

TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS HOSPITALIZADOS EM INSTITUIÇÃO PÚBLICA EM BELO HORIZONTE

Data de aceite: 01/12/2023

Francisco Diniz Silveira

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7096235725350741>

Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

Cássia Rodrigues Lima Ferreira

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6487961802911062>

Marcus Fernando da Silva Praxedes

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

RESUMO: Introdução: Tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa evitável de óbito hospitalar. A trombopprofilaxia utilizando anticoagulantes é indicada para pacientes hospitalizados de alto risco, podendo este risco ser medido por meio de modelos de probabilidade clínica como RAM (*Risk assessment model*) IMPROVE7 (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*). **Objetivo:** Avaliar a trombopprofilaxia medicamentosa em pacientes internados em hospital público. **Método:** Estudo brasileiro

observacional, transversal, descritivo com coleta de dados retrospectiva, aninhado em estudo de coorte, envolvendo 2380 pacientes adultos clínicos internados no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Belo Horizonte-Minas Gerais. **Resultados:** A amostra estudada foi predominantemente de mulheres (56,2%; 1337/2380), com mediana de idade de 70 anos e maioria de idosos (IQ 56 – 80 anos) e classificada com baixo risco de TEV (81%). A média de idade dos pacientes de alto risco foi 72,3 anos e de baixo risco foi 65,9 anos ($p < 0,05$). Os pacientes de alto risco que receberam trombopprofilaxia foram 68,8% (311/452), sendo que 38,7% (175/452) receberam em até 24 horas após internação. Observou-se que 62,2% dos pacientes de baixo risco receberam trombopprofilaxia sem recomendação. O medicamento enoxaparina (HBPM) e heparina não-fractionada (HNF) foram utilizados em 38,5% (174/452) e 30,3% (137/452) dos pacientes, respectivamente. Dentre os pacientes de alto risco, 31% (138/452) realizaram trombopprofilaxia de 76 a 100% do tempo de hospitalização. **Conclusão:** Apesar do conhecimento da importância da utilização da profilaxia para a segurança do paciente, esta ainda permanece subutilizada em

pacientes de alto risco e administrada, sem indicação, em pacientes de baixo risco. É necessário realização de mais estudos para compreender o cenário hospitalar, estabelecer protocolos e envolver o farmacêutico na equipe multidisciplinar para otimizar a utilização de trombotoprofilaxia. É fundamental promover ações educativas e avaliação permanente de forma a subsidiar melhorias no processo assistencial.

PALAVRAS-CHAVE: Tromboembolismo Venoso, Profilaxia, Pacientes Clínicos Hospitalizados, Modelo de Avaliação de Risco (RAM IMPROVE7), Trombotoprofilaxia.

ABSTRACT: Background: Venous thromboembolism (VTE) is the main preventable cause of hospital death. Thrombotoprophyllaxis using anticoagulants is indicated for high-risk hospitalized patients, and this risk can be measured using clinical probability models such as IMPROVE7 (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism).

Objective: To evaluate thrombotoprophyllaxis in patients admitted to a public hospital. **Method:** Brazilian observational, cross-sectional, descriptive study with retrospective data collection, nested in a cohort study, involving 2380 hospitalized adult medical patients admitted to the Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Belo Horizonte, Minas Gerais. **Results:** The sample studied was predominantly women (56.2%; 1337/2380), with a median age of 70 years and majority of elderly (IQ 56 - 80 years) and classified with low VTE risk (81%). The mean age of high risk patients was 72.3 years and low risk was 65.9 years ($p < 0.05$). The high risk patients who received thrombotoprophyllaxis were 68.8% (311/452), and 38.7% (175/452) received within 24 hours after hospitalization. It was observed that 62.2% of the low risk patients received thrombotoprophyllaxis without recommendation. The enoxaparin drug (HBPM) and non-fractionated heparin (HNF) were used in 38.5% (174/452) and 30.3% (137/452) of the patients, respectively. Among the high-risk patients, 31% (138/452) performed thrombotoprophyllaxis from 76 to 100% during hospitalization. **Conclusion:** Despite the knowledge of the importance of the use of prophylaxis for the patient's safety, it still remains underused in high risk patients and administered, without indication, in low risk patients. More studies are needed to understand the hospital scenario, establish protocols and involve the pharmacist in the multidisciplinary team to optimize the use of thrombotoprophyllaxis. It is fundamental to promote educational actions and permanent evaluation in order to subsidize improvements in the assistance process.

KEYWORDS: Venous thromboembolism, Prophylaxis, Hospitalized Medical Patients, Risk Assessment Model (RAM IMPROVE7), Thrombotoprophyllaxis.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma desordem clínica que engloba duas manifestações distintas: a trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). O TEV pode se manifestar em pacientes clínicos ou cirúrgicos, hospitalizados ou não (KERBAUY *et al.*, 2013).

A incidência de TEV nos Estados Unidos da América (EUA) é de aproximadamente 0,15 da população americana e pode ser de 10 a 100 vezes maior em pacientes hospitalizados (CLÉ *et al.*, 2010). Por meio de modelos clínicos é possível pontuar fatores e classificar os pacientes quanto ao risco para ocorrência de TEV, sendo este um método atual de escolha

para nortear a conduta médica (BASTOS *et al.*, 2011). Um modelo padronizado de avaliação de risco (*Risk Assessment Model – RAM*) foi proposto por Spyropoulos em 2012. Baseado no estudo *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*, o RAM *IMPROVE7*, foram incluídos sete fatores de risco sendo que cada um deles contribui com um determinado peso (SPYROPOULOS *et al.*, 2012). Assim, com o somatório dos pesos, os pacientes podem ser classificados como de alto ou baixo risco para a ocorrência de TEV (Quadro 2).

A trombopprofilaxia medicamentosa com início imediato é indicada para todos os pacientes hospitalizados de alto risco para TEV, representando estratégia relevante para aumentar a segurança dos pacientes hospitalizados (GEERTS *et al.*, 2008). Para os pacientes de baixo risco, a trombopprofilaxia medicamentosa não é recomendada e sim outras medidas precoces, não-farmacológicas, tais como movimentação no leito e deambulação (LOPES *et al.*, 2017). Estudos demonstraram que a prescrição de trombopprofilaxia medicamentosa ainda está fora do ideal, variando de 20 a 93% em pacientes hospitalizados com indicação estabelecida (COHEN *et al.*, 2008; BASTOS *et al.*, 2011; SPYROPOULOS *et al.*, 2011; TAPSON *et al.*, 2007).

