

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas

PROFILAXIA PARA TROMBOEMBOLIA VENOSA EM UM HOSPITAL
GERAL

Fernanda Fuzinatto

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Porto Alegre, 2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas

PROFILAXIA PARA TROMBOEMBOLIA VENOSA EM UM HOSPITAL
GERAL

Fernanda Fuzinatto

*Dissertação de mestrado apresentada
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas à
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.*

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Porto Alegre, 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Fuzinato, Fernanda
PROFILAXIA PARA TROMBOEMBOLIA VENOSA EM UM
HOSPITAL GERAL / Fernanda Fuzinato. -- 2011.
66 f.

Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2011.

1. Tromboembolia venosa/prevenção e controle. 2.
Trombose venosa/prevenção e controle. 3. Heparina. I.
Saldanha Menna Barreto, Sérgio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho, e, mais do que isso, esta etapa da minha vida, não estaria sendo concluída, não fosse a importância das pessoas a quem aqui devo minha gratidão.

Agradeço ao meu orientador Professor Sérgio Saldanha Menna Barreto, por ter recebido este desafio com entusiasmo e disposição.

Aos colegas do Hospital Conceição, especialmente ao Dr Fernando Waldemar e ao Dr André Wajner, que me ajudaram na implementação desse projeto e aos médicos residentes João Luiz Hopf, Juliana Schuh, Grasielle Bess, Josiane França, César Elias e Juliana Fernandez pelo auxílio no andamento da pesquisa.

Agradeço também ao Gerente de Pacientes Internos do Hospital Conceição, Dr Paulo Bobek, ao Gerente de Informática, Marco Antônio Fisher e, representando a Gerência de Ensino e Pesquisa, o Dr. Airton Stein, pelo apoio e colaboração em diversas etapas do projeto.

À minha família, especialmente a minha mãe, que sempre me incentivou a lutar pelos meus sonhos. Agradeço a compreensão pelos diversos momentos de ausência.

Agradeço ao Guilherme Gazzoni, meu amor, pelas incansáveis horas de espera e pelo incentivo diário.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	05
LISTA DE FIGURAS	06
RESUMO.....	07
ABSTRACT.....	08
INTRODUÇÃO.....	09
REVISÃO DE LITERATURA.....	10
1. Conceito, fisiopatologia e apresentação clínica.....	10
2. Prevalência.....	11
3. Fatores de risco.....	13
4. Efetividade da profilaxia para tromboembolia venosa.....	18
4.1. Profilaxia em pacientes cirúrgicos.....	19
4.2. Profilaxia em pacientes clínicos.....	23
5. Análise do uso da profilaxia nos hospitais.....	27
JUSTIFICATIVA.....	30
OBJETIVOS	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
ARTIGO ORIGINAL.....	51
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	65
ANEXOS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physician

ACO: Anticoncepcional Oral

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVCi: Acidente Vascular Cerebral isquêmico

CPI: Compressão Pneumática Intermitente

CVC: Catéter Venoso Central

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular

HNF: Heparina Não Fracionada

IAM: Infarto agudo do Miocárdio

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IC: Intervalo de Confiança

MECG: Meia Elástica de Compressão Graduada

NNT: Número Necessário Tratar (para prevenir um evento)

OR: Odds Ratio

RR: Risco Relativo

TEP: Tromboembolia Pulmonar

TEV: Tromboembolia Venosa

TRH: Terapia de Reposição Hormonal

TVP: Trombose Venosa Profunda

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO ORIGINAL

Chart 1 - Recommended Prophylaxis	56
Table 1 - Risk Factor	57
Table 2 - Prescribed Prophylaxis	57
Table 3 - Adequacy of General Prophylaxis	58
Table 4 - Adequacy of Prophylaxis: stratification by Risk Factor	59

RESUMO

Introdução: A Tromboembolia Venosa (TEV) é responsável por um grande número de complicações em pacientes hospitalizados, sendo que 5 a 10% dos óbitos em pacientes hospitalizados são atribuídos a Tromboembolia pulmonar (TEP), considerada então a principal causa prevenível de óbito intra-hospitalar. A profilaxia é a forma mais efetiva para reduzir o impacto dessa doença. Entretanto, estudos mostram que a profilaxia ainda é largamente subutilizada.

Objetivo: Avaliar a prática de profilaxia para TEV em pacientes de um hospital geral.

Métodos: Estudo de coorte transversal conduzido no Hospital Nossa Senhora da Conceição, localizado na cidade de Porto Alegre, com uma amostra constituída de pacientes internados selecionados randomicamente entre outubro de 2008 e fevereiro de 2009. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e internados por mais de 48 h. Os critérios de exclusão foram uso de anticoagulantes, história de doença tromboembólica, gestação e puerpério. A adequação da profilaxia foi avaliada seguindo as recomendações de um protocolo criado pela instituição e tendo como base principal a diretriz da *American College of Chest Physician (ACCP)*, oitava edição.

Resultados: Foram incluídos 262 pacientes com média de idade de $59,1 \pm 16,6$ anos. Os fatores de risco mais comuns foram imobilização (70,6%), infecção (44,3%), câncer (27,5%), obesidade (23,3%) e cirurgia maior (14,1%). Na avaliação do nível de risco para TEV, 143 (54,6%) e 117 (44,7%) pacientes foram classificados como de risco alto e moderado, respectivamente. No geral, 46,2% dos pacientes estavam em uso da profilaxia adequada, assim como 25% dos pacientes com três ou mais fatores de risco e 18% dos pacientes com câncer, e houve diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos quando comparados àqueles com menos de três fatores de risco e sem câncer ($p < 0,001$ para ambos).

Conclusões: Os dados demonstram que quase a totalidade dos pacientes do hospital estava em risco para TEV e que menos da metade deles recebeu profilaxia adequada, dados esses semelhantes aos da literatura. A inadequação da profilaxia é surpreendentemente maior em pacientes de alto risco. Esses dados permitem concluir que são necessárias medidas para melhorar o uso da profilaxia em nosso hospital.

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is responsible for a large number of complications in hospitalized patients. Pulmonary embolism accounts for 5-10% of deaths in hospitalized patients, making VTE the most common preventable cause of in-hospital death. Prevention is the most effective strategy to reduce the burden of this disease. However, large prospective studies demonstrated that preventive methods are underutilized.

Objective: To evaluate the use of venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in a general hospital.

Methods: A cross-sectional cohort study at the Hospital Nossa Senhora da Conceição, located in the city of Porto Alegre, Brazil, involving a random sample of patients admitted between October of 2008 and February of 2009. We included patients over 18 years of age and hospitalized for more than 48 h. The exclusion criteria were anticoagulant use, pregnancy, puerperium, and a history of thromboembolic disease. The adequacy of prophylaxis was evaluated in accordance with a protocol created by the Hospital and principally based on the American College of Chest Physicians guidelines, eighth edition.

Results: We included 262 patients. The mean age was 59.1 ± 16.6 years. The most common risk factors were immobilization (in 70.6%), infection (in 44.3%), cancer (in 27.5%), obesity (in 23.3%), and major surgery (in 14.1%). The risk of VTE was classified as high and moderate in 143 (54.6%) and 117 (44.7%) of the patients, respectively. Overall, 46.2% of the patients received adequate prophylaxis, 25% of those with \geq three risk factors for VTE and 18% of those with cancer, the differences between these last two groups and their counterparts (patients with $<$ three risk factors and those without cancer) being statistically significant ($p < 0.001$ for both).

Conclusions: Our data reveal that nearly all patients at our hospital were at risk for VTE, and that less than half received adequate VTE prophylaxis, which is in agreement with the literature. It is surprising that inadequate prophylaxis is more common in high-risk patients.

INTRODUÇÃO

A Tromboembolia Venosa (TEV), que engloba duas condições relacionadas, a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Tromboembolia Pulmonar (TEP), é responsável por um grande número de complicações em pacientes hospitalizados. A TEP é responsável por 5 a 10% dos óbitos em pacientes hospitalizados, sendo considerada a principal causa prevenível de óbito intra-hospitalar. Prevenção é a estratégia mais efetiva para reduzir o impacto dessa doença e existem muitas evidências disponíveis que demonstram que as medidas profiláticas farmacológicas, como a heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM), reduzem a incidência de eventos tromboembólicos sem aumentar o risco de sangramento. Além disso, a profilaxia para TEV reduz os custos totais e o tempo de hospitalização.

Ao longo da última década, muitas diretrizes foram publicadas objetivando a melhora do uso das estratégias preventivas para TEV. Apesar de a maioria dos pacientes clínicos e cirúrgicos apresentarem fatores de risco para TEV, estudos prospectivos demonstram que a profilaxia é largamente subutilizada. Esses estudos encontraram diferentes taxas de uso da profilaxia entre os diversos países, variando de 2 a 84% dos pacientes em risco de TEV.

Isso expõe a dificuldade de trazer para a prática clínica conhecimentos já bem estabelecidos na literatura. Além disso, esses dados tem estimulado o desenvolvimento de novas pesquisas para descobrir os obstáculos que limitam a efetividade da profilaxia para TEV e que avaliam diferentes estratégias para implementar mudanças na prática clínica.

Esse estudo é o passo inicial para avaliação do uso da profilaxia de TEV no Hospital Nossa Senhora da Conceição e é parte de uma abordagem mais ampla que inclui a criação de um protocolo de profilaxia para TEV para a instituição, medidas educativas como palestras, uso de uma ferramenta eletrônica para auxílio na prescrição da profilaxia farmacológica e auditorias frequentes.

REVISÃO DA LITERATURA

Tromboembolia Venosa e Profilaxia

1. Conceito, fisiopatologia e apresentação clínica:

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Tromboembolia Pulmonar (TEP) representam o espectro de uma única doença: a Tromboembolia Venosa (TEV). A trombose venosa é um processo de formação de coágulos ou trombos no interior das veias. Os trombos mais comumente se formam no sistema venoso profundo dos membros inferiores, ocasionando o que chamamos de TVP, embora possam ocorrer em qualquer sistema venoso do corpo (como membros superiores, veias pélvicas, renais). A TEP ocorre quando esses trombos embolizam para o sistema venoso pulmonar (1).

As veias ilíacas e femorais são a fonte mais comum de êmbolos que causam TEP. Estimam-se que 50 a 80% dos trombos das veias ilíacas, femorais e poplíteas (chamadas veias proximais) se originam abaixo da veia poplíteia, ou seja nas veias profundas da panturrilha, e se propagam proximalmente. O restante dos trombos se originam nas veias proximais. Felizmente, a maioria dos trombos originados nas veias da panturrilha se resolvem espontaneamente e somente 20 a 30% se estendem para veias proximais se não tratados (2,3). A TVP se apresenta clinicamente com dor e edema no membro afetado. Trombos menores e distais podem ser assintomáticos (4).

Aproximadamente 79% dos pacientes que se apresentam com TEP tem evidências de TVP em membros inferiores. Se a TVP não for detectada nesses pacientes, é provável que o trombo já tenha embolizado por completo. Ao contrário, TEP ocorre em até 50% dos pacientes com TVP de veias proximais de membros inferiores (5).

A TEP comumente se apresenta com dispnéia e/ou dor torácica de início súbito ou de evolução de alguns dias, eventualmente acompanhadas também de hemoptise. Dor torácica do tipo pleurítica ocorre mais frequentemente em pacientes com trombos menores e distais, que ocasionam dor devido a reação inflamatória na pleura parietal ou por infarto pulmonar. Trombos grandes que se deslocam para o pulmão podem se alojar em ramos principais da artéria pulmonar ou ramos lobares

podendo causar comprometimento hemodinâmico. Esses pacientes devem ser investigados e tratados com brevidade devido ao alto risco de morte e morbidade. Infelizmente, a apresentação clínica da TEP é variável e inespecífica, dificultando o diagnóstico (1,6).

