

## TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

### TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Edgar Gil Rizzatti<sup>1</sup> & Rendrik F. Franco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Assistente da Divisão de Hematologia, HC-FMRP-USP. <sup>2</sup> Professor Livre-Docente de Hematologia e Hemoterapia. Coordenador do Serviço de Investigação em Hemofilia e Trombofilia, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. Coordenador do Laboratório de Hemostasia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

CORRESPONDÊNCIA: FUNDHERP, Rua Tenente Catão Roxo, 2501 – 14051-140, Ribeirão Preto, SP. E-mail: rendri@hotmail.com

RIZZATTI EG & FRANCO RF. Tratamento do tromboembolismo venoso. **Medicina, Ribeirão Preto**, 34: 269-275, jul./dez. 2001.

**RESUMO:** A trombose venosa profunda (TVP) é definida como um episódio de trombose, envolvendo as veias profundas dos membros inferiores. A TVP é freqüentemente acompanhada por embolia pulmonar (EP). Tromboembolismo venoso (TEV) é o termo empregado para designar ambas as eventualidades indistintamente. No presente artigo, oferecemos uma breve revisão dos conceitos atualmente preconizados para o tratamento do TEV. São abordados aspectos relativos à utilização da heparina não fracionada, aos novos esquemas terapêuticos com as heparinas de baixo peso molecular e à transição para o tratamento clássico com anticoagulantes orais a longo prazo. Adicionalmente, são discutidas condutas em situações clínicas especiais, além de medidas terapêuticas que se mostraram eficazes no tratamento de pacientes com TEV.

**UNITERMOS:** Trombose Venosa. Embolia Pulmonar; tratamento. Heparina. Anticoagulantes.

### 1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP), em sua forma mais comumente diagnosticada, pode ser definida como um episódio de trombose, envolvendo as veias profundas dos membros inferiores. É dividida em duas categorias prognósticas bem distintas: trombose venosa da perna, na qual o trombo fica confinado nas veias profundas da perna; e trombose venosa proximal, na qual o trombo envolve as veias poplíteas, femurais ou ilíacas, implicando, obviamente, num pior prognóstico.

A TVP é freqüentemente acompanhada por embolia pulmonar (EP) sintomática ou assintomática, podendo ser diagnosticada na maioria dos casos de TVP quando os pacientes são adequadamente estudados. Com efeito, mais de 90% dos casos de EP originam-se de um trombo nas veias profundas

dos membros inferiores. Tromboembolismo venoso (TEV) é o termo comumente empregado para designar ambas as eventualidades (TVP e EP) indistintamente.

Infelizmente, temos escassos dados epidemiológicos acerca do TEV em nosso país. A maioria dos estudos da literatura admite que a incidência de TEV seja de um caso para cada 1000 habitantes por ano e esta categoria nosológica é responsável pela morte de cerca de 50000 norte-americanos a cada ano.

A fisiopatologia envolve os três fatores classicamente descritos pela “triade de Virchow”: lesão endotelial, lentificação do fluxo sanguíneo e aumento na coagulabilidade do sangue. Os dois primeiros componentes da tríade relacionam-se a fatores de risco adquiridos para TEV, enquanto que a hipercoagulabilidade sanguínea possui principalmente causas genéticas (Tabela I).

Tabela I: Fatores de risco para tromboembolia venosa.	
Adquiridos	Hereditários
Idade	Deficiência de antitrombina
Cirurgia ou trauma	Deficiência de proteína C
Imobilização prolongada	Deficiência de proteína S
Neoplasias	Fator V Leiden
Gravidez e puerpério	Mutação G20210A da protrombina
Anticoncepcionais orais	Disfibrinogenemia
Terapia de reposição hormonal	Hiper-homocisteinemia*
Síndrome do anticorpo antifosfolípido	Elevação dos níveis plasmáticos do fator VIII da coagulação
Hiperviscosidade	
Doenças mieloproliferativas	
Síndrome nefrótica	
*Hiper-homocisteinemia e elevação do fator VIII podem possuir fatores etiológicos hereditários e/ou adquiridos.	

## 2. TRATAMENTO

O primeiro ensaio clínico controlado para o tratamento da TVP foi realizado em 1960. Desde então, numerosos estudos de boa qualidade têm fornecido adequado embasamento científico para o tratamento desta doença<sup>(1/13)</sup>.

