MMSS)	11
4.8. Exames Diagnósticos em Pacientes com Trombofilia	12
5. Tratamento.....	13
5.1. Tratamento farmacológico	13
5.1.1. Anticoagulação inicial para TVP aguda de MMII.....	134
5.1.2. Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM).....	14

5.1.3. Heparina Não Fracionada (HNF)	15
5.1.4. Anticoagulação oral.....	16
5.1.5. Tratamento estendido de TVP de MMII.....	17
5.2. Tratamento inicial para TVP distal	18
5.3. Tratamento para Embolia Pulmonar (EP)	18
5.4. Tratamento não farmacológico.....	Erro! Indicador não definido. 19
5.4.1. Meias elásticas medicinais de compressão graduada.....	19
5.4.2. Filtro de veia cava (FVC).....	19
5.4.3. Deambulação.....	20
5.5. Remoção Precoce de Trombos	20
5.5.1. Técnicas para Remoção.....	21
5.5.2. Estratégias Adjuvantes a Remoção	21
5.5.3. Terapia Trombolítica Sistêmica	22
5.6. Tratamento de Pacientes com Câncer	22
5.6.1. Trombose Relacionada com Cateteres Venosos Centrais (TRC) em Pacientes com Câncer	23
5.7. Tratamento Durante a Gravidez	23
5.8. Tratamento em trombofilia	23
5.9. Tratamento em Portadores de HIV	24

Tabela de Siglas

AT: deficiência de antitrombina

AVK: antagonistas da vitamina K

DD: teste D-dímero

ECR: ensaio clínico randomizado

EDC: eco Doppler colorido

EP: embolia pulmonar

EV: endovenoso

FVC: filtro de veia cava

FVL: fator V Leiden

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HNF: heparina não fracionada

MI: membro inferior

MMII: membros inferiores

MMSS: membros superiores

MP G20210A: mutação do gene protrombina G20210A

NOACs: novos anticoagulantes orais

PC: deficiência de proteína C

PS: deficiência de proteína S

PTP: probabilidade pré-teste

RM: ressonância magnética

RNI: razão de normatização internacional

RPCA: resistência a proteína C ativada

RR: risco relativo

SPT: síndrome pós-trombótica

TAP: tempo de ativação da protrombina

TC: tomografia computadorizada

TEV: tromboembolismo venoso

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TV: trombose venosa

TVP: trombose venosa profunda

US: ultrassonografia

1. Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação de trombos dentro de veias profundas, com obstrução parcial ou oclusão, sendo mais comum nos membros inferiores – em 80 a 95% dos casos^{1(A)2(D)}.

As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e embolia pulmonar (EP). Esta última tem alta importância clínica, por apresentar alto índice de mortalidade^{1(A)2(D)}. Aproximadamente 5 a 15% de indivíduos não tratados da TVP podem morrer de EP^{3(A)}.

TVP ou EP podem ocorrer em 2/1.000 indivíduos a cada ano, com uma taxa de recorrência de 25%^{3(A)}.

A rápida adoção de estratégias diagnósticas e terapêuticas é crucial para evitar essas complicações.

2. Fatores de risco

Os principais fatores diretamente ligados à gênese dos trombos são: estase sanguínea, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidade^{2(D)}. Portanto, idade avançada, câncer, procedimentos cirúrgicos, imobilização, uso de estrogênio, gravidez, distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, constituem-se como fatores de risco para TVP^{3,4(A)}. A sua incidência aumenta proporcionalmente com a idade, sugerindo que esta seja o fator de risco mais determinante para um primeiro evento de trombose^{5(A)}.

Para efeitos didáticos, os fatores de risco podem ser classificados como^{6(B)}:

- *Hereditários/Idiopáticos*: resistência à proteína C ativada (principalmente fator V de Leiden); mutação do gene da protrombina G20210A; deficiência de antitrombina; deficiência de proteína C; deficiência de proteína S; hiperhomocisteinemia; aumento do fator VIII; aumento do fibrinogênio.

- *Adquiridos/Provocados*: síndrome do anticorpo antifosfolípido; câncer; hemoglobinúria paroxística noturna; idade > 65 anos; obesidade; gravidez e puerpério; doenças mieloproliferativas (policitemia vera; trombocitemia essencial etc.); síndrome nefrótica; hiperviscosidade (macroglbulinemia de Waldenström; mieloma múltiplo); doença de Behçet; trauma; cirurgias; imobilização; terapia estrogênica.

3. Classificação

A TVP nos membros inferiores é dividida, simplificada, segundo sua localização:

- *Proximal* - quando acomete veia ilíaca e/ou femoral e/ou poplítea.
- *Distal* - quando acomete as veias localizadas abaixo da poplítea^{3(A)}.

O risco de EP e a magnitude da síndrome pós-trombótica (SPT) decorrente da TVP proximal são maiores. Entretanto, existe um risco de progressão da trombose distal para segmentos proximais de até 20%, o que faz com que o diagnóstico e o tratamento da TVP distal sejam similares ao da TVP proximal^{7(A)}. Portanto, a classificação do tipo de TVP suspeita é importante para guiar as estratégias de tratamento.

4. Diagnósticos

4.1. Exame Físico

O quadro clínico, quando presente, pode consistir de: dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento de temperatura, empastamento muscular e dor à palpação^{7(A)}.

A avaliação dos principais fatores relacionados ao surgimento da TVP, associado ao quadro de dor e edema, podem ser agrupados em modelos de predição clínica^{9(E)}.

Nenhuma avaliação clínica isoladamente é suficiente para diagnosticar ou descartar a TVP^{1(A)}, pois os achados clínicos se relacionam com a doença em apenas 50% dos casos^{2(D)}.

A literatura existente recomenda a anamnese e o exame físico, combinados com a realização de testes laboratoriais e exames de imagem^{1,9,10(A)}.

O sistema de predição clínica de TVP mais bem estudado é o escore de Wells^{10,11(A)}.

4.1.1. Escore de Wells

É um modelo de predição clínica, baseado em sinais e sintomas, fatores de risco e diagnósticos alternativos, estimando a probabilidade pré-teste para TVP (Tabela 1), demonstrada na tabela abaixo. Essa classificação tem se mostrado útil na abordagem inicial do paciente com suspeita de TVP^{9,10,12(A)}.

Em sua primeira versão, categoriza os pacientes com probabilidade baixa, moderada ou alta de TVP, com uma prevalência de 5% (95% CI, 4%-8%), 17% (95%CI, 13%-23%) e 53% (95% CI, 44%-61%), respectivamente^{11(A)}.

Este escore deve ser usado em combinação com meios diagnósticos adicionais, como o eco Doppler colorido (EDC) associado à compressão de todo trajeto venoso troncular do membro inferior (pacientes com alto escore) e a mensuração do D-dímero (pacientes com baixo escore)^{1,10(A)}. A combinação EDC negativa seguida de DD negativo permite descartar com segurança a hipótese da TVP^{9(A)}. Metanálise elaborada por Geersing GJ et al.^{9(A)}, define que, com escore de Wells ≤ 1 e DD negativo, a probabilidade de existência de TVP é menor que 2%, podendo excluí-la com segurança, em diferentes grupos de pacientes, com exceção de condições como o câncer e TVP recorrente.

Apresenta melhor resultado na avaliação de pacientes jovens sem comorbidades ou história prévia de tromboembolismo venoso (TEV), que em outros pacientes^{13(A)}.

Para TVP recorrente é recomendado usar o escore de Wells modificado (que inclui pontuação extra para a história prévia de TVP)^{9(A)}.

4.2. Exame laboratorial

4.2.1. Teste D-dímero (DD)

D-dímero, um dos produtos da degradação da fibrina, está presente em qualquer situação na qual haja formação e degradação de um trombo, não sendo, portanto, um marcador específico de TVP^{1,14(A)}.

Apresenta alta sensibilidade, mas pouca especificidade para o diagnóstico da TVP^{(1,15)(A)16(B)}.