TEP não tratada apresenta uma alta taxa de mortalidade, sendo a causa mais frequente de óbito a ocorrência de embolias recorrentes. A terapia anticoagulante reduz a taxa de mortalidade de 30% para 2 a 8%. No entanto, a morbidade entre os sobreviventes é elevada (7,8,9,10). Entre as morbidades a longo prazo estão a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica secundária a TEP, podendo ocasionar dispnéia crônica e intolerância ao exercício (11), e a síndrome pós-trombótica e insuficiência venosa crônica secundária a TVP (12).

2. Prevalência:

A TEV é um problema mundial, que ocorre em pacientes da comunidade, mas é uma complicação mais comum entre os pacientes hospitalizados. Além do risco imediato de óbito, a TEV prolonga o tempo de internação hospitalar e se correlaciona com morbidades a longo prazo (13).

A TEP é responsável por 5 a 10% dos óbitos em pacientes hospitalizados, sendo considerada a principal causa prevenível de óbito intra-hospitalar (5,14).

A incidência de casos de TEV é difícil de precisar, já que se trata de uma doença de apresentação clínica variável e, muitas vezes, de diagnóstico difícil. Muitos casos de TVP são assintomáticos e os estudos que analisam sua incidência utilizam métodos diagnósticos variados. Em relação aos casos de TEP, alguns ocorrem como forma de morte súbita, sendo descobertos somente através de autópsias. Estima-se que ocorram em torno de 900.000 casos de TEV ao ano nos Estados Unidos (15). Aproximadamente 300.000 óbitos ao ano são atribuídos a TEP, sendo quase um terço deles na forma de morte súbita, descobertos somente na autópsia e impossibilitando qualquer forma de intervenção terapêutica (16). Um outro estudo, também americano, que avaliou 42 milhões de óbitos ocorridos em 20 anos, quase 600.000 pacientes (aproximadamente 1,5%) foram diagnosticados com TEP, sendo que em um terço destes essa foi considerada a causa do óbito (7).

Esses números certamente subestimam a real incidência de TEP, já que muitos dos casos são provavelmente não diagnosticados. As estimativas de

incidência de TEP tem sido afetadas pela introdução de novos exames diagnósticos na prática clínica, como a angiotomografia computadorizada. Um estudo recente de Wiener et al estimou um aumento do número de diagnósticos de TEP de 62,1 para 112,3 casos por 100.000, comparando períodos antes de 1998 (quando foi introduzida a angiotomografia computadorizada) com após. Ocorreu também uma leve redução das taxas de mortalidade e uma redução mais importante dos casos fatais de TEP (17).

Em nosso meio, um estudo estimou a ocorrência de 0,6 casos a cada 1.000 habitantes/ano a partir de casos de TVP confirmados por flebografia ou ecografia com doppler (18). Utilizando uma metanálise realizada em 2003, Fowkes et al estimaram uma incidência mundial de TVP de 0,5 casos a cada 1000 habitantes/ano (19).

Estudos realizados há muitos anos ainda são utilizados para estimar as taxas de TEV em pacientes hospitalizados por diversos motivos e sem uso de profilaxia. Nesse contexto, e utilizando avaliações de rotina com uso de flebografia, estima-se que as taxas de TEV sejam de 15% em paciente clínicos hospitalizados (20), 15 a 30% em pacientes de cirurgia geral (21-23), 40 a 60% em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas (23). Nesse último grupo, a incidência de TVP proximal é de 15 a 30% (23). Além disso, TEP fatal ocorre em 1% dos pacientes de cirurgia geral e até 3% dos pacientes de cirurgia ortopédica de quadril que não receberam profilaxia (23).

Sem profilaxia, pacientes com trauma maior apresentam risco de TVP que excede 50% (24-26). Os pacientes com trauma raquimedular agudo apresentam a maior incidência de TEV entre todos os pacientes hospitalizados, com TVP assintomática ocorrendo em 60 a 100% dos pacientes submetidos a rastreamentos de rotina (27). TEP é a terceira causa mais frequente de óbito em pacientes com trauma maior que sobrevivem após o primeiro dia (24-26) e em pacientes com trauma raquimedular agudo (27, 28).

Considera-se que, entre os 7 milhões de pacientes que recebam alta de hospitais americanos de cuidados agudos, a TEV pós-operatória seja a segunda complicação clínica mais comum, a segunda mais comum causa de prolongamento da internação hospitalar e a terceira mais comum causa de excesso de mortalidade (29).

Embora a TEV seja frequentemente associada a trauma e cirurgia, a maioria dos casos ocorre em pacientes clínicos, com 50-70% dos eventos de TEP sintomática e 70% dos casos de TEP fatal (30).

Todos esses números demonstram a importância de implementarmos medidas para reduzir as complicações relacionadas a essa doença.

3. Fatores de risco:

O risco de desenvolver TEV, principalmente em pacientes hospitalizados, depende da razão pela qual o paciente foi admitido, os procedimentos a que foi submetido e de outras doenças ou condições associadas.

A tríade clássica que engloba as anormalidades que promovem a trombogênese foi primeiramente descrita há mais de 100 anos por Virchow e inclui: estase venosa, injúria vascular e hipercoagulabilidade (31). A tríade de Virchow ainda é relevante e atual para a avaliação dos fatores de risco para TEV, já que tanto os fatores adquiridos quanto os hereditários atuam para a trombogênese através de uma ou mais dessas anormalidades.

Estudos demonstram que quase todos os pacientes hospitalizados apresentam no mínimo um fator de risco para TEV e, aproximadamente 40%, apresentam 3 ou mais (32-34).

Anderson et al, em um artigo de revisão (34), dividiram os fatores de risco para TEV em três níveis conforme a razão de chances (ou *odds ratio* -OR) encontrada nos estudos avaliados. Os fatores de risco mais fortes (OR maior que 10) são os seguintes: fratura de quadril ou perna, artroplastia de quadril ou joelho, cirurgia geral maior, trauma maior, trauma raquimedular. Entre os fatores de risco moderados (com OR entre 2 e 10) estão: artroscopia, cirurgia de joelho, neoplasia, uso de catéter venoso central (CVC), quimioterapia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou insuficiência respiratória, terapia de reposição hormonal (TRH), uso de anticoncepcional oral (ACO), gestação e puerpério, história de TEV prévio, trombofilias, acidente vascular cerebral (AVC).

O risco de TEV após procedimentos cirúrgicos tem sido extensivamente documentado. A classificação do tipo de procedimento a que o paciente será exposto (se cirurgia menor ou maior) é a chave para a estratificação do risco cirúrgico para TEV. A primeira publicação disponível sobre cirurgias maiores e

menores data de 1917, classificando como cirurgia maior todos aqueles procedimentos que requerem anestesia geral, que envolvem abertura de grandes cavidades ou que colocam o paciente em risco de hemorragias graves ou com risco de vida (cirurgias de urgência) (35). Essa classificação é importante já que o risco cirúrgico para eventos tromboembólicos venosos é baixo em procedimentos ambulatoriais ou pouco invasivos e é mais elevado em cirurgias maiores. As cirurgias abdominais e torácicas (21,36) são cirurgias consideradas como de risco para eventos tromboembólicos, assim como cirurgias ginecológicas maiores (37), cirurgias urológicas maiores (36), neurocirurgias (38) e cirurgia de revascularização miocárdica (39).

Hoje em dia, temos ainda os procedimentos guiados por câmera e os realizados em cavidades fechadas (laparoscopia, toracoscopia, mediastinoscopia, artroscopia, cirurgias transuretrais, cirurgias por via vaginal, dentre outros). Existe ainda incerteza em relação ao risco de TEV nesses procedimentos (40-42). O trauma cirúrgico é menor nesses procedimentos, mas existe uma ativação do sistema de coagulação que é similar as cirurgias maiores, principalmente em cirurgias mais prolongadas (43, 44). O uso do pneumoperitônio e da posição de Trendelenburg invertida contribuem para a estase venosa. Entretanto, os pacientes submetidos a procedimentos laparoscópicos tem uma redução no tempo de internação hospitalar. Estudos mostram que as taxas de eventos tromboembólicos são baixas nesses procedimentos (45, 46).

Em relação aos fatores de risco clínicos, um dos principais são as neoplasias. Pacientes com neoplasias, comparados com a população em geral, apresentam um risco 6 vezes maior de apresentar o primeiro episódio de TEV (47). Pacientes com câncer também apresentam risco maior de TVE recorrente (48). Além disso, a TEV é a complicação mais frequente em pacientes com câncer e é associada a diminuição de sobrevida (49-51).

O tipo de neoplasia também tem influência no risco de TEV, sendo as de maior risco as neoplasias cerebrais, de ovário, de pâncreas, de cólon, gástrica, pulmonar e renal (52-54). No entanto, esses dados variam entre os estudos e alguns demonstram um risco maior em pacientes com linfomas, neoplasias cerebrais e de pâncreas, mas não nos demais tipos (55).

A elevada incidência de TEV nesses pacientes pode ser explicada não somente pela hipercoagulabilidade secundária a neoplasia, mas também por obstruções venosas ocasionadas pelo tumor, redução da mobilidade, uso de agentes antineoplásicos e de CVC. Quando pacientes oncológicos são submetidos a procedimentos cirúrgicos, o risco é duplicado para a TVP e triplicado para a TEP em comparação a pacientes sem câncer submetidos a procedimentos similares (56-58). Além disso, o câncer é um preditor de falência da profilaxia para TEV (57,59).

Em relação aos tratamentos não cirúrgicos em pacientes com neoplasias, a quimioterapia e a hormonioterapia aumentam o risco de TEV (60). Estudos demonstram que o risco de TEV é maior em pacientes com neoplasia de mama durante a quimioterapia, quando comparado aos períodos sem tratamento (61-63). O risco de eventos tromboembólicos aumenta em 2 a 5 vezes com o uso de tamoxifeno (64).

Estudos avaliando o uso de catéteres venosos centrais (CVC) e o risco de TEV são muito heterogêneos, já que existem muitas variáveis relacionadas ao tipo de catéter utilizado e a doença de base dos pacientes (65). A incidência de trombose de catéter em ensaios clínicos varia de 5 a 18% em grupos que utilizaram a profilaxia e de 4 a 62% em pacientes que não utilizaram (65-68). O uso de CVC é considerado um fator de risco adicional em pacientes clínicos em geral (47) e, particularmente, em pacientes com neoplasias (66-68).

TVP e TEP são complicações frequentes em pacientes com acidentes vasculares cerebrais (AVC), com aproximadamente 5% das mortes atribuídas a TEP (69,70). Além disso, os pacientes hospitalizados por AVC apresentam o risco mais elevado de TEV entre os pacientes clínicos, com taxas de eventos variando de 28 a 75% (71). Paralisia ou paresia de membros inferiores também é um fator de risco para eventos tromboembólicos, mesmo quando não é decorrente de AVC (72,73).

Infarto agudo do miocárdio (IAM) é associado com eventos tromboembólicos, porém avaliações mais adequadas da real incidência nos dias de hoje são difíceis já que o seu tratamento envolve uso de diversas medicações que interferem com a coagulação. Estudos antigos relatam taxas de eventos que variam de 19 a 34% em pacientes sem uso de profilaxia e usando exames para rastreamento (74), sendo que em um dos estudos 12% dos pacientes apresentaram TEP (75).

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também apresentam risco aumentado de complicações tromboembólicas (47), e esse risco aumenta quanto menor for a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (76). No estudo MEDENOX, 15% dos pacientes com ICC classe III ou IV tratados com placebo apresentaram algum episódio de TEV confirmado (20). Com dados desse estudo, Alikhan et al demonstraram que a presença de infecções agudas foi um dos principais fatores de risco em pacientes clínicos (77).

