

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**Cássia Rodrigues Lima Ferreira**

**AVALIAÇÃO DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS  
HOSPITALIZADOS:  
UM ESTUDO DE COORTE**

Belo Horizonte – MG

2019

Cássia Rodrigues Lima Ferreira

**AVALIAÇÃO DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS  
HOSPITALIZADOS:  
UM ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Suely Meireles Rezende.

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos de Bastos.

VERSÃO FINAL

Belo Horizonte – MG  
Faculdade de Medicina – UFMG  
2019

F383a Ferreira, Cássia Rodrigues Lima.  
Avaliação da Trombopprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados [manuscrito]: um estudo de coorte. / Cássia Rodrigues Lima Ferreira. - - Belo Horizonte: 2019.  
80f.: il.  
Orientador (a): Suely Meireles Rezende.  
Coorientador (a): Marcos de Bastos.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tromboembolia Venosa. 2. Pacientes Internados. 3. Medição de Risco. 4. Estudos de Validação. 5. Dissertação Acadêmica. I. Rezende, Suely Meireles. II. Bastos, Marcos de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WX 158.5

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO

UFMG

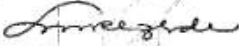
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**AValiação DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLíNICOS HOSPITALIZADOS: UM ESTUDO DE COORTE**

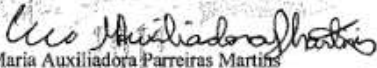
**CÁSSIA RODRIGUES LIMA FERREIRA**

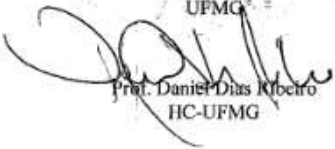
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 10 de junho de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Suely Meireles Rezende - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Marcos de Bastos  
FASEH

  
Prof. Maria Auxiliadora Parreiras Martins  
UFMG

  
Prof. Daniel Dias Ribeiro  
HC-UFMG

Belo Horizonte, 10 de junho de 2019.

“Olhai para os lírios do campo, como eles crescem; não trabalham nem fiam; e eu vos digo que nem mesmo Salomão, em toda a sua glória, se vestiu como qualquer deles”. Mateus, 6:28-29.

## AUTORIDADES

Reitora: Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida.

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira.

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior.

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos.

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves.

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira.

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria Augusto.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari.

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof<sup>a</sup>. Suely Meireles Rezende.

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari.

Prof. Paulo Caramelli.

Prof<sup>a</sup>. Sarah Teixeira Camargos.

Prof. Eduardo Garcia Vilela.

Prof<sup>a</sup>. Gilda Aparecida Ferreira.

Prof<sup>a</sup>. Suely Meireles Rezende.

Letícia Lemos Jardim (Discente Titular)

Ricardo Mesquita Camelo (Discente Suplente).

## AGRADECIMENTOS

Ao autor da minha vida e da minha fé: o Senhor Jesus.

Aos meus pais, Neuza Rodrigues Lima e José Petronilho Lima (*in memoriam*), e aos meus irmãos Claudia, Carla, Luís, Ricardo e Carmen, extensivo aos cunhados, cunhadas e sobrinhos, por serem meu porto seguro.

Ao meu esposo Ronaldo Marcos Ferreira Lima e à minha filha e companheira Marina Lima Ferreira.

Aos doutores: Prof<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende e Prof. Marcos de Bastos, pela orientação e delineamento do projeto, compreensão e conhecimento transmitido.

Aos coordenadores do Departamento de Assistência Farmacêutica (DEAFAR) do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Juliana Sad, Rafael Mayrink, Liliane Moret e Betânia Pontelo, por todo o apoio e incentivo dado durante o período da realização da pesquisa.

À administração do HGIP, Dr. José Luiz de Almeida Cruz, Dr. Davidson Pires de Lima, Susymara Braga, Ana Paula Renault, Dr. Arthur; Dr. Oswaldo Fortini extensivo aos coordenadores e funcionários pela confiança, apoio e oportunidade de oferecer um melhor tratamento aos nossos beneficiários; em especial, à Jânia Lucchesi da Seção de Arquivo do HGIP.

À equipe da pesquisa: Samara Mirian Paulinelli, Mirella Monique Lana Diniz, Renan Avelino Mancini, Yan da Silva Raposo e Mariana Azevedo, pela dedicação e envolvimento.

Aos coordenadores, funcionários e estagiários do DEAFAR – HGIP; em especial às farmacêuticas: Adriana, Ana Maria, Ana Paula, Camila Nazário, Carla, Cristina, Daniella, Denise, Dirlene, Millena, Mayra, Marina, Neuza, Priscila, Sabrina e Valéria pelo companheirismo e tantas oportunidades de aprendermos juntas.

Aos coordenadores, funcionários e estagiários da Farmácia Hospitalar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG); em especial às farmacêuticas da Unidade de Farmácia Clínica (UFC): Aline, Claudmeire, Clara, Cristiane, Livia, Patrícia, Renata e Ronara pelo incentivo e colaboração nas idéias, soluções em informática e principalmente suporte nas atividades diárias e plantões.

À coordenadora da UFC da Farmácia Hospitalar do HC-UFMG, Maria das Dores Graciano Silva, que, além de chefe, é uma incentivadora e amiga.

Aos pacientes, familiares e cuidadores, pela oportunidade de compartilhar dados sobre sua condição de saúde/doença.

Aos coordenadores e funcionários do Serviço Médico de Urgência (SMU) do HGIP; em especial: Dr. Ivan Castro; Dr. Edson von Sucro; os médicos plantonistas, em especial Dra Isaura, Enf. Carolina, pelo compromisso com o paciente em uma situação de tamanho estresse e necessidade de atendimento rápido e eficiente.

Ao Francisco Silveira e ao João Antônio Queiroz Oliveira, pela assessoria na construção do banco de dados e pelo suporte na análise dos dados.

Aos professores, profissionais da Faculdade de Medicina da UFMG e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, pesquisadores do Grupo de Trombose e Hemostasia e colegas do Mestrado pela aprendizagem; à secretária Andréia, pela presteza; e ao estatístico Fernando, por suas orientações valiosas.