Os testes de ELISA e ELFA (testes de *enzyme-linked immunofluorescence*), juntamente com testes imunoturbidimétricos ou de látex quantitativo, são considerados de alta sensibilidade; o DD de sangue total é considerado de moderada sensibilidade^{(1,11)(A)16(B)}, apesar de apresentar a mais alta especificidade^{17(A)}.

Seus resultados geralmente são divididos em grupos: negativo (<350 ng/mL), intermediário (351-500 ng/mL), e positivo (>500 ng/mL)^{15(B)}.

A dosagem do DD deve ser utilizada apenas em pacientes de baixa probabilidade clínica para TVP, uma vez que não apresentam 100% de sensibilidade^{18(A)}. Há fortes evidências de que o uso de DD isolado, ou seja, sem a combinação de escores pré-teste, apresenta um valor preditivo negativo alto em população específica: pacientes ambulatoriais, não recorrentes, adultos (não-idosos) e com curta duração dos sintomas^{10(A)}.

Em pacientes com alta probabilidade pré-teste para TVP ou EP, a utilidade do DD é questionável^{15(B)}.

4.3. Diagnóstico de imagem

4.3.1. Eco Doppler colorido (EDC)

O EDC venoso é o método diagnóstico mais frequentemente utilizado para o diagnóstico de TVP em pacientes sintomáticos. Apresenta menor acurácia em veias distais, em veias de membros superiores, e em pacientes assintomáticos^{10,13,20(A)}. É o exame de escolha para o diagnóstico de TVP^{7(A),22(A)}, com sensibilidade de 96% e especificidade de 98-100%^{23(B)}, em substituição à venografia^{7(A),22(A),18(A)}.

Utiliza-se a ultrassonografia em tempo real para avaliar a ausência ou presença de compressibilidade das veias e a ecogenicidade intraluminal. O EDC avalia a anatomia, a fisiologia e as características do fluxo venoso, combinando imagem em tempo real e a análise espectral^{7(A),10(A),17(A)}.

A acurácia do EDC para diagnosticar TVP assintomática é menor em relação à TVP sintomática^{7(A)}.

O paciente que tem alta probabilidade de acordo com o escore de Wells, EDC negativo e DD positivo, o EDC deverá ser repetido em três a sete dias.

Nos casos de TVP recorrente ipsilateral, os critérios utilizados para o diagnóstico pelo EDC são: aumento do diâmetro do mesmo segmento acometido ≥ 4 mm, aumento de 9 cm de extensão do trombo ou em segmento venoso distinto do acometido previamente.^{18(A)}

4.3.2. Venografia / Flebografia

Venografia com contraste é o exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de TVP, reservado, atualmente, apenas quando os outros testes são incapazes de definir o diagnóstico. Porém, devido a várias limitações (custo, reações adversas ao contraste, ser desconfortável para o paciente, contra-indicado a pacientes com insuficiência renal), não é o exame de rotina utilizado na suspeita de TVP^{1(A)}.

Tem acurácia limitada nos quadros de TVP recorrente^{1(A)}.

4.3.3. Tomografia Computadorizada (TC)

Como a sensibilidade e especificidade da angiotomografia são similares à do EDC, não há evidência suficiente para recomendá-la como modalidade diagnóstica inicial para TVP^{18(A)}. Metanálise realizada por Thomas et al.^{25(A)}, a sensibilidade encontrada para angiotomografia foi de 96% (95% IC, 93-98), e especificidade de 95% (95% IC, 94-97) para diagnóstico de TVP proximal em pacientes com suspeita de EP.

Pode ser útil para pacientes com suspeita de TVP, para os quais a EDC não pode ser aplicado devido a limitações técnicas e suspeita de anomalia venosa^{18(A)}.

4.3.4. Ressonância magnética (RM)

RM pode ser utilizada para o diagnóstico de TVP em casos onde o ECD oferece resultados inconclusivos^{26(A) 18(A)}. Apresenta acurácia similar ao ECD no diagnóstico da TVP do segmento ilíaco-caval^{(24,25)(A)}.

RM com imagem direta do trombo, baseada nas propriedades paramagnéticas da metahemoglobina, pode ser o método de escolha para suspeita de recorrência aguda de TVP, distinguindo um evento novo de um antigo^{18(A)}.

4.4. Recomendações para Diagnóstico da TVP nas veias proximais dos MMII

4.4.1. Em pacientes pelo escore de Wells com probabilidade baixa^{1(A)}

Recomenda-se:

i - Dosagem DD

ii – EDC

Recomenda-se iniciar a investigação pela dosagem do DD. O EDC deve ser utilizado em casos de pacientes com comorbidades que possam estar associadas a altos níveis de DD.

Quando o EDC não puder ser realizado, recomenda-se angiotomografia, angiorressonância ou RM da imagem direta do trombo, como alternativa a venografia tradicional^{1(A)}.

- Se DD negativo: não há necessidade de mais testes - afastado TVP.

- Se DD positivo: realizar EDC. EDC confirma TVP – iniciar tratamento. EDC negativo – afastada TVP.

4.4.2. Em pacientes pelo escore de Wells com probabilidade moderada e alta^{1(A)}

Recomenda-se:

i - EDC;

ii – Dosagem DD;

Recomenda-se iniciar a investigação com EDC.

Quando o EDC não puder ser realizado, recomenda-se angiotomografia, angiorressonância ou RM da imagem direta do trombo, como alternativa a venografia tradicional^{1(A)}.

Se “i” for positivo para TVP, recomenda-se iniciar tratamento.

Se “i” negativo recomenda-se a realização do DD. Se DD negativo – afastada TVP. Se DD positivo repetir EDC em três a sete dias ou flebografia. Se confirmada TVP – iniciar tratamento. Se negativo – afastada TVP, investigar outras causas (Figura 1).

4.5. Recomendações para Diagnóstico de TVP recorrente de Membros Inferiores (MMII)

TVP recorrente é diagnosticada por EDC quando ocorre aumento do diâmetro do mesmo segmento acometido ≥ 4 mm, aumento de 9 cm de extensão do trombo ou em segmento venoso distinto do acometido previamente. Em suspeita de TVP recorrente em indivíduos com EDC negativo (com aumento do diâmetro residual entre 2 e 4 mm), recomenda-se repetir o EDC em três a sete dias.^{18(A)}

4.6. Recomendações para Diagnóstico de TVP de MMII na gravidez

Em pacientes grávidas com suspeita de TVP de MMII, recomenda-se avaliação inicial com EDC.

Se EDC negativo recomenda-se repetir o exame em três a sete dias. Se persistir negativo – afastado TVP. Se EDC positivo – iniciar tratamento.

Em pacientes grávidas com sintomas de trombose isolada de veia íliaca (edema do de todo MI, incluindo ou não flancos, glúteos ou dorsalgia) sem evidência de TVP no EDC, recomenda-se a realização de mais testes com EDC de veia íliaca ou RM direta.^{1(A)}

4.7. Recomendações para Diagnóstico de TVP nos Membros Superiores (MMSS)

Recomenda-se avaliação inicial com EDC.

Se EDC é negativo para TVP apesar da suspeita clínica, recomenda-se seguir com DD, EDC em série ou imagem baseada em flebografia (tradicional, TC ou RM).

Se o EDC for negativo e subsequente DD ou TC ou RM negativos, recomenda-se a não realização de outros testes diagnósticos (afastado TVP).

Se EDC for inconclusivo e DD positivo, recomenda-se a flebografia.^{1(A)}

4.8. Exames Diagnósticos em Pacientes com Trombofilias

Testes diagnósticos para trombofilia incluem: homocisteína, fator V Leiden (FVL), mutação da protrombina G20210A (MP G20210A), resistência a proteína C ativada (RPCA), anticorpos antifosfolípidios (anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, e anti-β2 glicoproteína I IgG e IgM, esses dois últimos em pelo menos duas dosagens com títulos moderados ou altos e com intervalo de 12 semanas entre elas), deficiência da antitrombina (AT), da proteína C (PC) e da proteína S (PS)^{27(A)}.