Além disso, doenças respiratórias como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pneumonia são frequentemente incluídos como fatores de risco para TEV (65). Em um estudo que avaliou o uso da profilaxia em pacientes com doença respiratória severa ou ICC a incidência de TVP detectada por venografia foi alta mesmo com o uso de profilaxia (8,4% no grupo que utilizou enoxaparina e 10,4% no grupo que utilizou heparina não fracionada 5000 UI 3 vezes ao dia) (78). Nesse estudo, doença respiratória severa foi definida como anormalidades nos testes de função pulmonar, gasometria arterial ou ambas e, no mínimo, um dos seguintes: exacerbação aguda de DPOC, hipertensão pulmonar secundária grave, pneumonia, doença intersticial pulmonar ou câncer de pulmão com expectativa de vida de menos de 2 meses.

Idade avançada está relacionada a risco aumentado de TEV e estudos demonstram um aumento exponencial da incidência com a idade. Na população geral, a incidência anual estimada é de 1/10.000 em pacientes menores de 40 anos, 1/1.000 em pacientes de 60 a 69 anos e de 1/100 em pacientes com mais de 75-80 anos (79-83). Dessa forma, a estratificação do risco utilizando um determinado ponto de corte é inadequada. A definição do risco e da necessidade de prescrição da profilaxia deve considerar o cenário clínico do paciente e não somente a idade.

Imobilização aumenta o risco de TEV em cerca de 10 vezes (79). No entanto, o tempo e o grau de imobilização associadas com o aumento do risco são desconhecidos. Um estudo prévio demonstra correlação entre imobilização por mais de 3 dias e o desenvolvimento de TVP (84). Rocha et al definiram imobilidade como fator de risco para TEV quando o paciente permanece mais da metade do dia na cama ou cadeira, excluindo as horas de sono, por mais de 3 dias (65).

Pacientes com eventos tromboembólicos venosos prévios apresentam maior risco de recorrência, principalmente quando expostos a condições de maior risco (como internação por doença aguda e cirurgias) (73,77).

Diversos estudos demonstram associação entre o uso de anticoncepcionais orais (ACO), terapia de reposição hormonal (TRH) e TEV. O risco aumenta de 3 a 6 vezes para as pacientes usuárias de ACO quando comparadas a não usuárias (85-88). E esse risco é maior para pacientes que utilizam ACO com progestágenos de terceira geração (89). Já o uso isolado de progestágenos orais, em doses para anticoncepção, não está associado a aumento do risco de TEV. Porém, quando usados em doses altas para tratamento de problemas ginecológicos, o risco de TEV aumenta em 6 vezes (90).

Em relação a TRH, 2 grandes estudos demonstraram um aumento do risco de TEV. No estudo *HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)* o risco relativo para TEV nas mulheres pós-menopáusicas que utilizavam TRH foi de 2,7 (91) e no estudo *WHI (Women's Health Initiative)* o risco relativo foi de 2,1 (92).

A gestação é um fator de risco conhecido para TEV, aumentando o risco em 10 vezes, e sendo o puerpério o período de maior risco (93). Adicionalmente, TEP é a principal causa de óbito materno em países desenvolvidos e é responsável por 20% das mortes relacionadas a gestação nos Estados Unidos (94,95). A presença de trombofilias hereditárias aumenta adicionalmente o risco de eventos tromboembólicos durante a gestação e puerpério (96) e também com o uso de ACO (97).

Em relação as fatores de risco para TEV hereditários se destacam as trombofilias. Em uma população branca de origem europeia a mutação do Fator V de Leiden é a trombofilia mais prevalente. Estima-se que 4 a 6% da população geral seja heterozigota para essa mutação, seguindo-se de 1,7 a 3,6% de prevalência da mutação do gene da protrombina. As demais trombofilias hereditárias (deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S) são menos prevalentes, variando de 0,02 a 0,5% em populações não selecionadas até 0,5 a 8% em pacientes com TEV selecionados (34,98).

O risco de eventos tromboembólicos não é uniforme nas diferentes trombofilias. Isso pode ser ilustrado com um estudo que comparou o risco de trombose em indivíduos com diferentes trombofilias em 150 famílias. A probabilidade

de desenvolver TEV ao longo da vida, quando comparados a pessoas sem trombofilias, foi 8,5 vezes maior para pacientes com deficiência de proteína S, 8,1 para deficiência de antitrombina III, 7,3 para deficiência de proteína C e 2,2 para pacientes com Fator V de Leiden (99). Outro estudo com 233 famílias Italianas, o risco de TEV foi maior em pacientes com deficiência de antitrombina III (RR de 4,4 quando comparados com pacientes com Fator V de Leiden, 2,6 com deficiência de proteína S e 1,9 com deficiência de proteína C)(100).

Outras doenças consideradas como fatores de risco para TEV são: obesidade, síndrome nefrótica, doenças mieloproliferativas e doença inflamatória intestinal (47,65,101-103).

Existem poucos estudos avaliando o número de fatores de risco que estão relacionados a maior risco de TEV. Goldhaber et al demonstraram uma maior taxa de falência da profilaxia em pacientes com mais de 3 fatores de risco. Nesse estudo 56,5% dos pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos tinham 3 ou mais fatores de risco para TEV (104).

4. Efetividade da profilaxia para tromboembolia venosa:

Prevenção é a estratégia mais efetiva para reduzir o impacto dessa doença e existem muitas evidências de que a profilaxia primária com heparina reduz a incidência de TEV sem aumentar o risco de sangramentos maiores (21,36,105-109). Além disso, a profilaxia é custo-efetiva, reduzindo os custos totais do tratamento e o tempo de internação hospitalar (110-113). Durante a última década, várias diretrizes (30,114-117) foram publicadas com orientações sobre o uso da profilaxia para TEV e objetivando aumentar a aderência as medidas preventivas e melhorar as estratégias utilizadas para profilaxia.

Em uma metanálise (105), o uso da profilaxia em pacientes clínicos hospitalizados com heparina não fracionada (HNF) reduziu em 64% os diagnósticos de TEP fatal, em 58% os de TEP sintomático e em 53% os de TVP sintomática. Resultados ainda mais relevantes são encontrados em pacientes cirúrgicos, com reduções em 70% de TEP fatal, em 58-71% de TEP sintomático e em 75-79% de TVP (21,108).

A tromboembolia venosa é o protótipo de doença em que a prevenção primária é indicada já que é uma doença com elevada magnitude, vulnerabilidade e transcendência (30, 118).

4.1. Profilaxia em pacientes cirúrgicos:

O tipo de cirurgia a que o paciente é submetido é o principal determinante do risco de TEV, sendo o risco baixo em cirurgias ambulatoriais (45, 119). Outros fatores que influenciam no risco de TEV em pacientes de cirurgia geral são os fatores de risco clínicos já citados previamente, o tipo de anestesia a que o paciente é submetido (risco menor em anestésias epidurais) (120), a duração da cirurgia (121) e a presença de complicações no pós-operatório, como infecções e IAM (122).

Uma metáanálise (36) de 46 ensaios clínicos randomizados sobre o uso de profilaxia com HNF comparada ao não uso de profilaxia ou a placebo em pacientes de cirurgia geral demonstrou uma redução de TVP de 22 para 9% (OR 0,3, NNT 7), de TEP de 2 para 1,3% (OR 0,5, NNT 143), TEP fatal de 0,8 para 0,3% (OR 0,4, NNT 182) e de todas as causas de óbito de 4,2 para 3,2% (OR 0,8, NNT 97) e com um pequeno aumento de sangramento menores de 3,8 para 5,9%. Esses dados foram confirmados por outros estudos utilizando HNF ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) *versus* placebo/ausência de profilaxia (21,108).

A HNF e a HBPM demonstram eficácia e segurança similares quando comparadas em ensaios clínicos e metanálises de pacientes submetidos a cirurgias gerais (108,123-128), assim como em pacientes de cirurgias colorretais (129,130). Em pacientes oncológicos submetidos a cirurgias, a tromboprofilaxia também reduziu eventos tromboembólicos, com equivalência terapêutica entre a HNF e a HBPM (131). Mais recentemente, estudos utilizando fondaparinux também demonstraram redução do risco de TEV, semelhante a HBPM, em pacientes de cirurgia geral (132).

Ao analisar diferentes doses de HNF, as metanálises acima citadas (21,36) sugeriram uma maior eficácia na prevenção de TEV com o uso de HNF na dose 5.000 UI a cada 8 horas quando comparado ao seu uso a cada 12 horas, sem aumentar as taxas de sangramento importante. No entanto, essas são comparações

indiretas. Não existem estudos com comparações diretas entre esses dois regimes em pacientes cirúrgicos.

A última diretriz da *ACCP* (30), uma das principais publicações sobre o tema, recomenda as seguintes estratégias para profilaxia em pacientes de cirurgia geral:

- Em pacientes de baixo risco, isto é, em pacientes submetidos a cirurgias menores e sem fatores de risco adicionais para TEV, recomenda-se somente deambulação precoce e frequente;
- Em pacientes de risco moderado, submetidos a cirurgias maiores para doenças benignas, recomenda-se o uso de HNF, HBPM ou fondaparinux;
- Em pacientes de risco elevado, como pacientes oncológicos submetidos a cirurgias maiores ou pacientes com múltiplos fatores de risco, recomenda-se o uso de HNF a cada 8 horas, HBPM ou fondaparinux.

Ainda existem dúvidas em relação ao risco de TEV em cirurgias laparoscópicas e o uso da profilaxia para todos os casos ainda é controverso (40,41,42). No geral, o risco parece ser baixo (45,133), porém é difícil generalizar já que existe uma grande variedade de procedimentos realizados por via laparoscópica. O risco individual do paciente pode variar conforme a doença de base e aos fatores relacionados ao procedimento, principalmente em relação sua duração. Existem pouquíssimos ensaios clínicos sobre o uso da tromboprofilaxia nesses pacientes e o número de eventos nesses estudos foi tão pequeno que não podemos fazer uma análise mais adequada da efetividade da profilaxia nesse contexto (134-136). Recomenda-se, então, que os pacientes de maior risco sejam submetidos a profilaxia para TEV de maneira semelhante aos pacientes de cirurgia geral (30).

As recomendações de tromboprofilaxia em cirurgias ginecológicas é similar aos pacientes de cirurgia geral, já que as taxas de TVP e TEP são semelhantes e existem poucos estudos específicos para orientar a profilaxia nesses pacientes (30,137-139).

Nos pacientes submetidos a cirurgias ginecológicas oncológicas, o uso da HNF a cada 12 horas parece fornecer menos proteção para TEV. Em um estudo com 185 pacientes submetidos a cirurgia para malignidades ginecológicas, 14,8% dos pacientes recebendo HNF a cada 12 horas e 12,4% dos pacientes do grupo controle apresentaram TEV, sem diferenças estatisticamente significativas em

relação a incidência de TVP proximal e TEP (140). Entretanto, um outro estudo demonstrou que HNF administrada a cada 8 horas reduziu a taxa de TVP de 19% no grupo controle para 8% no grupo de profilaxia com HNF ($p < 0,001$) (141). HNF ou HBPM significativamente reduzem as taxas de TVP em pacientes submetidos a cirurgia ginecológica oncológica (RR 0,58 - IC 95% 0,35-0,95) quando comparadas a ausência de profilaxia. No entanto, nos estudos que compararam HNF e HBPM não ocorreram diferenças significativas nas taxas de TVP (RR 0,91, IC 95% 0,38-2,17) entre os grupos (142). Então, nos pacientes de cirurgias ginecológicas oncológicas, recomenda-se uso de HBPM ou HNF a cada 8 horas.

Em relação aos pacientes urológicos, o risco de TEV nas cirurgias transuretrais é baixo e o uso da profilaxia farmacológica pode aumentar o risco de sangramento (36,45). A deambulação precoce pode ser a única profilaxia recomendada nos pacientes submetidos a esses procedimentos e sem outros fatores de risco. Nos procedimentos laparoscópicos o risco também parece ser baixo, porém estudos avaliando a eficácia e segurança da profilaxia nesse cenário são escassos (143,144). A profilaxia farmacológica de rotina é indicada em pacientes que serão submetidos a procedimentos mais extensos e em pacientes com fatores de risco, de maneira semelhante aos pacientes cirúrgicos em geral (30, 114).