Não há motivo para separar os regimes de tratamento para TVP e EP, já que as duas condições são diferentes espectros do mesmo processo patológico. Vários ensaios clínicos incluíram pacientes com cada uma das doenças separadamente e com as duas concomitantemente, validando esquemas de tratamento similares para todas as eventualidades. Merece menção o fato de que pacientes tratados para EP têm uma chance quase quatro vezes maior (1,5% vs 0,4%) de morrer de uma recorrência de TEV no primeiro ano após o tratamento, quando comparados a pacientes nos quais havia sido diagnosticada somente TVP isolada.

Os objetivos do tratamento da TEV são o alívio dos sintomas agudos da doença, a tentativa de evitar a recorrência do evento trombótico e a progressão para EP, além da tentativa de diminuir a incidência, ou, ao menos, a morbidade da síndrome pós-trombótica (SPT). A SPT é uma complicação freqüente da TVP, definida como uma insuficiência venosa crônica secundária à obstrução venosa pelo trombo ou secundária à lesão das válvulas venosas por ocasião da reorganização do trombo.

### 2.1. Heparina não fracionada

A heparina é uma droga bastante eficaz no tratamento da TEV na fase ativa. O fármaco combina-se com a antitrombina e catalisa sua atividade anticoagulante, tornando-a mais eficaz na inativação da trombina e dos fatores Xa, IXa, XIa e XIIa da coagulação. A heparina também inibe indiretamente a ativação dos fatores V e VIII pela trombina.

As preparações clínicas da droga possuem moléculas cujo peso molecular varia de 5000 a 30000 *daltons* (peso molecular médio de 15000 *daltons*). Porém, a atividade da droga é descrita em Unidades Internacionais (U.I.),

cujo valor é determinado por ensaios biológicos em animais, tendo em vista a baixa correlação da atividade anticoagulante com o peso molecular.

Uma vez confirmado o episódio de TEV, o tratamento deve ser iniciado tão logo quanto possível, considerando-se que o paciente não tenha contra-indicações ao uso de anticoagulantes. Deve ser obtido um hemograma completo, inclusive com plaquetimetria, além de exames de *screening* do sistema hemostático: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP), este último preferencialmente expresso pela RNI (Razão de Normatização Internacional). Um *bolus* inicial de heparina deve ser ministrado (5000 U.I. ou 80 U.I./Kg, conforme o esquema a ser seguido).

As tabelas II e III apresentam dois esquemas de uso da heparina validados em ensaios clínicos e utilizados atualmente no tratamento da TEV.

Durante as primeiras horas de heparinização existe uma fraca correlação entre níveis supratêrpicos de anticoagulação e sangramento, porém, ao contrário, uma forte associação entre anticoagulação ineficaz e TEV recorrente. Por isso, todos os esforços devem ser feitos para atingir um nível terapêutico de anticoagulação nas primeiras 24 horas de tratamento.

Alternativamente, a heparina pode ser usada por via subcutânea para o tratamento da fase aguda da TEV, desde que doses clinicamente eficazes sejam utilizadas e desde que adequadamente monitorizada

**Tabela II: Administração de heparina endovenosa baseada no peso corpóreo<sup>a</sup>, segundo Raschke et al.**

TTPa, seg <sup>†</sup>	Dose em UI/Kq/h	Ação Adicional	Próximo TTPa, h
< 35 ( $r < 1,2$ )	+4	Bolus 80 UI/Kg	6
35-45 ( $1,2 \leq r < 1,5$ )	+2	Bolus 40 UI/Kg	6
46-70 <sup>‡</sup> ( $1,5 \leq r \leq 2,3$ )	0	0	6 <sup>¶</sup>
71-90 ( $2,3 < r \leq 3,0$ )	-2	0	6
> 90 ( $r > 3,0$ )	-3	Parar infusão 1 h	6

<sup>a</sup> Dose inicial: dose de ataque de 80 UI/Kq, seguida por infusão de manutenção de 18 UI/Kq/h (TTPa em 6 h).  
<sup>r</sup>: razão determinada pelo valor em segundos do TTPa do paciente sobre o valor obtido de um *pool* de plasma normal (controle).  
<sup>†</sup> A faixa terapêutica em segundos deve corresponder a um nível plasmático de heparina de 0,2 a 0,4 UI/mL, determinados pelo ensaio laboratorial com sulfato de protamina.  
<sup>‡</sup> Heparina, 25000 UI em 250 ml de solução de glicose a 5%. Infundir preferencialmente em bomba de infusão de baixo fluxo.  
<sup>¶</sup> Repetir o TTPa a cada 6 h. durante as primeiras 24 h. Após, monitorar o TTPa uma vez ao dia, exceto quando estiver fora da faixa terapêutica (neste caso, repetir a cada 6 h. até atingir faixa terapêutica).

