

## PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

**Eraldo de Azevedo Lúcio**

Chefe da UTI do Hospital São Francisco da Santa Casa de Porto Alegre  
Mestre em Cardiologia pela UFRGS

Endereço para correspondência:  
Av. Independência, 75 – CEP: 90020-090 – Porto Alegre – RS  
E-mail: ealucio@terra.com.br

O tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) é uma doença relativamente comum e potencialmente fatal que requer um diagnóstico rápido e preciso. O seu tratamento apropriado, quando logo instituído, é altamente eficaz, reduzindo o risco de recorrência e, conseqüentemente, de mortalidade.<sup>1</sup> A chave para que o tratamento do TEP seja bem sucedido é a sua estratificação de risco. Os pacientes com embolia não maciça, de baixo risco, têm um prognóstico excelente com o uso de anticoagulantes, enquanto que aqueles que se apresentam com um quadro hipotensão ou choque, TEP maciço, podem se beneficiar com o uso de trombolíticos ou de embolectomia associado a anticoagulação intensiva.<sup>2</sup> Para avaliação do risco de complicações podem ser usados: o índice prognóstico de Geneva,<sup>3</sup> a dosagem dos níveis séricos de troponina,<sup>4</sup> e o Ecocardiograma.<sup>5</sup> Esse último, identifica pacientes com disfunção ventricular direita que apesar de estarem estáveis no início da apresentação do quadro, TEP submaciço, podem apresentar choque cardiogênico e morte durante a hospitalização.<sup>6</sup> Para esses pacientes existe um debate, bastante acirrado, na literatura, a respeito do benefício ou não, dos trombolíticos.<sup>7,8</sup>

### Tratamento Inicial

#### a) Anticoagulantes

Para os pacientes hemodinamicamente estáveis, os quais constituem a maioria na apresentação clínica inicial do TEP, um tratamento anticoagulante bem conduzido é capaz de interromper a propagação do trombo e prevenir recorrências. A eficácia dos anti-coagulantes para esse fim já está comprovada e trabalhos prévios relatam redução na mortalidade e na recorrência de TEP fatal.<sup>9,10,11</sup> Os anticoagulantes correntemente utilizados são a heparina não fracionada (HNF), e a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Eles estão formalmente recomendados para o tratamento diante da suspeita clínica de TEP agudo.<sup>12</sup> Recentemente, foi desenvolvido um inibidor seletivo sintético do fator Xa, o fondaparinux, aprovado na América do Norte para o tratamento da trombose venosa profunda e do TEP, baseado em 2 ensaios clínicos de não inferioridade à enoxaparina e à HNF.<sup>13,14</sup>

A HNF, a primeira a ser estudada e a mostrar benefício,<sup>9,10,11</sup> é administrada por via IV, de forma contínua, na dose de 18 UI/kg/h, precedida por um bolo, IV, de 80 UI/kg. A sua administração requer monitorização através do TTPa, o qual deve ser mantido entre 1,5 a 2,5 vezes o seu valor controle para se alcançar o alvo terapêutico. Também pode se lançar mão de um nomograma para facilitar os ajustes das doses.<sup>15</sup> Nos casos de requerimento de altas doses de heparina para se alcançar esse alvo, está indicado o teste do fator anti-Xa como guia para se obter níveis de heparina entre 0,3 e 0,7 UI/ml.<sup>12</sup> Esse teste mostrou, em ensaio clínico randomizado, ser tão efetivo e seguro quanto o TTPa para os ajustes das doses.<sup>16</sup> As desvantagens da HNF são: a necessidade de freqüente monitorização laboratorial; resposta anticoagulante imprevisível, que requer freqüentes ajustes das doses; a ocorrência de trombocitopenia, que apesar de inconstante pode ser muito grave quando associada a fenômenos trombóticos;<sup>17</sup> e resistência terapêutica, definida como um requerimento maior do que 35.000 UI/dia para alcançar um TTPa adequado.<sup>18</sup>