Os eventos tromboembólicos são a principal causa evitável de óbitos em hospitais e refletem um alto custo para os sistemas de saúde e para os pacientes em todo mundo. É possível evitar os eventos tromboembólicos com trombopprofilaxia, sendo, de grande relevância ampliar os conhecimentos sobre o tema, já que isso propicia a fundamentação de estratégias para reduzir a morbimortalidade associada e conseqüentemente melhora o processo de cuidado ao paciente. (BASTOS *et al.*, 2011; HORNER *et al.*, 2020). Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a trombopprofilaxia medicamentosa realizada nos pacientes clínicos hospitalizados no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença prevalente, potencialmente fatal e é a terceira causa de morte mais comum por doenças cardiovasculares. As duas primeiras são a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular encefálico (AVE), sendo o TEV responsável por mais de três milhões de mortes/ ano em todo o mundo (FERNANDES *et al.*, 2019). A incidência do TEV na Europa Ocidental, América do Norte, Austrália e Sul da América Latina (Argentina) é de aproximadamente 0,8 a 2,7 por 1.000 pessoas/ano na população geral (RASKOB *et al.*, 2014) e cerca de 10 a 100 vezes maior em pacientes hospitalizados (CLÉ *et al.*, 2010).

O TEV é observado com desenvolvimento de três fatores que são: dano endotelial à parede do vaso, estado hipercoagulável que promove um evento de coagulação e alterações hemodinâmicas que causam uma mudança ou distúrbio no padrão de fluxo sanguíneo. Estes fatores formam a “tríade de Virchow”, descrita por Rudolf Virchow, médico patologista

alemão, em 1856, sendo que a TVP e TEP permanecem como uma das principais causas evitáveis de morbidade e mortalidade em todo o mundo nos dias atuais (FARR *et al.*, 2019).

O TEV se manifesta clinicamente como TVP e TEP. A TVP é a formação de trombos, na maioria das vezes nos membros inferiores, na área de drenagem entre os músculos profundos. Por ser um coágulo friável, muitas vezes o trombo se rompe e gera fragmentos denominados êmbolos. A migração do êmbolo para os pulmões pode obstruir a artéria pulmonar levando ao TEP, também conhecido como embolia pulmonar (EP) e surge mais frequentemente de um trombo deslocado das veias das extremidades inferiores (BASTOS *et al.*, 2011). No entanto, TEP também pode resultar de material não trombótico, como gordura, tumor ou ar (GIORDANO *et al.*, 2017).

O TEV é uma causa comum de morbidade em pacientes hospitalizados e pacientes não hospitalizados (ECK *et al.*, 2019). Cerca de 50% de todos os eventos tromboembólicos na comunidade ocorrem como resultado de uma admissão hospitalar atual ou recente, principalmente para cirurgia (24%) ou quadros agudos em pacientes clínicos (22%). Assim, hospitalização em pacientes clínicos é uma oportunidade importante para a aplicação de esforços de prevenção (SCHUNEMANN *et al.*, 2018).

No Reino Unido, TEP após TVP em pacientes hospitalizados causam entre 25.000 e 32.000 mortes a cada ano. Os eventos de TEV custam ao Reino Unido uma estimativa de 640 milhões de libras ao ano e aos EUA uma estimativa de 7-10 bilhões de dólares a cada ano (HORNER *et al.*, 2020). É a causa imediata de morte em 10% de todos os pacientes que falecem no hospital e representa uma prevalência vinte e cinco vezes maior que as infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) (955 mortes/ano) e cinco vezes mais do total de todas as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (HCHC, 2005). Na última década, TEV resultou em mais mortes do que câncer de próstata, câncer de mama, acidentes de trânsito e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) combinados (HORNER *et al.*, 2020).

Trombopprofilaxia

A trombopprofilaxia refere-se à utilização de terapia para prevenção do TEV em situações de risco ou em pacientes em risco (trombopprofilaxia primária) ou após evento tromboembólico (trombopprofilaxia secundária). Neste estudo é utilizado o termo trombopprofilaxia primária de pacientes classificados como alto risco.

As medidas disponíveis para a profilaxia da TEV são divididas em métodos mecânicos (não farmacológicos) como meia elástica de compressão gradual (SACHDEVA *et al.*, 2010) e farmacológicos (GEERTS *et al.*, 2008). Os medicamentos anticoagulantes - heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparinux - são as principais escolhas para trombopprofilaxia farmacológica em pacientes clínicos. Métodos mecânicos, no entanto, não serão abordados nesse trabalho acadêmico.

Na admissão hospitalar, os pacientes devem ser identificados de acordo com o risco tromboembólico, para que os de alto risco sejam contemplados com a utilização de tromboprofilaxia (BASTOS *et al.*, 2011). Neste cenário, no entanto, uma porcentagem significativa de pacientes hospitalizados não recebe a terapia antitrombótica adequada (TAPSON *et al.*, 2005).

Apesar da efetividade comprovada da tromboprofilaxia na prevenção do TEV, a adesão a programas hospitalares é variável, sendo prescrita de 20% a 93% dos pacientes com indicação (COHEN *et al.*, 2008; BASTOS *et al.*, 2011; SPYROPOULOS *et al.*, 2011). Quase todos os pacientes hospitalizados têm pelo menos um fator de risco para TEV e aproximadamente 40% têm três ou mais fatores de risco. Ainda mais alarmante do que a escala do problema é o fato de que o TEV em pacientes hospitalizados é amplamente evitável com o uso de tromboprofilaxia medicamentosa durante a internação do paciente (HCHC, 2005; BASTOS *et al.*, 2011). Sem tromboprofilaxia, a incidência objetivamente confirmada de TVP ocorrida no hospital é de aproximadamente 10 a 40% entre pacientes médicos ou cirúrgicos gerais e 40 a 60% após cirurgia ortopédica (GEERTS *et al.*, 2008)

Tromboprofilaxia medicamentosa

Os medicamentos anticoagulantes - heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparinux - são as principais escolhas para tromboprofilaxia farmacológica em pacientes clínicos. Os seguintes regimes são recomendados para pacientes hospitalizados clínicos e com alto risco tromboembólico: HNF 3.500 a 5.000 unidades administradas por via subcutânea (SC) a cada oito ou 12 horas ou 7.500 unidades SC a cada 12 horas ou HBPM como enoxaparina 40 mg SC administrada uma vez ao dia, sendo a última opção a mais utilizada (BASTOS *et al.*, 2011; SCHUNEMANN *et al.*, 2018).

Em caso de risco de evento tromboembólico e a possibilidade de hemorragia com o uso de medicamentos, a profilaxia recomendada são os meios mecânicos, como compressão pneumática ou uso de meia elástica (LARYEA & CHAMPAGNE, 2013).