Aos professores Luana Giatti Gonçalves, Milena Soriano Marcolino e Dr. Daniel Dias Ribeiro, que foram membros da banca do exame de qualificação e contribuíram com orientações valiosas.

Aos companheiros de trabalho voluntário da Associação Betel de Assistência Social (ABAS), Associação Mineira de Farmacêuticos (AMF), Escola Bíblica Dominical da Assembleia de Deus e Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), que estavam presentes mesmo na minha ausência.

Às amigas: Adriana Soares, Ana Carla Miguel Garrett, Cássia Regina de Oliveira e Jane Moreira, companheiras de oração e de toda hora.

Enfim, a todos aqueles que participaram desta conquista, direta ou indiretamente, sendo companheiros de risos e choros, meu muito obrigado!!!



## RESUMO

**Introdução:** o tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira condição cardiovascular mais incidente mundialmente, ocorrendo especialmente em pacientes hospitalizados. Programas de trombopprofilaxia reduzem a incidência de TEV em cerca de 60%. **Objetivo:** avaliar a efetividade de programa de trombopprofilaxia hospitalar em pacientes clínicos, utilizando o Modelo de Avaliação de Risco (do inglês *Risk Assessment Model – RAM*) *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE7)*. **Método:** este é um estudo com delineamento de coorte prospectivo. Foram convidados a participar todos os pacientes adultos, hospitalizados em unidades de internação clínicas em hospital público. Foram excluídos pacientes psiquiátricos, ginecológicos e obstétricos, hospitalizados diretamente em unidade de terapia intensiva (UTI), unidade coronariana (UCO), aqueles com internação hospitalar inferior a 48 horas, pacientes hospitalizados para tratamento de evento tromboembólico venoso, aqueles com diagnóstico de TEV até 48 horas de internação em uso ou com indicação de anticoagulantes à admissão. Os pacientes clínicos hospitalizados foram avaliados para risco tromboembólico aplicando-se a *RAM IMPROVE7*, tanto pelo médico responsável pela internação quanto pela equipe de pesquisadores. A concordância nas respostas aos quesitos do *RAM IMPROVE7* entre observadores (médicos assistentes e pesquisadores) foi avaliada pelo coeficiente *Kappa* ajustado. Coeficientes acima de 0,61 foram definidos como concordância boa e aqueles superiores a 0,81, como muito boa. Os desfechos tromboembólicos e óbitos foram avaliados na alta hospitalar e em 90 dias após a alta mediante entrevista telefônica padronizada. **Resultados:** foram incluídos 2.380 pacientes, no período compreendido entre 20/08/2017 e 23/02/2019, dos quais 453 (19%) foram de alto risco tromboembólico, conforme resultados da entrevista dos pesquisadores. A maioria dos pacientes (1.717/2.380; 72,1%) tinha idade > 60 anos, 367/2.380 (15,4%) apresentavam imobilização ou confinamento ao leito por sete ou mais dias; 40/2.380 (1,7%) tiveram passagem pelo CTI ou UCO durante a internação; 264/2.380 (11,1%) apresentaram câncer em atividade; 145/2.380 (6,1%) apresentaram paralisia em membros inferiores; 17/2.380 (0,7%) relataram história de trombofilia e 137/2.380 (5,8%) relataram história de TEV prévio. Todos os valores de *Kappa* ajustado foram superiores a 0,63. A concordância entre observadores foi classificada de boa a muito boa para os sete fatores de risco avaliados no *RAM IMPROVE7*, sendo a classificação boa (0,64, intervalo de confiança de 95% [IC], 0,61-0,67) para imobilização, até muito boa (0,98; IC95% 0,97-0,99) para trombofilia. O *Kappa* ajustado na classificação de risco foi de 0,63 (IC 95%, 0,60-0,67). Houve 36/2.380 (1,5%) eventos tromboembólicos venosos durante o *follow-up* e 302/2.380 (12,7%) óbitos. A adjudicação de eventos tromboembólicos e da causa de óbitos encontra-se em andamento, além da análise de riscos e benefícios da trombopprofilaxia aplicada. **Conclusão:** neste estudo, a incidência de TEV foi de 1,5%, corroborando com os dados da literatura. Aproximadamente 20% dos pacientes clínicos hospitalizados foram classificados como de alto risco para TEV. A concordância entre médicos assistentes e pesquisadores foi de boa a muito boa para os sete fatores de risco avaliados no *RAM IMPROVE7*. A efetividade do programa encontra-se em análise.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo Venoso. Pacientes Clínicos Hospitalizados. Modelo de Avaliação de Risco (*RAM IMPROVE7*). Validação. Trombopprofilaxia.