Essas deficiências da HNF estimularam o desenvolvimento das HBPM, cujas vantagens incluem: uma resposta anticoagulante mais previsível; administração por via subcutânea, em 1 ou 2 doses diárias, dispensando a monitorização dos seus níveis séricos na maioria das vezes; e uma incidência menor de trombocitopenia.<sup>19</sup> Uma metanálise de estudos em pacientes com TEP sintomático não maciço ou TEP assintomático no contexto de trombose venosa profunda, mostrou que as HBPM são, no mínimo, tão eficazes e seguras quanto o tratamento intravenoso com HNF.<sup>20</sup> Nessa metanálise não houve diferença, estatisticamente significativa, entre recorrência de tromboembolismo venoso precoce e tardio, e incidência de sangramento maior, entre os 2 tipos de heparina. Como resultado, importante diretriz internacional recomenda o uso preferencial de HBPM para o tratamento inicial de pacientes com TEP não maciço.<sup>12</sup> O tratamento com HBPM mostrou também ser custo-efetivo numa coorte de pacientes hipotéticos com TEP não maciço, quando comparado com a HNF, a despeito do seu preço mais alto, por proporcionar uma economia de custos em decorrência de alta hospitalar mais precoce e possibilidade de tratamento a nível ambulatorial.<sup>21</sup> As doses terapêuticas das HBPM disponíveis no Brasil são descritas na **tabela 1**.

Situações existem onde a HNF tem uma preferência mais clara no cenário de TEP, quais sejam: na presença de insuficiência renal grave, em pacientes instáveis, ou quando uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes pode ser necessária.<sup>12,22</sup>

#### b) Trombolíticos

Comparados com a heparina, os trombolíticos proporcionam uma resolução mais rápida da obstrução embólica pulmonar, melhorando a perfusão pulmonar, a hemodinâmica e as trocas gasosas.<sup>23, 24</sup> O seu uso, entretanto, deve ser criterioso e individualizado, tendo em vista o risco de sangramento intracraniano não desprezível relatado em publicações prévias.<sup>25,26,27</sup> Existe um amplo consenso de que esses agentes devem ser usados como medicação de primeira linha em pacientes com TEP e choque ou hipotensão arterial grave (TEP maciço), a menos que haja uma contra-indicação absoluta (sangramento interno ativo ou sangramento intracraniano recente).<sup>12,22</sup> Na verdade, numa metanálise de 11 estudos randomizados publicada por Wan et al., em 2004,<sup>28</sup> o uso de trombolíticos reduziu significativamente a recorrência de TEP ou morte, apenas no subgrupo de pacientes com instabilidade hemodinâmica representados em 5 desses estudos.

Alguns autores têm preconizado o uso de trombolíticos num cenário de TEP e pressão arterial normal, quando existe evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular direita (TEP sub-maciço).<sup>6,7</sup> No único estudo randomizado que reproduziu bem essa situação, Konstantinides et al.,<sup>29</sup> mostrou que o uso de alteplase mais HNF, comparado com o uso isolado de HNF, reduziu significativamente os desfechos de morte hospitalar ou de piora clínica necessitando de escalonamento terapêutico (uso de catecolaminas, entubação endotraqueal, ressuscitação cardiopulmonar, trombólise secundária ou necessidade de embolectomia de emergência). A crítica

que se faz a esse estudo é que esse benefício foi obtido principalmente às custas da menor necessidade de trombólise de resgate por parte do grupo que usou alteplase, e que essa decisão era tomada de forma aberta após ser permitida a quebra do código de randomização.<sup>8</sup> De qualquer forma, o uso dos trombolíticos no TEP em pacientes estáveis com disfunção ventricular direita permanece controverso e novos estudos são necessários para se comprovar a sua superioridade sobre a anticoagulação convencional e definir o risco-benefício do seu emprego nessa condição clínica específica.

A alteplase e a estreptoquinase são os trombolíticos disponíveis no Brasil para uso no TEP maciço. A preferência recai sobre o primeiro devido ao seu efeito mais rápido e ao curto período de infusão em que é administrado. O uso concomitante da heparina é opcional com a alteplase e deve ser evitado quando se usa a estreptoquinase.<sup>12</sup> Alguns autores recomendam o reinício da HNF após o uso do trombolítico, quando o TTPa estiver menor que 80 segundos.<sup>30</sup> As doses dos trombolíticos estão especificadas na **tabela 2**.

