



Abordagem da Trombose Venosa Profunda nos Cuidados de Saúde Primários

António Clara Pinto Eliseu

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Júlio da Costa Santos

abril de 2022

Agradecimentos

A dissertação aqui apresentada é o reflexo de apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade, e aos quais estou imensamente grato.

Em primeiro lugar, ao meu orientador, Dr. Júlio, um agradecimento especial por toda a orientação, disponibilidade e amizade demonstrada ao longo da realização desta dissertação.

À minha família, o mais sentido obrigado pelo apoio incondicional durante o meu longo percurso académico. Obrigado por nunca desistirem de mim e dos meus sonhos. Sem eles nada disto seria possível.

A todos os meus amigos, um obrigado por todos os momentos e por todo o apoio nestes seis anos.

À Faculdade Ciências da Saúde, por todo o conhecimento e formação ao longo destes seis anos.

Resumo

O tromboembolismo venoso com as suas principais manifestações, a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, constitui a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares, sendo uma das principais causas preveníveis de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Dada a importância de um diagnóstico atempado e um tratamento eficaz e precoce, a presente dissertação tem como objetivo proceder a uma revisão da literatura sobre a abordagem da trombose venosa profunda do membro inferior com foco na apresentação clínica, abordagem diagnóstica e terapêutica. Para tal, foi conduzida uma pesquisa de artigos científicos, publicados nos últimos dez anos, nas principais bases de dados de medicina baseada na evidência.

Apesar de útil na suspeição clínica de uma trombose venosa profunda, a presença de edema assimétrico e inexplicável, calor, eritema e dor local não é suficiente para a sua confirmação. Para um diagnóstico preciso é fundamental a integração da informação clínica com escalas de probabilidade clínica, como a escala de Wells modificada, e exames complementares de diagnóstico, como a mensuração D-dímeros e a ultrassonografia venosa.

Por outro lado, a abordagem terapêutica da trombose venosa profunda foi reformulada pela introdução dos anticoagulantes orais diretos reformulou. A clara superioridade desta classe anticoagulante face aos antagonistas da vitamina K, demonstrada pela mais recente evidência científica, tornaram o tratamento e prevenção da trombose venosa profunda mais seguro e prático, sendo o esquema preferencial, na ausência de contraindicações claras.

Com esta revisão, foi criada uma proposta de algoritmo, baseada na evidência, para a abordagem da trombose venosa profunda do membro inferior nos cuidados de saúde primários.

Palavras-chave

Trombose Venosa Profunda;Cuidados Saúde Primários;Anticoagulantes Orais Diretos

Abstract

The venous thromboembolism with its main manifestations, the deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, is the third leading cause of death from cardiovascular diseases and one of the main worldwide preventable causes of morbidity and mortality.

Given the importance of a timely diagnosis and an effective and early treatment, the present dissertation aims to review the literature on the management of deep vein thrombosis of the lower limb with a focus on clinical presentation, diagnostic and therapeutic approach. To this end, a search of scientific articles, published in the last ten years, was carried out in the main evidence-based medicine databases.

Despite being useful in the clinical suspicion of deep vein thrombosis, the presence of asymmetric and unexplained edema, heat, erythema and local pain is not sufficient for its diagnosis. For an accurate diagnosis, it is essential the integration of the clinical information with clinical probability scales, such as a modified Wells scale, and complementary diagnostic tests, such as D-dimer and venous ultrasound.

The introduction of direct oral anticoagulants has reformulated the therapeutic approach to deep vein thrombosis. The clear superiority of this anticoagulant class over vitamin K antagonists, demonstrated by the most recent scientific evidence, made the treatment and prevention of deep vein thrombosis safer and more practical, being the preferred regimen, in the absence of clear contraindications.

With this review, an evidence-based algorithm proposal was created for the management of lower limb deep vein thrombosis in primary health care.

Keywords

Deep Vein Thrombosis; Primary Health Care; Direct-acting Oral Anticoagulant

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chaves	v
Abstract	vii
Keywords	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	5
Capítulo 3. Apresentação Clínica	7
3.1 Anamnese e Semiologia	7
3.2 Fatores de Risco	8
3.3 Diagnóstico Diferencial	10
Capítulo 4. Abordagem Diagnóstica	11
4.1 Escalas de Probabilidade Clínica	11
4.1.1 Escala de Wells Modificada	11
4.2 Biomarcadores séricos	12
4.2.1 D-Dímeros	13
4.3 Exames Complementares de Imagem	14
4.3.1 Ultrassonografia Venosa	14
Capítulo 5. Abordagem Terapêutica	17
5.1 Anticoagulação	17
5.1.1 Critérios para Anticoagulação	18
5.1.2 Duração de Anticoagulação	19
5.1.3 Fármacos Anticoagulantes	20
5.1.4 Esquemas Terapêuticos	23
5.2 Terapêuticas Complementares	24
5.2.1 Educação do Doente	24
6.2.3 Deambulação	24
6.2.4 Terapia Compressiva	25
Capítulo 6. Proposta de Algoritmo de Abordagem nos Cuidados de Saúde Primários	27

Abordagem da TVP nos CSP

Capítulo 7. Conclusão	33
Capítulo 8. Bibliografia	37

Lista de Figuras

Figura 1. Tríade de <i>Virchow</i>	8
Figura 2. Estrutura conceptual do risco de recorrência de TEV de acordo com a presença e classificação do fator de risco associado	10
Figura 3. Cronograma geral de abordagem terapêutica da TVP	17
Figura 4. Cascata de coagulação e alvos farmacológicos dos fármacos anticoagulantes	20
Figura 5. Proposta de algoritmo da abordagem da TVP do MI nos CSP	28

Lista de Tabelas

Tabela 1. Fatores predisponentes para o desenvolvimento de TEV	8
Tabela 2. Classificação dos fatores de risco consoante cronicidade	9
Tabela 3. Escala de probabilidade clínica de <i>Wells</i> modificada na abordagem da TVP	12
Tabela 4. Condições ou fatores de risco para complicações depois de uma primeira TVP distal isolada	19
Tabela 5. Sugestão de duração de anticoagulação com base na estratificação do risco de recorrência	20
Tabela 6. Vantagens e desvantagens do uso de DOACs vs AVK	21
Tabela 7. Principais características farmacológicas dos fármacos anticoagulantes	22
Tabela 8. Esquemas terapêuticos nas três fases do tratamento da TVP	23
Tabela 9. Posologia das HBPM disponíveis em Portugal no tratamento inicial da TVP	24

Lista de Acrónimos

ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AVK	Antagonistas da Vitamina K
CHEST	<i>American College of Chest Physicians</i>
CSP	Cuidados de Saúde Primários
CSS	Cuidados de Saúde Secundários
CUS	<i>Compression Ultrasound Scanning</i>
DOAC	Anticoagulantes Orais Diretos (<i>Direct-Oral Anticoagulants</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESVS	<i>European Society of Vascular Surgery</i>
HBPM	Heparinas de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparinas Não Fracionadas
INR	<i>Internacional Normalized Ratio</i>
MI	Membro Inferior
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOAC	Novos Anticoagulantes Orais (<i>New Oral Anticoagulant</i>)
POC	<i>Point-Of-Care</i>
SU	Serviço Urgência
SPT	Síndrome Pós-Trombótica
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
WLUS	<i>Whole Leg Ultrasound Scanning</i>

Capítulo 1

Introdução

O Tromboembolismo Venoso (TEV) com as suas principais manifestações, a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP), constitui uma das principais causas preveníveis de morbidade e mortalidade no mundo (1). É a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares, precedida apenas pela Síndrome Coronária Aguda e Acidente Vascular Cerebral (2).

Com uma incidência anual de 1-2/1000, a distribuição de TEV nas várias faixas etárias pode ser vista por uma regra de 10: idade pediátrica 1:100 000, idade reprodutiva 1:10 000, meia-idade 1:1000 e idade avançada 1:100 (3). De acordo com dados da *European Society of Cardiology* (ESC), dois terços dos casos de TEV são TVP isoladas, i.e. na ausência de TEP (4).

A TVP consiste na formação de trombos, massas sólidas compostas por constituintes sanguíneos, na circulação venosa profunda. Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos encontram-se descritos na Tríade de *Virchow* que engloba: lesão do endotélio vascular, estase sanguínea e hipercoagulabilidade (5).

Apesar de ser mais frequente nas veias dos Membros Inferiores (MI), a TVP também pode ocorrer nas veias dos membros superiores, veias pélvicas, veia mesentérica e veias cerebrais (6). Enquanto as mulheres são mais afetadas em idades mais jovens, verifica-se uma inversão da incidência de género em idades mais avançadas. Isoladamente, a TVP apresenta uma taxa de mortalidade que ronda os 2 a 5% (4).

Dependendo do território venoso afetado, a TVP do MI pode ser classificada em proximal - quando são afetadas as veias poplítea, femoral ou ilíaca - ou distal - quando existe envolvimento das veias tibiais ou peroniais (6). Uma vez que o território venoso atingido transpõe importantes implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas, a correta classificação anatómica da TVP é imprescindível na sua abordagem (7).

No que concerne às diferenças de prevalência e incidência entre TVP distal e proximal, a literatura é bastante variável, muito devido à pluralidade de configurações clínicas e métodos de diagnóstico (8,9). Segundo a meta-análise de *Kirkilesis et. al.* (8) estima-se que a TVP distal isolada representa entre um terço a metade dos casos de TVP do MI.

Quando comparada com a TVP distal isolada, a TVP proximal é uma causa mais frequente de mortalidade, por maior propensão para embolização, e consequente formação de TEP fatal, além de estar mais frequentemente associada a doenças crônicas severas tais como cancro, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória e idade avançada (4,6).

Por outro lado, a TVP distal está mais associada a situações transitórias, de que são exemplos procedimentos cirúrgicos recentes e imobilização (6). Adicionalmente, a revisão sistemática de *Garry et. al.* estimou 10% evolui de uma TVP distal para proximal, i.e. com envolvimento da veia poplítea ou acima, e uma taxa de embolização para TEP de 1.5% (10).

Apesar do tratamento da TVP proximal isolada já ter reunido consenso internacional, o tratamento da TVP distal isolada é, à data, objeto de debate na comunidade científica (4,7). Apesar da evidência sugerir que nem todas as TVP distais isoladas carecem de terapêutica anticoagulante, a escassez de ensaios específicos para a TVP distal não permite identificar quais os doentes que devem iniciar terapêutica anticoagulante e aqueles que devem fazer vigilância ecográfica seriada (11).