Estudos em profilaxia de TEV em pacientes de cirurgia torácica também são escassos, dificultando a definição de recomendações mais específicas para esse grupo de pacientes. Entretanto, pacientes de cirurgia torácica com frequência apresentam fatores de risco clínicos para TEV como câncer, doenças respiratórias graves, imobilização e idade avançada. Estudos antigos relatam taxas em torno de 15% de TVP e de 5% de TEP em pacientes em pós-operatório de ressecção pulmonar sem uso de profilaxia (145) e TEP foi a segunda causa mais frequente de óbito em pacientes após ressecção pulmonar em outro estudo (146). Apesar do uso de profilaxia com HNF, TEV sintomático foi identificado em 7,4% dos pacientes após pneumonectomia para doenças neoplásicas (147). Baseando-se nesses dados limitados, o risco parece ser semelhante aos de pacientes de cirurgia geral e as recomendações do uso da profilaxia nos pacientes de cirurgia torácica pode seguir as dos pacientes daquele grupo (30,114).

A incidência de TEV em pacientes com doença arterial oclusiva periférica é alta, porém a qualidade das evidências que indicam benefício do uso de medidas

profiláticas é pobre. A incidência de TEV assintomática sem uso de profilaxia é em torno de 20% em estudos de cirurgia para correção de aneurisma de aorta abdominal e de revascularização periférica (148,149). Cirurgias vasculares maiores foram incluídas no grupo de procedimentos de alto risco para TEV em um estudo que analisou mais de 1,6 milhões de cirurgias e encontrou uma incidência de 2 a 3% de eventos tromboembólicos sintomáticos nesse grupo de pacientes (45). Outro estudo demonstrou uma incidência de TEV de 0,9% após cirurgias para correção de aneurisma de aorta abdominal e de revascularização periférica (122). O risco de TVP parece ser maior em pacientes submetidos a cirurgias para correção de aneurisma de aorta abdominal e de revascularização envolvendo a aorta do que em cirurgias de revascularização periférica femorodistais (150-152). Porém uma metanálise do uso da profilaxia em cirurgia de aorta não demonstrou benefício do uso de rotina (153). Os pacientes de cirurgia vascular com frequência apresentam outros fatores de risco para TEV como imobilização, idade avançada, isquemia de membros, aumentando o risco individual de TEV (33). No entanto, a maioria dos pacientes recebe anticoagulantes durante o intra-operatório e antiplaquetários, que podem contribuir para diminuição da incidência de eventos tromboembólicos nesses pacientes. Recomenda-se que os paciente sejam avaliados em relação ao outros fatores de risco e recebam profilaxia na presença destes (30,114)

A incidência de tromboembolismo venoso após cirurgias bariátricas varia largamente em diferentes estudos, devido a diferenças em amostras, uso de profilaxias diferentes e desfechos medidos (154). As taxas de incidência de embolia pulmonar e trombose venosa profunda variam entre 0 e 3,3% em cirurgias laparoscópicas (155-158) e 0,3 e 1,9% em cirurgias abertas (159-161). Embolia pulmonar continua sendo a uma das principais causas de mortalidade precoce após cirurgias bariátricas (162). Uma revisão sistemática que avaliou a obesidade como fator de risco para tromboembolismo venoso concluiu que o risco de TEV em pacientes obesos excede o risco atribuído ao tipo de cirurgia (154). O melhor método para profilaxia, dose e duração são desconhecidos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Poucos ensaios clínicos foram identificados, e somente um deles randomizado (163,164). Recomenda-se então o uso de profilaxia nesses pacientes utilizando esquemas para pacientes de cirurgia geral de alto risco: HNF a cada 8 horas ou HBPM (30).

No protocolo criado para a nossa instituição as seguintes são as recomendações para uso da profilaxia em pacientes cirúrgicos:

- Risco baixo: Pós-operatório de cirurgia menor em paciente não acamado, pós-operatório de cirurgia laparoscópica em pacientes sem fatores de risco, recomenda-se somente deambulação precoce;
- Risco moderado: Pós-operatório de cirurgia maior, pós-operatório de cirurgia laparoscópica em pacientes com fatores de risco, recomenda-se uso de heparina não fracionada 5.000 UI s.c. 12/12 h ou enoxaparina 40 mg/dia;
- Risco alto: Pós-operatório de cirurgia maior em paciente com múltiplos fatores de risco (3 ou mais), pós-operatório de cirurgia bariátrica, pós-operatório de cirurgia maior oncológica, recomenda-se uso de heparina não fracionada 5.000 UI s.c. 8/8 h ou enoxaparina 40 mg/dia.

Em pacientes com contra-indicações a profilaxia farmacológica, recomenda-se o uso de meia elástica de compressão graduada (MECG) ou compressão pneumática intermitente (CPI).

As seguintes foram as contra-indicação consideradas para profilaxia farmacológica: presença de sangramento ativo, doença ulcerosa péptica ativa, história de trombocitopenia induzida por heparina, alergia a heparina, coagulopatia definida como plaquetopenia (contagem de plaquetas < 50.000/L) ou tempo de protrombina prolongado (taxa normatizada internacional > 1,5), acidente vascular cerebral hemorrágico recente, hipertensão não controlada (pressão arterial > 200/120 mmHg), retinopatia proliferativa e insuficiência hepática (65,116).

4.2. Profilaxia em pacientes clínicos:

A maioria dos estudos de profilaxia farmacológica para pacientes clínicos utilizou doses variadas de HNF, HBPM ou fondaparinux e incluíram amostras heterogêneas de pacientes com vários fatores de risco como ICC, IAM, doenças respiratórias, infecções, neoplasias e AVC. Existem evidências fortes da eficácia da tromboprofilaxia farmacológica para esses pacientes, com redução de TEP e TVP sintomáticas e assintomáticas (105-107,165-168).

Os primeiros ensaios clínicos nesse grupo de pacientes utilizaram HNF 5000 UI a cada 12 (169) ou 8 horas comparadas a nenhuma profilaxia (170,171). Posteriormente surgiram estudos avaliando o uso de HBPM (enoxaparina e

dalteparina) (20, 172,173) e fondaparinux (174) comparadas a ausência de profilaxia ou a placebo.

Os estudos comparando HNF e HBPM demonstraram uma equivalência em termos de eficácia e segurança. Quatro ensaios clínicos importantes que incluíram pacientes clínicos em geral compararam diretamente as duas profilaxias e não apresentaram diferenças significativas na taxas de TVP e sangramento. Três estudos utilizaram HNF em doses de 5000 UI a cada 12 horas comparadas com enoxaparina de 20 (175) ou 40 mg (176,177) e um estudo utilizou HNF 5000UI a cada 8 horas comparadas a nadroparina (178).

Entre as metanálises já citadas, a maioria demonstrou benefício devido a prevenção de eventos tromboembólicos, mesmo aumentando as taxas de sangramento. Redução de mortalidade por todas as causas não foi demonstrada nessas metanálises, porém uma delas encontrou uma redução significativa de TEP fatal, ainda que com um NNT elevado (345 pacientes tratados para evitar um TEP) (105). Uma metáanálise recente da Cochrane, o uso de HNF determinou uma redução de risco de 60% de TVP e de 42% de TEP comparada com ausência de tratamento ou placebo, porém com um aumento significativo de sangramentos maiores (RR 2,18, IC95% 1,28- 3,72) e menores (RR 1,74, IC95% 1,26-2,41) (167). Essa metanálise também comparou o uso de HNF e HBMP para profilaxia e não demonstrou diferenças significativas de eficácia entre os grupos, porém com uma redução de sangramentos maiores (RR 0,28, IC95% 0,1-0,78) no grupo da HBPM. Outra metanálise, entretanto, não encontrou diferenças entre a HNF e a HBPM em relação a sangramentos maiores, somente em relação a hematomas no local de injeção (menos frequente na HBPM) (107).

Regimes que utilizam HNF 2 ou 3 vezes ao dia nunca foram diretamente comparados em pacientes clínicos. Alguns estudos tentaram analisar a eficácia desses dois esquemas profiláticos. A duração de ação da HNF varia de 4,5 a 7,5 horas, considerando a meia-vida de 1,5 horas, sugerindo uma preferência para administração a cada 8 horas (179). Wein et al demonstraram que, quando comparadas a placebo, HNF 3 vezes ao dia (RR 0,27, IC95% 0,2-0,36) é significativamente mais efetiva que a HNF 2 vezes ao dia (RR 0,52, IC95% 0,28-0,96) para prevenir TVP (107). Em uma metanálise que incluiu 12 estudos com 7.978 pacientes clínicos, a taxa de eventos tromboembólicos combinados não foi

diferente entre os 2 grupos. Entretanto, a incidência de TVP proximal e TEP, eventos de maior gravidade, foi menor no grupo que recebia heparina 5.000 UI três vezes ao dia (0,9/100 pacientes-dia) quando comparado aquele que a recebia duas vezes ao dia (2,3/100 pacientes -dia), porém com maior incidência de sangramentos maiores e menores (180). Essa metanálise incluiu um estudo que foi responsável por 72% dos pacientes do estudo (181). Excluindo os pacientes desse estudo, o benefício da heparina três vezes ao dia foi maior e o risco de sangramento similar entre as duas doses de HNF.

Outra metanálise recente que utilizou uma análise com comparações de tratamentos mistos incluiu 16 ensaios clínicos randomizados de profilaxia em pacientes clínicos (e que excluía pacientes com AVC) concluiu que HNF subcutânea em doses 2 ou 3 vezes ao dia ou HBPM não diferem em relação ao risco relativo de TEP, TVP, sangramento ou mortalidade (182). Essas metanálises permitem comparações indiretas do uso da HNF em doses 2 ou 3 vezes ao dia. Porém, não existe um consenso atual sobre a qualidade da evidência originada de comparações indiretas. Essas comparações provavelmente não representam evidências de qualidade alta (183). Entretanto, comparações diretas entre essas duas dosagens de HNF são muito pouco prováveis de serem realizadas, considerando a necessidade de amostras muito grandes para demonstrar benefício que, se presente, provavelmente é pequeno (182).

A diretriz da *ACCP* (30) recomenda o uso da HBPM e da HNF para profilaxia de pacientes clínicos agudamente doentes, não relatando a dose de HNF preferencial nesses pacientes. Embora o HBPM possa se tornar preferência devido a sua dose única diária e taxas menores de trombocitopenia induzida por heparina, muitos clínicos continuam usando a HNF, devido a menor custo e também a presença de situações clínicas em que a dose de HBPM é menos previsível como na obesidade e insuficiência renal.

Em nosso hospital o protocolo para pacientes clínicos incluiu o uso de HNF a cada 8 horas para pacientes de risco elevado. As recomendações são as seguintes:

- Risco baixo: Paciente clínico sem doença aguda e não acamado, recomenda-se somente deambulação precoce;

- Risco moderado: Paciente clínico com doença aguda ou acamado e com fatores de risco, recomenda-se uso de heparina não fracionada 5.000 UI s.c. 12/12 h ou enoxaparina 40 mg/dia;
- Risco alto: Paciente clínico com múltiplos fatores de risco (3 ou mais), neoplasia, TVP ou TEP prévios, recomenda-se uso de heparina não fracionada 5.000 UI s.c. 8/8 h ou enoxaparina 40 mg/dia.