A diretriz atual do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (CG 92-2010) recomenda que pacientes avaliados com risco aumentado de TEV devem ter a profilaxia farmacológica iniciada assim que possível após a avaliação de risco ter sido concluída, preferencialmente em 24 horas e que continue até que o paciente não esteja mais sob risco de TEV (AKINBOBUYI *et al.*, 2016; NICE, 2019). Para os pacientes de baixo risco, não há recomendação de uso de medicamentos sendo orientada movimentação no leito e deambulação iniciadas de forma precoce, de acordo com recomendação médica (KEARON *et al.* 2016; LOPES *et al.*, 2017). Em pacientes clínicos hospitalizados com doença aguda, a recomendação é o uso de HBPM ao invés de anticoagulantes orais diretos (ACO) para profilaxia de TEV (SCHUNEMANN *et al.*, 2018).

Estudos de trombopprofilaxia no mundo e no Brasil

A adesão a trombopprofilaxia vem sendo objeto de vários estudos internacionais e nacionais nestas últimas décadas. Alguns instrumentos de classificação estratificam o risco para TEV em baixo, médio ou alto, sendo que a trombopprofilaxia é aplicada para pacientes de médio e alto risco.

Em 2005, um estudo multicêntrico de população de mais de 15.000 indivíduos concluiu que nos Estados Unidos (EUA) apenas 44% de pacientes hospitalizados recebe profilaxia adequada (PINI *et al.*, 2003) e na Europa, o resultado foi de 38% (SPYROPOULOS, 2005). Em outro estudo multicêntrico, a taxa de pacientes que não recebeu trombopprofilaxia mesmo tendo indicação foi de 52% (TAPSON *et al.*, 2007).

O *International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*, por meio do estudo internacional multicêntrico ENDORSE, comparou risco de TEV em 68.183 pacientes sendo 37.356 (55%) pacientes classificados como clínicos em que 39,5% dos pacientes de alto risco de TEV receberam trombopprofilaxia (COHEN *et al.*, 2008).

No estudo IMPROVE7, que avaliou 15.125 pacientes clínicos hospitalizados em 52 hospitais de 12 países, 50% dos pacientes receberam trombopprofilaxia (SPYROPOULOS *et al.*, 2011). No estudo multicêntrico prospectivo de coorte ESTIMATE (*Explicit Assessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical Patients in Switz Erland*), foram incluídos 1.478 pacientes clínicos hospitalizados, dos quais 637 (43%) não receberam trombopprofilaxia (NENDAZ *et al.*, 2014).

Em estudo observacional brasileiro foram avaliados 850 pacientes clínicos e cirúrgicos de Roraima-RR em 2007 sendo a maioria mulheres (59,2%), a média de idade de 49,9 anos e 557 (66,7%) de pacientes clínicos. Os pacientes avaliados foram classificados em 10,1% de pacientes de alto risco, 48,3% de risco moderado e 41,6% de baixo risco. A taxa somada de pacientes de médio e alto risco (497/850) que recebeu profilaxia adequada foi de 24% (119/497) (PEREIRA *et al.*, 2008).

Em 2009, outro grupo brasileiro estudou uma população de 1036 pacientes clínicos e cirúrgicos da cidade de Manaus-AM sendo a maioria de mulheres (50,3%) e a média de idade dos pacientes de 53,3 anos. O fator de risco mais frequente foi ocorrência de cirurgia (19,6%). Nessa população, 50,6% dos indivíduos foram classificados como de alto risco, 18,6% de risco médio e 30,8% de baixo risco. A taxa totalizada de pacientes de médio e alto risco que recebeu profilaxia medicamentosa adequada foi de 26% (189/727) (ANDRADE *et al.*, 2009).

Em 2012 um estudo brasileiro observacional, transversal avaliou 156 pacientes clínicos hospitalizados em enfermaria no estado do Paraná-PR. Essa população era predominantemente masculina (53,8%). O estudo não agrupou a população conforme o risco para TEV. O fator de risco mais frequente naquela população foi idade maior que 55

anos (66,7%). O resultado foi uma taxa de 48,1% de pacientes que receberam profilaxia adequada. Dos pacientes que receberam profilaxia, 92% receberam HBPM e 8% receberam HNF (BAER *et al.*, 2012).

Em estudo observacional, retrospectivo desenvolvido em 2013 na cidade de Marília-SP, avaliou 146 pacientes clínicos sendo uma população predominantemente masculina (64,4%) e a média de idade de 61,7 anos. O fator de risco mais frequente observado foi a idade igual ou maior do que 40 anos (91,1%) e 73,3% dos pacientes receberam profilaxia adequada de acordo com recomendações da Diretriz Brasileira para Profilaxia de TEV em Pacientes Clínicos. Essa pesquisa também não classificou a população conforme o risco para TEV. O agrupamento foi feito de acordo com a presença ou ausência de tromboprofilaxia. Entre os pacientes analisados, 89% dos pacientes tinham indicação para tromboprofilaxia sendo que 71,9% utilizaram HNF e 28,1% HBPM (KERBAUY *et al.*, 2013).

Em 2014, foi realizado estudo de coorte em 104 pacientes clínicos e cirúrgicos em Ponta Grossa-PR sendo a população predominantemente feminina (58,7%) e a idade média dos pacientes de 50,8 anos. O fator de risco mais frequente foi idade maior do que 40 anos (72,1%) e os pacientes classificados em 48,1% pacientes de alto risco, 35,6% de risco moderado e 16,4% de baixo risco para TEV, sendo que 65,4% realizaram tromboprofilaxia adequada (BUSATO *et al.*, 2014).

Os resultados dos estudos brasileiros estão alinhados aos de pesquisas internacionais de populações maiores de que a profilaxia medicamentosa para TEV ainda é subutilizada.

METODOLOGIA

Desenho

Trata-se de um estudo observacional transversal descritivo com coleta de dados retrospectiva, aninhado em estudo de coorte intitulado “AVALIAÇÃO DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS HOSPITALIZADOS: UM ESTUDO DE COORTE”. Esse estudo envolveu 2380 pacientes clínicos admitidos em hospital público no período de agosto de 2017 a setembro de 2018.

Local do estudo

O estudo foi conduzido no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O HGIP é uma unidade do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), que presta atendimentos médicos a funcionários públicos contribuintes do Estado e seus dependentes (INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2020).

Pacientes do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, admitidos no HGIP com agravos clínicos (não-cirúrgicos)

agudos.