Com base nas recentes meta-análises de *Kirkilesis et. al.* (8) e *Franco et. al.* (9) bem como nas *guidelines* de 2021 do tratamento de trombozes venosas da Sociedade Europeia de Cirurgia Vasculiar (ESVS) recomenda-se, face ao risco significativo de extensão proximal ou embolização, iniciar terapêutica anticoagulante, exceto quando contraindicado. No último caso, os doentes devem ser submetidos a nova ecografia e reavaliação médica (7).

Etiologicamente, a TVP pode ser classificada tendo em conta a presença ou ausência de fatores de risco ambientais ou adquiridos. Assim, denomina-se como não provocada ou idiopática uma TVP que ocorre na ausência de fatores de risco conhecidos, e provocada quando ocorre na presença de fatores de risco (7).

Ao nível de complicações mais frequentes, a curto e médio prazo, a extensão proximal, o TEP e TVP recorrente são as principais condições a ter em conta (4). O risco de recorrência aos dez anos ronda os 30%, sendo superior no sexo masculino (5,12).

A síndrome pós-trombótica (SPT), definida por sintomas e/ou sinais crónicos de TVP, constitui a principal complicação a longo prazo (4). Mesmo na presença de terapêutica anticoagulante apropriada, a SPT é uma condição crónica particularmente frequente, presente em 20 a 50% das TVP, e com impacto significativo na qualidade de vida do doente pela possibilidade de queixas algícas crónicas, edemas não retráteis e ulcerações, que muitas vezes impõem limitação das atividades de vida diária e atividade profissional (4,13).

Na abordagem da TVP, destacam-se dois métodos complementares de imagem na abordagem da TVP: avaliação ecográfica com Doppler dos MI - atual método *gold standart* pelas suas características não invasivas, elevada sensibilidade e especificidade, bem como custos reduzidos e fácil acesso – e flebografia – radiografia das veias após administração de contraste, técnica amplamente utilizada desde a década de 70, mas que, devido às suas características invasivas, caiu em desuso (5,14).

Outrora, pelas suas complicações graves, o tratamento preconizado da TVP era realizado em internamento hospitalar (15). Envolveu a administração parentérica de anticoagulantes (heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux) durante pelo menos 5 dias, seguido de antagonista da vitamina K (AVK) por um período não inferior a 3 meses. Contudo, este plano apresenta várias desvantagens desde a estreita janela terapêutica, a necessidade de monitorização laboratorial e elevadas interações medicamentosas e alimentares (16).

Recentemente, inúmeros estudos têm vindo a demonstrar a segurança do tratamento da TVP em ambulatório (15). Na meta-análise de *Othieno et al.* foram analisados 7 ensaios clínicos controlados e randomizados comparando o tratamento hospitalar e domiciliário da TVP. Este estudo demonstrou que os doentes medicados com HPBM no domicílio apresentavam menor propensão de recorrência de TEV e ausência de diferenças estatisticamente significativas na mortalidade, quando comparada com o mesmo tratamento em internamento hospitalar (17).

Baseado nos estudos supracitados, em 2012 a *American College of Chest Physicians* (CHEST) emitiu a recomendação do tratamento da TVP aguda no domicílio (grau de evidência 1B) caso estivessem asseguradas condições como acesso telefónico, bem-estar geral, ausência de sintomas severos e comorbilidades entre outras (18). Desde então, entidades como a *American Society of Hematology* (ASH) e a ESC têm vindo a emitir a mesma recomendação nas suas *guidelines* de abordagem da TVP (4,19).

A introdução no mercado dos Anticoagulantes Oraís Diretos (DOAC – *Direct Oral Anticoagulants*, anteriormente denominados NOAC – *New Oral Anticoagulant*), nos quais se incluem o dabigatrano, o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano, veio reforçar as recomendações supracitadas. Apesar de recentes, já são vários os estudos que demonstram eficácia semelhante à terapia convencional no tratamento da TVP, com o acrescido perfil de segurança e diminuição de incidência de hemorragias *major* (16).

A aprovação desta classe de fármacos no tratamento e prevenção da TVP revolucionou a abordagem desta nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) e Cuidados de Saúde Secundários (CSS). Como porta de entrada para os cuidados de saúde, os médicos de Medicina Geral e Familiar têm um papel preponderante na abordagem diagnóstica, terapêutica e seguimento em ambulatório da TVP, assim como na referenciação a uma urgência hospitalar de casos selecionados.

Assim, a presente monografia apresenta como objetivo proceder a uma revisão da literatura sobre a abordagem da TVP com foco na apresentação clínica, abordagem diagnóstica e terapêutica.

Por ser mais prevalente e relevante na prática clínica, a abordagem será focada na TVP do MI na população geral, excluindo populações que, pelas suas particularidades, carecem de uma abordagem específica, nomeadamente grávidas e indivíduos que padecem de cancro, trombofilias hereditárias, síndrome antifosfolípídico e doentes com contraindicações para anticoagulação e com trombocitopenia induzida pela heparina.

Com esta revisão pretende-se criar uma proposta de algoritmo, baseado na evidência, para a abordagem da TVP do MI nos CSP.

Capítulo 2

Metodologia

Na elaboração da presente revisão da literatura sobre a abordagem da TVP nos CSP, realizou-se uma pesquisa de artigos científicos recorrendo a bases de dados de Medicina Baseada na Evidência como a *PubMED*, *Cochrane*, *ScienceDirect* e *Medscape* e a bases de dados das principais revistas científicas como *British Medical Journal*, *Journal of the American Medical Association*, *CHEST* e *ESC*.

A pesquisa foi conduzida entre fevereiro e outubro de 2021 com as seguintes palavras-chaves: “Primary Health Care”, “Deep Vein Thrombosis”, “Direct-acting Oral Anticoagulant”. A pesquisa foi efetuada nas línguas portuguesa e inglesa, com data de publicação nos últimos dez anos.

Adicionalmente, as referências bibliográficas dos artigos selecionados foram analisadas para que outras publicações relevantes pudessem ser acrescentadas.

Na sua totalidade, foram incluídos 63 artigos científicos para a presente revisão.

Capítulo 3

Apresentação Clínica

3.1 Anamnese e Semiologia

Embora a semiologia da TVP dos MI seja uma pilar basilar da abordagem diagnóstica, as informações obtidas são muito inespecíficas (4). Consoante a distribuição anatômica, extensão e grau de oclusão da TVP, a apresentação clínica varia desde assintomática até possível edema massivo com cianose associada, nos casos mais severos (20).

As manifestações são, na sua maioria, unilaterais, e mais frequentemente ocorrem no MI esquerdo devido à compressão da veia íliaca comum esquerda pela artéria íliaca comum direita. Geralmente, os sinais e sintomas são tanto mais severos quanto mais proximal for a localização do trombo, refletindo um maior grau de obstrução e a presença de distúrbios hemodinâmicos (7).

A presença de edema assimétrico e inexplicável, calor, eritema e dor local constituem os sinais e sintomas cardinais da TVP e, como tal, a sua presença no MI deve levantar essa suspeita (1).

O edema é unilateral, exceto se o trombo estiver localizado na bifurcação íliaca, veias pélvicas ou veia cava, e apresenta uma sensibilidade de 35-97% e especificidade 8-88%. O eritema e calor estão delimitados à zona da trombose (1,20).

A dor surge como sintoma único em 80% das TVP, tornando o seu diagnóstico muitas vezes desafiante (7). Com uma sensibilidade de 75-91% e especificidade de 3-87%, é importante estudar a dor localizada na região gemelar ou coxal, muitas vezes descrita como câibra e que persiste e se agrava com o tempo (20,21).

Embora sejam menos comuns, outros sinais como cordão venoso palpável e cianose acompanhada por febre idiopática, podem ser observados na TVP (4).

Apesar de pouco fiável, historicamente destaca-se o sinal de *Homans* como uma das principais manobras semiológicas no diagnóstico da TVP. Descrito como presença de dor no membro à dorsiflexão do pé, apesar da sua baixa sensibilidade e especificidade para a TVP, ainda é amplamente utilizado por muitos profissionais de saúde ao nível mundial (22).

3.2 Fatores de Risco

Examinando os mecanismos fisiopatológicos descritos na Tríade de *Virchow* (Figura 1), verifica-se que qualquer fator que provoque um estado de hipercoagulabilidade, dano endotelial e/ou estase venosa pode promover a TVP.

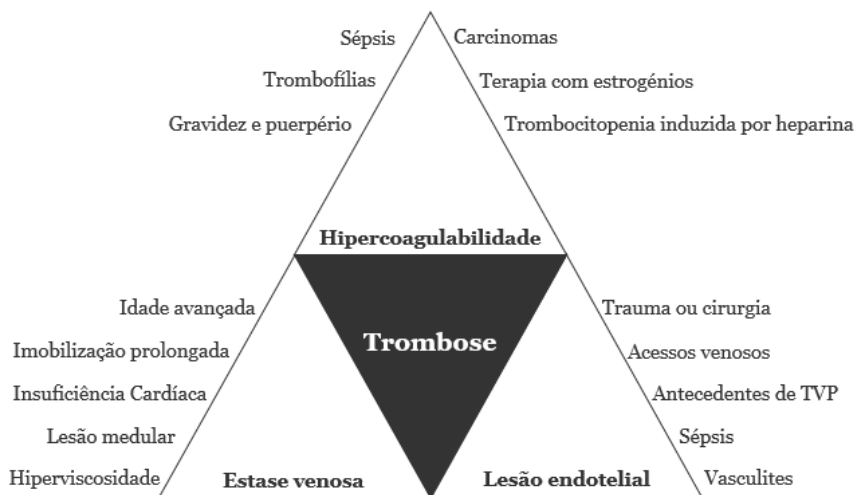


Figura 1: Tríade de Virchow. Adaptado de (5)

Na Tabela 1 encontram-se descritos os fatores de risco mais estudados e o seu grau de associação ao desenvolvimento da TEV.

Tabela 1: Fatores predisponentes para o desenvolvimento de TEV. Adaptado de (23)

Fatores de risco fortes	Fatores de risco moderados	Fatores de risco fracos
Fratura do membro inferior	Cirurgia artroscópica do joelho	Repouso na cama > 3 dias
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial / flutter (nos últimos 3 meses)	Doenças autoimunes	Diabetes <i>mellitus</i>
Substituição da anca ou joelho	Transfusão de sangue	Hipertensão arterial
Trauma grave	Cateteres venosos centrais	Imobilidade sentado (por exemplo, viagem de carro ou aérea prolongada)
Enfarte agudo do miocárdio (nos últimos 3 meses)	Quimioterapia	Idade avançada
Tromboembolismo venoso prévio	Insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência respiratória	Cirurgia laparoscópica
Lesão da medula espinal	Agentes estimuladores da eritropoiese	Obesidade
	Terapia hormonal de substituição (depende da formulação)	Gravidez
	Fertilização in vitro	Varizes
	Contraceção hormonal combinada	
	Pós-parto	
	Infeção (em especial pneumonia, ITU e HIV)	
	Doença inflamatória intestinal	
	Cancro (maior risco nas doenças metastáticas)	
	Trombose venosa superficial	
	Trombofilia	

Pelas suas implicações na terapêutica e prognóstico, a abordagem dos fatores de risco de TVP deve integrar não só a ausência ou presença de fatores de risco ambientais, como deve compreender a cronicidade dos mesmos. Assim, os fatores de risco podem ser transitórios – caso resolvam após terem provocado um TEV – ou persistentes – caso persistam após desenvolvimento do TEV (7). Na Tabela 2 estão descritos alguns exemplos.