Ainda em relação aos pacientes clínicos, há um subgrupo de pacientes que nos preocupa em relação ao risco de TEV: os pacientes com acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos (AVCi). Em um grande ensaio clínico, o *International Stroke Trial*, com 19.435 pacientes, o uso de profilaxia com HNF reduziu significativamente a frequência de TEP fatal e não-fatal de 0,8 para 0,5% (184). Em uma metanálise da Cochrane revisada em 2008, o uso de HBPM foi associado a reduções significativas nas taxas de TVP quando comparadas com o uso de HNF (RR 0,55, IC95% 0,44-0,70). No entanto, o número de eventos maiores (TEP, óbito, sangramentos intra ou extra-cranianos) foi muito pequeno para permitir conclusões adequadas em relação aos riscos e benefícios uso da HBPM ou HNF para profilaxia em pacientes com AVCi (185).

O recente estudo *PREVAIL (Prevention of Venous thromboembolism after Acute Ischemic stroke)* incluiu 1762 pacientes com AVCi que foram randomizados para profilaxia de TEV com enoxaparina 40 mg ou HNF 5000 UI a cada 12 horas. O grupo randomizado para enoxaparina apresentou menos eventos tromboembólicos combinados (TVP sintomática e assintomática, TEP sintomático ou fatal) (10% versus 18% no grupo da HNF, RR 0,57, IC95% 0,44-0,76). Entretanto a vasta maioria dos eventos tromboembólicos foram TVP assintomáticas detectadas através de venografia com contraste. Enoxaparina reduziu a incidência de TVP proximal e aumentou das taxas de sangramentos extracranianos maiores. Esse aumento de sangramentos maiores foi similar a redução de eventos tromboembólicos assintomáticos (186). Outros estudos de profilaxia de TEV em pacientes com AVCi demonstraram que a HBPM foi superior (187) ou não-inferior a HNF (188). E finalizando, uma metanálise que incluiu esses 3 estudos acima citados (186-188) concluiu que o uso da HBPM reduziu significativamente qualquer TEV (OR 0,54; IC95% 0,41-0,7), TVP proximal (OR 0,53; IC95% 0,37- 0,75) e TEP (OR 0,26; IC95% 0,07-0,95), sem diferenças na taxas de sangramentos e mortalidade. Dois

estudos incluídos compararam HBPM com HNF três vezes ao dia e um deles com HNF duas vezes ao dia (189).

5. Análise do uso da profilaxia nos hospitais:

Infelizmente, apesar dos muitos ensaios clínicos e metanálises demonstrando benefício do uso da profilaxia para TEV e das diretrizes de diversas sociedades que orientam o uso da profilaxia, ela ainda é subutilizada, comprometendo o benefício potencial do uso. Os maiores estudos que analisaram o uso da profilaxia para TEV demonstraram que a subutilização dos métodos preventivos acontece em vários centros pelo mundo.

Em um estudo multicêntrico sobre o uso da profilaxia para TEV que incluiu 15.156 pacientes clínicos de 52 hospitais de 12 países, sendo 4 destes hospitais do Brasil, demonstrou que aproximadamente metade dos pacientes estavam em risco para TEV conforme os critérios da diretriz da *ACCP* de 2004 e que 61% destes recebiam alguma forma de profilaxia. Uso da compressão pneumática intermitente (CPI) foi a forma mais comum de profilaxia utilizada nos hospitais dos Estados Unidos, apesar da escassez de evidências que suportam seu uso em pacientes clínicos. A HNF foi o principal método de profilaxia farmacológica nos Estados Unidos, enquanto a HBPM foi o método mais frequentemente utilizado nos outros países. Dos pacientes nos Estados Unidos que recebiam HNF, doses a cada 12 horas foram utilizadas em 40% desses pacientes e a cada 8 horas em 54%. Nos hospitais dos demais países participantes do estudo, a dose de HNF a cada 12 horas foi quase sempre utilizada (190).

Mais recentemente, outro estudo multicêntrico que incluiu 68.183 pacientes de 358 hospitais de 32 países demonstrou que a proporção de pacientes em risco para TEV variou de 36 a 73% entre os países. O uso da profilaxia recomendada conforme a diretriz da *ACCP* de 2004 variou de 3 a 70% em pacientes clínicos e de 0,2 a 92% em paciente cirúrgicos. Em média, 50% dos pacientes em risco para TEV recebiam a profilaxia adequadamente. Esses valores da análise geral não diferem muito dos encontrados nos hospitais do Brasil incluídos no estudo, em que a proporção de pacientes recebendo profilaxia adequadamente variou de 2 a 84% (191).

Em um estudo canadense com 29 hospitais, 90% dos pacientes clínicos agudamente doentes apresentavam indicação de profilaxia para TEV e somente 16% destes recebiam profilaxia adequada (192).

O subuso da profilaxia também foi demonstrado em registros de pacientes já com TEV estabelecido. Goldhaber et al analisaram um registro de 5451 pacientes com TVP confirmada de 183 instituições dos Estados Unidos e somente 42% dos pacientes hospitalizados receberam profilaxia nas 30 dias anteriores ao desenvolvimento da TVP (193). Arnold et al demonstraram que 17,4% dos casos de TEV eram potencialmente preveníveis e os motivos mais comuns para a falha da profilaxia foram omissão do uso em 48%, duração inadequada em 23% e escolha incorreta do método em 21% dos casos (194).

No Brasil, as avaliações demonstram taxas muito aquém das ideais. Em um estudo realizado em um hospital escola de Maceió, apenas 6% dos pacientes de alto risco e 18% dos pacientes de risco moderado receberam profilaxia. A falta de prescrição da profilaxia foi ainda maior em pacientes cirúrgicos, em que 2,1% dos pacientes com indicação recebiam profilaxia (195). Em Manaus, em 26% dos pacientes classificados como risco moderado ou alto para TEV a profilaxia foi utilizada (196). Em uma análise de quatro hospitais de Salvador, somente um terço dos pacientes clínicos com indicação de profilaxia a recebiam de forma adequada (197).

Outros estudos no Brasil encontraram taxas de uso da profilaxia para TEV melhores que esses relatados previamente. Em um registro de um Hospital do Rio de Janeiro, que incluiu dados de mais de 27.000 pacientes cirúrgicos e clínicos, os autores mostraram que houve subutilização de profilaxia em 25% dos pacientes com alto risco e em 45% daqueles com risco moderado de TEV, sendo que a inadequação predominou entre os pacientes clínicos (198).

Um estudo realizado em quatro hospitais de São Paulo utilizou 3 escores de risco (*American College of Chest Physicians Guidelines, Caprini score, and the International Union of Angiology Consensus Statement*) para classificar os pacientes em relação ao risco de TEV. Esse estudo demonstrou que 60 a até mais de 80% (dependendo qual dos escores de risco de TEV utilizado) dos pacientes estudados estavam em risco para TEV, devendo receber profilaxia, e um terço destes não recebiam qualquer tipo de profilaxia. A análise da qualidade da profilaxia utilizada

demonstrou que 49% dos pacientes recebiam profilaxia inadequada e que a taxa de inadequação foi similar entre todos os níveis de risco (199).

Em Porto Alegre, Menna Barreto et al. demonstraram que em um hospital universitário entre 351 pacientes clínicos e cirúrgicos avaliados aleatoriamente 80,9% foram classificados como de moderado ou alto risco, tendo indicação de profilaxia. Somente 52,5% desses pacientes recebiam medidas profiláticas farmacológicas e as contra-indicações para o uso da heparina eram infrequentes (7%), não justificando a não utilização de profilaxia (200). Estes autores também mostraram que na unidade de terapia intensiva, na qual 79% dos pacientes criticamente enfermos foram classificados como risco moderado/alto de TEV, as medidas profiláticas farmacológicas foram prescritas para apenas 55,6%. Nesse estudo foram excluídos os pacientes com contra-indicações para uso da heparina, não justificando novamente essa como a causa para a baixa adesão a profilaxia farmacológica (201).

As razões para a subutilização da tromboprofilaxia são múltiplas. Uma delas é a necessidade de avaliar uma grande quantidade de informações complexas para classificar adequadamente o nível de risco do paciente. Além disso, também ocorre uma falta de conhecimento e de concordância dos médicos em relação as diretrizes e da percepção que essas diretrizes são complexas e difíceis de implementar na prática clínica. Muitos médicos também desconhecem a importância dessa doença e apresentam receios em relação ao risco de sangramento com o uso das medidas farmacológicas (202). Porém, essas justificativas não são adequadas na maior parte dos casos, como demonstram as evidências disponíveis.

JUSTIFICATIVA

De acordo com agências que promovem a qualidade e a segurança em saúde, o uso adequado da tromboprolaxia é considerado um indicador de qualidade da assistência hospitalar. Agências como a *The Joint Commission* e a *The National Quality Forum* recomendam que todos os pacientes hospitalizados sejam avaliados em relação a necessidade de profilaxia para TEV (203). Além disso, juntamente com diretrizes de diversas entidades como a *American College of Chest Physicians* (30), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (114), *Institute for Clinical Systems Improvement* (115), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (116) essas agências recomendam que os hospitais desenvolvam protocolos locais de uso da profilaxia para TEV adaptados aos diferentes cenários clínicos, embasados na literatura disponível.

Estratégias passivas e medidas isoladas, como a distribuição de materiais educativos ou de protocolos impressos e a realização de eventos educacionais isolados apresentam pouco impacto na mudança de condutas. Entretanto o uso de múltiplas estratégias com ferramentas que atuam nos diversos estágios de disseminação do conhecimentos se demonstraram altamente efetivas. O uso de sistemas eletrônicos de auxílio a decisão clínica, lembretes eletrônicos e auditorias periódicas são estratégias utilizadas atualmente para melhora da qualidade em saúde, especialmente em relação ao uso da profilaxia para TEV (204-206).

Todas essas evidências nos mostram a importância dessa doença e do uso da profilaxia. A subutilização ainda frequente da tromboprolaxia requer que adotemos medidas para melhorar a prática clínica.

Precisamos conhecer o perfil dos pacientes do nosso hospital em relação ao risco de TEV e ao uso da profilaxia. A partir dessa avaliação poderemos definir quais estratégias deverão ser utilizadas para melhorar esses resultados.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a prática de profilaxia para TEV em pacientes internados em um hospital geral brasileiro

Específicos

- Determinar a taxa de aplicação de profilaxia para TEV em pacientes internados em um hospital geral brasileiro
- Determinar os fatores de risco para TEV em pacientes internados em um hospital geral brasileiro
- Determinar a taxa de aplicação da profilaxia para TEV nos subgrupos de risco de pacientes internados em um hospital geral brasileiro

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037-52.
2. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972; 124:169-76.
3. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94:439-44.
4. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630-41.
5. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5.
6. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235-49.
7. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711-7.
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-5.
9. 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.
10. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131:517-23.
11. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423–28.
12. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.

13. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:14-8.
14. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302:709-11.
15. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005;106 (11):267a. Abstract 910.
16. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-8.
17. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011; 171:831-7.
18. Maffei FHA. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA. *Doenças vasculares periféricas*. 3a ed. São Paulo: MEDSI; 2002. p. 1363.
19. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25:1-5.
20. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
21. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227–40.
22. Nicolaidis A, Irving D, Pretzell M, et al. The risk of deep-vein thrombosis in surgical patients [abstract]. *Br J Surg* 1973; 60:312.
23. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S–175S
24. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601–6.
25. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma* 2007; 62:557–62.

26. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2002; 53:142–64.
27. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54: 1116 –26.
28. DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:1411–19.
29. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003; 290:1868 –74.
30. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S.
31. Virchow R. *Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Germany: Staatsdruckerei, 1856.
32. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992; 16:707-14.
33. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660–4.
34. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:19–116.
35. Earl R. Definition of major and minor surgery: a question and an answer. *Ann Surg* 1917; 65:799.
36. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162–73.
37. Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-

- phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974; 81:311–6.
38. Frim DM, Barker FG 2nd, Poletti CE, et al. Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1992; 30:830–3.
39. Reis SE, Polak JF, Hirsch DR, et al. Frequency of deep venous thrombosis in asymptomatic patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J.* 1991; 122:478–82.
40. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:356–61.
41. Ljungstrom KG. Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Not always. *J Thromb Haemost* 2005; 3:212–213.
42. Rasmussen MS. Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Always. *J Thromb Haemost* 2005; 3:210–11.
43. Dabrowiecki S, Rosc D, Jurkowski P. The influence of laparoscopic cholecystectomy on perioperative blood clotting and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8:1–5.
44. Martinez-Ramos C, Lopez-Pastor A, Nunez-Pena JR, et al. Changes in hemostasis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999; 13:476–9.
45. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446–55.
46. Ageno W, Manfredi E, Dentali F, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:503–6.
47. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809–15.
48. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484–8.

49. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164:1653–61.
50. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:529–35.
51. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458–64.
52. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78:285-91.
53. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002; 87:575-9.
54. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002; 87:1076-7.
55. Heit JA, Petterson TM, Bailey KR, et al. The influence of tumor site on venous thromboembolism risk among cancer patients: a population-based study. *Blood*. 2004;104:711a. Abstract 2596.
56. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the ARISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243:89–95.
57. Gallus AS. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; 78:126–32.
58. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost* 2005; 94:867–71.
59. Kakkar VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. *Br J Surg* 1985; 72:786–91.
60. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107:I-17–I-21

61. Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984, 54:1264–8.
62. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer, *N Engl J Med* 1988; 318:404–7.
63. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:286–94.
64. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2731–7.
65. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, et al. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3: 533–53.
66. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial, *Ann Intern Med* 1990; 112: 423–8.
67. Balestreri L, De CM, Matovic M, et al. Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients: a phlebographic study. *Eur J Radiol* 1995; 20:108–11.
68. De CM, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; 86:101–13.
69. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-69S.
70. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308:235–46.
71. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke, *Lancet* 1977; 2:800–1.

- 72.Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients in internal medicine: case- control study of 150 patients. *Rev Med Interne* 2002; 23:910–8. (abstr)
- 73.Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1299–1304.
- 74.Zawilska K, Psuja P, Lewandowski K, Wróz M. Low-dose heparin in the prevention of thrombotic complications following acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1989;31:179-85. (abstr).
- 75.Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. *Br Med J* 1977;1:18-20.
- 76.Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001, 54:810–6.
- 77.Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164:963–8.
78. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-21.
- 79.Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
- 80.Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- 81.Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60.
- 82.Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861–6.

83. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83:657–60.
84. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2000; 19:47–51.
85. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65:187-96.
86. Hannaford PC, Owen-Smith V. Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. *BMJ* 1998;316:984-7.
87. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series no. 877). [cited Available from http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_877.pdf
88. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
89. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323(7305):131-4.
90. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354(9190): 1610-1.
91. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605–13.
92. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321–33.
93. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:844S-86S.
- 94.Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance —United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
 - 95.Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006; 368:1189-200.
 - 96.Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ*. 2007; 334:1318-21.
 - 97.Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.
 - 98.De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*. 1996;87: 3531–44.
 - 99.Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92:2353-8.
 - 100.Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1026–33.
 - 101.Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-8.
 - 102.Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:430–4.
 - 103.Miehler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542–8.
 - 104.Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women’s Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680 – 4.

105. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
106. Själander A, Jansson JH, Bergqvist D, et al. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med* 2008;263:52-60.
107. Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
108. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88(7):913-30.
109. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet*. 1977;1(8011):567-9.
110. Oster G, Truden RL, Colditz GA. Cost-effective analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-5.
111. Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL, et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:477– 96.
112. Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health* 2003; 6:59 –74.
113. Avorn J, Winkelmayr WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110:IV25–IV32.
114. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). [cited 10 Dec 2010]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
115. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Venous Thromboembolism Prophylaxis. Bloomington: ICSI; 2010. (ICSI publication no. 470). [updated 2010 Aug ; cited 2003 nov]. Available from URL: <http://www.icsi.org>

116. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE [homepage on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [cited 2010 Feb 16]. Venous Thromboembolism: reducing the risk - Clinical guideline 92. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
117. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Annals of Oncology*. 2010; 21: 274–6.
118. Gonçalves A. Problema de Saúde Pública: caracterizando e avaliando aplicações. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9: 251-6.
119. Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg*. 2003; 90:818-20.
120. Hendolin H, Mattila MA, Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147:425– 9.
121. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996; 162:783– 9.
122. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45:335–42.
123. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004; 91:965–74.
124. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low- molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340:152–6.
125. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80:689 – 704.
126. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305:913–20.

- 127.Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84:750–9.
- 128.Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27:65–74.
- 129.Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery -- an update. *Colorectal Dis* 2005;7:122-7.
130. Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, et al. Thromboprophylaxis in colorectal surgery: A systematic review. *Semin Colon Rectal Surg* 2002;13:47-52.
- 131.Akl EA, Terrenato I, Barba M, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168:1261-9.
- 132.Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
- 133.Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:324-31.
- 134.Tincani E, Piccoli M, Turrini F, et al. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005; 3:216–20.
- 135.Bounameaux H, Didier D, Polat O, et al. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997; 86:271–3.
- 136.Baca I, Schneider B, Kohler T, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing minimally invasive surgery with a short-term hospital stay: results of a multicentric, prospective, randomised, controlled clinical trial with a low-molecular-weight heparin. *Chirurg* 1997; 68: 1275–80.
- 137.Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38:91–2.

138. Baykal C, Al A, Demirtas E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaec Oncol* 2001; 22:127–30.
139. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003679.
140. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al: A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1146-53.
141. Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5:73-9
142. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:813-9.
143. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169:1689 – 93.
144. Montgomery JS, Wolf JS. Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: fractionated heparin versus sequential compression devices. *J Urol* 2005; 173:1623–26.
145. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:223-6.
146. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, et al. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:242-6
147. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, et al. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:711–8.
148. Olin JW, Graor RA, O'Hara P, et al. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18:1037–41.
149. Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999;86:907-10.

150. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997; 16:65–8.
151. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, et al. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:554–60
152. Hollyoak M, Woodruff P, Muller M, et al. Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: a frequent finding without prophylaxis. *J Vasc Surg* 2001; 34:656 – 60.
153. Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, et al. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005509.
154. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, et al. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16:1645–55.
155. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y- 500 Patients: Technique and Results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* 2000; 10:233-9.
156. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000; 232:515-29.
157. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2001; 234:279-89.
158. Westling A, Gustavsson S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11:284-92.
159. Griffen WO Jr. Gastric bypass for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 1979; 59:1103-12.
160. Fobi MA, Lee H, Holness R, et al. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg* 1998; 22:925-35.
161. Hall JC, Watts JM, O'Brien PE, et al. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide study. *Ann Surg* 1990; 211:419-27.
162. Melinek J, Livingston E, Cortina G, et al. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1091-5.

- 163.Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 19 –24.
- 164.Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11:670 – 6.
- 165.Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL,et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther* 2007; 29:2395-405.
- 166.Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:405-14.
- 167.Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 :CD003747.
- 168.Bump GM, Dandu M, Kaufman SR,et al. How complete is the evidence for thromboembolism prophylaxis in general medicine patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Med* 2009;4:289-97.
- 169.Cade JF. High risk of the critically ill for venous thrombo-embolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–50.
- 170.Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288:545–51.
- 171.Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–7.
- 172.Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–64.
- 173.Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110:874 – 9.

174. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332:325–9.
175. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76:529–34.
176. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW, et al. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Haemostasis* 1996; 26:49–56.
177. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145:614–21.
178. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26:127–39.
179. Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC. Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. *Intern Emerg Med* 2010;5:299-306.
180. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest*. 2007;131:507-16.
181. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases: the Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–61.
182. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al. Dosing Frequency of Unfractionated Heparin Thromboprophylaxis. A Meta-analysis. *Chest* 2011; 140:374–81.
183. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50: 683-91.

184. International Stroke Trial (IST). A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke: International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569–81.
185. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000119.
186. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369:1347–55.
187. Hillbom M, Eirilä T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:84-92.
188. Diener HC, Ringelstein EB, Von Kummer R, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006; 37:139-44.
189. Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, et al. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. *Chest* 2008; 133:149-55.
190. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936–45.
191. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
192. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119: 145–55.
193. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound- confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93:259-62.
194. Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest.* 2001; 120:1964-71.

195. Pitta GB, Leal e Leite T, Costa e Silva MD, et al. Avaliação da utilização de profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital escola. *J Vasc Bras.* 2007; 6:344-51.
196. Andrade Ede O, Bindá FA, Silva AM, et al. Risk factors and prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35:114-21.
197. Rocha AT, Braga P, Ritt G, et al. Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2006; 52:441-6.
198. Caiafa JS, Moura LK, Raymundo S. Managing venous thromboembolism in Latin American patients: emerging results from the Brazilian Registry. *Semin Thromb Hemost.* 2002; 28:47-50.
199. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:1266-70.
200. Menna Barreto SS, Faccin CS, Siva PM, et al. Estratificação de risco e profilaxia para tromboembolia venosa em pacientes internados em hospital geral universitário. *J Pneumol.* 1998; 24:298-302.
201. Menna Barreto SS, Silva PM, Faccin CS, et al. Profilaxia para tromboembolia venosa em uma unidade de tratamento intensivo. *J Pneumol.* 1999; 26:15-9.
202. Kakkar AK, Davidson BL, Haas SK. Compliance with recommended prophylaxis for venous thromboembolism: improving the use and rate of uptake of clinical practice guidelines. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 221–227.
203. National Quality Forum (NQF). National Voluntary Consensus Standards for Prevention and Care of Venous Thromboembolism: Additional Performance Measures. A consensus Report. Washington: NQF; 2008 [cited Aug 2008]. Available from URL: <http://www.qualityforum.org>
204. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, et al. Improving clinical practice using decision support systems: a systematic review of randomised controlled trials to identify system features critical to success. *BMJ* 2005; 330: 765-8
205. Tooher R, Middleton P, Pham C, et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005; 241: 397–415.

206.Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE,et al. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA 1998; 280: 1339-46.

ARTIGO ORIGINAL**Venous thromboembolism prophylaxis in a general hospital**

Fernanda Fuzinato, André Wajner, Fernando Starosta de Waldemar, João Luiz de Souza Hopf, Juliana Ferro Schuh, Sergio Saldanha Menna Barreto

J Bras Pneumol. 2011;37(2):160-167

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the use of venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in a general hospital.

Methods: A cross-sectional cohort study at the Hospital Nossa Senhora da Conceição, located in the city of Porto Alegre, Brazil, involving a random sample of patients admitted between October of 2008 and February of 2009. We included patients over 18 years of age and hospitalized for more than 48 h. The exclusion criteria were anticoagulant use, pregnancy, puerperium, and a history of thromboembolic disease. The adequacy of prophylaxis was evaluated in accordance with a protocol created by the Hospital and principally based on the American College of Chest Physicians guidelines, eighth edition.

Results: We included 262 patients. The mean age was 59.1 ± 16.6 years. The most common risk factors were immobilization (in 70.6%), infection (in 44.3%), cancer (in 27.5%), obesity (in 23.3%), and major surgery (in 14.1%). The risk of VTE was classified as high and moderate in 143 (54.6%) and 117 (44.7%) of the patients, respectively. Overall, 46.2% of the patients received adequate prophylaxis, 25% of those with \geq three risk factors for VTE and 18% of those with cancer, the differences between these last two groups and their counterparts (patients with $<$ three risk factors and those without cancer) being statistically significant ($p < 0.001$ for both).

Conclusions: Our data reveal that nearly all patients at our hospital were at risk for VTE, and that less than half received adequate VTE prophylaxis, which is in agreement with the literature. It is surprising that inadequate prophylaxis is more common in high-risk patients.

Keywords: Venous thromboembolism/prevention and control; Venous thrombosis/prevention and control; Heparin.