## ABSTRACT

**Introduction:** venous thromboembolism (VTE) is the third most common cardiovascular condition worldwide. About 60% of all VTE events in a community is associated with hospital admission. Thromboprophylaxis programs reduce the incidence of VTE by about 60%. **Objective:** to evaluate the effectiveness of a hospital thromboprophylaxis program in clinical patients using the Risk Assessment Model (RAM) International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE7). **Method:** this is a prospective cohort study. All adult patients hospitalized in clinical wards of a public hospital were invited to participate. Psychiatric, gynecological, and obstetric patients were hospitalized directly in an intensive care unit (ICU), coronary unit (CU), those hospitalized for less than 48 hours, hospitalized patients for treatment of venous thromboembolic events and indication for anticoagulant use in the first 48 hours of admission. Hospitalized clinical patients were evaluated for thromboembolic risk by applying RAM IMPROVE7, this was collected by both the assistant physician responsible and the research team. The agreement between the variables of RAM IMPROVE7 and risk classification among assistant physicians and researchers was assessed by adjusted Kappa coefficient. Coefficients above 0.61 were defined as good agreement and those above 0.81 as very good. The thromboembolic and death were evaluated at hospital discharge and at 90 days after discharge using a standardized telephone interview. **Results:** 2,380 patients were included in the period between 08/20/2017 and 02/23/2019, of which 453 (19%) were at high thromboembolic risk according to results of the interview of researchers. The majority of patients (1,717/2,380, 72.1%) were > 60 years of age, 367/2,380 (15.4%) had immobilization or bed confinement for seven or more days; 40/2,380 (1.7%) were admitted to ICU or CU during hospitalization; 264/2,380 (11.1%) had active cancer; 145/2,380 (6.1%) presented paralysis in lower limbs; 17/2,380 (0.7%) reported a history of thrombophilia and 137/2,380 (5.8%) reported previous history of VTE. All adjusted Kappa values were greater than 0.63. The concordance between observers was classified as good to very good for the seven risk factors evaluated in RAM IMPROVE7, with a good classification (0.64, 95% confidence interval [CI], 0.61-0.67) for immobilization, up to very good (0.98, 95% CI 0.97-0.99) for thrombophilia. The Kappa adjusted coefficient for risk classification was 0.63 (95% CI, 0.60-0.67). There were 36/2,380 (1.5%) venous thromboembolic events during follow-up and 302/2,380 (12.7%) deaths. The adjudication of thromboembolic events and the cause of death is underway, in addition to the analysis of risks and benefits of applied thromboprophylaxis. **Conclusion:** in this study, the incidence of VTE was 1.5%, corroborating with data in the literature. Approximately 20% of hospitalized patients were classified as at high risk for VTE. The concordance between physician assistants and researchers was good to very good for the seven risk factors evaluated in RAM IMPROVE7. The effectiveness of the program is under analysis.

**Keywords:** Venous Thromboembolism. Hospitalized Patients. Risk Assessment Model (RAM IMPROVE7). Validation. Thromboprophylaxis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

Figura 1: Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes ..... 55

### Quadros

Quadro 1: Fatores de risco para primeiro evento de tromboembolismo venoso . 16

Quadro 2: Fatores de risco do *RAM IMPROVE7* ..... 33

### Tabelas

Tabela 1: Risco de tromboembolismo venoso em pacientes admitidos em clínicas hospitalares, sem tromboprofilaxia ..... 19

Tabela 2: Lista dos principais *risk assessment models* para avaliação do risco tromboembólico em pacientes clínicos hospitalizados ..... 21

Tabela 3: Principais características da população estudada ..... 57

Tabela 4: Principais características dos pacientes com relação à ocorrência de evento tromboembólico ..... 58

Tabela 5: Principais características dos pacientes com relação à ocorrência de óbito ..... 59

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCP	do inglês, <i>American College of Chest Physicians</i>
AMB	Associação Médica Brasileira
AOC	Anticoncepcional Oral Combinado
AT	Antitrombina
AVK	Antagonistas da Vitamina K
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPI	Compressão Pneumática Intermitente
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DEF	Deficiência
DOAC	do inglês, <i>Direct Oral Anticoagulants</i> ou Anticoagulantes Orais Diretos
DP	Desvios-Padrão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCS	do inglês, <i>Graduated compression stocking</i> ou meia elástica de compressão
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HGIP	Hospital Governador Israel Pinheiro
HNF	Heparina Não Fracionada
HR	do inglês, <i>Hazard Ratio</i>
IMPROVE	do inglês, <i>International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism</i>
IPSEMG	Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais
IC	Intervalo de Confiança
IQ	Intervalo Interquartilico
MEGA	do inglês, <i>The Multiple Environmental and Genetic Assessment</i>
NNT	do inglês, <i>Number Needed to Treat</i>
RAM	do inglês, <i>Risk Assessment Model</i>
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT	Protrombina

SMU	Serviço Médico de Urgência
SPT	Síndrome Pós-Trombótica
TAFI	do inglês, <i>Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TVP	Trombose Venosa Profunda
UCO	Unidade Coronariana
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	OBJETIVOS .....	15
2.1	Objetivo geral .....	15
2.2	Objetivos específicos .....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA .....	16
3.1	Epidemiologia e aspectos clínicos do tromboembolismo venoso ....	16
3.2	Tromboembolismo venoso nos pacientes hospitalizados .....	19
3.3	Estratificação de risco de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados .....	19
3.4	Tromboprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados .....	23
4	METODOLOGIA .....	30
4.1	Desenho .....	30
4.2	Local do estudo .....	30
4.3	Implantação do programa de tromboprofilaxia no HGIP .....	30
4.3.1	<i>Escolha de RAM de predição de risco</i> .....	30
4.3.2	<i>Inclusão do formulário de avaliação de risco no sistema de prontuário eletrônico</i> .....	31
4.4	Pacientes do estudo e critérios de inclusão e exclusão .....	31
4.5	Cálculo amostral .....	32
4.6	<i>RAM IMPROVE7</i> .....	32
4.7	Variáveis .....	33
4.8	Desfechos .....	34
4.9	Fatores de risco e estratificação de risco por médicos assistentes .	35
4.10	Coleta de fatores de risco e estratificação de risco por pesquisadores treinados .....	36
4.11	Análise estatística .....	36
4.12	Aspectos éticos .....	37
5	RESULTADOS .....	38
5.1	Resultados preliminares .....	38
5.2	Resultados preliminares .....	55
5.3	Resultados preliminares .....	60
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	64
<b>APÊNDICE A</b> .....	73
<b>APÊNDICE B</b> .....	74
<b>APÊNDICE C</b> .....	76
<b>APÊNDICE D</b> .....	78
<b>ANEXO A</b> .....	79

## 1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira condição cardiovascular mundialmente mais prevalente, sendo a hospitalização associada a 60% dos eventos (JHA *et al.*, 2013). O risco de TEV em pacientes hospitalizados é de 10 a 100 vezes maior do que nas pessoas da comunidade (HEIT; SPENCER; WHITE, 2016). A incidência de TEV relacionada à hospitalização em norte-americanos atinge 1,3% para trombose venosa profunda (TVP) e 0,4% para tromboembolismo pulmonar (TEP) (STEIN; BEEMATH; OLSON, 2005). O TEV relacionado à hospitalização é responsável por aproximadamente 10% dos óbitos hospitalares (JHA *et al.*, 2013), ocorrendo em aproximadamente 75% dos pacientes clínicos (COHEN *et al.*, 2005). A trombopprofilaxia primária reduz em cerca de 60% a incidência de TEV (SELBY; GEERTS, 2009). A classificação dos pacientes em estratos de risco tromboembólico é fundamental para a indicação de trombopprofilaxia, uma vez que esta apresenta riscos para os pacientes (KAHN *et al.*, 2012; GEERTS *et al.*, 2008).