Testes para detecção de trombofilia são de grande utilidade em casos específicos, pois podem ajudar a elucidar a causa da TVP e também a identificar membros da família com a enfermidade^{28(B)}. Em um estudo de avaliação clínica dos portadores de trombofilia, foi detectada a presença de TVP em 92% dos pacientes, EP em 17%, e combinação de TVP e EP em 8%^{29(A)}. Em pacientes com TVP, encontra-se prevalência mais alta de alguns tipos de trombofilia que na população em geral^{27(A)28(B)}.

Não há consenso sobre a necessidade de avaliação de familiares de pacientes com trombofilia hereditária^{30(B)}. Em estudo que utilizou dados do estudo multicêntrico EPCOT (*European Prospective Cohorton Trombophilia*)^{31(A)}, foram avaliados 846 familiares de pacientes com trombofilia hereditária sobre a ocorrência de TEV; estes apresentaram um risco 16 vezes maior de desenvolver TEV que a população normal.

Através de dados do RIETE (*Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica*) - registro internacional e multicêntrico de dados de tromboembolismo venoso agudo - evidenciou-se que portadores de FVL e RPCA apresentam maior risco de desenvolver TVP de MMII que indivíduos não portadores, embora seja um risco baixo (RR: 1.8 e 1.6, respectivamente). Para pacientes com TVP de MMII e EP, o único fator de risco (baixo) relacionado, foi a mutação MP G20210A. Nenhuma alteração trombofílica constituiu-se como fator de risco para TVP de MMSS ou TVP MMSS + EP^{5(A)}. Através destes dados, e de acordo com resultado de estudos importantes, não se aconselha a realização de testes de trombofilia em pacientes com um primeiro episódio de tromboembolismo^{5,16,33,34(A) 32(D)}.

A avaliação inicial de pacientes apresentando um quadro clínico sugestivo de trombofilia deve começar com uma avaliação minuciosa do histórico pessoal e familiar do paciente (existência de antecedente pessoal ou familiar de TEV). Testes laboratoriais para detecção de trombofilia hereditária devem ser solicitados, dependendo do resultado da avaliação inicial do paciente e da abordagem clínica a ser considerada^{35(D)36(A)}, não sendo indicada sua realização em qualquer paciente com TEV^{35(D)32(E) 34(A)}.

Caracterizar os pacientes com baixa ou alta probabilidade de ser portador de trombofilia, baseado no histórico familiar pode ajudar na decisão de solicitar exames diagnósticos^{28(B)}. Pacientes podem ser considerados com alta probabilidade para

trombofilia quando apresentam primeiro episódio de TVP antes dos 50 anos de idade, com história de recorrência de tromboembolismo e/ou provenientes de famílias com tendência a desenvolver trombose e/ou recorrência (mais que dois familiares – parentesco de primeiro grau - com sintomas), ou em casos de persistência de altos resultados de DD após a suspensão do tratamento anticoagulante^{28(B)32(D)}. Se um ou mais destes fatores estão presentes, recomenda-se uma avaliação completa para trombofilia hereditária^{28(B)}.

A realização da pesquisa de trombofilia tem como objetivo reduzir o risco de recorrência da TVP^{28(B)37(A)}, uma vez que podem estar associadas a um maior risco de novo episódio de tromboembolismo^{38(A)}. Saemundsson e cols^{29(A)} encontraram evidência de que pacientes com mutação homozigótica para o FVL, fator de risco hereditário mais comum das trombofilias, apresentam maior risco de recorrência de TEV, comparado com portadores de mutações heterozigóticas e com pacientes sem esta mutação.

Não é confiável o diagnóstico de deficiência hereditária de AT ou PC e PS durante episódio agudo de TVP^{35(D)27(A)28(B)}, pois as taxas podem estar em níveis baixos ou dentro da normalidade nesses casos^{28(B)}.

Testes para AT, PC e PS apresentam melhores resultados no período de no mínimo duas semanas a um mês após o fim do tratamento com anticoagulantes^{27(A)28(B)35(D)} ou em pacientes com alta probabilidade para trombofilia, não sendo necessários para pacientes com baixa probabilidade^{28(B)}. Se a realização do teste for imprescindível durante a terapia anticoagulante, sua repetição é necessária posteriormente^{27(A)}.

Para adultos com necrose cutânea e sob tratamento com varfarina, sugere-se realizar testes para PC e PS e trocar esse medicamento por heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose terapêutica^{32(D)}.

Em mulheres com histórico de três ou mais abortos, recomenda-se investigação de trombofilias hereditárias (principalmente FVL e MP G2010A) e adquiridas (síndrome do anticorpo antifosfolípido).^{35(D),41(B)}

5. Tratamento

5.1. Tratamento farmacológico

Não há anticoagulante totalmente seguro no que diz respeito a hemorragias. Assim, na prática clínica, o risco de hemorragia deve ser avaliado no tratamento anticoagulante do TEV. Os diversos anticoagulantes podem apresentar diferentes riscos para hemorragias, dependendo da intensidade do tratamento; do uso concomitante de outros anticoagulantes, de drogas trombolíticas ou antiplaquetárias; características do paciente, bem como as comorbidades^{42(A)}.

- **Duração da anticoagulação:** o objetivo em prolongar a duração do tratamento é prevenir a recorrência de TVP. O risco é menor se a TVP ocorre na presença de fatores de risco reversíveis, como cirurgias; e maior se a TVP for idiopática ou na presença de câncer. Pacientes com EP sintomática também têm maior risco de recorrência que aqueles com apenas TVP. O risco também é maior na presença de múltiplos fatores de risco, tais como trombofilia hereditária em homozigose, síndrome do anticorpo fosfolípido ou combinação de trombofilias^{42(A)}.

5.1.1. Anticoagulação inicial para TVP aguda de MMII

Para pacientes com alta suspeita clínica de TVP, recomenda-se iniciar o tratamento com anticoagulantes enquanto se aguarda a confirmação do diagnóstico^{45(A)}, desde que não haja contraindicação.

Recomenda-se, com alto nível de evidência, o tratamento inicial com: HBPM subcutânea (SC), HNF endovenosa (EV) ou SC monitorizada, dose fixa de HNF SC, ou fondaparinux SC^{42,45(A)}, seguida de anticoagulantes orais a longo prazo^{42(A)}.

- **Duração:** recomenda-se a duração do tratamento inicial (HNF, HBPM ou fondaparinux) por pelo menos cinco dias, associado aos antagonistas da vitamina K (AVK) desde o primeiro dia de tratamento^{(41,45)(A)}, até que o RNI (relação de normatização internacional) esteja no nível terapêutico, entre 2 e 3, por dois dias consecutivos^{42(A),45(A)}. A partir deste momento, as drogas parenterais podem ser suspensas com segurança.

Não recomendamos, em hipótese alguma, o tratamento inicial para TVP somente com AVK, uma vez que está associado à altas taxas de recorrência sintomática e risco de necrose cutânea^{42,45(A)}.

5.1.2. Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)

As HBPM têm biodisponibilidade previsível, portanto, não se recomenda a monitorização dos níveis de anti-fator Xa como rotina^{42,45(A)}. No entanto, devem ser realizados hemograma com contagem de plaquetas.

Pode ser administrada uma ou duas vezes ao dia, em regime hospitalar ou domiciliar^{42,45(A)}.

- HBPM versus Varfarina

Tratamento a longo prazo (mais que 35 dias) com HBPM é tão efetivo quanto varfarina para prevenção de mortes e recorrência de TEV, com risco similar de hemorragias^{52(B)}.

Nos pacientes com câncer, as HBPM são mais efetivas que varfarina na prevenção de TEV recorrente e sangramento^{52(B)}.

- HBPM versus HNF

Comparado com as HNF, as HBPM no tratamento prolongado (três a seis meses) apresentam um risco não inferior de hemorragia grave^{3,54,55(A)} e na redução de recorrência de TVP proximal^{3,54(A)}, com menos efeitos adversos^{55(A)}. Em pacientes com EP aguda, as HBPM são tão efetivas e seguras quanto as HNF^{42(A)}.