INTRODUCTION:

Venous thromboembolism (VTE), which combines two related conditions—deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE)—is the leading and most commonly unrecognized cause of morbidity and mortality in hospitalized patients.(1) In addition, PTE is considered the leading preventable cause of in-hospital death.(1,2)

The current incidence of VTE without prophylaxis is unknown, because of the difficulty in assembling a control/placebo group. Therefore, early studies that relied on the analysis of a population receiving no prophylaxis are still used as reference sources. In this context, the incidence of nosocomial VTE is estimated to be approximately 10-40% among medical and surgical patients,(3,4) reaching 75% in patients with acute stroke and in those undergoing hip surgery.(5,6) Although VTE is frequently associated with trauma and surgery, most cases occur in medical patients, of whom 50-70% have symptomatic PTE and 70% have fatal PTE.(7)

Nearly all hospitalized patients have at least one risk factor for VTE, and approximately 40% have three or more.(7) Among medical patients, the most common risk factors are congestive heart failure (in 25-31%), severe acute respiratory disease (in 24-53%), infection (in 20-54%), and obesity (in 27-53%).(2) Other important factors include the hospitalization itself, which is considered an independent risk factor and can increase the risk of VTE by eight times,(2) and cancer, which can increase this risk by six times.(8) Among cancer patients, VTE is one of the most common complications, patients who are hospitalized and patients who are receiving chemotherapy being at higher risk,(9) as are post-surgical patients.(10)

Regarding surgical patients, there is, in addition to clinical risk of VTE, the risk related to the type of surgery these patients are undergoing. This becomes important because surgical risk of venous thromboembolic events is low in outpatient procedures and minimally invasive procedures, whereas it is higher in major surgical procedures.(11) The classification of the type of procedure (minor or major surgery) to which the patient will be exposed is the key to the stratification of surgical risk of

VTE. The first study on major and minor surgery was published in 1917,(12) major surgery being defined as all procedures requiring general anesthesia, involving the opening of large cavities, involving risk of severe hemorrhage, or involving patients at risk of death (emergency surgery). Currently, there are video-assisted procedures and closed procedures (laparoscopy, thoracoscopy, mediastinoscopy, arthroscopy, transurethral surgery, transvaginal surgery, etc.) For the purposes of VTE risk assessment, these procedures are considered to have a profile similar to that of minor surgery. In a review article,(13) there is a recommendation that prophylaxis of patients undergoing laparoscopic surgery be focused only on the clinical risk status of each patient. However, abdominal laparoscopic procedures lasting more than one hour are associated with a state of hypercoagulability that is as intense as is that of open surgery, resulting in a hypothetically higher risk of VTE.(14)

Cancer patients undergoing surgical procedures have a two times higher risk of DVT and a three times higher risk of PTE than do patients without cancer undergoing similar procedures.(10)

There is evidence that primary prophylaxis substantially reduces the incidence of VTE without increasing the risk of major bleeding.(1,7) In one meta-analysis,(15) the use of prophylaxis with unfractionated heparin (UFH) in medical inpatients reduced the number of cases of fatal PTE by 64%, that of symptomatic PTE by 58%, and that of symptomatic DVT by 53%. The results are even more relevant in surgical patients,(16,17) the number of cases of fatal PTE being reduced by 70%, that of symptomatic PTE being reduced by 58-71%, and that of DVT being reduced by 75-79%. However, a prospective study of 2,373 patients undergoing cancer surgery (18) showed that VTE was the leading cause of death within the first 30 postoperative days, despite the fact that prophylaxis was used in 82% of the patients. Since 1977,(19) there has been strong evidence of the particular importance of thromboprophylaxis in this last situation.

In addition to the arguments previously cited, routine use of VTE prophylaxis reduces overall expenditures.(3)

Over the last decade, a number of guidelines have been published in order to increase compliance with prophylactic measures and to perfect prophylactic strategies.(3,20) More recently, a review of the recommendations of the American College of Chest Physicians (ACCP) proposed a more aggressive approach,

especially regarding hospitalized cancer patients, cancer patients with multiple risk factors for VTE, or patients falling into both categories.(7)

The objective of the present study was to evaluate the use of VTE prophylaxis in a general hospital in Brazil.

METHODS:

This was a cross-sectional cohort study at the Hospital Nossa Senhora da Conceição, which is located in the city of Porto Alegre, Brazil, and is the largest general hospital in the southern region of the country. This hospital, which is affiliated with the Brazilian National Ministry of Health and provides treatment only via the Brazilian Unified Health Care System, is a teaching hospital with 750 adult inpatient beds available for use in a number of medical and surgical specialties, except for orthopedics and neurosurgery.

The study involved a random sample of 262 patients admitted to the medical and surgical wards, including the ICU, of the Hospital Nossa Senhora da Conceição between October of 2008 and February of 2009. Randomization was performed by drawing bed numbers, and the number of beds used in each specialty was determined considering the proportionality between the number of beds used in the specialty and the total number of beds available in the hospital. The inclusion criteria were being over 18 years of age and having been hospitalized for more than 48 h in any of the specialty wards, whereas the exclusion criteria were anticoagulant use because of other medical conditions, pregnancy, puerperium, and a history of established thromboembolic disease.

The collection of data related to the selected patients and the evaluation of the use of prophylaxis were performed at a single time point by reviewing patient charts and prescription forms. We did not set a specific time point for data collection during the hospital stay. Data collection was performed by residents in internal medicine, who were previously trained in the appropriate techniques. In addition, the physicians responsible for prescribing to patients were not informed of the study. The main variables studied were age, gender, serum creatinine levels, risk factors for VTE, contraindications to the use of heparin, type of surgery, and type of anesthesia, as well as type of prophylaxis prescribed and dose prescribed.

The following risk factors were considered: immobilization (more than half a day confined to bed or chair, excluding sleep hours, for more than 3 days); use of oral contraceptives or hormone replacement therapy; stroke; cancer; use of a central venous catheter; inflammatory bowel disease; myeloproliferative disease; severe lung disease (abnormal pulmonary function test results or abnormal blood gas analysis results, or a combination of the two, in patients with respiratory failure, decompensated COPD, pulmonary hypertension, or interstitial lung disease); acute coronary syndrome; congestive heart failure; infection (pneumonia, sepsis, abdominal infection, pyelonephritis, or complicated skin infection); ICU admission; obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²); limb paralysis or paresis; chemotherapy; radiotherapy; nephrotic syndrome; and a history of VTE or thrombophilia.

The following contraindications were evaluated: active bleeding; active peptic ulcer disease; a history of heparin-induced thrombocytopenia; allergy to heparin; coagulopathy, defined as thrombocytopenia (platelet count $< 50,000/L$) or a prolonged prothrombin time (international normalized ratio > 1.5); recent hemorrhagic stroke; uncontrolled hypertension (arterial pressure $> 200/120$ mmHg); proliferative retinopathy; and liver failure.

The institution created a hospital protocol to guide the prescription of VTE prophylaxis (Chart 1). The protocol, mainly based on the ACCP guidelines,⁽⁷⁾ eighth edition, and also on the review of some articles pertaining to each specialty, was created through meetings with the team of internal medicine physicians and physicians practicing other specialties of the hospital.

The patients were stratified by risk of VTE (low, moderate, and high), and the prescription to each patient was considered adequate or inadequate on the basis of whether or not it followed the protocol.

In the analysis of the results, we determined descriptive measures for the prevalence of risk factors and the frequency of the use of VTE prophylactic measures. The chi-square test was used for estimating the correlation among the variables of interest, and the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Nossa Senhora da Conceição, and the authors signed a data use agreement.

Chart 1 - Recommended prophylaxis.

Risk level	Characteristic	Prophylaxis
Low	Postoperative period following minor surgery in patients who are not bedridden	Early ambulation
	Postoperative period following laparoscopic surgery in patients without risk factors	
	No acute disease and no bedridden status in medical patients	
Moderate	Postoperative period following major surgery	Unfractionated heparin, 5,000 IU, s.c., 12/12 h, or enoxaparin, 40 mg/day GCS or IPC if there are contraindications
	Postoperative period following laparoscopic surgery in patients with risk factors	
	Acute disease in medical patients	
	Bedridden status and risk factors in medical patients	
High	Postoperative period following major surgery in patients with multiple risk factors (3 or more)	Unfractionated heparin, 5,000 IU, s.c., 8/8 h, or enoxaparin, 40 mg/day GCS or IPC if there are contraindications
	Postoperative period following bariatric surgery	
	Postoperative period following major cancer surgery	
	Multiple risk factors (3 or more), cancer, or a history of DVT or PTE in medical patients	

GCS: graded compression stockings; IPC: intermittent pneumatic compression; DVT: deep vein thrombosis; and PTE: pulmonary thromboembolism.

RESULTS:

The sample consisted of 262 patients, 137 (52.3%) of whom were male. The mean age was 59.1 ± 16.6 years.

Table 1 shows the most common risk factors for VTE among the hospitalized patients, chief among which were immobilization (in 70.6%), infection (in 44.3%), cancer (in 27.5%), obesity (in 23.3%), and major surgery (in 14.1%).

The major specialties responsible for patient care were as follows: internal medicine (22.1%); general surgery (13.4%); urology (7.6%); infectology (7.3%); gynecology (6.5%); pulmonology (6.5%); and vascular surgery (6.1%). Of the sample as a whole, 21.4% were post-surgical patients and 78.6% were medical patients. The risk of VTE was classified as high in 143 patients (54.6%), as moderate in 117 patients (44.7%), and as low in only 2 patients (0.8%).

Table 1 – Risk factors.

Risk factor	n (%)
Immobilization	185 (70.6)
Infection	116 (44.3)
Cancer	72 (27.5)
Obesity	61 (23.3)
Major surgery	37 (14.1)
Use of a central venous catheter	35 (13.4)
Acute myocardial infarction	22 (8.4)
Heart failure	21 (8.0)
Limb paralysis/paresis	21 (8.0)
Severe lung disease	20 (7.6)
ICU admission	16 (6.1)
Stroke	13 (5.0)
Chemotherapy/radiotherapy	7 (2.7)
Myeloproliferative disease	5 (1.9)
Use of oral contraceptives/ hormone replacement therapy	5 (1.9)
History of venous thromboembolism	3 (1.1)

Table 2 shows the methods used for VTE prophylaxis. This evaluation revealed that low-molecular-weight heparin (LMWH) was not prescribed for VTE prophylaxis.

Table 2 – Prescribed prophylaxis.

Prophylaxis	n (%)
Heparin, 5,000 IU, 12/12 h	143 (54.6)
Heparin, 5,000 IU, 8/8 h	51 (19.5)
None	66 (25.2)
Others	2 (0.8)
Total	262 (100.0)

When we analyzed the adequacy of prophylaxis in relation to the protocol created for the hospital, we found that 141 patients (53.8%) received inadequate prophylaxis and 121 patients (46.2%) received adequate prophylaxis, considering patient risk level and the presence of contraindications (Table 3).

Table 3 – Adequacy of general prophylaxis.

Classification	n (%)
Adequate	121 (46.2)
Inadequate	141 (53.8)
Total	262 (100.0)

The analysis of the adequacy of prophylaxis with stratification by patient type (medical patients vs. post-surgical patients) revealed no statistically significant differences ($p = 0.27$). The prescription was considered adequate in 91 medical patients (44.2%) and in 30 post-surgical patients (53.6%).

Less than 9.5% of the patients had contraindications to the use of heparin for VTE prophylaxis. The major contraindications found in the sample were active bleeding (in 5.0%) and coagulopathy (in 3.8%). In the group of patients with contraindications, 44.0% received incorrect prescription of prophylactic measures.