Não foram selecionados pacientes psiquiátricos, ginecológicos, obstétricos, hospitalizados diretamente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Unidade Coronariana (UCO), pacientes com internação hospitalar inferior a 48 horas, pacientes hospitalizados para tratamento de TEV, com diagnóstico de TEV até 48 horas de internação e aqueles em uso ou com indicação de anticoagulantes à admissão.

Variáveis

As variáveis de interesse foram: idade (anos), sexo, data de internação, data de alta hospitalar, medicamentos anticoagulantes prescritos relacionados à trombopprofilaxia e o risco de evento tromboembólico. Considerou-se idoso o indivíduo com idade maior ou igual a 60 anos.

Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de consulta a dados registrados no sistema de prontuário eletrônico hospitalar utilizando planilhas eletrônicas contendo as variáveis sociodemográficas e clínicas, bem como entrevista única à admissão dos pacientes durante todo o período do estudo. Durante a entrevista foram coletados os fatores de risco para viabilizar o cálculo do risco tromboembólico, utilizando o RAM IMPROVE7.

RAM IMPROVE7

O estudo IMPROVE7 - *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism* descreve o modelo de avaliação de risco para TEV chamado de RAM - *Risk Assessment Model* (SPYROPOULOS *et al.*, 2012). Os fatores de risco e pesos aplicados (pontuação) são apresentados no quadro 1. Após a avaliação, resposta aos fatores de risco e a atribuição de valor, os pacientes foram classificados em dois grupos sendo considerados como alto risco aquele indivíduo cujo somatório foi maior que 2 e baixo risco com somatório menor ou igual a 2.

Fator de risco	Pontuação
Idade maior que 60 anos	1
Imobilidade ou confinamento ao leito maior ou igual a sete dias, incluindo os dias imediatamente antes da admissão	1
Internação em Unidade de Terapia Intensiva ou em Unidade Coronariana	1
Câncer em atividade ou tratamento há menos de seis meses	2
Presença de paralisia de membros inferiores	2
Trombofilia conhecida (adquirida ou hereditária)	2
História de tromboembolismo venoso prévio	3

*RAM: *Risk Assessment Model*. IMPROVE7: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*. Fonte: Spyropoulos *et al.*, 2011.

Quadro 1 – Fatores de risco do RAM IMPROVE7*.

Uso de tromboprofilaxia

Foi feita avaliação das prescrições de anticoagulantes dos pacientes estudados, de acordo com a recomendação parametrizada no sistema de prescrição hospitalar baseada na pontuação obtida pela aplicação do RAM IMPROVE7 e a respectiva classificação do risco para TEV é:

1. Para pacientes com pontuação menor ou igual a 2: “BAIXO RISCO DE TEV - NÃO RECOMENDADA TROMBOPROFILAXIA.”
2. Para pacientes com pontuação maior que 2: “Alto Risco de TEV - Administrar Enoxaparina 40mg de 24/24h SC OU Heparina 5000 UI/0,25mL de 8/8h SC OU Heparina 5000 UI/0,25mL de 12/12h SC.” (BASTOS *et al.*, 2011 e SCHUNEMANN *et al.*, 2018)

As prescrições de anticoagulante foram descritas, quantificadas e classificadas quanto ao uso profilático de acordo com o protocolo. Foi também calculado o tempo transcorrido entre a data da internação e a data da primeira prescrição de tromboprofilaxia medicamentosa. Finalmente, foi calculada em porcentagem a cobertura de tromboprofilaxia medicamentosa durante o período de internação utilizando como numerador o número de dias em que foram prescritos medicamentos HBPM e HNF para uso profilático e como denominador o tempo de internação em dias.

Análise estatística

Para variáveis categóricas, foram calculados o número de eventos e suas respectivas porcentagens. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição normal utilizando o teste t de Student para comparação de dois grupos e teste ANOVA para mais de dois grupos. Foram calculados a mediana e intervalo interquartilico (IQ) ou média e desvios-padrão (DP). A diferença entre os grupos foi considerada estatisticamente significativa quando o valor p do teste aplicado se mostrasse inferior a 0,05.

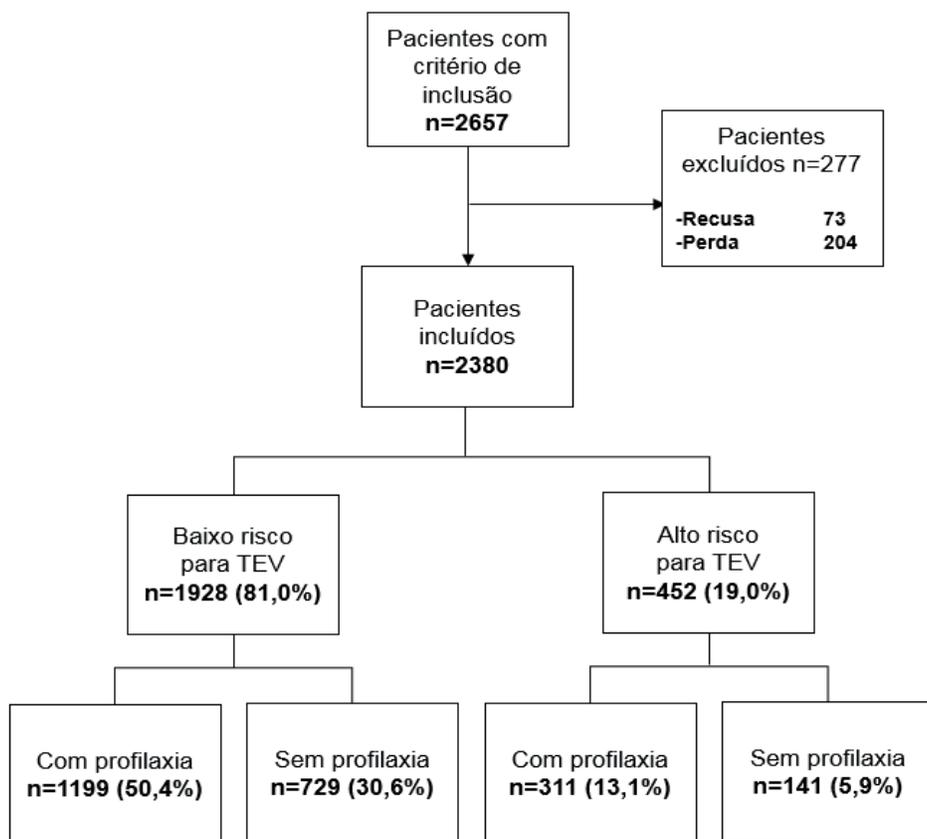
Aspectos Éticos

O presente projeto seguiu os critérios estabelecidos pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado sob código CAAE 68686417.0.0000.5149 do CONEP em 14/06/2017 (Anexo A). Todos os pacientes e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) obtido pelos pesquisadores antes da realização da entrevista (Apêndice A).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 2657 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 73 não foram incluídos por se recusarem a participar do estudo e houve impossibilidade de entrevistar 204 pacientes. Portanto, 2380 pacientes foram incluídos no presente estudo, sendo que a amostra estudada foi predominantemente de mulheres (56,2%; 1337/2380), com mediana

de idade de 70 anos (IQ 56 – 80 anos) e 72,8% (1773/2380) são idosos. Em ao risco tromboembólico, 19% (452/2380) foram classificados como alto risco (pontuação >2) e 81% (1928/2380) de baixo risco (pontuação ≤2) de acordo com o RAM escolhido (**Figura 1**). Em relação aos pacientes idosos, 23,1% (400/1733) são de alto risco.