Tipicamente, os sistemas para estratificação de risco fundamentam-se em: (i) quadro clínico do paciente (doença ou motivo da internação), acrescido de fatores de risco (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2005; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2010, GEERTS *et al.*, 2008) ou (ii) Modelos Padronizados de Avaliação de Risco (*Risk Assessment Model – RAM*), incluindo regras preditoras pontuadas que refletem sinais, sintomas, fatores de risco ou julgamentos clínicos (KEARON *et al.*, 2008). Entre os *RAMs* para avaliação de risco tromboembólico em pacientes clínicos (ZAKAI; WRIGHT; CUSHMAN, 2004; KUCHER *et al.*, 2005; BARBAR *et al.*, 2010; SPYROPOULOS *et al.*, 2011; NENDAZ *et al.*, 2014; BLONDON *et al.*, 2018), destaca-se o *RAM IMPROVE7*, que inclui sete regras preditoras e dois estratos de risco, sendo a trombopprofilaxia indicada para pacientes de alto risco (SPYROPOULOS *et al.*, 2011; ROSENBERG *et al.*, 2014, MAHAN *et al.*, 2014).

Apesar da efetividade comprovada da trombopprofilaxia na prevenção do TEV, a adesão a programas hospitalares de trombopprofilaxia é variável, sendo prescrita de



20% a 93% dos pacientes com indicação (COHEN *et al.*, 2008; BASTOS *et al.*, 2011; SPYROPOULOS *et al.*, 2011).

O estudo atual objetiva avaliar a efetividade de um programa hospitalar para trombopprofilaxia em pacientes clínicos, mediante classificação do risco tromboembólico pelo *RAM IMPROVE7* em um hospital público de Belo Horizonte.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade de um programa hospitalar de trombopprofilaxia em pacientes clínicos, utilizando o *RAM IMPROVE7*.

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a concordância inter-observador na classificação do risco tromboembólico, utilizando o *RAM IMPROVE7*;
- Avaliar a prevalência dos fatores de risco para TEV e a classificação de risco nos pacientes adultos clínicos hospitalizados, utilizando o *RAM IMPROVE7*;
- Descrever a implantação de programa de trombopprofilaxia do TEV em pacientes adultos clínicos hospitalizados em um hospital público.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Epidemiologia e aspectos clínicos do tromboembolismo venoso

O TEV é uma doença complexa, multifatorial e que envolve interações entre fatores de risco adquiridos – muitas vezes, derivados do meio ambiente – e hereditários. A patogênese do TEV se baseia na síndrome de Virchow, proposta por este pesquisador em 1856: (i) lesão vascular endotelial; (ii) estase sanguínea; e (iii) hipercoagulabilidade (ANDERSON *et al.*, 1991; HEIT *et al.*, 2016). Os fatores de risco para TEV incluem: (i) fatores fisiológicos, como idade, sexo, gestação e puerpério; (ii) fatores adquiridos, como imobilização, viagens prolongadas, trauma, fraturas, cirurgias, câncer, síndrome nefrótica, anticoncepcionais orais (AOC) e terapia de reposição hormonal (TRH), entre outros; (iii) fatores hereditários, como trombofilias decorrentes de mutações protrombóticas ou deficiências de anticoagulantes naturais – deficiências de antitrombina, proteína C ou proteína S (HEIT *et al.*, 2016). Entre 50% e 75% dos episódios de TEV são provocados, em contraponto às formas dos não provocados (idiopáticos) (BASTOS *et al.*, 2016). O Quadro 1 lista os principais fatores de risco para o primeiro episódio de TEV.

**Quadro 1: Fatores de risco para primeiro evento de tromboembolismo venoso.**

Fisiológicos	Adquiridos	Hereditários	Outros / Causa indeterminada
Idade avançada Gravidez Puerpério	Imobilização Viagem prolongada (mais de quatro horas) Traumas / Fraturas Cirurgia Doenças inflamatórias Uso de AOC <sup>1</sup> e TRH <sup>2</sup> Câncer (neoplasia maligna) Síndrome antifosfolípida Neoplasias mieloproliferativas Hemoglobinúria paroxística noturna Plaquetopenia induzida pela heparina Síndrome nefrótica Insuficiência cardíaca; Pneumonia	Def <sup>3</sup> de PS <sup>4</sup> Def de PC <sup>5</sup> Def de AT <sup>6</sup> FV <sup>8</sup> Leiden Mutação PT <sup>7</sup> G20210A Homocistinúria	Níveis elevados F <sup>9</sup> VIII <sup>10</sup> Níveis elevados FIX <sup>11</sup> Níveis elevados FXI <sup>12</sup> Níveis elevados TAFI <sup>13</sup> Hiperhomocisteinemia

1. AOC: Anticoncepcional Oral Combinado; 2. TRH: Terapia de Reposição Hormonal; 3. Def: Deficiência; 4. PS: Proteína S; 5. PC: Proteína C; 6. AT: Antitrombina; 7. PT: Protrombina; 8. FV: Fator V; 9. FVIII: 10. Fator VIII; 11. FIX: 12. Fator XI; 13. TAFI: *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*.

Fonte: HEIT *et al.* (2015).

A incidência de TEV na comunidade varia de 0,71 a 1,43 eventos por 1.000 habitantes/ano em países desenvolvidos (ANDERSON *et al.*, 1991; NAESS *et al.*, 2007). A incidência de TEV aumenta com a idade, de modo que indivíduos com mais de 75 anos apresentam risco tromboembólico até 10 vezes maior do que adultos jovens de 20 a 30 anos (HEIT *et al.*, 2016; SCHÜNEMANN *et al.*, 2018). Existem controvérsias sobre a associação do TEV e sexo (NAESS *et al.*, 2007; HEIT *et al.*, 2016).