**Tabela III: Administração de heparina baseada em nomograma simplificado<sup>a</sup>, segundo Cruickshank et al.**

TTPa, seg	Bolus (U.I.)	Parada na infusão (min)	Infusão <sup>†</sup> (UI/h)	Repetir TTPa, em h
< 50	5000	0	+ 120	6
50 - 59	0	0	+ 120	6
60 - 85	0	0	0	24
86 - 95	0	0	- 80	6
96 - 120	0	30	- 80	6
> 120	0	60	- 160	6

<sup>a</sup> Bolus de 5000 U.I., seguido pela administração endovenosa de 1280 U.I./h. Primeiro TTPa depois de 6 h., procedendo conforme tabela acima.  
<sup>†</sup> Diluição de 20000 U.I. de heparina em 500 ml de solução de glicose a 5% (40 U.I./mL).

pelo TTPa. Um dos esquemas preconizados é a utilização de 250 U.I./Kg de 12 em 12 h, com *bolus* endovenoso de 5000 U.I. no início do tratamento (a droga por via subcutânea possui latência para iniciar seu efeito) e monitorização do TTPa objetivando níveis terapêuticos entre os intervalos das doses.

Em torno do 5º dia de heparinização é de extrema importância que se obtenha uma nova dosagem de plaquetas devido à possibilidade da ocorrência de uma complicação bem conhecida relacionada ao uso da heparina: a trombocitopenia induzida pela heparina. Essa entidade clínica cursa com plaquetopenia e fenômenos trombóticos graves e recorrentes, caso a heparina não seja interrompida e trocada por outros agentes anti-trombóticos. A partir do 5º dia, sugere-se que a contagem de plaquetas seja realizada pelo

menos a cada três dias até a interrupção da droga ou até o 14º dia, após o qual a complicação torna-se bem menos freqüente.

Em casos de sangramento grave, o efeito anti-coagulante da heparina pode ser revertido pela utilização de seu antídoto: a protamina.

## 2.2. Heparina de baixo peso molecular

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM), com peso molecular variando entre 4000 e 5000 *daltons*, têm substituído com algumas vantagens a heparina não fracionada. Seu mecanismo de ação envolve a inibição específica da atividade do fator Xa da coagulação. As HBPM possuem meia-vida plasmática mais longa, melhor biodisponibilidade após aplicação subcutânea e menor variabilidade de resposta

a doses fixas. Como resultado dessas propriedades farmacocinéticas, um efeito anticoagulante estável e duradouro é atingido, quando essas drogas são ministradas por via subcutânea, uma ou duas vezes ao dia, sem necessidade de monitorização com exames laboratoriais.

Vários ensaios clínicos de boa qualidade, realizados nos últimos anos, forneceram o embasamento para a utilização da HBPM no tratamento da TEV. Algumas metanálises demonstraram semelhante eficácia terapêutica, para a heparina não fracionada, com menor recorrência do evento trombótico e menor número de complicações hemorrágicas. Um pequeno benefício em termos de sobrevida em favor da utilização da HBPM foi atribuído ao subgrupo de pacientes portadores de neoplasia, sugerindo um efeito protetor cujo substrato biológico ainda é desconhecido.

A Tabela IV mostra alguns tipos de HBPM, comercialmente disponíveis no Brasil e as doses preconizadas no tratamento da TEV.

Alguns estudos têm dado apoio ao tratamento domiciliar da TEV em casos adequadamente selecionados, demonstrando eficácia terapêutica semelhante, quando comparado ao tratamento de pacientes internados, mas com vantagens do ponto de vista econômico e de satisfação do paciente. Porém, há que se ter extremo cuidado com a utilização desses dados em nosso país, tendo em vista as significantes diferenças socioeconômicas e culturais, quando comparamos nossa população àquela de países do primeiro mundo onde foram realizados os estudos. Não obstante, pacientes com TEV sem alterações dos sinais vitais, com fácil acesso às dependências hospitalares e com baixo risco de sangramento podem ser tratados em seu domicílio.

Outra vantagem do tratamento com as HBPM é o fato de apresentarem uma incidência menor de trombocitopenia induzida pela heparina, de tal forma que a checagem no número de plaquetas faz-se necessária apenas no do 7º dia de tratamento. Trata-

mentos prolongados exigem novas checagens posteriormente.