### c) Tratamento não farmacológico (embolectomia)

Um terço dos pacientes, aproximadamente, com TEP maciço, não pode receber tratamento farmacológico com trombolíticos devido a contra-indicações absolutas.<sup>31</sup> Duas alternativas de embolectomia, através de cirurgia ou de cateter, podem ser empregadas, sendo ambas indicadas no caso de TEP maciço, em pacientes altamente selecionados, quando há insucesso ou contra-indicação ao uso de trombolíticos.<sup>12</sup>

A embolectomia cirúrgica é utilizada em situações de emergência para aliviar a obstrução pulmonar aguda. Esse procedimento pode ser associado a complicações como síndrome do desconforto respiratório do adulto, mediastinite, insuficiência renal aguda e grave seqüela neurológica. A morbidade e a mortalidade, entretanto, podem ser reduzidas quando o tratamento cirúrgico é imediato e realizado por uma equipe experiente.<sup>31,32</sup>

A outra alternativa para embolectomia utiliza um aparelho adaptado a um cateter que aspira ou fragmenta o trombo. Esse procedimento promove uma reperfusão pulmonar rápida, pode ser indicado para pacientes de alto risco cirúrgico e ser realizado no laboratório de hemodinâmica. Para minimizar o risco de perfuração ou dissecação de estruturas cardiovasculares, a embolectomia por cateter deve ser realizada somente nos principais ramos das artérias pulmonares e não nos sub-segmentares. O procedimento deve ser terminado tão logo se obtenha melhora hemodinâmica independente do resultado angiográfico.<sup>30</sup>

### d) Filtro de veia cava inferior

É recomendado quando os anticoagulantes são contra-indicados pelo alto risco de sangramento, ou em casos de recorrência de TEP a despeito de anticoagulação intensiva e adequada.<sup>2,12</sup> O filtro é inserido, mais comumente, através da veia femoral e colocado na veia cava inferior, utilizando-se fluoroscopia como guia. São consideradas contra-indicações a presença de anormalidades venosas anatômicas, gravidez e trombose proximal ao seu ponto de ancoragem. Em vista da interrupção da veia cava inferior aumentar o risco de tromboembolismo venoso, é recomendado que a anticoagulação seja instituída tão logo quanto e, se possível, após a colocação do filtro.<sup>12</sup> Os resultados de um ensaio randomizado controlado sugerem que os filtros de veia cava inferior diminuem o risco, a curto-prazo, de recorrência de TEP ou de um primeiro episódio de TEP em pacientes de alto risco, mas podem aumentar o risco de um TEV futuro, além de não aumentar a sobrevida a longo-prazo.<sup>33</sup> Recentemente têm surgido filtros removíveis que podem ser opções interessantes para pacientes com contra-indicações transitórias ao uso de anticoagulantes,<sup>34</sup> porém é necessária uma maior experiência para determinar a segurança desses aparelhos a longo-prazo.

### Tratamento a longo-prazo

O principal objetivo do tratamento a longo-prazo é prevenir a recorrência do tromboembolismo pulmonar (TEP). A maior parte da informação a esse respeito é extrapolada de estudos em pacientes com trombose venosa profunda (TVP),<sup>35,36</sup> pois apenas um pequeno número de pacientes com TEP foram incluídos em estudos de prevenção de tromboembolismo venoso (TEV).