As principais apresentações clínicas do TEV são: (i) trombose venosa profunda (TVP), usualmente em membros inferiores, (ii) tromboembolismo pulmonar (TEP) e (iii) ambas as apresentações simultâneas (PANNUCCI *et al.*, 2014).

A TVP manifesta-se por meio da formação de trombos (coágulos) com obstrução total ou parcial das veias profundas. Os seus sinais e sintomas mais comuns são edema dos membros inferiores, dor, calor e rubor.

O TEP decorre da obstrução da circulação arterial pulmonar por trombos ou êmbolos (trombos formados em vasos externos a árvore pulmonar que se desprendem e obstruem ramos da circulação arterial pulmonar), levando à redução ou cessação do fluxo sanguíneo pulmonar para a área afetada (ROSENDAAL, 2005). Acredita-se que a origem dos êmbolos no TEP seja o sistema venoso profundo dos membros inferiores na maioria dos casos (OLAF; COONEY, 2017; GIORDANO *et al.*, 2017). Os sinais e sintomas mais comuns do TEP são: dispneia (presente em 73% dos pacientes), dor pleurítica (69%) e tosse (37%). Os sinais mais importantes são: taquipneia (70%), crepitações pulmonares (51%) e taquicardia (30%) (GOODACRE *et al.*, 2006).

O diagnóstico de TVP e TEP em pacientes com suspeita clínica deve incluir a estratificação de risco, utilizando-se escores clínicos pre-teste, exame de D-dímero e realização de exames de imagem. Os exames de imagem devem ser realizados nos pacientes com alta probabilidade clínica pré-teste, sendo sempre necessários para confirmação do evento tromboembólico (GOODACRE *et al.*, 2006).

As complicações do TEV são insuficiência venosa profunda crônica (Síndrome Pós-Trombótica – SPT) e hipertensão arterial pulmonar (HAP) (BASTOS *et al.*, 2011). A SPT se desenvolve em 20 a 50% dos pacientes, a partir de três meses após a TVP (CUSHMAN, 2007). A SPT decorre do dano causado pela TVP nas valvas venosas profundas, levando a refluxo venoso e hipertensão nos membros inferiores, além de dor, sensação de peso, edema da perna, agravados pela posição em pé ou por deambulação (KEARON, 2003). Podem ainda ocorrer lesões de pele que variam desde secura até descoloração e úlceras (CUSHMAN, 2007). A SPT pode se desenvolver em até 50% dos casos em até três meses após o TEV (TICK *et al.*, 2010).

A HAP é considerada uma complicação rara, atingindo de 2% a 4% dos pacientes que tiveram TEP. É caracterizada por pressão sistólica e média da artéria pulmonar, com valores maiores que 40 mmHg e 25 mmHg, respectivamente. Os principais sintomas são dispneia aos esforços e fadiga, podendo ser observada intolerância progressiva ao exercício (OPITZ;ULRICH, 2018).

O tratamento do TEV requer anticoagulação, e os anticoagulantes utilizados são: (i) Heparina Não Fracionada (HNF); (ii) Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) (como enoxaparina, dalteparina e outras); (iii) Antagonistas da Vitamina K (AVK); e (iv) Anticoagulantes Orais Diretos (DOAC) (como, por exemplo, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana) (HIRSH *et al.*, 2001; GUYATT *et al.*, 2012; CHAN; WEITZ, 2019). É necessária a adequação do tratamento a cada paciente, de acordo com as características individualizadas, tais como idade, uso de outros medicamentos, função renal e risco de sangramento (WITT *et al.*, 2018). A duração mínima da anticoagulação terapêutica é de três meses. No caso de TEV provocado, a duração da anticoagulação não precisa ser estendida, mas, no caso de TEV idiopático, pode atingir 12 meses (GUYATT *et al.*, 2012; OLAF; COONEY, 2017).

Em caso de TEV recorrente e, especialmente, em situações onde existem fatores de risco permanentes, a anticoagulação pode ser estendida por tempo indefinido (KEARON *et al.*, 2016). Essa decisão deve levar em conta o local e gravidade do TEV, o risco trombótico e hemorrágico, assim como a preferência do paciente (OLAF; COONEY, 2017).

### 3.2 Tromboembolismo venoso nos pacientes hospitalizados

A taxa de incidência de TEV sintomático varia de 0,4% a 1,7% em estudos que analisaram pacientes clínicos hospitalizados (BASTOS, 2010) e após alta hospitalar (SPYROPOULOS *et al.*, 2011; BLONDON *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2017; ROSENBERG *et al.*, 2014).

O risco de TEV varia conforme a clínica de internação. A Tabela 1 lista diferentes clínicas hospitalares, cirúrgicas e não-cirúrgicas em relação à incidência do TEV na ausência de trombotoprofilaxia.

**Tabela 1: Risco de tromboembolismo venoso em pacientes admitidos em clínicas hospitalares, sem trombotoprofilaxia.**

Fator de risco ou clínica de internação	Incidência %
Clínica médica	10 a 20
Cirurgia geral	15 a 40
Cirurgia ginecológica de grande porte	15 a 40
Cirurgia urológica de grande porte	15 a 40
Neurocirurgia	15 a 40
Acidente vascular cerebral	20 a 50
Artroplastia de quadril ou joelho	40 a 60
Trauma de grande porte	40 a 80
Trauma raquimedular	60 a 80
Medicina intensiva	10 a 80

Fonte: GEERTS *et al.* (2004).

### 3.3 Estratificação de risco de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados

A estratificação de risco tromboembólico pode ser realizada por meio de dois diferentes tipos de ferramentas: (i) mediante avaliação do quadro clínico do paciente (doença ou motivo da internação), acrescido de fatores de risco presentes em cada paciente (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2005; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE

EXCELLENCE, 2018; GEERTS *et al.*, 2008) ou (ii) por aplicação de modelos de avaliação de risco (RAM).