Tabela 2: Classificação dos fatores de risco consoante a sua cronicidade. Adaptado de (7,19)

Fatores de Risco Transitórios	Fatores de Risco Persistentes
Major*	Cancro
Cirurgia com anestesia geral > 30 minutos	Doença Inflamatória Intestinal
Hospitalização e imobilização ≥ 3 dias	Artrite reumatóide
Cesariana	Trombofilia grave***
Gravidez ou Puerpério	
Terapia com estrogénios	
Minor**	
Cirurgia com anestesia geral < 30 minutos	
Hospitalização < 3 dias	
Confinado ao leito fora do hospital ≥ 3 dias	
Mobilidade reduzida ≥ 3 dias	

* Aumento > 10 vezes do risco de ter um primeiro TEV; Metade do risco de TEV recorrente após a interrupção da terapia anticoagulante (vs. ausência fator de risco transitório), quando o fator de risco ocorreu até três meses antes do VTE.

** Aumento 3-10 vezes do risco de ter um primeiro TEV; Menos de metade do risco de TEV recorrente após a interrupção da terapia anticoagulante (vs. ausência de fator de risco transitório), quando o fator de risco ocorreu até dois meses antes do TEV.

*** Défice de antitrombina, síndrome antifosfolipídico, Fator V de Leiden homozigoto ou mutação 20210 da protrombina

A classificação dos fatores de risco apresenta relativa variabilidade na sua categorização. A título de exemplo, comparativamente com a classificação descrita na Tabela 2 proposta pela ESVS, nas *guidelines* da ASH os fatores de risco cesariana, gravidez e terapia com estrogénios encontram-se classificados como fatores de risco *minor*. Adicionalmente, acrescenta aos fatores de risco persistentes a imobilidade crónica por lesões na medula espinhal, infeções crónicas e outros distúrbios autoimunes como artrite reumatóide e síndrome antifosfolipídica (7,19).

Como observado na Figura 2, a combinação das duas classificações supracitadas tem repercussões relevantes na recorrência de eventos trombóticos venosos, refletindo diferentes abordagens terapêuticas, como explorado adiante (24).

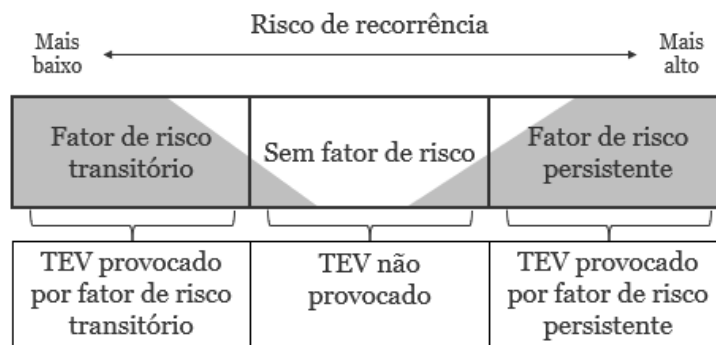


Figura 2: Estrutura conceitual do risco de recorrência de TEV de acordo com a presença e classificação do fator de risco associado. Adaptado de (24).

3.3 Diagnóstico Diferencial

Isoladamente, pela baixa especificidade dos sinais e sintomas, o diagnóstico clínico de TVP é notoriamente impreciso. Assim, na presença de uma suspeita clínica de TVP, é imprescindível considerar outras patologias na sua abordagem (20).

Baseado na clínica, os principais diagnósticos diferenciais a considerar incluem patologias como a SPT, celulite, hematoma, quisto de *Baker*, trombose venosa superficial, tendinite e linfedema (5,25).

Adicionalmente podem ser considerados outros diagnósticos diferenciais como rutura do músculo gastrocnémio, isquemia arterial aguda, obstrução venosa ou linfática extrínseca na pelve, fratura patológica do fêmur, insuficiência cardíaca congestiva ou síndrome nefrótica e tumores (26).

Uma vez que algumas das patologias enunciadas podem constituir fatores de risco de TVP, o profissional de saúde deve estar vigilante face à sua existência concomitantemente ao desenvolvimento da TVP (26).

De igual forma, é importante considerar que em várias escalas de probabilidade clínica, abordadas de seguida, a presença de diagnósticos alternativos tem um peso importante na pontuação final da mesma (26).

Capítulo 4

Abordagem diagnóstica

Os sinais, sintomas e fatores de risco clínicos descritos, embora úteis na suspeição de uma TVP, não são suficientes para a sua confirmação ou exclusão. Assim, para um diagnóstico preciso é fundamental a integração das informações clínicas com escalas de probabilidade clínica e exames complementares de diagnóstico, como a mensuração de D-dímeros e exames de imagem (4,7).

4.1 Escalas de Probabilidade Clínica

As escalas de probabilidade clínica foram desenvolvidas para auxiliar o profissional de saúde na tomada de decisão face a uma suspeita de patologia. Estas combinam múltiplas variáveis, desde fatores do doente, história clínica, semiologia e resultados de exames complementares de diagnóstico, com o objetivo de estimar a probabilidade de determinada patologia estar presente (27).

Perante uma suspeita clínica de TVP, a utilização de escalas de probabilidade clínica constitui a primeira linha diagnóstica (4,5,7,28).

Atualmente existem várias escalas validadas para a abordagem da TVP no MI, destacando-se, para o contexto dos CSP, as escalas de probabilidade clínica de *Wells* (clássica e modificada), de *Oudega*, de *Kranh* e de *Gagne* (27).

A revisão sistemática de *Kafeza* et. al. analisa as diversas escalas de probabilidade clínica existentes no diagnóstico da TVP, descrevendo as suas características, variáveis, populações alvo e limitações (27). Pela ausência de diferenças estatisticamente significativas entre as diversas escalas validadas para os CSP (27), no contexto da presente dissertação, a escala de probabilidade clínica abordada será a de *Wells* modificada por ser a mais amplamente estudada e utilizada na prática clínica.

4.1.1 Escala de *Wells* Modificada

Publicada em 1997, a escala original engloba um total de 9 variáveis clínicas estratificando os doentes em três categorias: baixa probabilidade (<1 ponto), probabilidade moderada (1 a 2 pontos) e elevada probabilidade (>2 pontos), com uma prevalência estimada de TVP de 5%, 17% e 53%, respetivamente (20).

Em 2003, a escala foi modificada passando a incluir uma décima componente clínica (TVP prévia documentada) e a estratificação foi simplificada para duas categorias, sendo elas: TVP improvável (pontuação ≤ 1) e TVP provável (pontuação ≥ 2) (20). Neste tipo de estratificação, o risco de ter uma TVP é de 6% no grupo improvável e de 28% no grupo provável (29).

Na meta-análise de *Geersing et. al.*, foram analisados 13 estudos que utilizaram a escala de *Wells* clássica ou a modificada, tendo sido concluído que, uma pontuação final improvável associada a um resultado negativo de D-dímeros permite excluir com segurança um diagnóstico de TVP nos CSP ou em ambulatório, com menos de 2% de falha no diagnóstico (30).

Baseado na mesma meta-análise, pela sua aplicabilidade mais direta e ausência de vantagens significativas entre as diferentes estratificações, a ECS recomenda a aplicação da escala de *Wells* modificada, em detrimento da clássica, na abordagem diagnóstica de TVP (4).

Tabela 3: Escala de probabilidade clínica de *Wells* modificada na abordagem da TVP. Retirado de (27)

Variáveis Clínicas	Pontuação
Neoplasia ativa (em tratamento ou nos 6 meses anteriores ou paliativo)	+1
Paralisia, paresia ou imobilização recente do MI	+1
Imobilização no leito ≥ 3 dias ou cirurgia <i>major</i> nas 12 semanas anteriores	+1
Sensibilidade à palpação do trajeto venoso profundo	+1
Edema generalizado do membro inferior	+1
Aumento do perímetro gemelar > 3 cm em relação ao membro saudável (medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	+1
Edema com sinal de Godet limitado ao membro afetado	+1
Veias superficiais dilatadas (não varicosas)	+1
TVP prévia documentada	+1
Diagnóstico alternativo pelo menos tão provável quanto TVP	-2
Escala de <i>Wells</i> de dois níveis	
Improvável	≤ 1
Provável	≥ 2

MI = Membro inferior; TVP = Trombose Venosa profunda

4.2 Biomarcadores séricos

Uma vez que a utilização isolada das escalas de probabilidade clínica não permite diagnosticar ou excluir a presença de TVP, o recurso a biomarcadores séricos torna-se indispensável na prática clínica (31).

Até à data, os D-dímeros são os únicos biomarcadores utilizados na prática clínica (32). Apesar de se encontrarem em estudo um conjunto variado de potenciais biomarcadores séricos, nenhum demonstra, ainda, aplicabilidade clínica semelhante a estes. Destaca-se, apenas o papel da P-selectina como um possível futuro biomarcador a ser utilizado em conjugação com as escalas de probabilidade clínica e D-dímeros com o intuito de melhorar a precisão diagnóstica de TVP (33,34).

4.2.1 D-dímeros

Tipicamente elevados em qualquer condição médica em que ocorra formação de um coágulo sanguíneo, os D-dímeros são produtos de degradação da fibrina (7). Adicionalmente, são diversas as condições médicas não trombóticas que podem levar a um aumento deste biomarcador sendo alguns exemplos infecção, doença hepática, neoplasia maligna, gravidez, trauma, cirurgias e idade (4,20,31).

O aumento da concentração plasmática de D-dímeros com a idade leva a uma diminuição da especificidade em indivíduos com idades avançadas. No sentido de reverter a diminuição da especificidade, foi proposto e validado um limiar de D-dímeros ajustado para idade (limite inferior = Idade*10), para indivíduos com idade superior a 50 anos. Com este valor ajustado, estudos revelam um ligeiro acréscimo da especificidade sem redução da sensibilidade (35,36).