As HBPM devem ser usadas com cautela em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min). Não deve haver uso alternante dos diferentes agentes farmacológicos que compõem a classe das HBPM em um mesmo tratamento, já que esta estratégia terapêutica não foi testada em nenhum ensaio clínico controlado e existem motivos para inferir-se que nem todas essas drogas têm o mesmo perfil farmacológico.

Em casos de sangramento grave, as HBPM têm a desvantagem de que seu efeito não é totalmente revertido pelo uso da protamina.

### 2.3. Anticoagulantes orais

A classe de drogas genericamente conhecida como agentes cumarínicos compõem o arsenal terapêutico utilizado para a anticoagulação a longo prazo nos pacientes com TEV. Essas drogas agem no fígado, inibindo a  $\gamma$ -carboxilação pós-ribossomal dos resíduos de ácido glutâmico da região N-terminal dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X). São absorvidas no intestino e transportadas no plasma por meio de ligação à albumina. O metabolismo ocorre, também, no fígado e a droga é excretada em uma forma hidroxilada na urina. A proteína C e a proteína S, dois anticoagulantes naturais, também são dependentes de vitamina K e têm sua atividade inibida por esses agentes.

Existem dois tipos de cumarínicos, comercialmente disponíveis no Brasil: a warfarina (marevan) e a femprocumona (marcoumar). A warfarina possui vida média de 35 horas e a femprocumona de 5,4 dias. Devido à menor meia-vida plasmática da warfarina, tal droga apresenta melhor perfil para utilização clínica, com menores riscos de superdosagem e controle mais fácil da anticoagulação, justificando sua maior utilização nos ensaios clínicos em todo o mundo.

**Tabela IV - Doses de tratamento das heparinas de baixo peso molecular, comercialmente disponíveis no Brasil.\***

Droga	Nome Comercial	Dose Diária <sup>†</sup>	Dose 12/12 h <sup>†</sup>
Nadroparina	Fraxiparina®	450 U. anti-Xa/Kg	225 U. anti-Xa/Kg
Enoxaparina	Clexane®	2 mg/Kg	1 mg/Kg
Dalteparina	Fragmin®	200 U. anti-Xa/Kg	100 U. anti-Xa/Kg

\* Modificado das Referências 9 e 10

† Via de administração subcutânea em todos os casos

Os fatores da coagulação dependentes da vitamina K também têm diferentes meias-vidas, sendo a mais curta a do fator VII (6 h). As meias-vidas mais longas dos fatores IX (24 h), X (25-60 h) e II (50-80 h) são as responsáveis pela latência no efeito terapêutico dos anticoagulantes orais.

**No tratamento da TEV, a warfarina deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento, concomitante ao início da heparinização,** após terem sido obtidos os valores basais de TP (RNI) e TTPa. A dose atualmente preconizada é de um comprimido de 5 mg uma vez ao dia, com controle diário do RNI nos primeiros dias de tratamento e ajuste da dosagem nos casos de prolongamento excessivo do RNI.

Os ensaios laboratoriais necessários à monitorização da anticoagulação oral devem utilizar reagentes adequados, com especial ênfase ao tipo de tromboplastina, que deve possuir um ISI (índice de sensibilidade internacional) próximo de 1,0. Os tubos para coleta de sangue devem ser preenchidos com o volume de sangue preconizado pelo fabricante, objetivando adequada proporção com a quantidade de citrato presente no tubo.

**O tratamento simultâneo com a heparina (ou HBPM) e os anticoagulantes orais deve permanecer por pelo menos 4 a 5 dias, quando a heparinização pode ser suspensa depois que um RNI de 2,0 tenha sido atingido, idealmente por dois dias consecutivos.**

Uma vez que as proteínas C e S são anticoagulantes naturais também dependentes da vitamina K, pode haver uma diminuição mais acentuada dessas proteínas por ocasião do início da anticoagulação oral, precipitando a ocorrência de eventos trombóticos. Tais casos, caracteristicamente, cursam com necrose de pele e subcutâneo. Tal complicação é especialmente comum em pacientes com deficiência hereditária de proteína C ou

proteína S, e, também, nos portadores da síndrome do anticorpo antifosfolípideo, embora a heparinização concomitante, utilizada para o tratamento da TEV na fase aguda, ofereça adequada proteção a sua ocorrência.

Para todos os casos, deve-se ter como alvo um RNI de 2,5, aceitando-se valores entre 2,0 e 3,0.