(*) n: número.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os pacientes de alto risco apresentaram idade mais avançada do que os de baixo risco. Pacientes de baixo risco apresentaram idade mais dispersa em torno da mediana do que os de alto risco (Figura 2). Pacientes de baixo risco e sexo masculino apresentaram mediana de 68 anos [intervalo interquartil (IQ) 57 – 77 anos] e as pacientes de baixo risco do sexo feminino, 70 anos (IQ 56 – 80 anos). Os indivíduos de alto risco do sexo masculino apresentaram idade mediana de 73 anos (IQ 65 – 80 anos), coincidente com a mediana apresentada pelas mulheres (73 anos; IQ 66 – 82 anos). A idade média de 67 anos (DP 17 anos) na população observada do HGIP foi alta em comparação com outros

estudos brasileiros. A amostra de Pereira e colaboradores (2008) foi de 850 pacientes clínicos e cirúrgicos, cuja idade média foi de 49,9 anos. Andrade e colaboradores (2009) encontraram uma média de 53,3 anos em uma amostra de 1036 pacientes clínicos e cirúrgicos. Já Kerbauy e colaboradores (2013) avaliaram 146 pacientes clínicos apenas. E a idade média dessa amostra foi de 61,7 anos. E finalmente, Busato e colaboradores (2014) acompanharam 104 pacientes clínicos e cirúrgicos e a idade média dessa amostra foi de 50,8 anos.

Assim como descrito por Pereira *et al.*, Andrade *et al.* e Busato *et al.*, a população acompanhada no HGIP foi predominantemente feminina (PEREIRA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2009; BUSATO *et al.*, 2014), o que está intimamente ligado ao público-alvo atendido pela instituição estudada. É um hospital de atendimento privativo aos servidores públicos estaduais, sendo em sua maioria professoras (IPSEMG, 2020). O perfil da clientela atendida poderia ser diferente daquele observado em um hospital geral com perfil de portas abertas e atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que pode representar um relevante viés de seleção.

Distribuição das idades de 2380 pacientes clínicos selecionados para pesquisa de tromboprofilaxia.

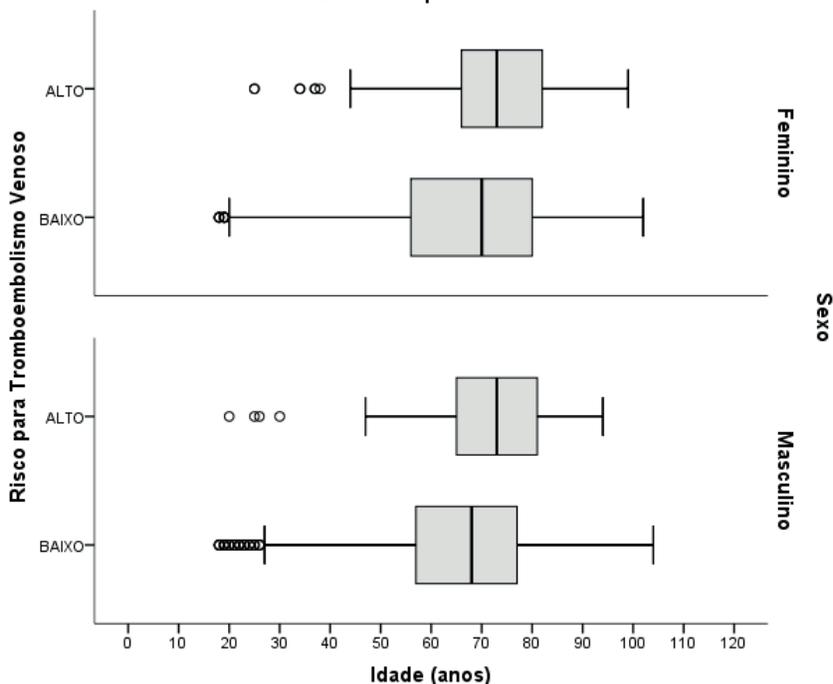


Figura 2 - Distribuição de idade de 2380 pacientes clínicos em relação ao risco para TEV e sexo.

Fonte: Elaborado pelo autor no software IBM SPSS Statistics versão 19.

Foram identificados 2565 fatores de riscos para o desenvolvimento de TEV, como mostra a **Tabela 1**, sendo a idade maior que 60 anos o mais prevalente (67,6%), seguido de imobilização por mais de sete dias foi o segundo fator de risco mais frequente (13,0%) e câncer em atividade (9,3%).

Fator de risco	n	%
Idade maior que 60 anos	1733	67,6%
Imobilização por mais de sete dias	333	13,0%
Câncer em atividade	238	9,3%
Paralisia de membros inferiores	137	5,3%
Internação em UTI e UCO	86	3,4%
Histórico de evento tromboembólico	28	1,1%
Trombofilia	10	0,4%
Total	2565	100,0%

Abreviaturas: n: número; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UCO: Unidade Coronariana.

Tabela 1 - Distribuição da presença de fatores de risco de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

O perfil da população observada é concordante com a afirmação de Geerts de que quase todos os pacientes hospitalizados têm pelo menos um fator de risco para TEV (GEERTS *et al.*, 2008) sendo encontrados em nosso estudo 78,2% dos pacientes com pelo menos um fator de risco (**Tabela 2**). Quanto à afirmação de que 40% têm três ou mais fatores de risco, não é possível comparar o resultado com o estudo de Geerts, uma vez que em seu estudo foi avaliada a ocorrência de 20 fatores de risco, sendo estes: cirurgia; trauma, imobilidade, parestesia da extremidade inferior; câncer, em tratamento do câncer, compressão venosa, TEV prévia, idade maior que 60 anos, gravidez e período pós-parto, contraceptivos orais contendo estrogênio ou reposição hormonal, moduladores seletivos do receptor de estrogênio, agentes estimuladores da eritropoiese, doença médica aguda, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, doenças mieloproliferativas, hemoglobinúria paroxística noturna, obesidade, cateter venoso central e trombofilia.