O tratamento a longo-prazo para a prevenção de recorrência de TEP é usualmente feito por via oral com os antagonistas da vitamina

K que têm o varfarin como principal agente. Aqui no Brasil também se usa a femprocumona. Recomenda-se iniciar o varfarin no 1º dia após o episódio agudo e ajustar as suas doses pelo tempo de protrombina para manter um RNI (Relação Normalizada Internacional), entre 2,0 e 3,0, na maioria dos casos.<sup>12</sup> Esse valor de RNI foi estabelecido, baseado no resultado de estudos randomizados que incluíram pacientes com TVP e TEP.<sup>37,38,39,40</sup> A heparina deve ser mantida durante 5 a 7 dias, concomitantemente com o varfarin, até que o alvo do RNI seja alcançado. Existe um debate a respeito da dose de ataque do varfarin. Em contraposição a trabalhos publicados na década passada,<sup>41,42</sup> um trabalho mais recente sugere que a dose inicial de 10 mg pode alcançar o RNI terapêutico mais rápido do que a dose de 5 mg sem aumentar o risco de sangramento ou de complicações tromboembólicas.<sup>43</sup> De qualquer maneira, na escolha da dose inicial a ser empregada devem ser considerados fatores individuais específicos como idade, medicações concomitantes e co-morbidades.

A duração da anticoagulação oral deve ser individualizada de acordo com o risco de recorrência de TEP se o tratamento for suspenso, e de sangramento se o tratamento for mantido. Três estudos avaliaram o risco-benefício do tratamento de curta duração (4 a 6 semanas), contra o tratamento com duração convencional (3 a 6 meses).<sup>44,45,46</sup> Os resultados desses estudos apontaram para uma maior incidência de recorrência de TEV, entre aqueles anticoagulados por um período mais curto. Dessa forma, é consensual que o período mínimo de tratamento para prevenção de TEV deve ser o de 3 meses.

Talvez o aspecto mais importante ao se avaliar o risco de recorrência de TEV seja a relação do episódio inicial com os fatores de risco. Assim, quando um fator de risco reversível pode ser identificado como a única explicação para o episódio de TEP, p.ex: cirurgia recente, o risco de recorrência após um período de anticoagulação de 3 meses é relativamente baixo, e o tratamento é recomendado por esse período.<sup>12,47</sup> Em pacientes com TEP não provocado (idiopático), o período mínimo de anticoagulação recomendado é o de 6 a 12 meses,<sup>12</sup> porém devem ser consideradas a história prévia de episódios de TEV e a presença de certas trombofilias como anticorpos antifosfolípideos, deficiência de proteína S, proteína C ou antitrombina, e presença de mutações específicas de genes (fator V de Leiden ou protrombina 20210A), para que a anticoagulação seja recomendada indefinidamente.<sup>47</sup> Já para aqueles com fatores de risco persistentes ou irreversíveis, como câncer, cujo risco de recorrência de TEP é alto, recomenda-se tratamento com HBPM, pelos primeiros 3 a 6 meses, seguido de varfarin, indefinidamente ou até que a doença seja resolvida.<sup>12</sup> Tendo em vista o risco de sangramento grave com a anticoagulação crônica, é recomendado que o benefício desse tratamento seja periodicamente avaliado em pacientes que usam anticoagulantes orais indefinidamente.<sup>12</sup> A duração do tratamento com varfarin é sumarizada na **tabela 3**.

Pacientes portadores de neoplasias têm um risco maior de apresentar eventos tromboembólicos recorrentes e sangramento durante anticoagulação convencional do que aqueles sem neoplasias.<sup>48</sup> Esse achado suscitou a busca por uma forma mais eficaz de tratamento nesse grupo. Num estudo recente com cerca de 672 pacientes com câncer foi observado que a HBPM (dalteparina), foi mais eficaz do que o varfarin em prevenir recorrências de TEV num período de 6 meses, sem causar aumento de sangramento.<sup>49</sup> Baseados nos resultados desse estudo, importante diretriz internacional recomenda que pacientes com TEP, portadores de neoplasias, sejam anticoagulados, inicialmente, com HBPM por um período mínimo de 3 a 6 meses.<sup>12</sup>

### Conclusões

A anticoagulação continua sendo a base fundamental para o tratamento da maioria dos pacientes com TEP para interromper a propagação do trombo, minimizar o risco de recorrências e prevenir mortalidade. Evidências científicas consolidam o papel da HBPM pela sua igual eficácia e segurança e maior praticidade do que a HNF, sendo hoje a opção recomendada nos pacientes estáveis. O benefício dos trombolíticos é consensual num cenário de TEP maciço quando o risco de sangramento é pequeno, porém ainda carece de comprovação científica nos casos de disfunção ventricular direita e normalidade hemodinâmica. A estratégia terapêutica do TEP é apresentada no **fluxograma**.