Em pacientes com TVP aguda e insuficiência renal grave, sugere-se o tratamento com HNF ao invés de HBPM^{45(A)}.

- Tratamento domiciliar com HBPM

O tratamento domiciliar de TVP com HBPM a curto e a longo prazo parece ser no mínimo tão efetivo e seguro quanto o tratamento hospitalar com HNF^{58(A)57(B)}.

Embora alguns estudos estabeleçam critérios de exclusão estritos para a escolha de pacientes a serem tratados no domicílio com HBPM para TVP aguda, especialmente na presença de câncer ou obesidade^{59(D)}. Em um estudo que avaliou 391 pacientes com TVP aguda demonstrou que pacientes com câncer incluídos em programas de tratamento a domicílio com HBPM apresentaram os mesmos resultados dos demais pacientes^{60(A)}.

Para pacientes classificados como EP aguda de baixo risco de mortalidade, o tratamento domiciliar com HBPM associado com AVK é seguro^{61(A)}.

Apesar de resultados positivos sobre custo-efetividade do tratamento domiciliar, há a necessidade de um suporte logístico e de recursos, com uma abordagem multidisciplinar e o estabelecimento de protocolos para o manejo da TVP, focados na atuação dos profissionais e, principalmente, na educação em saúde para os pacientes e familiares^{57(B)59(D)}.

- HBPM versus Fondaparinux

O fondaparinux não é inferior à HBPM em taxas de recorrência de TEV, hemorragia grave ou morte^{42(A)}.

5.1.3. Heparina Não Fracionada (HNF)

HNF EV

Caso a HNF seja o tratamento inicial de escolha, recomenda-se que, após o *bolus* EV (80 U/Kg ou 5.000 U), deve ser administrada em infusão venosa contínua (inicialmente na dose de 18 U/Kg/h ou 1.300 U/h) com ajuste de dose para obter e manter um TTPa entre 1,5 e 2,5 acima do basal^{45(A)}.

HNF SC

Se utilizadas doses fixas, recomenda-se uma dose inicial de 333 U/Kg seguida de 250 U/Kg duas vezes ao dia, ao invés de realizar tratamento sem estar de acordo ao peso do paciente, com ajuste de dose para obter e manter um TTPa entre 1,5 e 2,5 acima do basal^{45(A)}.

5.1.4. Anticoagulação Oral

- Duração do Tratamento Anticoagulante

A duração varia de acordo com o perfil de cada paciente^{3(A)}, dependendo do risco de recorrência de TEV, sendo a avaliação clínica indispensável nestes casos^{42,63(A)}.

Em pacientes com TVP causada por fator de risco reversível, recomenda-se a anticoagulação oral com AVK por, pelo menos, três meses^{(41,45,47)(A)}.

Em pacientes com TVP espontânea, recomenda-se o tratamento com AVK por, pelo menos, três meses e que, após esse período, seja avaliado o risco-benefício do tratamento estendido^{45,64(A)}. Para TVP distal idiopática sugere-se o tratamento oral por três meses, ao invés de terapia por tempo estendido^{45(A)}.

A terapia estendida é recomendada para: pacientes com primeiro episódio de TVP proximal idiopática, sem fatores de risco para hemorragias e que possam ser submetidos a uma boa monitorização da anticoagulação; pacientes com segundo episódio de TVP idiopática. Durante a terapia anticoagulante estendida, recomenda-se a reavaliação periódica para cada paciente, sobre os riscos e benefícios da continuidade do tratamento^{45(A)}.

O risco absoluto de TVP recorrente diminui com o tempo de tratamento, enquanto que o risco de sangramento permanece estável durante o tratamento com anticoagulantes orais^{3(A)}. A taxa de letalidade de hemorragias graves e taxa de hemorragia intracraniana parecem não sofrer mudanças significativas ao prolongar o tratamento. Ainda, dados encontrados nesse estudo sugerem que os pacientes com predisposição a hemorragias têm propensão a desenvolvê-las no início da terapia de anticoagulação^{63(A)}.

- **Antagonistas da Vitamina K (AVK):** devem ser iniciados no primeiro dia de terapia, associados à HNF, HBPM ou fondaparinux, exceto nos pacientes que tenham contra-indicação ao seu uso^{42(A)}. Tratamento com AVK requer mensuração frequente do RNI e de monitorização das interações alimentares e com outras drogas^{65,66(A)}.

Varfarina:

Alcançar o RNI em nível terapêutico (entre 2 e 3) o mais breve possível é importante porque diminui a duração do tempo de uso de anticoagulantes parenterais, diminuindo

os custos. Embora a dose de 5mg tenda a prevenir a anticoagulação excessiva, a dose inicial de 10 mg pode alcançar mais rapidamente o RNI terapêutico^{67,68(A)}. Em revisão sistemática que avaliou a eficácia de uma dose inicial de 10 mg de varfarina comparada com 5 mg nos pacientes com TEV, não foram observadas diferenças entre elas em relação à recorrência de TEV, às hemorragias menores ou graves e na duração do período de internação^{67(A)}.

Não há vantagem na retirada gradual, comparada com a retirada abrupta da varfarina, em termos de evitar a recorrência de TVP^{42(A)}.

Novos anticoagulantes orais (NOACs)

NOACs estão sendo desenvolvidos e alguns já foram aprovados para o tratamento de TEV aguda, com a vantagem de não requererem monitorização laboratorial, poderem ser administrados em doses fixas por via oral, com rápido início de ação, meia vida curta e sem grandes interações alimentares ou medicamentosas^{65,66,70(A)}.

Em metanálise de comparação indireta dos NOACs para o tratamento de TEV agudo^{70(A)}, com 27.069 pacientes, versus anticoagulação padrão (anticoagulantes parenterais associados a AVK), para resultados de mortalidade, hemorragias graves e recorrência de TEV, não demonstrando diferenças significativas em segurança e eficácia entre os tratamentos.

Até o presente momento estão autorizadas para o uso no tratamento de TEV, a rivaroxabana e dabigatrana.

5.1.5. Tratamento estendido de TVP

Os critérios para anticoagulação por tempo estendido são: trombose inicial com risco de morte (EP massiva, trombose cerebral, mesentérica, portal ou hepática); duas ou mais tromboses espontâneas^{27(A)}; evento isolado de TVP idiopática na presença de trombofilia hereditária homocigótica ou adquirida^{32(D)}. Devem-se ponderar os riscos e benefícios para a anticoagulação estendida por tempo indefinido, adaptando-a de acordo a situação clínica de cada paciente^{42(A)}.

- HBPM versus Anticoagulação Oral no Tratamento a Longo Prazo para TVP Proximal:

Ambos os tratamentos são igualmente eficazes na redução da mortalidade nos três meses iniciais, na redução de recorrência de TEV no primeiro ano; e apresentam igual número de hemorragias^{3,45(A)}. O tratamento com AVK ainda apresenta-se como tratamento de escolha para a prevenção de recorrência de TEV sintomático, depois de um episódio de TVP sintomática, sendo a HBPM indicada para pacientes que, por alguma razão, não podem ser submetidos aos testes de controle com a frequência

necessária e para pacientes com contraindicação para o uso de AVK como, por exemplo, gestantes^{71(A)}.

HBPM pode reduzir as taxas de TVP recorrente, comparadas com AVK durante tratamento ativo em pacientes com câncer, apesar desta redução não ser mantida quando a anticoagulação é descontinuada^{3(A)}.

5.2. Tratamento Inicial para TVP Distal

A recomendação é de tratamento por pelo menos três meses^{42(A)}.

5.3. Tratamento para Embolia Pulmonar (EP)

Nos pacientes com forte suspeita de EP, recomenda-se tratamento com anticoagulantes enquanto se espera os resultados de testes diagnósticos^{45(A)}.

Em EP aguda, recomenda-se início do tratamento com AVK junto com HBPM, HNF ou fondaparinux desde o primeiro dia de tratamento^{45(A)}.