O principal exemplo da primeira ferramenta é a avaliação de risco proposta pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018). Essa avaliação é realizada em três passos: (i) verificação da situação do paciente em relação à mobilização, sendo que aqueles com mobilidade reduzida são considerados para avaliação adicional; (ii) avaliação adicional dos fatores de risco para TEV e mediante a presença de um fator de risco, quando o paciente é considerado como indicado para trombopprofilaxia; (iii) avaliação dos fatores de risco hemorrágico, quando, mediante a presença de pelo menos um fator, considera-se que o paciente tem contraindicação para a realização da trombopprofilaxia farmacológica (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018).

Com relação aos RAMs, vários se encontram estabelecidos para avaliar o risco tromboembólico (Tabela 2). Desses, poucos RAMs foram validados externamente, entre os quais se destacam: *Padua Prediction Score (RAM Padua)* (BARBAR *et al.*, 2010; GREENE *et al.*, 2016), *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE)* (SPYROPOULOS *et al.*, 2011, ROSENBERG *et al.*, 2014; MAHAN *et al.*, 2014; GREENE *et al.*, 2016) e *Caprini* (CAPRINI *et al.*, 1991; CAPRINI, 2005; OBI *et al.*, 2015).

**Tabela 2: Lista dos principais *risk assessment models* para avaliação do risco tromboembólico em pacientes clínicos hospitalizados.**

RAM estudado	Autor e ano da publicação
Padua	Barbar <i>et al.</i> , 2010
Kucher	Kucher <i>et al.</i> , 2005
Lecumberri	Lecumberri <i>et al.</i> , 2008
NICE	Nice <i>et al.</i> , 2012
Pretemed	Navarro <i>et al.</i> , 2015
IMPROVE 4	Spyropoulos <i>et al.</i> , 2011
IMPROVE7	Spyropoulos <i>et al.</i> , 2011
GENEVA	Chopard <i>et al.</i> , 2006
Zakai modelo 2	Zakai <i>et al.</i> , 2013
Intermountain	Woller <i>et al.</i> , 2011
Caprini	Caprini, 1991
NAVAL	De Bastos, 2016

Fonte: Adaptado de Cobben *et al.* (2019).

Para a adoção hospitalar de um *RAM*, é proposta a aplicação dos seguintes critérios: (i) validade externa, (ii) metodologia transparente, (iii) inclusão de fatores de risco relevantes, (iv) discriminação de risco, (v) acurácia de resultados e linearidade de risco entre fatores e pesos dos *RAMs* e (vi) facilidade de aplicação. De uma maneira geral, a modelagem dos fatores de risco se encaixa no processo de validação de biomarcadores. Nesse contexto, esperam-se análises de discriminação (usualmente curva ROC ou estatística C), calibração e reclassificação (TRIPEPI, 2010a; TRIPEPI, 2010b).

O *RAM Padua* foi desenvolvido a partir de modificações do *RAM Kucher* (KUCHER *et al.*, 2005) e aplicado em coorte com 1.180 pacientes não cirúrgicos de baixo e alto risco para TEV, pelo departamento de medicina interna da Universidade de Pádua, na Itália e utiliza 11 preditores, sendo que as pontuações variam de 1 a 3 pesos. Os pacientes são estratificados em alto risco para TEV se pontuação for  $\geq 4$ , para os quais deve ser realizada a trombopprofilaxia, e em baixo risco para TEV se pontuação  $< 4$  para os quais não há indicação de trombopprofilaxia (BARBAR *et al.*, 2010). Neste estudo, 469 (39,7%) foram classificados de alto risco, sendo que 4/186 (2,2%)



pacientes que receberam tromboprolaxia e 31/283 (11,0%) que não o fizeram tiveram TEV (*Hazard Ratio* – HR) de 0,13; IC 95%, 0,04–0,40). Entre os pacientes de baixo risco, 2/711 (0,3%) desenvolveram TEV, sendo que a HR em pacientes de alto risco sem profilaxia, em comparação aos pacientes de baixo risco, foi alta (HR 32,0; IC 95%, 4,1–251,0) (BARBAR *et al.*, 2010).

O *RAM IMPROVE7*, desenvolvido a partir de estudo com 15.125 pacientes clínicos hospitalizados, inclui sete preditores pontuados com 1, 2 ou 3 pontos. A classificação do risco teve ponto de corte no escore de 4 para a categorização de alto e baixo risco tromboembólico. A incidência de TEV foi de 1,5% nos pacientes de baixo risco e de 5,7% nos pacientes de alto risco (valor de estatística C de 0,69) (SPYROPOULOS *et al.*, 2011). Nas validações externas do *RAM IMPROVE7*, os resultados da estatística C foram de 0,70 (ROSENBERG *et al.*, 2014); 0,77 (MAHAN *et al.*, 2014) e 0,65 (GREENE *et al.*, 2016).

O *RAM* Geneva possui 19 preditores dicotômicos com peso variável. O número elevado de regras preditoras torna essa ferramenta menos atrativa para aplicação clínica do que o *RAM IMPROVE7* (CHOPARD *et al.*, 2006; NENDAZ *et al.*, 2014). Em estudo comparativo utilizando os *RAMs IMPROVE* e Geneva para avaliação do risco tromboembólico em pacientes clínicos hospitalizados, verificou-se, após a simplificação do *RAM* Geneva, uma boa discriminação dos riscos entre esses dois *RAMs*, com área sob a curva de 0,78 (IC 95%, 0,65–0,92) e 0,81 (IC 95%, 0,73–0,89), respectivamente (BLONDON *et al.*, 2018).

O *RAM Caprini* apresenta cerca de 40 fatores de risco, variando de acordo com a revisão. Inicialmente desenvolvido em 1991, foi revisado em 2005. Além do grande número e pesos das variáveis, apresenta cinco categorias de risco, o que dificulta sua implantação na rotina clínica (CAPRINI, 1991; CAPRINI, 2005).