Existem no mercado uma variedade de métodos de ensaio para a determinação quantitativa ou qualitativa destes biomarcadores. Apesar de cada método apresentar diferentes metodologias, as sensibilidades e especificidades de cada método são semelhantes entre si, rondando, respetivamente, os 90% e 55% (20,33).

A elevada sensibilidade associada permite que, na presença de uma TVP improvável, um resultado negativo de D-dímeros exclua com segurança a presença de uma TVP. Por outro lado, associado à baixa especificidade das metodologias, um resultado positivo deste biomarcador não permite confirmar uma a presença de uma TVP, obrigando a realização de exames complementares adicionais (4,20,31).

Na meta-análise de *Geersing et. al.* (30) os autores verificaram que não existiam diferenças significativas entre a utilização de testes quantitativos ou qualitativos na avaliação de D-Dímeros, na exclusão de TVP perante uma classificação de TVP improvável na escala modificada de *Wells*.

Apesar de ainda não ser explorada em todas as *guidelines* internacionais debatidas, a realização de testes *point-of-care* (POC) para a avaliação de D-dímeros já é sugerida por

algumas entidades como uma opção viável na abordagem diagnóstica da TVP (37). Destaca-se a *guideline* de 2020 da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a abordagem de TEV, que recomenda considerar este tipo de modalidade caso não existam na proximidade laboratórios. A mesma entidade também recomenda a escolha de um teste quantitativo, em detrimento de um qualitativo, para que o limiar ajustado à idade possa ser utilizado em indivíduos com idade igual ou superior 50 anos (38).

Embora limitada pelo reduzido número de estudos, existe evidência que a modalidade POC pode ser aplicada nos CSP na abordagem e diagnóstico não só de TVP mas também de TEP (37,39). Um bom dispositivo de avaliação de D-dímeros POC utilizado na exclusão de TVP reduziria o tempo de diagnóstico e tratamento assim como reduziria o número de encaminhamentos para os hospitais (37).

4.3 Exames Complementares de Imagem

Com a exceção de um resultado improvável na escala de *Wells* em combinação com um resultado negativo de D-dímeros, a confirmação ou exclusão de uma TVP só pode ser afirmada com a realização de exames complementares de imagem.

São diversos os exames complementares de imagem disponíveis para o diagnóstico ou exclusão de uma TVP, destacando-se a ultrassonografia venosa com Doppler dos MI, a flebografia, venografia por tomografia computadorizada e venografia por ressonância magnética (7).

Com foco na abordagem diagnóstica da TVP nos CSP, o presente trabalho apenas abordará a ultrassonografia venosa com doppler dos MI.

4.3.1 Ultrassonografia Venosa com Doppler dos MI

Aliada às características não invasivas, custos reduzidos e facilidade de acesso, a elevada sensibilidade (96.5% para a TVP proximal e 71.2% para TVP distal) e especificidade (94%) justifica que o presente método seja atualmente o *gold-standart* e método de imagem de primeira linha na abordagem diagnóstica da TVP (40).

Ecograficamente, a perda de compressibilidade do vaso constitui o critério primário de diagnóstico de uma TVP do MI. Critérios secundários incluem presença de um trombo ecogénico no lúmen da veia, distensão venosa, ausência completa de sinal doppler colorido e spectral no lúmen da veia, perda de fascicidade e resposta à manobra de valsalva (4,41).

No diagnóstico da TVP do MI podem ser utilizados dois métodos ecográficos: a *2 point/2 region Compression Ultrasound Scanning* (CUS) e a *Whole Leg Ultrasound Scanning*

(WLUS). Por um lado, o primeiro permite uma avaliação mais rápida e simples das veias femorais e poplítea, com maior reprodutibilidade, necessidade de menos conhecimentos por parte do operador, embora não tenha a capacidade de excluir uma TVP distal isolada num primeiro momento (necessária nova reavaliação 5 a 7 dias depois). Por outro lado, a WLUS avalia todo o sistema venoso do MI em apenas um momento, permitindo diagnóstico de TVP distal e outras patologias do MI, carecendo de um operador experiente, equipamentos mais avançados e maior dispêndio de tempo (4,7,41).

Apesar da WLUS conseguir diagnosticar TVP distais é relevante reconhecer que um sobrediagnóstico destas situações, muitas vezes sem significado clínico, pode incrementar os riscos de exposição desnecessária a terapêutica anticoagulante (41).

Devido a uma disponibilidade limitada de serviços imagiológicos, predominantemente em locais mais rurais, perante uma suspeita de TVP a maioria dos casos são referenciados para uma unidade hospitalar para avaliação ecográfica e tratamento. Estas referências são responsáveis por um consumo significativo de recursos de saúde, despesas de viagem, perda de tempo de trabalho, e muitas vezes são processos demorados (42).

A ecografia POC, também conhecida como ecografia à cabeceira do doente ou ecografia no local do atendimento, é definida como a modalidade ecográfica levada ao utente em tempo real e realizada pelo médico que o assiste. Pela sua utilização em tempo real, permite uma correlação imediata dos achados imagiológicos com a sintomatologia do mesmo, sendo facilmente repetível se houver alteração da condição clínica. A implementação desta modalidade ecográfica permite facilitar as decisões clínicas e procedimentais, incrementado a capacidade de cuidar por parte do médico (43,44).

No caso da TVP, já são vários os estudos que comprovam que a ecografia à cabeceira do doente, nas mãos de médicos bem treinados, é uma ferramenta confiável para confirmar ou excluir o diagnóstico, reduzindo o número de referências hospitalares e custos associados (45).

A utilização desta modalidade no diagnóstico apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade nos vários ambientes/departamentos médicos (unidade de cuidados intensivos, departamento de emergência ou CSP), apesar de existir uma heterogeneidade significativa entre os diferentes ambientes e o próprio nível de formação (45).

No caso específico dos CSP, no estudo coorte prospetivo de *Mumoli et al.* os médicos de família demonstraram uma precisão diagnóstica de 95,8%, com uma sensibilidade de 90,0% e uma especificidade de 97,1%, quando comparados com cirurgias vasculares (46).

A constante evolução tecnológica nas últimas duas décadas permitiu o desenvolvimento de ecógrafos cada vez mais miniaturizados, com um incremento na qualidade da imagem e decréscimo nos custos associados a estes equipamentos. Esta evolução aliada à criação de protocolos específicos para a abordagem da TVP do MI, juntamente com o aumento de formações desta modalidade demonstram as suas potencialidades na prática médica, com especial relevância nos CSP (43,44).

Capítulo 5

Abordagem terapêutica

Perante um diagnóstico provável ou confirmado de TVP dos MI, a abordagem terapêutica pode ser agrupada em dois grandes grupos: anticoagulação e terapêutica complementar.

5.1 Anticoagulação

Os fármacos anticoagulantes atuam na cascata de coagulação e constituem o pilar do tratamento e prevenção de eventos trombóticos. Apesar de serem uma classe muito prescrita, são fármacos comumente associados a efeitos adversos, por isso é fundamental a ponderação dos riscos e benefícios prévia à sua prescrição.

De acordo com *Burgalzi et. al.* as características de um anticoagulante ideal são: ausência de monitorização, ampla janela terapêutica, administração oral, farmacocinética previsível, baixo número de interações alimentares e medicamentosas, rápido início de ação, doses fixas e antídoto disponível (47).

Como descrito na Figura 3, o tratamento anticoagulante da TVP pode ser agrupado em 3 fases distintas: fase de anticoagulação inicial (primeiros cinco a vinte e um dias), fase de tratamento primário (tipicamente durante um período de três a seis meses, podendo chegar aos doze meses) e fase de prevenção secundária (tratamento indefinido).

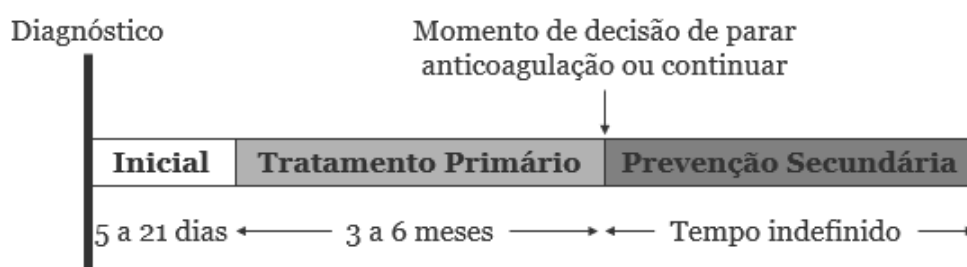


Figura 3: Cronograma geral de abordagem terapêutica da TVP. Adaptado de (4,19). A fase inicial engloba avaliar se o doente pode ser tratado em casa ou se é necessária referência hospitalar e iniciar terapêutica anticoagulante escolhendo o fármaco mais adequado ao doente tendo como principal objetivo a prevenção de propagação da TVP. A fase do tratamento primário continua a fase inicial durante um período de três a seis meses, representando a duração mínima de tratamento, e tem como objetivo prevenir a propagação e reduzir o risco de recorrência. Terminada esta fase, é ponderada a descontinuação da terapêutica ou a sua continuação para prevenção secundária, tendo como principal objetivo a redução do risco de recorrência tardia. Usualmente, esta última fase é continuada por tempo indefinido, contudo, os pacientes devem ser alvo de reavaliações regulares.

5.1.1 Critérios para Anticoagulação

Dado o risco de propagação, embolização e morte, a terapêutica anticoagulante deve ser iniciada o mais precocemente possível (7).

Na presença de uma suspeição clínica de TVP moderada ou elevada, mesmo na ausência de confirmação por ecodoppler, é consensual o início de terapêutica anticoagulante. Contudo, a sua continuação fica sujeita a confirmação ecográfica que deverá ser realizada até ao prazo máximo de vinte e quatro a quarenta e oito horas (5,48).

Contudo, nem todos os casos de TVP devem ser alvo deste tipo de tratamento, cabendo ao profissional de saúde identificar quais os casos em que se deve adotar uma abordagem mais conservadora (com a realização de ecografias seriadas), quais os que devem iniciar anticoagulação e quais os que devem ser abordados com outras terapêuticas, de que são exemplos o filtro na veia cava inferior, trombectomia mecânica entre outros (4,7,19).

Perante esta tomada de decisão é necessário averiguar a existência de alguma contraindicação para o tratamento anticoagulante, assim como é imprescindível realizar uma avaliação do risco hemorrágico em todos os doentes com TEV agudo. Como contraindicações gerais para anticoagulação destacam-se: hemorragia ativa, coagulopatia ou trombocitopenia (plaquetas < 20000/mm³, trauma major recente, hemorragia intracraniana recente ou metástases cerebrais (contraindicação relativa) e hipertensão arterial não controlada (contraindicação relativa) (4,7,19).