**Tabela 1** HBPM comercialmente disponíveis no Brasil

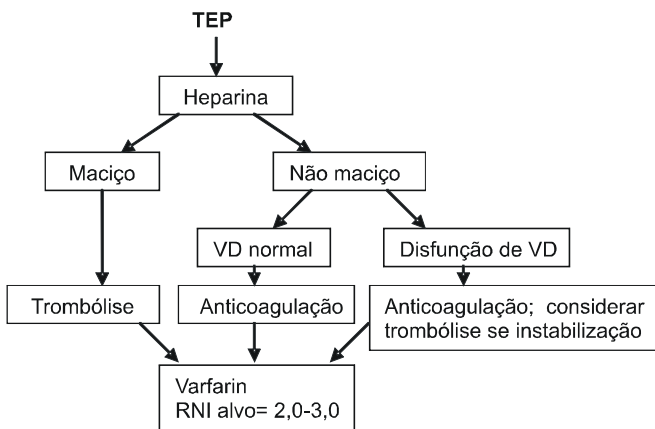
HBPM	Nome comercial	Doses
Enoxaparina	Clexane	1 mg/kg de 12/12 h ou 1,5 mg/kg 1x ao dia via SC
Nadroparina	Fraxiparina	93 UI/kg de 12/12 h ou 171 UI/kg 1 x ao dia via SC
Dalteparina	Fragmin	100 UI/kg de 12/12 h ou 200 UI/kg 1 x ao dia via SC

**Tabela 2** Trombolíticos recomendados no TEP

Trombolíticos	Doses
Alteplase	100 mg durante 2 h; a dose total não deve exceder 1,5 mg/kg via IV
Estreptoquinase	Dose de ataque: 250.000 UI durante 30 min; e após 100.000 UI/h durante 24 h via IV

**Tabela 3** Duração da anticoagulação oral

Categorias de risco	Duração do tratamento
TEP idiopático	No mínimo 6 meses (candidatos a tratamento definitivo)
F. de risco temporários	Três meses
Câncer em atividade	Indefinido ou até resolução da doença
Trombofilia molecular	No mínimo 12 meses em pacientes com pelo menos 2 trombofilias ou anticorpos antifosfolípidos
TEP recorrente	Indefinido



Estratégia terapêutica para o TEP.

## BIBLIOGRAFIA

- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1992;326:1240-5.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *The Lancet* 2004;363:1295-305.
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackles S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.
- Goldhaber SZ. Ecocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and ecocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
- Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. *Pro. Arch Intern Med* 2005;165:2197-9.
- Thabut G, Logeart D. Thrombolysis for pulmonary embolism in patients with right ventricular dysfunction. *Con. Arch Intern Med* 2005;165:2200-3.
- Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
- Alpert JS, Smith R, Carson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):401S-428S.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Siguenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-7.
- Levine MN, Hirsch J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank MK, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-55.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring,

efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(suppl 1):64S-94S.

19. Hirsch J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):188S-203S.

20. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.

21. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005;128:1601-10.

22. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.

23. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707.

24. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-193S.

25. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.

26. Dalen JE, Alpert JS, Hirsch J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.

27. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111:1241-5.

28. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.

29. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.

30. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28-e32.

31. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S, et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991;51:232-6.

32. Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:5-8.

33. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.

34. Millward SF, Oliva VL, Bell SD, Valenti DA, Rasuli P, Asch M, et al. Gunther Tulip retrievable vena cava filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1053-8.

35. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.

36. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.

37. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.

38. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.

39. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.

40. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

41. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.

42. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-8.

43. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003;138:714-9.

44. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.

45. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.

46. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11.

47. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl 1):I-10-I-18.

48. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.

49. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.