Recentemente, pesquisadores holandeses utilizaram dados de pacientes do Estudo MEGA (*The Multiple Environmental and Genetic Assessment*), para validar externamente 12 *RAMs* para avaliação de pacientes clínicos hospitalizados. Nessa validação externa, os autores concluíram que o poder de discriminação dos *RAMs* avaliados foi limitado, embora o *RAM IMPROVE7* e a avaliação de risco do NICE,

tenham apresentado os melhores resultados, com área sob a curva de 0,66 (IC 95% 0,56-0,75) para *IMPROVE* e 0,66 (IC 95% 0,56-0,75) para *NICE* (COBBEN *et al.*, 2019). Os autores concluem que os *RAMs* não possuem acurácia suficiente para identificar todos os pacientes em risco e devem ser utilizados de forma combinada com o julgamento clínico. Assim, caso haja discrepância entre a estratificação de risco pela *RAM* e o julgamento clínico, esse último deve ser considerado cautelosamente como fonte de informação adicional do risco tromboembólico (COBBEN *et al.*, 2019).

### 3.4 Tromboprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados

A tromboprofilaxia refere-se à administração de terapia para prevenção da TEV em situações de risco (profilaxia primária) ou após um evento tromboembólico (profilaxia secundária), sendo que neste estudo é utilizado o termo tromboprofilaxia para tratar de tromboprofilaxia primária.

A tromboprofilaxia pode ser farmacológica ou não-farmacológica. A primeira requer o uso de medicamentos anticoagulantes para prevenção dos eventos tromboembólicos, tais como (i) HNF 5.000 unidades de 12 em 12 horas ou de oito em oito horas, por via subcutânea; (ii) HBPM por via subcutânea, sendo a enoxaparina uma das mais utilizadas, e dose profilática no adulto é de 40 mg de 24 em 24 horas; e (iii) fondaparinux 2,5 mg de 24 em 24 horas, por via subcutânea (SCHÜNEMANN *et al.*, 2018, SPYROPOULOS *et al.*, 2011; KAHN *et al.*, 2012).

Kanaan *at al.* (2007) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de nove estudos publicados entre 1981 e 2007, com um total de 12.391 pacientes, dos quais 8.357 estavam em ensaios controlados com placebo, com idade média de 72,8 anos, sobre tromboprofilaxia medicamentosa, incluindo comparação entre utilização de HBPM (dalteparina, enoxaparina ou nadroparina), HNF, fondaparinux ou placebo. Houve redução da incidência de TVP com a HBPM, quando comparado ao placebo (OR 0,60; IC 95% 0,47-0,75). Entretanto, as taxas de incidência de TVP em pacientes em tromboprofilaxia com HBPM foram semelhantes à da HNF (OR 0,92; IC 95%, 0,56-1,52) (KANAAN *et al.*, 2007). Não foi observada diferença entre HBPM e HNF em relação ao TEP ou óbito. A HBPM foi associada a um maior risco de

sangramento quando comparado com placebo (OR 1,64; IC 95%, 1,18-2,29), contudo, não houve diferença entre HBPM comparada à HNF (OR 0,68; IC 95%, 0,27-1,70), em relação à hemorragia (KANAAN *et al.*, 2007).

Assim, a trombotoprofilaxia farmacológica é eficaz, segura e de custo efetivo na prevenção de TEV hospitalar entre pacientes clínicos hospitalizados, sendo recomendada por órgãos de acreditação de hospitais, sociedades profissionais e organizações governamentais (BUMP *et al.*, 2009; CONSÓRCIO BRASILEIRO DE ACREDITAÇÃO DE SISTEMAS E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2010; KAHN *et al.*, 2012; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018; SCHÜNEMANN *et al.*, 2018).

Alguns estudos avaliaram a eficácia dos DOACs na trombotoprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados. O estudo MAGELLAN avaliou 8.101 pacientes e mostrou eficácia semelhante da HBPM e rivaroxabana para a prevenção de TEV com avaliação em dois momentos. No 10º dia de tratamento, os desfechos verificados foram 78/2.938 (2,7%) para rivaroxabana e 82/2.993 pacientes (2,7%) no grupo da HBPM (RR com rivaroxabana, 0,97; IC 95%, 0,71-1,31) ( $p=0,003$  para não inferioridade) e, após 35 dias do início do tratamento, os eventos foram verificados em 131/2.967 pacientes (4,4%) para rivaroxabana e 175/3.057 pacientes (5,7%) para enoxaparina (RR 0,77, IC 95% 0,62-0,96;  $p=0,02$ ). Com relação a ocorrência de sangramento, ela foi maior no grupo rivaroxabana, sendo que 111/3.997 (2,8%) para rivaroxabana e 49/4.001 (1,2%) para enoxaparina ( $p<0,001$ ) (COHEN *et al.*, 2013).

O estudo MARINER comparou o uso de placebo x rivaroxabana em 12.019 pacientes hospitalizados. Houve ocorrência de TEV em 50/6.007 pacientes (0,83%) que receberam rivaroxabana e em 66/6.012 pacientes (1,10%) que receberam placebo (HR 0,76; IC 95%, 0,52-1,09), ou seja, não houve diminuição da incidência de TEV com o uso de rivaroxabana para profilaxia em relação ao uso de placebo. O desfecho secundário de TEV não fatal sintomático ocorreu em 0,18% dos pacientes no grupo rivaroxabana e 0,42% no grupo placebo (OR 0,44; IC 95%, 0,22-0,89). Sangramento maior ocorreu em 17/5.982 pacientes (0,28%) no grupo da rivaroxabana e em 9/5.980 pacientes (0,15%) no grupo placebo (OR 1,88; IC 95%, 0,84-4,23) (SPYROPOULOS *et al.*, 2018).