Como referido anteriormente, a classificação anatómica da TVP do MI é também um relevante fator a ter em conta na ponderação de iniciar ou não anticoagulação. Perante uma TVP proximal, todas as *guidelines* internacionais sugerem o tratamento anticoagulante. Contudo, ainda não existe consenso entre iniciar anticoagulação ou realizar ecografias seriadas numa TVP distal isolada.

Segundo a ESC, deve ser feita uma categorização de TVP distal isolada de alto risco e baixo risco, segundo os critérios apresentados na tabela 4. Enquanto as primeiras devem seguir as linhas de tratamento das TVP proximais, as últimas podem iniciar terapêutica anticoagulante com HBPM (uma vez que não existem dados científicos sobre a utilização de DOACs) ou podem seguir sem terapêutica anticoagulante, mantendo apenas vigilância com ecografias seriadas (4).

Por outro lado, com base nas evidências científicas mais recentes, a ESVS recomenda que as TVP distais tenham um tratamento anticoagulante com a mesma duração que as TVP proximais, devido ao risco elevado de extensão e embolização pulmonar (>10%), em

doentes não anticoagulados (7). Na eventualidade de não ter sido iniciada terapêutica anticoagulante, é recomendado a repetição da ecografia e reavaliação clínica sete dias depois (7).

Tabela 4: Condições ou fatores de risco para complicações depois de uma primeira TVP distal isolada. Adaptado de (4)

Condições de alto risco	Condições de baixo risco
TEV prévios	TVP distal isolada secundária a
Sexo masculino	cirurgia ou outros fatores de risco
Idade > 50 anos	transitórios (trauma,
Cancro	imobilização entre outras)
TVP distal isolada não provocado	TVP distal isolada durante
TVP distal isolada secundário a mobilização constantemente prejudicada	terapêutica anticoncepcional ou
TVP distal isolada envolvendo a trifurcação poplíteia	terapia de substituição hormonal
TVP distal isolada envolvendo mais que uma veia da perna	
TVP distal isolada bilateral	
Presença de doenças predisponentes (exemplo DII)	
Alterações trombofílicas conhecidas	
TVP distal isolada axial vs muscular	

TEV = Tromboembolismo Venoso; TVP = Trombose Venosa Profunda; DII = Doenças Inflamatórias Intestinais

5.1.2 Duração de anticoagulação

A duração do tratamento da TVP do MI depende do balanço entre risco de hemorragia e o risco de recorrência, com ou sem anticoagulação (4,7). Como descrito na Figura 2, a presença ou ausência de fatores de risco (e consequentemente a sua classificação) é determinante no risco de recorrência, sendo esta avaliação essencial para a determinação da duração do tratamento (4,7,19).

Segundo *Boutitie et. al.* (49), após três meses de anticoagulação o risco de recorrência de TEV é semelhante quando aplicada terapêutica anticoagulante de duração superior. Como tal, as *guidelines* recomendam que, durante a fase de tratamento primário, a terapêutica anticoagulante tenha a duração de três meses (4,7,19,48). Excetua-se o tratamento da TVP distal segundo as *guidelines* da ESC que, caso seja categorizada como uma situação de baixo risco (tabela 4), a anticoagulação deve ser realizada durante um período de 4-6 semanas (4).

Com base em fatores de risco específicos e no risco de recorrência, a tabela 7 explora a duração do tratamento anticoagulante segundo as *guidelines* da ESVS. Tendo em consideração que o risco de recorrência de TVP distal e TVP provocada por fator de risco transitório é, respetivamente, inferior ao de uma TVP proximal e TVP não provocada, é recomendado um menor tempo de anticoagulação nas primeiras situações (49).

Tabela 5: Sugestão de duração de anticoagulação com base na estratificação do risco de recorrência. Adaptado de (7). Risco elevado: anticoagulação indefinida exceto se contraindicação importante. Risco intermédio: avaliação individual incluindo fatores de risco específicos para trombose, risco de hemorragias e preferências do paciente. Risco baixo: Parar anticoagulação após três meses ou máximo de seis meses.

Risco de recorrência	Fatores de risco associados	Duração de anticoagulação
Elevado	Cancro ativo; Fator de risco persistente (AR ou trombofilia grave*).	Indefinida exceto se elevado risco de hemorragia
Intermédio	TVP não provocada; Fator de risco transitório <i>minor</i> (viagens); Sexo masculino, obesidade, IC, DPOC ou outras comorbilidades significativas.	Considerar extensão de tratamento, preferencialmente se associado a baixo risco hemorrágico
Baixo	Fator de risco transitório <i>major</i> (cirurgia, redução da mobilidade por lesão na perna); Terapia hormonal ou contraceptivos hormonais combinados (descontinuado), gravidez e puerpério**; TVP distal isolada.	Parar anticoagulação após três meses

TVP = Trombose Venosa Profunda; IC = Insuficiência Cardíaca; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;

* Défice de antitrombina, síndrome antifosfolipídico, Fator V de Leiden homozigoto ou mutação 20210 da protrombina

** Tratamento deve continuar por três meses e pelo menos até ao fim do puerpério (seis semanas após o parto)

5.1.3 Fármacos Anticoagulantes

Existem várias as classes de fármacos hipocoagulantes orais e parentéricos, embora no presente trabalho sejam apenas abordados aqueles com maior relevância no tratamento e prevenção de TVP. Na Figura 4 encontra-se esquematizado os alvos farmacológicos dos diversos fármacos na cascata de coagulação.

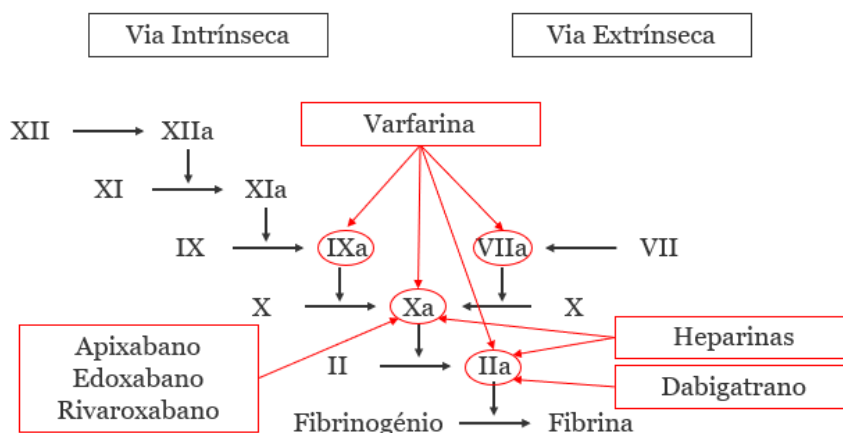


Figura 4: Cascata de coagulação e alvos farmacológicos dos fármacos anticoagulantes. Adaptado de (50)

Começando com os AVK, a varfarina é o fármaco mais conhecido desta classe com eficácia comprovada no tratamento e prevenção de TVP. Contudo, o seu uso encontra-se limitado pelas suas inúmeras desvantagens de que são exemplos: o início e fim de ação lentos, estreita janela terapêutica, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que originam respostas muito variáveis e obrigação de monitorização apertada através do

Internacional Normalized Ratio (INR), e por numerosas interações alimentares e medicamentosas (5). Adicionalmente, o uso de varfarina acarreta um risco elevado de hemorragia intracraniana (1.1/100 pacientes-ano), uma das complicações mais temidas do uso de anticoagulantes, e um rácio de caso-mortalidade de hemorragia major de 13.4% (50).

A introdução e comparticipação dos DOACs no tratamento e prevenção da TVP representa um avanço significativo para a prática clínica, com maior destaque nos CSP pela possibilidade do tratamento ser exclusivamente por via oral, com um único fármaco (como no caso do rivaroxabano e apixabano) em dose fixa, com igual eficácia e segurança acrescida, quando comparado com o tratamento com AVK, sem necessidade de monitorização, sem restrições dietéticas e com poucas interações medicamentosas (4,7).

A tabela 6 resume as principais vantagens e desvantagens dos DOACs quando comparados com os AVK e a Tabela 7 explora as principais características farmacológicas de ambas as classes.

Tabela 6: Vantagens e desvantagens do uso de DOACs vs AVK. Adaptado de (51,52).

Vantagens	Desvantagens
Início de ação rápido elimina a necessidade de anticoagulação parentérica (caso do apixabano e rivaroxabano)	Contraindicado em doença renal crónica Custos elevados
Ausência de interações alimentares e poucas interações medicamentosas	Esquecimento de uma toma pode levar a um comprometimento da eficácia
Metabolismo hepático limitado	
Janela terapêutica ampla	
Posologia fixa	
Sem necessidade de monitorização	
Menor risco de hemorragia intracraniana e menor risco de complicações hemorrágicas	

Tabela 7: Principais características farmacológicas dos fármacos anticoagulantes. Adaptado de (53).

Caraterísticas	AVK			DOACs	
	Varfarina	Apixabano (Eliquis®)	Edoxabano (Lixiana®)	Rivaroxabano (Xalreto®)	Dabigatrano (Praxada®)
Fármaco	Varfarina	Apixabano (Eliquis®)	Edoxabano (Lixiana®)	Rivaroxabano (Xalreto®)	Dabigatrano (Praxada®)
Mecanismo de ação	Inibição da enzima epóxido redutase da vitamina K	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator IIa
Pró-fármaco	Não	Não	Não	Não	Dabigatrano-etexilato
Biodisponibilidade (%)	99.4	50	62	80-100	6
T máx (h)	1 - 3	3 - 4	1 - 2	2 - 4	0,5 - 2
Ligação a proteínas plasmáticas (%)	99	87	22	92	35
Tempo de semivida (h)	36 - 42	50	62	80 - 100	14 - 17
Eliminação renal (%)	92	25	35	33	80
Antídoto	Vitamina K	Andexanet alfa	Não	Andexanet alfa	Idarucizumab.
Monitorização	INR	Não é necessário	Não é necessário	Não é necessário	Não é necessário
Interações	Múltiplas interações medicamentosas e alimentares	Fortes inibidores ou indutores da gp-P ou CYP3A4			Fortes inibidores e indutores da gp-P
Principais efeitos adversos	Hemorragia, náuseas, vômitos, diarreia, púrpura, alopecia e necrose da pele	Hemorragia, trombocitopenia, hipersensibilidade	Hemorragia, testes da função hepática alterados, rash e anemia	Hemorragia, trombocitopenia, hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitose e hepatite	Hemorragia, trombocitopenia, hipersensibilidade, dispepsia, dor abdominal e epigástrica
Principais contraindicações	Gravidez, hemorragia cerebral recente, úlcera gástrica	ClCr < 15mL/mim; Hemorragia ativa; Doença hepática associada a coagulopatia; Gravidez; Amamentação			ClCr <30 mL/mim; Hemorragia ativa; Gravidez; Amamentação
Ingestão com alimentos	-	Indiferente	Indiferente	Obrigatório	Indiferente

AVK = Antagonista da Vitamina K; DOAC = Anticoagulante Oral Direto; gp-P = glicoproteína-p; ClCr = depuração da creatinina

5.1.4 Esquemas terapêuticos

Até à década passada, o *gold-standard* do tratamento consistia na administração subcutânea de HBPM ou fondaparinux durante um período mínimo de cinco dias, seguido de uma transição para uma anticoagulação de longo prazo com um AVK, sendo a varfarina o fármaco mais utilizado desta classe (50).