Três estudos brasileiros, assim como no HGIP, encontraram idade avançada como o fator de risco TEV mais prevalente (KERBAUY *et al.*, 2013; BUSATO *et al.*, 2014). No entanto, os critérios de aferição foram diferentes sendo considerando idade maior que 55 anos em um estudo (BAER *et al.*, 2012) e nos outros dois idade maior que 40 anos (KERBAUY *et al.*, 2013; BUSATO *et al.*, 2014).

Número de fatores de risco	n	%	Acumulado
7	2	0,1%	0,1%
4	17	0,7%	0,8%
3	116	4,9%	5,7%
2	409	17,2%	22,9%
1	1317	55,3%	78,2%
Nenhum	519	21,8%	100,0%

TEV: Tromboembolismo Venoso; n: número.

Tabela 2 - Distribuição da população de acordo com o número de fatores de risco para TEV

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quanto ao início da trombopprofilaxia medicamentosa, 175/452 (38,7%) pacientes de alto risco para TEV tiveram a profilaxia prescrita nas primeiras 24 horas da internação hospitalar, conforme dados na **Tabela 3**. A diretriz atual do NICE recomenda que seja administrada a trombopprofilaxia medicamentosa a pacientes avaliados com alto risco de TEV preferencialmente em 24 horas (AKINBOBUYI et al., 2016; NICE, 2019). No HGIP, no período avaliado, mais da metade dos pacientes de alto risco tiveram a prescrição de HBPM ou HNF após 24h de internação, uma exposição evitável a risco tromboembólico. Os medicamentos HBPM e HNF foram prescritos para pacientes de alto risco em 174/452 (38,5%) e 137/452 (30,3%), respectivamente conforme **Tabela 4**, totalizando 68,8% de pacientes de alto risco com realização de trombopprofilaxia.

Início da profilaxia	Alto risco (n=452)			Baixo risco (n=1928)		
	n	%	% Acumulada	n	%	% Acumulada
Imediato	99	21,9%	21,9%	312	16,2%	16,2%
Em até 24h	76	16,8%	38,7%	227	11,8%	28,0%
EM até 48h	37	8,2%	46,9%	202	10,5%	38,4%
Em até 72h	18	4,0%	50,9%	115	6,0%	44,4%
Em mais de 72h	81	17,9%	68,8%	343	17,8%	62,2%
Nenhum	141	31,2%	100,0%	729	37,8%	100,0%

n: número; h:hora.

Tabela 3 - Tempo de início de profilaxia medicamentosa durante a internação de acordo com risco para TEV.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A taxa de pacientes com indicação para trombopprofilaxia medicamentosa encontrada neste estudo foi alta considerando os estudos encontrados, exceção para 89% observados em Kerbauy *et al.* (2013). Entretanto, a comparação com esse estudo, não é plausível,

já que os pacientes não foram estratificados em grupos, conforme o risco para TEV (SPYROPOULOS, 2005; TAPSON *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2009; BAER *et al.*, 2012; BUSATO *et al.*, 2014).

Apesar da taxa de trombotoprofilaxia medicamentosa realizada, é necessário ainda esforços para aumentar a incorporação da conduta, pois 141/452 pacientes de alto risco (31%) não receberam a profilaxia medicamentosa indicada. Embora exista no hospital o protocolo para manejo do TEV, percebe-se que este ainda não atingiu a adesão satisfatória. As ações do profissional farmacêutico alinhadas com a alta administração na instituição devem construir um programa de educação continuada, por meio de material sucinto de informações gerais, sejam folhetos, cartilha, vídeos na intranet ou ainda treinamentos com a aplicação de pré-teste e pós-teste. Um projeto de treinamento multiprofissional e contínuo com reavaliação do programa de trombotoprofilaxia pode ser realizado, sendo a taxa de utilização de trombotoprofilaxia em paciente de alto risco, um indicador de qualidade e segurança na instituição, alinhado com os programas de garantia da qualidade da instituição.

O farmacêutico é o profissional que pode, ainda, acompanhar a individualização da indicação, verificar a prática segura de trombotoprofilaxia medicamentosa em razão da complexidade, orientar o estabelecimento de posologia e frequência de uso por condição clínica, além de contribuir na construção de protocolos e diretrizes clínicas para manejo do TEV. Deve também participar de eventos para conscientização sobre o tema e da necessidade de implementação do programa institucional de trombotoprofilaxia (TAPSON *et al.*, 2007; MAYNARD *et al.*, 2010; KAHN *et al.*, 2012; NENDAZ *et al.*, 2014; BASTOS *et al.*, 2016).

A educação contínua dos profissionais, pacientes e acompanhantes nas instituições sobre trombotoprofilaxia, avaliação de risco e realização da trombotoprofilaxia, pode fazer parte de uma estratégia multifacetada de programa hospitalar (MA *et al.*, 2018).

Além do conhecimento, deve-se garantir a prescrição e administração correta dos medicamentos utilizados (LAU *et al.*, 2017), pois observa-se ainda a realização de trombotoprofilaxia em 62,2% (1199/1928) dos pacientes de baixo risco, nos quais não há recomendação para uso (**Tabela 4**). Além do custo financeiro, trata-se de elevado número de indivíduos exposto a eventos hemorrágicos.