Indubitavelmente, a face menos estabelecida do tratamento da TEV é a duração da anticoagulação oral, após um primeiro episódio e, principalmente, na recorrência. Muitos fatores têm de ser levados em conta para a decisão da duração da anticoagulação oral e muitas condutas serão melhor estabelecidas por estudos em andamento. Atualmente, deve-se utilizar uma abordagem sistematizada, ponderando, por um lado, a clínica do paciente e o que se conhece sobre risco de recorrência em pacientes com fatores de risco ambientais e/ou hereditários, e, por outro, o risco de sangramento atribuído à anticoagulação a longo prazo. Na tabela V, oferecemos um esboço da conduta atualmente preconizada para a maioria dos pacientes com TEV. Todavia, desencorajamos qualquer tentativa de encaixar todos os casos clínicos e todas as particularidades na tabela em questão.

#### 2.4. Situações especiais

Pacientes com TVP assintomática, confinada somente às veias da perna, apresentam baixo risco de evolução para EP (< 1%) e podem ser conduzidos apenas pela repetição sistemática do exame ultrasonográfico nas duas semanas posteriores à identificação do trombo. Caso apresentem sinais de aumento ou extensão da trombose, mesmo que continuem assintomáticos, devem ser anticoagulados.

Pacientes sintomáticos, mesmo com trombose confinada à perna, devem ser tratados. Admite-se como exceção aqueles pacientes que possam ser seguidos pela realização de exames de imagem seriados.

**Tabela V - Duração da anticoagulação oral em pacientes com tromboembolia venosa (vide texto).**

Episódio de TEV	Fator de Risco Ambiental	Trombofilia	Duração em meses
Único	Sim	Não	3 a 6
Único	Não	Não	6
Único	Sim	Sim	6
Único	Não	Sim	12
Único	Indiferente	Combinação	Perene
Único	Indiferente	Homoziogose	Perene
Recorrente	Indiferente	Não	12 a Perene
Recorrente	Indiferente	Sim	Perene

O tratamento do TEV na gravidez deve primar pela utilização da heparina não fracionada ou pela HBPM a longo prazo, por via subcutânea, uma vez que os cumarínicos apresentam efeitos teratogênicos, quando utilizados no primeiro trimestre da gestação e aumentam o risco de sangramento quando utilizados no último trimestre. A anticoagulação oral pode ser prontamente iniciada após o parto, já que os metabólitos dos cumarínicos excretados pelo leite materno não possuem atividade anticoagulante. Deve-se manter a anticoagulação, pelo menos, até a sexta semana de puerpério, pois, nesse período, a paciente é especialmente susceptível a novos eventos tromboembólicos.

Nos casos mais graves, com trombose do seguimento femoroilíaco e colaterais (*phlegmasia cerulea dolens*), a trombectomia pode ser indicada. Em casos de menor gravidade, a anticoagulação mais vigorosa com heparina pode ser tentada.

Pacientes que possuam contra-indicações ao tratamento anticoagulante devem ser manejados de modo peculiar. Está definitivamente proscrita a adoção de regimes mais brandos de anticoagulação ou a adaptação de esquemas semelhantes aos utilizados para profilaxia. Pacientes com TVP distal e que estejam suportando a deambulação podem ser manejados de maneira conservadora, apenas com o uso de meia elástica e repetição periódica da ultra-sonografia. Caso haja aumento ou extensão do trombo, a colocação de filtro na veia cava inferior está formalmente indicada. Em casos de TVP proximal ou EP, a colocação de filtro de veia cava é o tratamento de escolha em pacientes portadores de contra-indicações à anticoagulação sistêmica.

Pacientes que apresentem episódios recorrentes de EP, mesmo em vigência de adequada anticoagulação, também constituem um subgrupo que pode ser beneficiado pela colocação de filtro na veia cava.

A utilização de agentes fibrinolíticos sistemicamente ou localmente, por meio de cateter, está ainda em fase de estudos e não existem indicações ou esquemas terapêuticos bem definidos.

## 2.5. Medidas terapêuticas associadas

No início do tratamento o paciente deve permanecer em repouso, preferencialmente com o membro inferior elevado, ou ser colocado na posição de Trendelenburg, por meio da elevação dos pés da cama.