Apesar das diversas desvantagens do tratamento com varfarina, o papel das HBPM no tratamento prolongado da TVP ainda não está bem definido, com a exceção de determinadas populações como grávidas e indivíduos com neoplasia. Segundo a revisão sistemática de *Andras et. al.* não existem diferenças significativas de complicações hemorrágicas, recorrência ou mortalidade entre o tratamento de HBPM e AVK (54).

Atualmente, por todas as características enunciadas, na ausência de contraindicações claras todas as *guidelines* internacionais recomendam o uso preferencial de DOACs, em detrimento dos AVKs (4,7,19,48).

Nas tabelas 8 e 9 encontram-se descritas as doses e posologias dos fármacos anticoagulantes aprovados para o tratamento da TVP.

Tabela 8: Esquemas terapêuticos nas três fases do tratamento da TVP. Adaptado de (4,5,7).

Fármaco	Populações	Fase inicial	Fase tratamento primário	Fase prevenção secundária
Varfarina	HPBM durante 4 a 5 dias até INR 2-3 durante dois dias consecutivos Varfarina iniciada ao 1º ou 2º dia com dose ajustada ao INR (alvo 2,0 – 3,0)			
Apixabano (Eliquis®)	ClCr < 15mL/mim	CI	CI	CI
	ClCr ≥ 15mL/mim	10 mg bid durante 7 dias	5 mg bid	2,5 bid
Edoxabano (Lixiana®)	ClCr < 15mL/mim	CI	CI	CI
	ClCr 15–50 mL/mim OU Peso ≤ 60 kg OU Inibidores gp-P	HPBM durante 5 a 10 dias [†]	30 mg od	30 mg od
	ClCr > 50mL/mim	HPBM durante 5 a 10 dias [†]	60 mg od	60 mg od
Rivaroxabano (Xalreto®)	ClCr < 15mL/mim	CI	CI	CI
	ClCr ≥ 15mL/mim	15 mg bid durante 21 dias	20 mg od	10 mg od
Dabigatran (Praxada®)	ClCr < 30 mL/mim	CI	CI	CI
	ClCr 30-50 mL/mim e/ou ≥ 80 anos e/ou Sob verapamil e/ou Risco hemorrágico elevado	HPBM durante 5 a 10 dias [†]	110 mg bid	110 mg bid
	ClCr > 50 mL/mim	HPBM durante 5 a 10 dias [†]	150 mg bid	150 mg bid

CI = Contraindicado; INR = *internacional normalized ratio*; ClCr = depuração da creatinina; HBPM = heparina de baixo peso molecular; gp-P = glicoproteína-p (ciclosporina, cetoconazol, eritromicina e dronedarona)

[†] Não administrar simultaneamente HBPM e DOACs

Tabela 9: Posologia das HBPM disponíveis em Portugal no tratamento inicial da TVP. Adaptado de (5)

Fármacos	Posologia	Observações
Dalteparina (FRAGMIN®)	200 UI/Kg/dia	Não exceder as 18.000 UI
Enoxaparina (LOVENOX®)	1.5 mg/Kg/dia od	CrCl < 30 mL/mim: 1 mg/Kg/dia
	1 mg/Kg de 12/12 horas	CrCl < 30 mL/mim: 1 mg/Kg/dia
Nadoprarina (FRAXIPARINA/ FRAXODI®)	Peso ≤ 50 Kg: 0,4 mL de 12/12h	-
	Peso 50 - 60 Kg: 0,6 mL de 12/12h	-
	Peso 60 - 80 Kg: 0,8 mL de 12/12h	-
Tinzaparina (INNOHEP®)	175 UI/Kg/dia	-

CrCl = Depuração da creatinina

5.2 Terapêutica complementar

Dentro do tratamento complementar destacam-se duas grandes modalidades: deambulação precoce e a utilização de meias de compressão elásticas. Outras medidas incluem a educação do doente e, na presença de sintomatologia algica, terapêutica analgésica.

5.2.1 Educação do doente

Além do esclarecimento da patologia, fatores de risco, tratamento e prevenção, todos os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de desenvolvimento de um novo trombo. Na eventualidade de surgimento de sintomatologia de novo, os doentes devem ser aconselhados a recorrer novamente aos serviços de saúde disponíveis para nova avaliação médica (28).

Adicionalmente, todos os doentes devem ser informados do risco de embolização e consequentemente formação de TEP. Devido à elevada mortalidade associada a esta condição, os doentes devem ser informados de sintomatologia associada, como a toracalgia, dispneia, taquicardia e tonturas, e que estas devem motivar deslocação ao serviço de urgência da unidade hospitalar mais próxima (28).

Na eventualidade de início da terapêutica anticoagulante, os doentes devem ser informados dos seus riscos e procedimentos a tomar em caso de hemorragias (4,5,7,28,48).

5.2.2 Deambulação

Apesar das incertezas que existiam quanto ao potencial de embolização com a deambulação, atualmente sabe-se que a deambulação precoce é segura em doentes com uma TVP aguda e devendo ser encorajada sempre que seja possível, evitando o repouso no leito (4).

5.2.3 Terapia Compressiva

A compressão elástica constitui uma opção de tratamento não invasiva, de fácil acesso, associada a poucas complicações, tendo como principal objetivo o alívio da sintomatologia venosa, melhorando o fluxo venoso, reduzindo edema e otimizando a função muscular da perna (55,56).

A maioria dos efeitos adversos são geralmente leves, incluindo prurido e alterações ligeiras na pele (55,56). A sua utilização apresenta como contraindicações: doença arterial grave dos membros inferiores (índice tornozelo-braço $<0,50$ ou pressão absoluta do tornozelo <60 mmHg), presença de úlceras na pele e insuficiência cardíaca congestiva grave, pelo risco de sobrecarga hídrica (7).

Apesar de escassa evidência científica e dados de suporte inconsistentes, até recentemente, as meias elásticas de compressão eram consideradas um pilar na prevenção da SPT (57).

A revisão sistemática de *Appelen et. al.* procurou determinar a eficácia relativa e a taxa de complicações da terapia compressiva na prevenção de SPT em pessoas com TVP. Através da análise de dez ensaios clínicos randomizados, os autores concluíram que existe evidência científica de baixa qualidade que sugere a redução da ocorrência de SPT com a utilização de meias compressivas. Contudo, devido à grande heterogeneidade dos ensaios e resultados bem como falta de evidência de alta qualidade, serão necessários mais estudos para determinar o real efeito desta terapia no SPT (58).

Analisando as mais recentes *guidelines* da ESC, ASH e CHEST, é recomendado a utilização de terapia compressiva exclusivamente no controlo de sintomas agudos da TVP do MI, não recomendando a sua utilização na prevenção de SPT (4,19,48).

Por outro lado, as mais recentes *guidelines* da ESVS não só recomendam a sua utilização para redução dos sintomas venosos, mas também na prevenção de SPT (7).

Capítulo 6

Proposta de Algoritmo de Abordagem nos Cuidados de Saúde Primários

Os CSP são a primeira linha de contato dos utentes com os profissionais de saúde e onde a maioria satisfaz as suas necessidades curativas e preventivas.

Até recentemente, a abordagem diagnóstica e terapêutica da TVP do MI era orientada em contexto dos cuidados de saúde secundários. Contudo, a evolução dos meios complementares de diagnósticos e terapêuticos possibilita que, em casos particulares, esta patologia seja passível de ser abordada na sua totalidade nos CSP, evitando encaminhamento para os serviços de urgência hospitalar, com todos os custos associados.

Como referido, à exceção de algumas situações particulares, atualmente todas as *guidelines* internacionais recomendam que o tratamento seja orientado em ambulatório (4,7,18,19). Face ao exposto, foi criada uma proposta de algoritmo de abordagem da TVP do MI nos CSP, estando a mesma representada na figura 5.

De acordo com o fluxograma proposto, perante um indivíduo que se apresente numa unidade de CSP com sintomatologia compatível com TVP do MI, o primeiro passo na sua abordagem compreende a elaboração de uma história clínica completa com revisão de sistemas, avaliação de fatores de risco e exame objetivo para exclusão de outras causas.

A integração dos três componentes supracitados permite ao médico de família ponderar o tipo de seguimento que deve iniciar, podendo decidir se deve proceder à sua abordagem diagnóstica e terapêutica na unidade de CSP ou se deve encaminhar o utente para o serviço de urgência. Como critérios de encaminhamento para o SU incluem-se: presença concomitante de sintomatologia compatível com TEP, fatores de gravidade clínica (instabilidade hemodinâmica, presença de comorbilidades importantes) e indivíduos com cancro conhecido, grávidas, indivíduos com contra-indicações para anticoagulação, trombofilias hereditárias, síndrome antifosfolípídico ou história de trombocitopenia induzida pela heparina.