- **Duração do tratamento oral:** recomenda-se tratamento com AVK por três meses. Após esse período, sugere-se a ponderação dos riscos e benefícios de terapia estendida. No primeiro episódio de EP idiopática, em pacientes sem fatores de risco para hemorragias e com boa monitorização da terapia anticoagulante, recomenda-se tratamento estendido, assim como para pacientes com segundo episódio de TEV idiopática^{45(A)}.

HBPM é tão efetiva quanto HNF na redução de mortalidade do TEV, com perfis similares de eventos adversos^{3(A)}.

Em pacientes com EP aguda e insuficiência renal grave, sugere-se HNF ao invés de HBPM^{45(A)}.

- **Intensidade:** em revisão sistemática de McManus e cols^{3(A)}, não foi encontrada evidência direta sobre os efeitos da anticoagulação oral em alta intensidade para EP, sendo as recomendações embasadas em estudos sobre TVP, que não demonstram diferenças significativas com RNI entre 3 e 4,5, quando comparados com RNI entre 2 e 3, em relação aos índices de recorrência; mas com o aumento do risco de hemorragia^{3(A)}.

- **Trombólise:** é indicada para pacientes com comprometimento hemodinâmico, exceto na existência de contraindicação maior devido ao risco de hemorragias, não sendo recomendada como rotina^{45(A)}.

Para sua administração, recomenda-se o uso de veias periféricas ao invés de cateter arterial pulmonar. Recomenda-se realizar a infusão em curto período de tempo (2 horas) ao invés de tempo prolongado (24 horas)^{45(A)}.

Não se recomenda a trombólise por cateter como rotina; somente para pacientes incapazes de serem submetidos à terapia trombolítica devido ao risco de hemorragias, ou cujo estado crítico não permita esperar que a terapia trombolítica sistêmica seja efetiva; e onde profissionais especialistas encontrem-se disponíveis. Nesses casos, a embolectomia pulmonar pode ser utilizada^{45(A)}.

FVC não são recomendados como rotina; somente nos casos de EP aguda e quando o uso de anticoagulantes não é possível devido ao risco de sangramento. Neste caso, os pacientes deveriam ser submetidos ao tratamento convencional, uma vez solucionado o risco de hemorragia^{45(A)}.

5.4 Tratamento não farmacológico

5.4.1. Meias elásticas medicinais de compressão gradual

Meias compressivas melhoram a função de bomba da panturrilha, reduzindo o edema e otimizando a microcirculação cutânea^{8(A)42(A)}.

O uso de meias compressivas reduz em 50% a incidência de SPT após um primeiro episódio de TVP proximal tratada com anticoagulantes^{8(A)}. Em ECR com pacientes portadores de TVP, concluiu-se que a utilização prolongada reduz significativamente os sintomas de SPT nos três meses após o evento (RR 0,35, 95% IC 0,17 a 0,73) e em um ano (RR 0,46, 95% IC 0,23 a 0,90), quando comparado a nenhum tratamento. Porém, não foi encontrada redução significativa dos sintomas após o período de um ano^{46(B)}. Além de reduzirem sua incidência, reduzem também a sua gravidade, sem eventos adversos graves^{43(A)}. Porém, para redução de recorrência de TVP, o seu uso não é mais efetivo do que o placebo ou o não tratamento no período de 36 a 76 meses^{3(A)}.

Recomenda-se que os pacientes com TVP proximal sintomática^{45(A)} ou após procedimento de remoção do trombo^{8(A)}, utilizem assim que possível, meias compressivas (30 a 40 mmHg) por no mínimo dois anos, ou por mais tempo se pacientes persistirem com sintomas de SPT^{8(A),45(A)}. A utilização de compressão deveria ser iniciada assim que possível^{45(A)}.

5.4.2. Filtro de veia cava (FVC)

Não se recomenda a inserção de FVC inferior como tratamento de rotina de TEV^{8,45(A)}.

Os FVC reduzem a ocorrência de EP, mas não são mais efetivos em reduzir a mortalidade^{3,47,48(A)} e aumentam o risco de recorrência de TVP a longo prazo (entre dois e oito anos), se comparados a não utilização^{(3,41)(A)} ou com terapia anticoagulante^{47(A)}.

A decisão para a utilização de FVC necessita ser feita baseada na situação clínica de cada paciente^{3(A)}.

Recomendação para utilização:

- **Indicações absolutas** - em pacientes com TEV com contraindicação de anticoagulação^{(41,45)(A)}, ineficiência e/ou complicações da anticoagulação^{42(A)}.

- **Indicações relativas** - quando o risco de complicações hemorrágicas for alto com anticoagulação; EP massiva; trombo flutuante no segmento ilíaco-caval; TVP em pacientes com limitada reserva cardiopulmonar^{42(A)}.

- **Associado à trombólise** - em casos específicos, pode ser indicado o FVC inferior (permanente ou temporário), em associação com trombólise direta através de cateter farmacológico, de segmentos venosos ilíaco-femorais^{8(A)}. Devem ser ponderados os riscos e benefícios da utilização de FVC para pacientes submetidos à trombólise fármaco-mecânica e para aqueles com trombose estendida para veia cava inferior ou com limitada reserva cardiopulmonar^{8(A)}.

Nos pacientes com contraindicação à anticoagulação inicial que foram submetidos ao implante de FVC, recomenda-se que recebam terapia anticoagulante, assim que o risco de sangramento seja resolvido^{45(A)}.

Recomenda-se o uso de *stents* metálicos auto-expansíveis para o tratamento de compressão crônica ou lesões obstrutivas do trajeto ilíaco-caval não solucionados por estratégias de remoção de trombos^{8(A)}.

Sugere-se que *stents* não sejam utilizados nas veias femorais e poplíteas^{8(A)}.

5.4.3. Deambulação

Em pacientes com TVP aguda, recomenda-se a deambulação precoce ao invés de repouso no leito, quando possível^{45(A)}.

Em revisão sistemática que avaliou os benefícios e riscos da atividade física em pacientes com TVP aguda de MMII, observou-se que a deambulação precoce é segura e pode diminuir os sintomas agudos de TVP. E também, que os exercícios físicos regulares não aumentam os sintomas nos MMII na existência de TVP prévia e pode prevenir ou melhorar a SPT^{50(B)}.

5.5. Remoção Precoce de Trombos

De maneira geral, a qualidade da evidência para embasar as estratégias de remoção de trombos é baixa devido a limitações metodológicas. Recomendações para remoção do trombo requerem uma avaliação cuidadosa com respeito a potenciais riscos e benefícios, de acordo a cada paciente^{8(A)72(C)}.

Trombólise por cateter em casos de TVP ilíaco-femoral está associada com aumento da desobstrução da veia ilíaca, menor destruição valvular e redução da incidência de SPT^{73(C)74,75(A)}. Porém, com o risco adicional de sangramento, se comparada com anticoagulação^{42(A)76(A)}.

As recomendações para remoção de trombos embasados em revisões sistemáticas e metanálises, incluem^{8(A),45(A)}:

- Primeiro episódio de TVP agudo do segmento fêmoro-ilíaco, sintomas com menos de 14 dias de duração, baixo risco de sangramento, boa capacidade funcional e expectativa de vida ≥ 1 ano.
- Tratamento de escolha para pacientes com *phlegmasia cerulea dolens*, que coloque em risco o membro afetado, devida a TVP fêmoro-ilíaco com ou sem associação de gangrena venosa^{8(A)}.

5.5.1. Técnicas para Remoção

Sugerem-se técnicas percutâneas com cateteres (farmacológicos ou fármaco-mecânicos) como terapia de primeira linha para remoção precoce em pacientes com indicação (descritos acima)^{8,45(A)}.

- Em pacientes com TVP aguda, sugere-se que não seja adotada a trombectomia mecânica percutânea como tratamento isolado, sem trombólise concomitante^{45(A)}.

Sugere-se trombectomia venosa por cirurgia convencional nos pacientes candidatos a anticoagulação, mas que não podem ser submetidos à terapia trombolítica. Em pacientes que poderiam ser submetidos a ambas as técnicas (trombolíticas ou trombectomia), dar preferência a procedimentos endovasculares^{8(A)}.