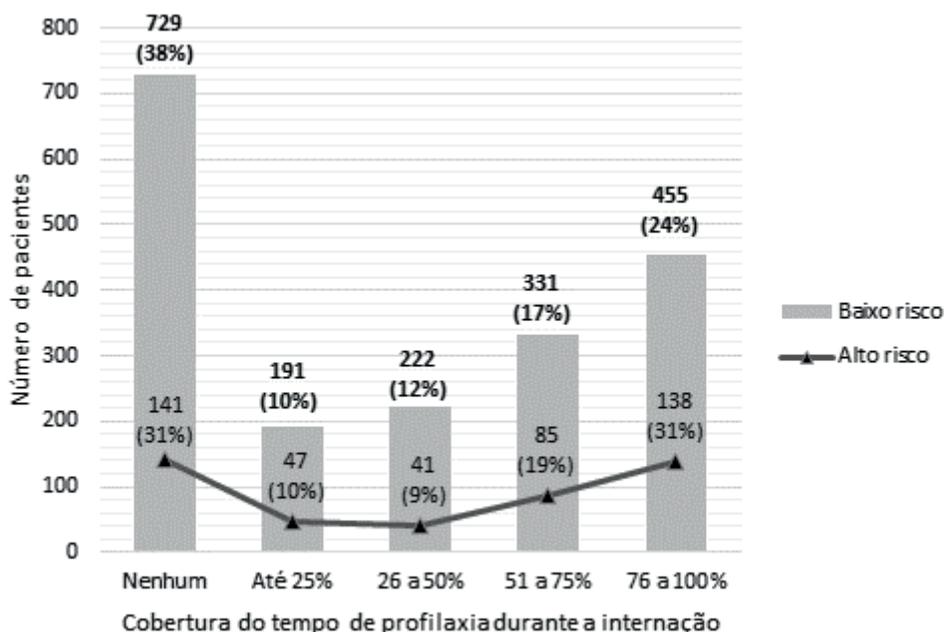
Medicamento	Alto risco (n=452)		Baixo risco (n=1928)	
	n	%	n	%
HBPM – Enoxaparina SER c/ 40 mg INJ	174	38,5%	632	32,8%
HNF – Heparina AMP 0,25mL 5.000UI SOL INJ	137	30,3%	566	29,4%
Fondaparinux SER 0,5mL c/ 2,5 mg INJ	0	0,0%	1	0,1%
Nenhum	141	31,2%	729	37,8%
Total	452	100%	1928	100%

n: número; h:hora; SER: seringa; c/: com; mL: mililitro; AMP: ampola; SOL: solução; INJ: injetável; mg: miligrama;

Tabela 4 - Medicamentos utilizados na tromboprofilaxia para TEV em pacientes clínicos hospitalizados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos pacientes de alto risco, 31% (138/452) tiveram prescrição de profilaxia medicamentosa para TEV por mais de três quartos do período de internação hospitalar, isto é, entre 75 e 100% do período compreendido entre a admissão e a alta hospitalar conforme **Figura 3**.



TEV: Tromboembolismo Venoso.

Figura 3 - Cobertura do tempo de profilaxia medicamentosa durante a internação de acordo com risco para TEV

Fonte: Elaborado pelo autor.

A média de idade dos 452/2380 pacientes de alto risco foi 72,3 anos e dos 1928/2380 pacientes de baixo risco foi 65,9 anos. O teste T independente mostrou que essa diferença é significativa ($p < 0,05$). O escore médio dos 452/2380 pacientes de alto risco foi 4,76 e dos 1928/2380 pacientes de baixo risco foi 1,88. O teste T independente mostrou que essa diferença também é significativa ($p < 0,05$). **Tabela 6.**

Risco para TEV	n	Escore médio	Desvio padrão	Idade média	Desvio padrão
ALTO	452	4,76	0,943	72,3	12,5
BAIXO	1928	1,88	0,619	65,9	17,3

TEV: Tromboembolismo venoso; n: número.

Tabela 5 – Escore e idade média de 2380 pacientes clínicos distribuídos entre os grupos de alto e baixo risco para TEV.

Fonte: Elaborado pelo autor no software *IBM SPSS Statistics* versão 19.

Dos 452 pacientes de alto risco, 174 (38,5%) utilizaram HBPM, 137 (30,3%) utilizaram HNF e 141 (31,2%) não utilizaram nenhuma tromboprolifaxia. A ANOVA de uma via mostrou que não existem diferenças significativas entre os escores médios dos grupos HBPM (4,68), HNF (4,76) e “Nenhum” (4,85) ($p > 0,05$). **Tabela 7.** Parece não haver relação do escore de risco do paciente para TEV quanto à escolha do medicamento prescrito para profilaxia. Outros fatores devem ser determinantes para a prescrição, como a função renal, por exemplo.

TBP	n	Escore médio	Desvio padrão
HBPM	174	4,68	0,930
HNF	137	4,76	0,895
Nenhum	141	4,85	1,000

HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular; HNF: Heparina Não Fracionada; n: número; TBP: Tromboprolifaxia;.

Tabela 6 - Escore médio de 452 pacientes de alto risco de acordo com tromboprolifaxia utilizada

Fonte: Elaborado pelo autor no software *IBM SPSS Statistics* versão 19.

A amostra de 2380 indivíduos é alta em relação a outros estudos brasileiros, bem como o período de avaliação de treze meses. Pereira e colaboradores (2008) avaliaram 850 pacientes clínicos e cirúrgicos em um período de dois meses. Andrade e colaboradores (2009) acompanharam por dois meses 1036 pacientes clínicos e cirúrgicos. Baer e colaboradores (2012) limitaram a amostra a pacientes clínicos e avaliaram 156 pacientes de um período de cinco meses. Já Kerbauy e colaboradores (2012) também limitaram a amostra a pacientes clínicos e avaliaram 146 pacientes pelo período de doze meses. Finalmente, Busato e colaboradores (2014) acompanharam em um único dia 104 pacientes clínicos e cirúrgicos. Apesar das limitações metodológicas, como ser um estudo

de um único hospital, a amostra ser de uma população de característica específica, ser de pacientes apenas clínicos e não contemplar pacientes de UTI, o presente estudo é robusto e relevante para a pesquisa e para a prática clínica.

CONCLUSÃO

Um total de 68,8% de pacientes de alto risco realizaram a tromboprofilaxia medicamentosa sendo utilizadas HBPM e HNF, prescritas para pacientes de alto risco em 174/452 (38,5%) e 137/452 (30,3%), respectivamente. O início da tromboprofilaxia medicamentosa foi prescrito nas primeiras 24 horas da internação em 60,6% (175/452) de pacientes de alto risco para TEV.

Apesar do conhecimento da importância da utilização da profilaxia para a segurança do paciente, esta ainda permanece subutilizada em pacientes de alto risco e administrada, sem indicação, em pacientes de baixo risco. É necessária realização de mais estudos para compreender o cenário hospitalar, estabelecer protocolos e envolver o farmacêutico na equipe multidisciplinar para otimizar a utilização de tromboprofilaxia. É fundamental promover ações educativas e avaliação permanente de forma a subsidiar melhorias no processo assistencial.

REFERÊNCIAS

AKINBOBUYI O.; SHALDERS L.; NOKES T. Ensuring timely thromboprophylaxis on a Medical Assessment Unit. **BMJ Quality Improvement Reports** 2016;5:u212414.w4934.

ANDRADE, E. O.; BINDÁ, F. A.; SILVA, A. M. M. *et al.* Fatores de risco e profilaxia para tromboembolismo venoso em hospitais da cidade de Manaus. **J Bras Pneumol.** 2009; 35(2):114-121.