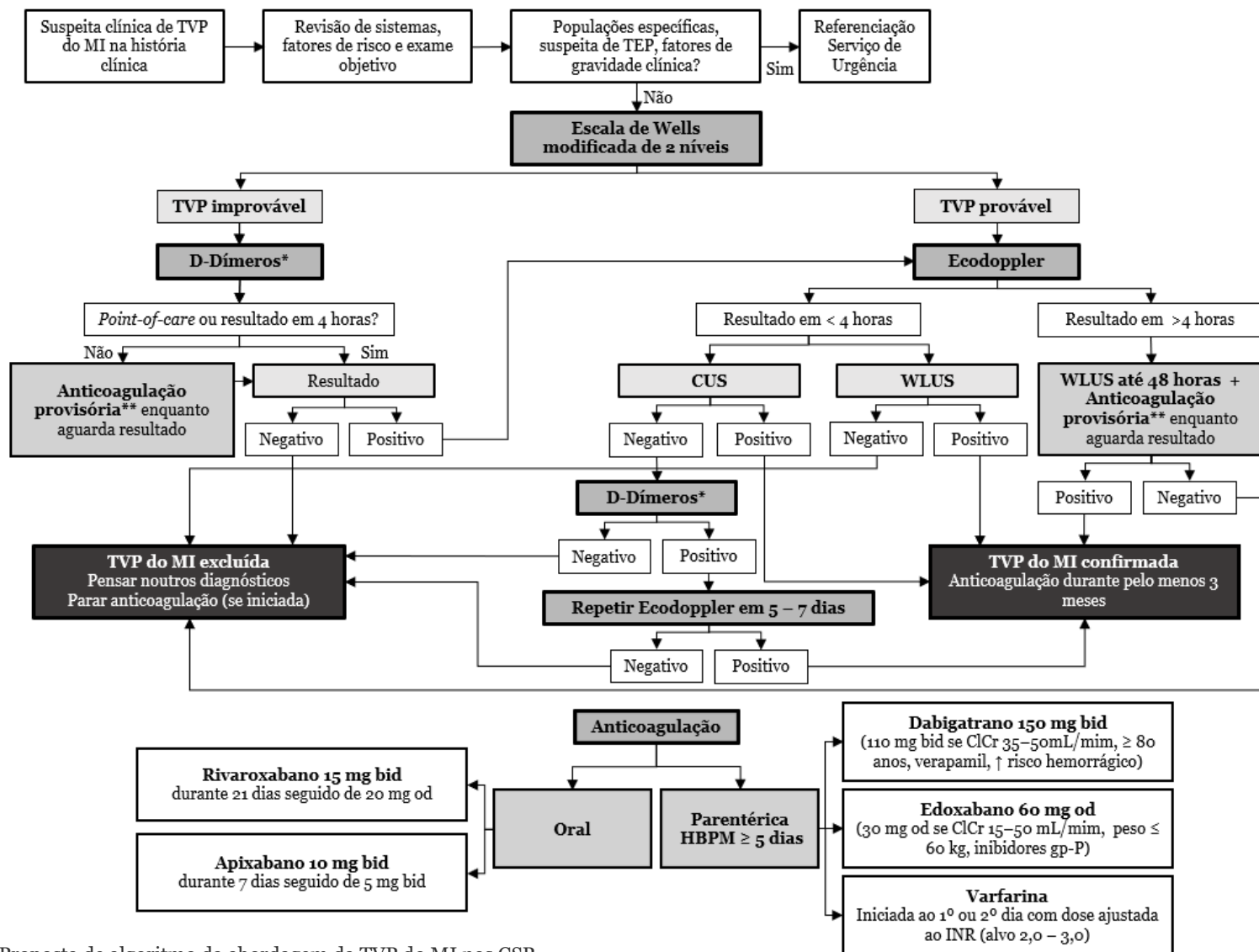


Figura 5: Proposta de algoritmo da abordagem da TVP do MI nos CSP

* Só deve ser realizado uma vez no decorrer do diagnóstico; Se idade ≥ 50 anos usar limiar ajustado à idade;

** Se possível escolher um anticoagulante que possa ser continuado se o diagnóstico for confirmado; realizar análises sanguíneas não devendo esperar pelos resultados para iniciar terapêutica. Rever terapêutica após resultados, se necessário.

Na suspeita de TVP do MI, suscetível de ser abordada nos CSP, o próximo passo consiste na aplicação da escala de probabilidade clínica de *Wells* modificada, com preferência para a escala de dois níveis (4,5,7,28,48).

Na presença de uma TVP improvável (pontuação igual ou inferior a um ponto), a avaliação quantitativa de D-Dímeros deve ser o próximo passo da abordagem (4,5,7,28,48). Nesta avaliação, estando na presença de um indivíduo com idade igual ou superior a cinquenta anos deve-se utilizar o limiar de D-dímeros ajustado para idade. Caso seja possível, na ausência de um laboratório próximo (impossibilitando a obtenção atempada da avaliação laboratorial) e oportunidade de utilização da modalidade POC para avaliação dos D-dímeros, esta pode ser utilizada. É importante referir que no decorrer do algoritmo apresentado, a avaliação de D-Dímeros deve ser realizada uma única vez em todo o seu processo.

Perante a impossibilidade de obtenção de avaliação de D-dímeros com resultado em quatro horas, é recomendado iniciar-se terapêutica anticoagulante provisória. A manutenção ou suspensão desta terapêutica é reavaliada após a obtenção dos resultados.

Um resultado negativo de D-dímeros leva à exclusão da presença de TVP tornando-se imprescindível pensar em diagnósticos alternativos e, na eventualidade de já ter sido iniciada terapêutica anticoagulante, esta deve ser cessada. Em contrapartida, um resultado positivo de D-dímeros implica a realização de ecodoppler no MI e, seguimento paralelo à de uma TVP provável na escala de *Wells* modificada, abordada de seguida (4,5,7,28,48).

Diante uma pontuação igual ou superior a dois pontos na escala de *Wells* modificada, i.e. perante uma TVP provável, o ecodoppler dos MIs deve ser o primeiro meio complementar a ser realizado (4,5,7,28,48).

Caso este seja passível de ser realizado com um resultado em menos de quatro horas, quer pelo método CUS (metodologia utilizada na modalidade POC) quer pelo método WLUS, esta deve ser a abordagem recomendada, protelando a decisão de iniciar a anticoagulação até à sua realização. Contudo, na impossibilidade de realizar o exame na janela temporal mencionada, deve ser preconizado o início de terapêutica anticoagulante provisória e deve ser assegurada a realização de ecodoppler dos MIs, com o método WLUS, no prazo máximo de quarenta e oito horas.

Por ser um método que avalia todo o sistema venoso do MI em apenas um momento, a não confirmação ecográfica, utilizando o método de WLUS, exclui com segurança a presença de TVP do MI, devendo ser investigados diagnósticos alternativos. Em contrapartida, a não

confirmação ecográfica de TVP com o método CUS, por motivos apresentados anteriormente, impele a avaliação quantitativa de D-Dímeros (laboratorialmente ou em modalidade POC), caso ainda não tenham sido avaliados (4,7,41). Se a terapêutica anticoagulante provisória já tiver sido iniciada, a não confirmação ecográfica de TVP, independente da metodologia utilizada, obriga à cessação da mesma.

Enquanto um resultado negativo de D-dímeros, após não confirmação ecográfica de TVP com CUS, permite excluir com segurança a presença de TVP, um resultado positivo de D-Dímeros obriga a nova avaliação ecográfica e clínica, após cinco a sete dias (4,5,7,28,48).

Uma confirmação ecográfica de TVP do MI, não obstante o método utilizado, confirma o seu diagnóstico e deve ser iniciada terapêutica anticoagulante, se esta ainda não tiver sido instaurada.

Na ausência de confirmação ecográfica de TVP, a decisão de iniciar terapêutica anticoagulante provisória, é suportada pelas recomendações das *guidelines* internacionais e nacionais. Contudo, a manutenção da mesma além da janela temporal de quarenta e oito horas encontra-se dependente da confirmação ecográfica de TVP (5,48).

Perante a decisão de iniciar anticoagulação (provisória ou não), sempre que possível, a escolha do fármaco deve ter em conta a sua possível continuidade, na eventualidade de posterior confirmação ecográfica de TVP, além das comorbilidades, contraindicações e preferências do doente (4,7,19,48). Segundo a mais recente evidência científica, na ausência de contraindicações, os DOACs devem ser a classe preferida para tratamento de primeira linha, estando os esquemas terapêuticos também descritos no fluxograma da figura 5 (4,5,7,28,48).

Adicionalmente, é imprescindível a avaliação analítica de alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos elementares tais como hemograma com fórmula leucocitária e contagem de plaquetas, função renal, função hepática e provas de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado) além de outros parâmetros complementares, adequados a cada utente.

Apesar da escolha do anticoagulante ser personalizada a cada utente, na ausência de contraindicações, os fármacos de primeira linha devem ser o apixabano ou o rivaroxabano, não só pelo seu nível de segurança, mas também por não ser necessário anticoagulação parentérica com HBPM prévia.

Na presença de confirmação ecográfica de TVP e decisão de anticoagulação, a janela temporal de terapêutica não deve ser inferior a três meses. A extensão do tratamento ou transição para a prevenção secundária deve ser avaliada caso a caso, consoante a presença ou ausência de fatores de risco e a sua classificação, nunca descurando na discussão do plano com o doente com explicação dos riscos e benefícios da continuação ou paragem da anticoagulação (4,5,7,19,48).

Capítulo 7

Conclusão

Antecedido apenas pela síndrome coronária aguda e acidente vascular cerebral, o TEV é a terceira causa de morte por patologia vascular, sendo umas das principais causas de mortalidade e morbidade a nível mundial. Por estas razões, o conhecimento da sua abordagem é fulcral e transversal a praticamente todas as especialidades médicas.

Como porta de entrada para o Sistema Nacional de Saúde, o papel dos Médicos de Família na abordagem da TVP é fulcral não só para a correta abordagem da patologia, como também para a otimização de recursos implicados no processo.

A baixa especificidade da sintomatologia associada à patologia em questão impossibilita que o seu diagnóstico seja orientado unicamente pela componente clínica. Como tal, para a correta abordagem diagnóstica, é imprescindível a utilização das escalas de probabilidade clínica associadas aos exames complementares de diagnóstico.

Apesar da confirmação do diagnóstico de TVP estar dependente da realização de uma ultrassonografia, já são diversos os estudos que atestam a importância dos CSP na abordagem desta patologia. A correta utilização das escalas de probabilidade clínica articulada com a medicação de D-dímeros, consegue excluir com segurança a presença de TVP em determinados indivíduos, além de identificar aqueles que devem ser submetidos a avaliação ecográfica posterior. Esta exclusão de diagnósticos de TVP reduz, não só, o encaminhamento desnecessário de indivíduos para os SU dos CSS, bem como a realização de ecografias desnecessárias, reduzindo gastos em saúde (59–61).

Atendendo às particularidades intrínsecas do Sistema de Saúde Português é inteligível que, perante uma suspeita de TVP com indicação para realizar ultrassonografia, a realização da mesma se encontra severamente comprometida, se não impossibilitada, fora dos SU hospitalares. Como tal, afigura-se aqui uma grande dificuldade, ou mesmo impossibilidade, dos Médicos de Família abordarem e orientarem meticulosa e corretamente a TVP, sem recorrer aos SU dos CSS.

Produto das constantes evoluções tecnológicas, emergem duas possíveis soluções à barreira encontrada, sendo elas: a celebração de protocolos de atuação locais/regionais entre os CSP e diversas entidades locais, como centros de diagnóstico imagiológicos ou mesmo CSS, e utilização da modalidade ecografias POC nos CSP.