Sugere-se trombólise fármaco-mecânica (inclusão de fragmentação e/ou aspiração do trombo) ao invés de apenas trombólise farmacológica por cateter, se profissionais especialistas e recursos estejam disponíveis^{8,45(A)}.

Sugere-se que a fasciotomia seja apenas considerada se, após adotadas as medidas convencionais para restabelecer o fluxo no segmento fêmoro-ilíaco, continue existindo síndrome compartimental com pressão permanentemente elevada ($> 30\text{mmHg}$)^{8(A)}.

5.5.2. Estratégias Adjuvantes a Remoção

Sugere-se que após a trombólise por cateter, seja utilizada angioplastia e *stents* para correção de lesões venosas subjacentes^{45(A)}.

Há forte recomendação e com alta qualidade de evidência, de que pacientes submetidos à remoção do trombo sejam tratados com anticoagulação após o procedimento^{8(A),45(A)}.

Recomenda-se que todos os pacientes utilizem meias medicinais de compressão gradual (30 a 40 mmHg) por no mínimo dois anos após o procedimento de remoção do trombo^{8(A)}.

5.5.3. Terapia Trombolítica Sistêmica

Sugere-se a terapia trombolítica sistêmica para reduzir sintomas agudos e a severidade da SPT, se não houver disponibilidade de trombectomia por cateter, em pacientes com TVP proximal extensa e com as características para indicação de retirada do trombo por via endovascular^{45(A)}.

- Recomenda-se terapia com anticoagulantes para TVP do segmento poplíteo-femoral, pois não há evidência suficiente para sugerir remoção do trombo nesse caso^{8(A)}.

5.6. Tratamento de Pacientes com Câncer

Coagulopatias são comuns em pacientes com câncer, devido a diferentes mecanismos patogênicos que podem levar a ocorrência de TVP. A presença de câncer aumenta o risco de TEV em 4 a 6 vezes^{78(C)}.

Além disso, pacientes com câncer ativo têm maior probabilidade de recorrência de TEV e, por isso, uma duração mais longa de anticoagulação é recomendada neste caso^{80(B)}.

- **Diagnóstico:** Em revisão sistemática^{79(A)}, foi encontrada prevalência de 6,3% de câncer diagnosticado no período compreendido entre o diagnóstico de TVP até um ano de seguimento; sendo encontrada maior prevalência nos pacientes com TEV idiopático, que em TV adquirida. Nesta revisão, foi observada que a utilização de métodos diagnósticos extensivos (avaliação de histórico médico, exame físico, testes laboratoriais sanguíneos de rotina, RX torácico mais um dos seguintes exames: USG de abdome e pelve, ou marcadores tumorais) detecta maior número de condições malignas que uma estratégia limitada (avaliação de histórico médico, exame físico, testes laboratoriais sanguíneos de rotina, RX torácico), sem proporcionar complicações. Ainda, nesse estudo, não foi possível determinar o custo-efetividade associado com estratégias diagnósticas extensivas.

Em pacientes com histórico de câncer, HBPM por três a seis meses é o tratamento de escolha^{42,45,81(A)} para TEV, sendo recomendado o seguimento com AVK ou HBPM indefinidamente ou até a resolução do câncer^{45(A)}. Fondaparinux e HNF também podem ser usadas para tratamento inicial (primeiros dez dias) de TVP em pacientes com câncer e o uso dos NOACS ainda não é respaldado pela literatura^{81(A)}.

Após três a seis meses, o término ou a continuação da anticoagulação deve ser avaliada individualmente, embasando-se nos riscos e benefícios, tolerabilidade, atividade do câncer e preferências dos pacientes^{81(A)}.

FVC não são indicados como profilaxia primária de TEV nesses pacientes. Para o tratamento inicial, FVC podem ser considerados no caso de contraindicação de anticoagulação ou no caso de recorrência de EP durante níveis ótimos de coagulação^{81(A)}.

5.6.1. Trombose Relacionada com Cateteres Venosos Centrais (TRC) em Pacientes com Câncer

Como profilaxia, não recomenda-se anticoagulação de rotina para TRC nestes pacientes^{83(A)}. Tipo do cateter, técnica de inserção, e sua posição podem ter influência em sua ocorrência. Para o tratamento da TRC em pacientes com câncer, sugere-se a utilização de HBPM durante três meses, dependendo do seu estado clínico. Na ausência de estudos comparando a utilização de HBPM e AVK para esta situação clínica, há consenso de especialistas de que AVK também pode ser utilizada^{83(A)}.

Não é recomendada a retirada do cateter se: o cateter mantém-se funcional (com bom fluxo-refluxo); mantém-se bem posicionado; não apresenta sinais de infecção; é imprescindível ou vital para o paciente^{83(A)}.

5.7. Tratamento Durante a Gravidez^{45(A)}

Para as gestantes com TEV agudo, recomenda-se terapia com doses ajustadas de HBPM SC ou de HNF, até seis semanas pós-parto (tempo mínimo de anticoagulação: três meses) ou o tempo necessário para completar o período preconizado de anticoagulação.

Após o parto, a critério médico, pode-se iniciar AVK, mantendo-se concomitantemente a HBPM até que se atinja o INR alvo, entre 2 e 3, quando então, esta pode ser suspensa.

Para gestantes sob tratamento com HBPM ou HNF, recomenda-se descontinuar a heparina no mínimo 24 horas antes da indução de parto eletivo.

Em mulheres que engravidam durante o tratamento de anticoagulação para TVP, recomenda-se a substituição de AVK por HNF ou HBPM durante a gravidez.

5.8. Tratamento em trombofilia

Não há evidência de que a detecção de trombofilia hereditária seja útil para guiar as decisões clínicas em relação a escolha, dose e duração da terapia anticoagulante, pois parece não alterar a eficácia da mesma^{32,35(D),27(A),28(B)}, exceto em situações de alto risco, como em cirurgias^{27(A)}.

O início e a dose da terapia anticoagulante devem ser os mesmos para pacientes com e sem trombofilia^{32(D) 27(A)}.

Recomenda-se anticoagulação por tempo indeterminado para o tratamento de TEV idiopático na presença de mais de uma anormalidade alélica (homozigose para o FVL ou heterozigose combinada para mutações FVL e da PTG20210A)^{28(B)}; com RNI de 2,5^{35(D)}. Em casos de trombose relacionada à síndrome do anticorpo antifosfolípido, há o consenso de ser aplicada a anticoagulação estendida^{(26)(A),(51)(B)}.

- TEV recorrente

O risco de recorrência da TVP após descontinuar a anticoagulação pode ser maior em pacientes com algum tipo de trombofilia do que para os não portadores^{27,29(A)}.

Quando o TEV é recorrente em pacientes em tratamento anticoagulante, com RNI entre 2 e 3, é indicado o aumento de RNI para 3,5^{35(D)}.

Em pacientes com dois ou mais eventos trombóticos espontâneos, sugere-se anticoagulação por tempo indefinido^{35(D)}.

5.9. Tratamento em Portadores de HIV

A infecção por HIV está associada a inflamações crônicas que podem ativar a cascata de coagulação que podem levar ao TEV^{19(A)}. Em estudo que avaliou dados de 2.429.000 pacientes hospitalizados com HIV no período de 15 anos^{86(B)}, foi encontrada maior incidência de TEV nestes, comparados àqueles não infectados pelo vírus – confirmado também em outros estudos^{87(C)88(D)}, evidenciando a incidência aumentada de complicações trombóticas e potencialmente fatais.

O tratamento anticoagulante a longo prazo é o mais utilizado para esses pacientes, sendo AVK o anticoagulante mais comumente administrado. Esta, por ser metabolizada por diferentes enzimas citocromo P450, pode ser alterada por medicações antirretrovirais, particularmente inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa. Além disso, a manutenção de níveis terapêuticos ótimos de AVK para estes pacientes pode ser prejudicada por outras comorbidades (hepatites, câncer, déficits neurocognitivos; ou uso concomitante de drogas ilícitas e/ou álcool).