BAER, C.; BOBATO, C.; CARVALHO, M. *et al.* Avaliação da profilaxia medicamentosa do tromboembolismo venoso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 5, p.372-376, set./out., 2012.

BASTOS, M.; BARRETO, S. M.; CAIAFA, J. S. *et al.* Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. **Rev Assoc Med Bras** 2011; 57(1) 88-99.

BASTOS, M.; BARRETO, S. M.; CAIAFA, B. T. *et al.* Derivation of a risk assessment model for hospital-acquired venous thrombosis: the NAVAL score. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 41, n. 4, p.628-635, may 2016.

BUSATO, C. R.; GOMES, R. Z.; COSTA, D. M. M. *et al.* Avaliação de tromboprofilaxia em hospital geral de médio porte. **J. vasc. bras.** vol.13 no.1 Porto Alegre Jan./Mar. 2014.

CLÉ, D. V.; GARCIA, A. A.; BRUNETTA, D. M. *et al.* Anticoagulação em pacientes hospitalizados. **Medicina** (Ribeirão Preto) 2010;43(2): 107-17

COHEN, A. T.; SPIRO, T. E.; BÜLLER, H. R.; *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. **N Engl J Med.** 2013; 368(6):513-523. doi:10.1056/NEJMoa1111096

ECK, R. J.; BULT, W.; WETTERSLEV J.; *et al.* Low Dose Low-Molecular-Weight Heparin for Thrombosis Prophylaxis: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. **J Clin Med.** 2019;8(12):2039. Published 2019 Nov 21. doi:10.3390/jcm8122039

FARR S.; TOOR, H.; PATCHANA T.; *et al.* Risks, Benefits, and the Optimal Time to Resume Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Patients with Intracranial Hemorrhage. **Cureus** (October 02, 2019); 11(10): e5827. DOI 10.7759/cureus.5827

FERNANDES, C.J.; CALDERARO, D.; PILOTO, B. *et al.* Extended anticoagulation after venous thromboembolism: should it be done?. **Ther Adv Respir Dis.** 2019;13:1753466619878556. doi:10.1177/1753466619878556

GEERTS, W. H.; BERGQVIST, D.; PINEO, G. F. *et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. **Chest** 2008; 133:381S-453S.

GIORDANO, N. J.; JANSSON, P. S.; YOUNG, M. N. *et al.* Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. **Tech Vasc Interv Radiol.** 2017;20(3):135-140. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.002

HCHC - House of Commons Health Committee. The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients. in: **The Health Committee The Stationery Office Limited**, Londres 2005.

HORNER, D.; GOODACRE, S.; PANDOR, A., *et al.* Thromboprophylaxis in lower limb immobilisation after injury (TILLI). **Emerg Med J.** 2020;37(1):36-41. doi:10.1136/emered-2019-208944

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). <http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/portal/m/site/516-inicio/0/0.jsessionid=41BCC53D32BF85F3D6E38820E4BEC219> acessado em 19/09/2020.

KAHN, S. R.; LIM, W.; DUNN, A. S. *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest** 2012; 141(2)(Suppl):e195S-226S.

KEARON, C.; AKL, E. A.; ORNELAS, J. *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, Volume 149, Issue 2, 2016, Pages 315-352, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215003359>

KERBAUY, M. N.; MORAES, F. Y.; KERBAUY, L. N. *et al.* Tromboprofilaxia venosa em pacientes clínicos: análise de sua aplicação. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.59 no.3 São Paulo Maio/Julho 2013.

LARYEA, J.; CHAMPAGNE, B. Venous Thromboembolism Prophylaxis. **Clin Colon Rectal Surg** 2013; 26:153-159.

LOPES, B. A. C.; TEIXEIRA, I. P.; SOUZA, T. D. *et al.* Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre, v. 16, n. 3, p. 199-204, set. 2017. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008516>.

MA, Y.; XU, Y.; CHEN, Y. *et al.* Nurses' objective knowledge regarding venous thromboembolism prophylaxis: a national survey study. **Medicine**, v. 97, n. 14, apr. 2018.

MAYNARD, G. A.; MORRIS, T. A.; JANKINS, I. H. *et al.* Optimizing prevention of hospital-acquired venous thromboembolism (VTE): prospective validation of a VTE risk assessment model. **Journal of Hospital Medicine**, v. 5, n. 1, p.10-18, jan. 2010.

NENDAZ, M.; SPIRK, D.; KUCHER, N. *et al.* Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. Explicit assessment of thromboembolic risk and prophylaxis for medical patients in Switzerland (ESTIMATE). **Thrombosis and Haemostasis**, v. 111, n. 3, p.531-538, mar. 2014.

NICE – **National Institute for Health and Care Excellence**. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>. Acessado em 17 de agosto de 2020.

PEREIRA, C. A.; BRITO, S. S.; MARTINS, A. S. *et al.* Profilaxia da trombose venosa profunda: aplicação prática e conhecimento teórico em um hospital geral. **J Vasc Bras**. 2008;7(1):18-27.

PINI, M.; FROELICH, J.; BERGMANN, J. F.; *et al.* Comparison of US and European practices in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients: findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE). **Blood** 2003; 102:1151

RASKOB, G. E.; ANGCHAIKUSIRI, P., BLANCO, A. N., *et al.* Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2014; 34(11):2363-2371. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488.

SACHDEVA, A.; DALTON, M.; AMARAGIRI, S. V. *et al.* Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2010, Issue 7. Art. No.: CD001484. DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub2.

SCHUNEMANN, H. J.; CUSHMAN, M.; BURNETT, A. E. *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. **Blood Adv**. 2018;2(22):3198-3225.

SPYROPOULOS, A. C. Emerging Strategies in the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. **Chest**. 2005;128:958-69. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.2.958>.

SPYROPOULOS, A. C.; ANDERSON, F. A. The “risk” of risk assessment models for venous thromboembolism in medical patients. **Am J Med**. 2012;125(11):e23-p.e26. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.029

SPYROPOULOS, A. C.; ANDERSON, F. A.; FITZGERALD, G. *et al.* Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. **Chest Journal**, v. 140, n. 3, p.706-714, sep. 2011.

TAPSON, V. F.; HYERS, T. M.; WALDO, A. L. *et al.* Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. **Arch Intern Med**. 2005; 165: 1458-1464

TAPSON, V. F.; DECOUSUS, H.; PINI, M. *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on VenousThromboembolism. **Chest Journal**, v. 132, n. 3, p.936-945, sep. 2007.