Não obstante a inexistência destes protocolos em Portugal, já são vários os países, como o Reino Unido ou o Países Baixos, que têm implementado com sucesso protocolos locais com centros clínicos de diagnóstico imagiológico para a realização atempada dos meios complementares de diagnósticos necessários, permitindo a correta abordagem diagnóstica e terapêutica da TVP, sem necessidade de recorrer aos CSS.

Exemplos do sucesso deste tipo de protocolos são encontrados em variadas publicações científicas, referindo que este não advém isoladamente da redução do número de referenciações hospitalares e custos associados, mas também é garantido a segurança da abordagem e pelo elevado grau de satisfação dos utentes pela mesma (15,62).

Em alternativa e com os mesmos objetivos em mente, protocolos diretos com as unidades hospitalares locais também poderiam ser celebrados para a realização exclusiva dos meios complementares de diagnóstico e posterior orientação pelos médicos de família.

Considerando as singularidades de determinadas zonas geográficas de Portugal, de que são exemplo as regiões do interior, a celebração deste tipo de protocolos poderia reduzir o fluxo de pacientes com sintomatologia compatível com a TVP no SU.

Como tal, a presente dissertação permite idealizar uma perspetiva futura, para a criação de um projeto piloto para determinada região geográfica. Este poderá basear-se na celebração de um protocolo entre um ACeS, ou uma Unidade de CSP específica, e determinados centros de diagnóstico imagiológicos locais que permitam a realização de uma ultrassonografia até ao prazo máximo de quarenta e oito horas, bem como permita a comunicação direta entre os diversos profissionais de saúde envolvido. A implementação deste projeto piloto permitiria avaliar a viabilidade científica e económica, para possível expansão nacional posteriormente.

Por último, o recurso à modalidade ecográfica POC pode ser, sem dúvida, uma solução para que os médicos de família consigam conduzir uma abordagem correta e meticulosa da TVP nos CSP, evitando a necessidade de recorrer a outras unidades de saúde, que inevitavelmente prolongam o tempo da abordagem.

Vários estudos demonstraram que médicos com um nível de treino mínimo são capazes de realizar uma ecografia de compressão de 2/3 regiões com elevado grau de sensibilidade e especificidade, quando comparado com a realização do ecodoppler do MI inteiro, já tendo sido realizados estudos no contexto dos CSP na abordagem da TVP (42,45,46,63).

Apesar de existirem atualmente diversos protocolos de formação e treino em ecografia à cabeceira do doente (especificamente para a abordagem da TVP), é de notar que esta modalidade é indiscutivelmente dependente do utilizador, sendo imprescindível a criação de protocolos de formação estandardizados e nacional e/ou internacionalmente aceites, para que se possa usufruir das vantagens da mesma na sua plenitude.

A aquisição e manutenção dos materiais físicos por partes das unidades de CSP é um tópico que não pode ser ignorado. Embora os custos associados aos ecógrafos sejam cada vez menores, são ainda consideráveis, assim como são a promoção de formações de atualização constantes, e, como tal, não devem ser descurados de análise.

Ainda assim, é importante ter em consideração quer a implementação desta modalidade nos CSP não tem aplicações reduzidas à abordagem da TVP, já que poderá beneficiar as diversas áreas da medicina, incluindo pulmonar, cardíaca, abdominal entre outras. A correta aplicação desta técnica no diversificado leque de patologias orientadas nos CSP e nas suas agudizações, poderá afigurar-se como uma mais-valia na abordagem diagnóstica e terapêutica de algumas situações agudas, com a conseqüente redução do encaminhamento dos mesmos para os SU dos CSS.

Pelas características populacionais de Portugal, a implementação de protocolos de ecografias à cabeceira do doente poderia demonstrar-se mais benéfica, comparativamente com celebração de protocolos com centros de diagnóstico imagiológicos, já que esta técnica também poderia ser utilizada como meio complementar de diagnóstico de outras patologias.

Assim, uma perspetiva futura passaria pela criação de um projeto piloto com formação e aquisição de um ecógrafo em unidade de CSP selecionada para posteriormente avaliação dos resultados em termos de utilização correta desta ferramenta diagnóstica, redução do número de encaminhamentos hospitalares e viabilidade económica do mesmo.

Capítulo 8

Bibliografia

1. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S276–84.
2. Bruni-Fitzgerald KR. Venous thromboembolism: An overview. *J Vasc Nurs* [Internet]. 2015;33(3):95–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvn.2015.02.001>
3. Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J* [Internet]. 2016;14(Suppl 1):117–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-016-0108-y>
4. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208–18.
5. Alves C, Almeida C, Balhau A. Tromboembolismo Venoso - Diagnóstico e Tratamento. In: Sociedade Portuguesa de Cirurgia. 2015. p. 131.
6. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;(2):59–69.
7. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021: Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2021;61(1):9–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
8. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(4).
9. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1142–54.
10. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 2016;103(7):789–96.
11. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein

- thrombosis? *Hematology*. 2017;2017(1):231–6.
12. Ashrani AA, Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–74.
 13. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology*. 2016;413–8.
 14. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402–11.
 15. Condliffe R. Pathways for outpatient management of venous thromboembolism in a UK centre. *Thromb J [Internet]*. 2016;14(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-016-0120-2>
 16. Bromley A, Plitt A. A Review of the Role of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in the Acute and Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism. *Cardiol Ther [Internet]*. 2018;7(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0107-0>
 17. Othieno, R Okpo, E Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;24(8):397–8.
 18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S.
 19. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–738.
 20. Min S-K, Kim YH, Joh JH, Kang JM, Park UJ, Kim H-K, et al. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines. *Vasc Spec Int*. 2016;32(3):77–104.
 21. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32–67.
 22. Obiagwu C, Shetty V. Homan’s sign for deep vein thrombosis: A grain of salt? *Indian Heart J [Internet]*. 2017;69(3):418–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.01.013>
 23. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary

- embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54(3):1–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
24. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480–3.
 25. Hollenhorst MA, Battinelli EM. Thrombosis, Hypercoagulable States, and Anticoagulants. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2016;43(4):619–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.001>
 26. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2012;25(3):243–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2012.07.004>
 27. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017;32(8):516–31.
 28. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226–56.
 29. Brenner B, Lo B. Deep Venous Thrombosis Risk Stratification: risk stratification [Internet]. *medicine.medscape.com*. 2020 [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1918446-overview>
 30. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014;348(March):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g1340>
 31. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(17):1765–76.
 32. Liederman Z, Chan N, Bhagirath V. Current challenges in diagnosis of venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2020;9(11):1–13.
 33. Jacobs B, Obi A, Wakefield T. Diagnostic biomarkers in venous thromboembolic disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(4):508–17.

34. Schaefer JK, Jacobs B, Wakefield TW, Sood SL. New biomarkers and imaging approaches for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(3):274–81.
35. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* [Internet]. 2018;166(2017):63–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.003>
36. Parpia S, Takach Lapner S, Schutgens R, Elf J, Geersing GJ, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):669–75.
37. Price CP, Fay M, Hopstaken RM. Point-of-Care Testing for D-Dimer in the Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Narrative Review. *Cardiol Ther* [Internet]. 2021;10(1):27–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00206-2>
38. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guid [Internet]. 2020;(March). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>
39. Lucassen WAM, Erkens PMG, Geersing GJ, Büller HR, Moons KGM, Stoffers HEJH, et al. Qualitative point-of-care D-dimer testing compared with quantitative D-dimer testing in excluding pulmonary embolism in primary care. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1004–9.
40. Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906.
41. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, Baliyan V, Mishra V, Ganguli S, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):493–507.
42. Hannula O, Vanninen R, Rautiainen S, Mattila K, Hyppölä H. Teaching limited compression ultrasound to general practitioners reduces referrals of suspected DVT to a hospital: a retrospective cross-sectional study. *Ultrasound J* [Internet]. 2021;13(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13089-021-00204-y>
43. Andersen CA, Holden S, Vela J, Rathleff MS, Jensen MB. Point-of-care ultrasound in general practice: A systematic review. *Ann Fam Med*. 2019;17(1):61–9.
44. Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ. Point-of-Care Ultrasonography for

- Primary Care Physicians and General Internists. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(12):1811–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.023>
45. Varrias D, Palaiodimos L, Balasubramanian P, Barrera CA, Nauka P, Melainis AA, et al. The use of point-of-care ultrasound (Pocus) in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Clin Med*. 2021;10(17):1–13.
 46. Mumoli N, Vitale J, Giorgi-Pierfranceschi M, Sabatini S, Tulino R, Cei M, et al. General practitioner–performed compression ultrasonography for diagnosis of deep vein thrombosis of the leg: A multicenter, prospective cohort study. *Ann Fam Med*. 2017;15(6):535–9.
 47. Burgazli KM, Atmaca N, Mericliler M, Parahuleva M, Erdogan A, Daebritz SH. Deep vein thrombosis and novel oral anticoagulants: A clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(23):3123–31.
 48. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
 49. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*. 2011;342(7810):1–9.
 50. Thaler J, Pabinger I, Ay C. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2(July):1–7.
 51. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967–77.
 52. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:464–70.
 53. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI sabe., Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:627–39.
 54. Andras A, Tenna AS, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous

- thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(7):1–83.
55. Flour M, Clark M, Partsch H, Mosti G, Uhl JF, Chauveau M, et al. Dogmas and controversies in compression therapy: Report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *Int Wound J.* 2013;10(5):516–26.
 56. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *J Vasc Surg [Internet].* 2012;55(1):122–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.071>
 57. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2014;130(18):1636–61.
 58. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MHAM, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9):1–54.
 59. Van Maanen R, Kingma AEC, Oudega R, Rutten FH, Moons K, Geersing GJ. Real-life impact of clinical prediction rules for venous thromboembolism in primary care: A cross-sectional cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(12).
 60. El Tabei L, Holtz G, Schürer-Maly C, Abholz HH. Accuracy in Diagnosing Deep and Pelvic Vein Thrombosis in Primary Care. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(45):761–6.
 61. van der Velde EF, Toll DB, ten Cate-Hoek AJ, Oudega R, Stoffers HEJH, Bossuyt PM, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med.* 2011;9(1):31–6.
 62. Wan T, Rahmani A, Hanakova M, Wong HY, Caragata G, Ross ES, et al. Reducing emergency department visits in patients with deep vein thrombosis: Introducing a standardised outpatient treatment pathway. *BMJ Open Qual.* 2021;10(2):1–7.
 63. Lewiss RE, Kaban NL, Saul T. Point-of-care ultrasound for a deep venous thrombosis. *Glob Heart [Internet].* 2013;8(4):329–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2013.11.002>