Devido à dificuldade na manutenção de doses ótimas, há a necessidade de mais estudos com NOACs para os pacientes infectados com HIV^{89(B)}.

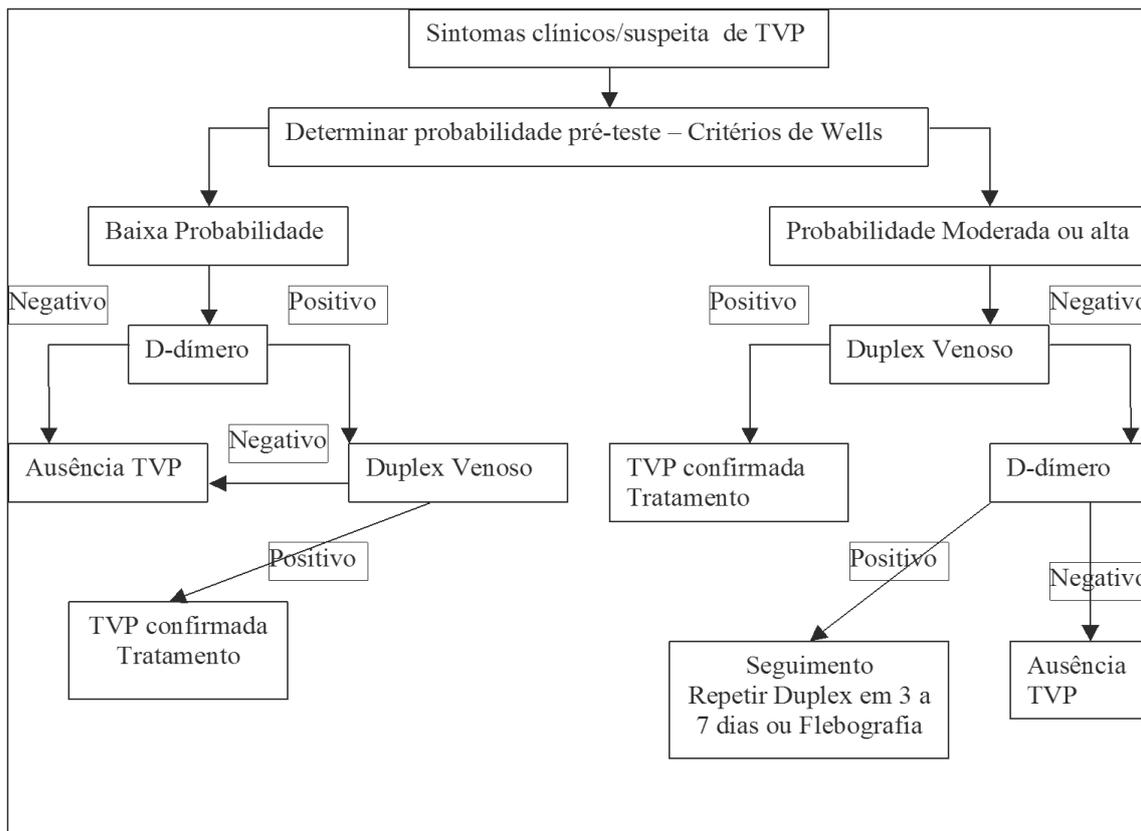
Tabela 1 Pré-teste de probabilidade clínica para TVP

Característica Clínica	Pontuação
Câncer ativo (paciente recebeu previamente tratamento para câncer pelo menos a 6 meses ou atualmente recebendo tratamento paliativo)	1
Paralisia, Paresia ou Imobilização da extremidade inferior	1
Imobilidade no leito por 3 dias ou mais, ou cirurgia maior nas últimas 12 semanas com anestesia geral ou regional	1
Dor localizada ao longo do trajeto do sistema venoso	1
Perna inteira edemaceada	1
Perna edemaceada, pelo menos 3 cm maior do que lado assintomático (medida realizada 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	1
Edema depressível na perna sintomática	1
Veias tributárias ectasiadas (não varicosas)	1
TVP prévia documentada	1
Diagnóstico alternativo pelo menos os parecidos com sintomas TVP	-2

Pontuação de 2 ou maior indica que a probabilidade de TVP é moderada a alta

Pontuação menor que 2 indica que a TVP é de baixa probabilidade

Figura 1. Fluxograma de investigação da Trombose Venosa Profunda



Referências Bibliográficas

1. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S–418S. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278048&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 10, 2014.
2. Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular Controversies in the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis for vascular ultrasound. *J Vas Bras*. 2012;11(2):137–143.
3. Mcmanus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *Clin. Evid. (Online)*. 2011;(June 2010):1–23.
4. Lopes LC, Eikelboom J, Spencer F a, et al. Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005674. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4091261&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed August 20, 2014.
5. Gabriel F, Portolés O, Labiós M, et al. Usefulness of thrombophilia testing in venous thromboembolic disease: findings from the RIETE registry. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2013;19(1):42–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327823>. Accessed August 29, 2014.
6. Veiga AGM, Passeri CR, Papini SJ. Tromboembolismo venoso. *Rev. Bras. Med*. 2014;(1):1–6.
7. Giannini M, Rollo HA, Humberto F, Maffei DA. O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores. *J Vasc Br*. 2005;4(3):290–296.
8. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg*. 2012;55(5):1449–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469503>. Accessed August 19, 2014.
9. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups : individual patient data meta-analysis. 2014;1340(March):1–13. Available at: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g1340>.
10. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ann. Fam. Med*. 2007;5(1):63–73.

11. Wells P, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;11(295 (2)):199–207.
12. Wells P, Hirsh J, Anderson D, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8961):1326–30.
13. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current Diagnosis of Venous Thrombo- embolism in Primary Care : A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the. *Ann. Fam. Med*. 2007;5(1):57–62.
14. Heim S, Schectman J, Siadaty M, Philbrick J. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem*. 2004;50(7):1136–47.
15. Nordenholz KE, Zieske M, Dyer DS, Hanson J a, Heard K. Radiologic diagnoses of patients who received imaging for venous thromboembolism despite negative D-dimer tests. *Am. J. Emerg. Med*. 2007;25(9):1040–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18022499>. Accessed August 14, 2014.
16. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. Review article D-dimer antigen : current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–2887.
17. Di Nisio M, Squizzato a, Rutjes a WS, Büller HR, Zwinderman a H, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost*. 2007;5(2):296–304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155963>.
18. Huisman M, Klok F. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost*. 2013;11:412–422.
19. Graham SM, Mwilu R, Liles WC. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation and coagulation for prognosis in HIV infection A systematic review. *Virulence*. 2013;4(6):564–571.
20. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch. Intern. Med*. 2002;162(4):401–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863471>.
21. Kearon C, Julian J, Newman T, Ginsberg J. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128:663–77.
22. Pomero F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost*. 2013;109(1):137–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138420>. Accessed August 18, 2014.

23. Gaitini D. Current Approaches and Controversial Issues in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis via Duplex Doppler Ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(6):289–297.
24. 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. *JAMA*. 2008;300(14):1653–1659.
25. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin. Radiol*. 2008;63:299–304.
26. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2007;17(1):175–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16628439>. Accessed August 18, 2014.
27. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin a, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess*. 2009;13(2):iii, ix–x, 1–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19080721>. Accessed August 25, 2014.
28. Bauer K. The Thrombophilias: Well-Defined Risk Factors with Uncertain Therapeutic Implications. *Ann Intern Med*. 2001:367–374.
29. Saemundsson Y, Sveinsdottir SV, Svantesson H, Svensson PJ. Homozygous factor V Leiden and double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(3):324–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054468>. Accessed August 26, 2014.
30. Tófanó V, Maffei F, Rollo HA, Sobreira ML, Padovani CR, Santos I. Long-term clinical and ultrasonographic evaluation of thrombophilic patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Bras*. 2014;13(1):18–26.
31. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost*. 2004;2(9):1526–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333025>.
32. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol*. 2010;149(2):209–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20128794>. Accessed August 22, 2014.
33. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost*. 2008;6(9):1474–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540999>. Accessed August 11, 2014.

34. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293(19):2352–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900005>.
35. British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2001;114(3):512–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11552975>.
36. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br. J. Haematol.* 2005;131(1):80–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173967>. Accessed August 31, 2014.
37. Cohn D, Vansenne F, De Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(12).
38. Marchiori A, Mosenza L, Prins MH, Prandoni P, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism among mutation . A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007;92(08):1107–1114.
39. Bergrem A, Dahm AEA, Jacobsen AF, Mowinckel M-C, Sandvik L, Sandset PM. Resistance to activated protein C is a risk factor for pregnancy-related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism. *Br. J. Haematol.* 2011;154(2):241–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21564075>. Accessed August 31, 2014.
40. Pomp ER, Lenselink a M, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(4):632–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248600>. Accessed September 5, 2014.
41. DeSancho MT, Berlus N, Christos PJ, Rand J. Risk factors for clinical manifestations in carriers of Factor V Leiden and prothrombin gene mutations. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2010;21(1):11–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474699>. Accessed September 4, 2014.
42. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Clin. Appl. Thromb. / Hemost.* 2013;19(2):116–231.
43. Kolbach D, Sandbrink M, Hamulyak K, Ham N, Prins M, Zwinderman a H. Medidas No Farmacéuticas para la Prevención del Síndrome Postrombótico. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;4(3):1–10. Available at: <http://www.update-software.com>.
44. Sajid MS, Tai NRM, Goli G, Morris RW, Baker DM, Hamilton G. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: a

systematic review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006;32(6):730–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931066>. Accessed October 2, 2014.

45. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S–545S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574272>. Accessed July 13, 2014.

46. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger K a. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J. Vasc. Surg.* 2008;47(5):1015–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372153>. Accessed September 9, 2014.

47. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. Survival Effects of Inferior Vena Cava Filter in Patients With Acute Symptomatic Venous Thromboembolism and a Significant Bleeding Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(16):1675–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576432>. Accessed September 19, 2014.

48. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Lawson D, Mazdeh S. Role of IVC filters in endovenous therapy for deep venous thrombosis: the FILTER-PEVI (filter implantation to lower thromboembolic risk in percutaneous endovenous intervention) trial. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012;35(6):1408–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271078>. Accessed September 19, 2014.

49. Kakkos Stavros K, Caprini Joseph A, Geroulakos G, et al. Compresión neumática Intermitente de la Pierna y Profilaxis Farmacológica para la Prevención de la Tromboembolia Venosa en Pacientes de Alto Riesgo. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;4(3):1–13. Available at: <http://www.update-software.com>.

50. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb. Res.* 2008;122(6):763–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078981>.

51. Dooley C, Kaur R, Sobieraj DM. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014;30(3):367–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971722>. Accessed October 10, 2014.

52. (CADTH) RRS. *Low-Molecular Weight Heparins versus Warfarin for the Long-term Prevention or Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*. Ottawa; 2013:15.

53. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007;167(14):1476–1486.

54. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):257S–298S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574268>. Accessed September 15, 2014.
55. Alikhan R, Bedenis R, At C. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;(5).
56. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin : a metaanalysis. *Chest*. 2007;132(4):1131–1139.
57. Algahtani F, Aseri Z Al, Aldiab A, Aleem A. Hospital versus home treatment of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital in Saudi Arabia: Are we ready? *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc.* 2013;21(2):165–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3745076&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 2, 2014.
58. Grau E, Tenias JM, Real E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. *Am. J. Hematol.* 2001;67(1):10–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279651>.
59. Syropoulos A. Outpatient protocols for treatment of venous thromboembolism using low molecular weight heparin: to treat or not to treat at home. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:1139–1140.
60. Tillman D, Charland S, Wit D. Effectiveness and economic impact associated with a program for outpatient management of acute deep vein thrombosis in a group model health maintenance organization. *Arch. Intern. Med.* 2000;1460:2926 – 2932.
61. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2013;132(5):515–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035045>. Accessed October 11, 2014.
62. Van Dongen C, Mac Gillavry M, Prins M. Una Aplicación Diaria Versus Dos Aplicaciones Diarias de HBPM (Heparina de Bajo Peso Molecular) Para el Tratamiento Inicial del Tromboembolismo Venoso. *La Bibl. Cochrane Plus.* 2008;4(3):1–13. Available at: <http://www.update-software.com>.
63. Linkins L-A, Choi PT, Doulekis JD. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:893–900.

64. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria M, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M. Three Months Versus One Year of Oral Anticoagulant Therapy For Idiopathic Deep Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165–170.

65. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2009;361(24):2342–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494300>.

66. Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am. J. Cardiol*. 2013;112(3):454–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642380>. Accessed October 11, 2014.

67. Garcia P, Ruiz W, C LM. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;(7):CD007699.

68. Farahmand S, Saeedi M, Seyed Javadi HH, Khashayar P. High doses of warfarin are more beneficial than its low doses in patients with deep vein thrombosis. *Am. J. Emerg. Med*. 2011;29(9):1222–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035980>. Accessed October 12, 2014.

69. Kangelaris K, Bent S, Nussbaum R, Garcia D, Tice J. Genetic testing before anticoagulation ? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin. *J. Gen. Intern. Med*. 2014;24(5):656–664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2669873/>.

70. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb. Res*. 2014;133(6):1145–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713109>. Accessed October 8, 2014.

71. Van der Heijden J, Hutten B, Büller H, Prins M. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K O HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR PARA EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO SINTOMÁTICO van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. *La Bibl. Cochrane Plus*. 2014;4(3):1–15. Available at: <http://www.update-software.com>.

72. Comerota AJ, Gale SS. Technique of contemporary iliofemoral and infrainguinal venous thrombectomy. *J. Vasc. Surg*. 2006;43(1):185–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414411>. Accessed September 4, 2014.

73. McLafferty RB. Evidence of Prevention and Treatment of Postthrombotic Syndrome. *J. Vasc. Surg*. 2010;52(5):69S–73S. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074152141001606X>. Accessed September 12, 2014.

74. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jørgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous

thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010;39(1):112–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879780>. Accessed October 3, 2014.

75. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2012;55(5):1463–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440631>. Accessed September 25, 2014.

76. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172244>. Accessed September 7, 2014.

77. Enden T, Resch S, White C, Wik HS, Kløw NE, Sandset PM. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(6):1032–42. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4027959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 2, 2014.

78. Leshner JL. Thrombophlebitis and thromboembolic problems in malignancy. *Clin. Dermatol.* 1993;11(1):159–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8339192>.

79. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger, Marc A. MD Ms. Systematic review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous. *Ann. Intern. Med.* 2008;149(5):323–333.

80. Kaatz S, Fu A-C, AbuDagga A, et al. Association between anticoagulant treatment duration and risk of venous thromboembolism recurrence and bleeding in clinical practice. *Thromb. Res.* 2014;134(4):807–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25127013>. Accessed October 2, 2014.

81. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(1):56–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217107>. Accessed July 16, 2014.

82. Ea A, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;(7).

83. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(1):71–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217208>. Accessed October 4, 2014.

84. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14(2):929–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103259>.
85. Berkun Y, Padeh S, Barash J, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):850–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139660>. Accessed September 4, 2014.
86. Matta F, Yaekoub AY, Stein PD. Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2008;336(5):402–406.
87. Malek J, Rogers R, Kufera J, Hirshon JM. Venous thromboembolic disease in the HIV-infected patient. *Am. J. Emerg. Med.* 2011;29(3):278–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825798>. Accessed October 1, 2014.
88. Basavanagowdappa H, Suresh Babu M, Karuturi S. HIV Infection and Thromboembolism. *J. Assoc. Physicians India.* 2011;59:1–5.
89. Anderson AM, Chane T, Patel M, Chen S, Xue W, Easley K a. Warfarin therapy in the HIV medical home model: low rates of therapeutic anticoagulation despite adherence and differences in dosing based on specific antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26(8):454–62. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3462408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 13, 2014.