Anti-inflamatórios não-esteroidais devem ser evitados, uma vez que seu uso concomitante à heparina ou a anticoagulantes orais pode contribuir para a ocorrência de sangramentos. Geralmente a dor diminui bastante depois que o paciente é colocado em repouso com membro inferior elevado e a heparina é iniciada. Nos casos refratários, pode-se lançar mão de análogos de opióides para o adequado controle da dor.

A movimentação dos membros inferiores deve ser estimulada no intuito de melhorar o fluxo venoso e a deambulação deve ser iniciada tão logo os sintomas permitam, em geral no segundo ou terceiro dia de internação.

Por ocasião da alta hospitalar, o paciente deve ser orientado a utilizar meias elásticas de alta compressão, colocadas pela manhã, ao levantar-se da cama, com a finalidade de minimizar a formação de edema e de controlar as demais alterações secundárias à hipertensão venosa crônica.

RIZZATTI EG & FRANCO RF. Treatment of venous thromboembolism. **Medicina, Ribeirão Preto**, 34: 269-275, july/dec. 2001.

**ABSTRACTS:** Deep vein thrombosis (DVT) is defined as an episode of thrombosis involving deep veins, usually of the lower limbs. DVT is frequently accompanied by pulmonary embolism (PE). Venous thromboembolism (VTE) is the generic term commonly used to refer to both clinical conditions indistinctly. In this paper, we present a brief review of current concepts in the treatment of VTE. Use of unfractionated and low molecular weight heparin is approached, and special attention is given to its transition to long term use of oral anticoagulants. In addition, specific therapeutic measures in special clinical conditions and in the supportive management of patients with VTE are also discussed.

**UNITERMS:** Venous Thrombosis. Pulmonary Embolism; treatment. Heparin. Anticoagulants.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - COUTURAUD F & KEARON C. Long-term treatment for venous thromboembolism. **Curr Opin Hematol** 7:302-308, 2000.
- 2 - CRUICKSHANK MK; LEVINE MN; HIRSH J; ROBERTS R & SIGUENZA M. A standard heparin normogram for the management of heparin therapy. **Arch Intern Med** 151:333-337, 1997.
- 3 - FRANCO RF. Trombofilias. Bases moleculares. In: ZAGO MA; FALCÃO RP & PASQUINI R, eds. **Hematologia: Fundamentos e prática**. Editora Atheneu, São Paulo, p.843-854; 2001
- 4 - GARCIA A & FRANCO RF. Trombofilias adquiridas. In: Zago MA; Falcão RP & Pasquini R, eds. **Hematologia: Fundamentos e prática**. Editora Atheneu, São Paulo, p. 889-896; 2001
- 5 - HIRSH J; WARKENTIN TE; SHAUGHNESSY SG; ANAND SS; HALPERIN JL; RASCHKE R; GRANGER C; OHMAN EM & DALEN JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. **Chest** 119: 64S-94S, 2001.
- 6 - HIRSH J & BATES SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. **Ann Intern Med** 134: 409-417, 2001.
- 7 - HYERS TM; AGNELLI G; HULL RD; MORRIS TA; SAMANA M; TAPSON V & WEG JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. **Chest** 119: 176S-193S, 2001
- 8 - ITALIAN FEDERATION OF ANTICOAGULATION CLINICS. A guide to oral anticoagulant therapy. **Haemostasis** 28: S1-S46, 1998. Suppl. 1
- 9 - MAFFEI FHA; ROLLO HÁ & LASTÓRIA S. Tromboses venosas. In: ZAGO MA; FALCÃO RP & PASQUINI R, eds. **Hematologia: Fundamentos e prática**. Editora Atheneu, São Paulo, p. 855-878, 2001
- 10 - MAKRIS M & WATSON HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. **Br J Haematol** 114: 271-280, 2001.
- 11 - PRANDONI P & MANNUCCI PM. Deep-vein thrombosis of the lower limbs: diagnosis and management. **Baillier Clin Haematol** 12:533-554, 2001.
- 12 - RASKOB GE; HULL RD & PINEO GF. Venous Thrombosis. In: BEUTLER E; LICHTMAN MA; COLLIER BS; KIPPS TJ & SELIGSOHN U, eds. **Williams Hematology**. 6<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, p. 1735-1742, 2001
- 13 - RASCHKE RA; REILLY BM; GUIDRY JR; FONTANA JR & SRINIVAS S. The weight-based heparin dosing normogram compared with a "standard care" normogram. A randomized controlled trial. **Ann Intern Med** 119: 874-881, 1993.

Recebido para publicação em 28/06/2001

Aprovado para publicação em 24/08/2001