The illness severity profile of the patients was assessed by analysis of the number of risk factors for VTE. Only 4% had no risk factors, whereas more than 40% had three or more risk factors. Of the patients with multiple risk factors, considered to be at high risk, 75% received inadequate VTE prophylaxis, as classified by the protocol of the institution, compared with 39.9% of the patients with less than three risk factors ($p < 0.001$; Table 4). The proportion of patients whose prophylaxis prescription was considered inadequate was higher among the cancer patients. Although cancer patients are currently recognized as high-risk patients, heparin for VTE prophylaxis was prescribed appropriately in only 18% of the cancer patients in the sample, this difference being considered statistically significant when these patients were compared with the patients without cancer ($p < 0.01$; Table 4).

Table 4 - Adequacy of prophylaxis: stratification by risk factor.

Risk factor	Patients who received prophylaxis		
	Adequate	Inadequate	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
≥ 3	26 (25.0)	78 (75.0)	104 (39.7)
< 3	95 (60.1)	63 (39.9)	158 (60.3)
Diagnosis of cancer			
Yes	13 (18.1)	59 (81.9)	72 (27.5)
No	108 (56.8)	82 (43.2)	190 (72.5)

DISCUSSION:

The process of evaluating the prescription pattern and the rates of VTE prophylaxis adequacy at the hospital began in 2008, particularly after the release of the eighth edition of the ACCP consensus on VTE prevention(7) in June of the same year, with the creation of a protocol for the hospital. In our study, we observed that 53.8% of the prescriptions of VTE prophylaxis were inadequate, as assessed by the institutional protocol. Most patients were high risk (54.6%), and approximately 75% of them were considered to receive inadequate VTE prophylaxis. Of the cancer patients—who are, by definition, high risk—82% were prescribed heparin for VTE prophylaxis inadequately.

Despite all evidence available in the literature, VTE prophylaxis is not widely practiced. International data show that most hospitalized patients are at risk for VTE and that only about half of these patients receive some type of prophylaxis.(21) The use of VTE prophylaxis ranges from 3% to 70% in medical patients and from 0.2% to 92% in surgical patients among the various countries studied.(22)

According to agencies that promote quality and safety in health care, the adequate use of thromboprophylaxis is considered an indicator of quality of hospital care. Although, for many years, there have been studies showing that the use of prophylaxis reduces morbidity and mortality in hospitalized patients, there are still a large number of reports that this intervention is underutilized in hospitals.(23) In Brazil, reports evaluating the rate of use of prophylactic measures are scarce. Evaluations performed in general hospitals, university hospitals, or private hospitals report rates that fall far short of ideal, reaching values as low as 2.1%. The best results reported are those of rates that do not reach 50% in ward patients and 60% in ICU patients.(24-27)

The low importance given to VTE prophylaxis might be attributable to the devaluation of VTE as a clinical entity, because VTE has a nonspecific clinical presentation and objective diagnosis is difficult. Perhaps the main reason for the limited use of preventive measures for VTE is the fear of bleeding, especially in the postoperative period. Our data reveal that less than 10% of the patients had contraindications to the use of thromboprophylaxis, which does not explain the rates of inadequacy found in our study.

The use of pharmacological prophylaxis in low-risk patients or in patients with contraindications could be more risky than beneficial. Our data reveal that there was a very small number of low-risk patients, negatively affecting the analysis of these data at our hospital. Among the 25 patients who had contraindications to the use of pharmacological prophylaxis, 11 (44%) were receiving inadequate prophylaxis, as assessed by the protocol.

At the Hospital Nossa Senhora da Conceição, UFH and a LMWH (enoxaparin) are available for VTE prophylaxis. Our study shows that, among the 197 patients who were prescribed heparin for thromboprophylaxis, 195 used UFH and only 2 (1%) used other types of pharmacological prophylaxis. The use of enoxaparin is controlled at the institution because of its higher cost. It is also of note that the hospital does not treat patients requiring orthopedic surgery, trauma surgery, or neurosurgery, which explains the option of not using LMWH.

Regarding the UFH dose, there is insufficient evidence to recommend the dose schedule of 5,000 IU three times a day over the dose schedule of 5,000 IU twice a day, because these two regimens have never been directly compared in medical or surgical patients. In a meta-analysis including 7,978 medical patients,(20) the rate of thromboembolic events was lower, but not statistically so, in the group receiving 5,000 IU of heparin three times a day than in the group receiving 5,000 IU of heparin twice a day. In that study, the risk of major bleeding was higher with the dose of 5,000 IU three times a day ($p < 0.001$). As for surgical patients, a meta-analysis of 34 studies(16) suggested that the use of UFH at a dose of 5,000 IU three times a day was more efficacious in preventing VTE than was its use at a dose of 5,000 IU twice a day, without increasing the rates of major bleeding.

The current literature(4,7) recommends the use of prophylaxis with 5,000 IU of UFH three times a day in patients at high risk for thromboembolism, as well as in

patients with multiple risk factors or cancer patients. The adoption of this recommendation in a hospital setting with high-risk patients is likely to have reduced the adequacy of the use of prophylaxis. In view of these findings, we should define, on the basis of the most recent evidence, new strategies to improve outcomes, and this adds to the challenge a large hospital faces in maintaining its practices and processes up-to-date.

Because of the large number of patients receiving inadequate prophylaxis at our hospital, a finding that is consistent with those of previous studies,(24-27) it becomes necessary to implement effective measures to improve these rates.

One group of authors(28) published a study evaluating VTE prophylaxis prescription in which physicians received electronic alerts about risk factors for VTE. That study showed that the rate of thromboprophylaxis was better in the study group than in the control group (33.5% vs. 14.5%, $p < 0.0001$) and that there was a 41% reduction in the rates of symptomatic DVT and symptomatic PTE (relative risk = 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p < 0.001$).

According to the latest ACCP guidelines,(7) all hospitals should take an active role in developing and implementing VTE prevention measures. Passive strategies, such as distributing educational materials or offering isolated educational events, are measures associated with poor compliance and are not recommended as an exclusive strategy. Active measures should include the use of computerized systems, periodic audits, and feedback on the functioning of the implemented measures.

The protocol created for the Hospital Nossa Senhora da Conceição and used for judging the adequacy of prophylaxis was the initial step toward the implementation of a strategy to improve these data. This strategy includes the use of electronic prescriptions to aid patient risk assessment, as well as frequent meetings and audits involving the teams.

REFERENCES:

1. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1476-86.

2. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):533-53.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE [homepage on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [cited 2010 Feb 16]. Venous Thromboembolism: reducing the risk - Clinical guideline 92. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
5. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing*. 1986;15(2):84-8.
6. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;2(8042):800-1.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
9. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
10. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):867-71.
11. Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg*. 2003;90(7):818-20.
12. Earl R. Definition of major and minor surgery: a question and an answer. *Ann Surg*. 1917;65(6):799.

13. Richardson WS, Apelgren K, Fanelli RD, Earle D. Deep venous thrombosis prophylaxis in laparoscopy: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2007;21(12):2335-8.
14. Nguyen NT, Owings JT, Gosselin R, Pevec WC, Lee SJ, Goldman C, et al. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg.* 2001;136(8):909-16.
15. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):278-88.
16. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208(2):227-40.
17. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001;88(7):913-30.
18. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89-95.
19. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet.* 1977;1(8011):567-9.
20. King CS, Holley AB, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest.* 2007;131(2):507-16.
21. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(8):1660-4.
22. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371(9610):387-94.
23. Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest.* 2001;120(6):1964-71.

24. Menna-Barreto SS, Faccin CS, Silva PM, Centero LP, Gazzana MB. Estratificação de risco e profilaxia para tromboembolia venosa em pacientes internados em um hospital geral universitário. *J Pneumol.* 1998;24(5):298-302.
25. Pitta GB, Leal e Leite T, Costa e Silva MD, Leão de Melo CF, Cavalheiros GA. Avaliação da utilização de profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital escola. *J Vasc Bras.* 2007;6(4):344-51.
26. Menna-Barreto SS, Silva PM, Faccin CS, Theil AL, Nunes AH, Pinheiro CT. Profilaxia para tromboembolia venosa em uma unidade de tratamento intensivo. *J Pneumol.* 2000; 26(1):15-9.
27. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WB, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1266-70.
28. Piazza G, Goldhaber SZ. Improving clinical effectiveness in thromboprophylaxis for hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2009;122(3):230-2.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Esse estudo concluiu que quase a totalidade dos pacientes do hospital estava em risco para TEV, sendo classificados com de risco moderado ou alto, e que menos da metade deles recebeu profilaxia considerada adequada conforme o protocolo para profilaxia de TEV criado pela instituição. Esses dados são semelhantes aos da literatura. A inadequação da profilaxia é surpreendentemente maior em pacientes de alto risco, ou seja, os pacientes com múltiplos fatores de risco ou com neoplasia.

Precisamos conhecer o perfil dos pacientes do nosso hospital em relação ao risco de TEV e ao uso da profilaxia. A partir dessa avaliação poderemos definir quais estratégias deverão ser utilizadas para melhorar esses resultados. Esse estudo foi o passo inicial de um projeto que implantará um sistema de alertas eletrônicos para o auxílio da prescrição da profilaxia, além de palestras educativas, reuniões e auditorias frequentes com as equipes. O protocolo criado para o Hospital Nossa Senhora da Conceição e utilizado para o julgamento da adequação da profilaxia nesse estudo será implantado juntamente ao sistema de alerta eletrônico.

ANEXOS

ANEXO I – Ficha de coleta de dados

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Peso aferido: _____ Peso estimado: _____

Altura: _____ IMC: _____ Creatinina sérica: _____ DCE: _____

Prontuário: _____ Leito: _____ Unidade de internação: _____

Especialidade: _____

Motivo da internação- CID _____

Cirurgia- CID: _____

Anestesia-Tipo: () Local () Geral () Bloqueio

Cirurgia: () menor () maior

Fatores de risco:

<input type="checkbox"/> Anticoncepcional oral	<input type="checkbox"/> Imobilização	<input type="checkbox"/> Paralisia/paresia de membros
<input type="checkbox"/> Acidente vascular cerebral	<input type="checkbox"/> Infarto agudo do miocárdio	<input type="checkbox"/> Quimioterapia/radioterapia
<input type="checkbox"/> Câncer	<input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="checkbox"/> Reposição hormonal
<input type="checkbox"/> Catéter venoso central	<input type="checkbox"/> Infecção	<input type="checkbox"/> Síndrome nefrótica
<input type="checkbox"/> Doença inflamatória intestinal	<input type="checkbox"/> Internação em UTI	<input type="checkbox"/> TEV prévio
<input type="checkbox"/> Doença mieloproliferativa	<input type="checkbox"/> Obesidade: () IMC \geq 30	<input type="checkbox"/> Trombofilia
<input type="checkbox"/> Doença pulmonar grave	<input type="checkbox"/> IMC > 35	

Contra-indicações:

<input type="checkbox"/> Sangramento ativo	<input type="checkbox"/> AVE hemorrágico
<input type="checkbox"/> Doença ulcerosa péptica ativa	<input type="checkbox"/> Cirurgia ocular ou intracraniana há < 2 semanas
<input type="checkbox"/> História de trombocitopenia induzida por heparina	<input type="checkbox"/> HAS não controlada (PA > 200/120 mmHg)
<input type="checkbox"/> Alergia a heparina	<input type="checkbox"/> Retinopatia proliferativa
<input type="checkbox"/> Coagulopatia (INR > 1,5 ou plaquetas < 50.000/ μ L)	<input type="checkbox"/> Hepatite ativa ou insuficiência hepática
	<input type="checkbox"/> Cateter peridural

Tipo de profilaxia farmacológica prescrita:

() Nenhuma
 () Heparina 5000 UI 8/8 h
 () Heparina 5000 UI 12/12 h
 () Enoxaparina 40 mg/dia
 () Enoxaparina 40 mg 12/12 h
 () Enoxaparina 30 mg/dia
 () Outra: _____

Risco do paciente:

() Baixo
 () Moderado
 () Alto

Adequação da profilaxia: () Adequada
 () Inadequada