No estudo ADOPT, 6.528 indivíduos foram randomizados, com 4.495 que puderam ser avaliados quanto óbito devido à TEV sendo que 60/2.211 pacientes (2,71%) no grupo apixabana e 70/2.284 (3,06%) no grupo enoxaparina (RR 0,87; IC 95% 0,62-1,23), não havendo superioridade do medicamento apixabana em relação ao tratamento padrão. No dia 30, após início da profilaxia, ocorreu sangramento maior em 15/3.184 pacientes (0,47%) no grupo apixabana e em 6/3.217 pacientes (0,19%) no grupo enoxaparina (RR 2,58; IC 95% 1,02-7,2). A apixabana demonstrou eficácia semelhante à HBPM associada à trombotoprofilaxia com relação a ocorrência de óbito, porém, houve aumento da incidência de sangramento no grupo que utilizou apixabana (GOLDHABER *et al.*, 2011).

No estudo APEX, o betrixabana foi comparado com enoxaparina em relação ao TEV. O TEV ocorreu na coorte 1 em 132/1.914 (6,9%) para betrixabana e 166/1.956 (8,5%) para enoxaparina (RR 0,81; IC 95% 0,65-1,00) e na coorte 2 em 160/2.842 (5,6%) para betrixabana e 204/2.893 (7,1%) para enoxaparina (RR 0,80; IC 95% 0,66-0,98). Sangramento maior ocorreu em 25/3.402 (0,7%) no grupo betrixabana e 21/3.387 (0,6%) do grupo enoxaparina (RR 1,19; IC 95%, 0,67-2,12) (COHEN *et al.*, 2016). Apesar de várias críticas a esse estudo, o betrixabana foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, para trombotoprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados, mas ainda não foi incluído em nenhum protocolo estabelecido (SCHÜNEMANN *et al.*, 2018). Assim, de todos os DOAC, o betrixabana é o único aprovado para uso como trombotoprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados, mas ainda não foi registrado no Brasil.

A trombotoprofilaxia não farmacológica envolve o uso de meias de Compressão Graduada (GCS) e Compressão Pneumática Intermitente (CPI) e é sugerida principalmente como trombotoprofilaxia alternativa para pacientes com sangramento grave ou com alto risco de sangramento, que, então apresentam contra-indicação para a trombotoprofilaxia farmacológica (SCHÜNEMANN *et al.*, 2018, KAHN *et al.*, 2012).

O início da trombotoprofilaxia deve ser em até 48 horas após a internação (ARNOLD *et al.*, 2001, GREENE *et al.*, 2016; BLONDON *et al.*, 2018), com duração de seis a 14 dias, correspondendo a intervalo pouco superior ao tempo médio de internação

hospitalar na maioria dos hospitais internacionais (ARNOLD; KAHN; SHRIER, 2001; SPYROPOULOS *et al.*, 2011; KAHN *et al.*, 2012). Porém, se a internação ocorrer devido a doenças clínicas agudas, argumenta-se que todos os pacientes devem permanecer em trombopprofilaxia durante o período de risco, o que significa durante toda a hospitalização ou enquanto o paciente estiver imobilizado (KAHN *et al.*, 2012).

A adesão a trombopprofilaxia vem sendo objeto de estudo de alguns grupos. 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 30.827 (45%) classificados como cirúrgicos e 37.356 (55%) como clínicos. Apenas 39,5% dos pacientes clínicos com alto risco de TEV receberam trombopprofilaxia (COHEN *et al.*, 2008).

No estudo IMPROVE, 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).

Atualmente, várias diretrizes (*guidelines*), como *American College of Physicians* (QASEEM *et al.*, 2011), *American College of Chest Physicians* (ACCP) (KAHN *et al.*, 2012), *Asian Venous Thrombosis Forum* (LIEW *et al.*, 2012); *National Institute for Health and Care Excellence* (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018), *Thrombosis Canada* (2018) e *American Society of Hematology* (ASH) (SCHÜNEMANN *et al.*, 2018), propõem a realização de trombopprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados com risco tromboembólico.

No Brasil, em 2005, a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicaram o “Projeto Diretrizes”, contendo as recomendações para profilaxia de TEV em pacientes clínicos. Conforme essa diretriz, a trombopprofilaxia

está indicada para pacientes clínicos com idade acima de 40 anos, mobilidade reduzida e presença de mais um fator de risco (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2005). Muitas instituições brasileiras utilizam esta diretriz para classificação de risco tromboembólico, embora não haja estudos de validação.

Alguns estudos avaliaram a trombopprofilaxia nos hospitais brasileiros (BAER *et al.*, 2012, ROCHA *et al.*, 2010, ALCKMIN *et al.*, 2013, BASTOS *et al.*, 2013, FARHAT *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2017). Em um estudo realizado, em 2012, em um hospital no Paraná, utilizando o modelo proposto pela AMB todos os 156 pacientes clínicos tinham pelo menos um fator de risco e 34% possuíam pelo menos dois fatores de risco. Os fatores de risco mais prevalentes foram: (i) infarto agudo do miocárdio (IAM), 33%; (ii) insuficiência venosa, 28%; e (iii) tabagismo, 24%. Considerando que todos os pacientes tinham indicação para trombopprofilaxia, 48% desses realizou trombopprofilaxia farmacológica. Um total de 15% tinha contraindicação para anticoagulação e 37% dos pacientes não receberam o tratamento profilático adequado (BAER *et al.*, 2012).

Em Salvador, dois estudos observacionais foram conduzidos antes e após a implantação de programa de trombopprofilaxia para pacientes clínicos hospitalizados em quatro hospitais, utilizando o modelo da AMB. Foram avaliados 219 e 292 pacientes clínicos, respectivamente. Houve redução da utilização de trombopprofilaxia farmacológica em 7,4% dos pacientes, aumento da prevenção usando métodos mecânicos em 3,6% e aumento de 22% na utilização das doses corretas das heparinas pelo modelo da AMB (ROCHA *et al.*, 2010). Em outro estudo realizado em São Paulo, 245 pacientes foram avaliados, sendo 203 (82,7%) pacientes de risco. Desses, 121 (59,6%) receberam a primeira dose para trombopprofilaxia nas primeiras 24 horas de internação, sendo, assim, tratados adequadamente. Uma parcela de 57,4% de pacientes classificados como baixo risco recebeu trombopprofilaxia desnecessariamente (ALCKMIN *et al.*, 2013).

Em estudo coorte prospectivo, 27.221 pacientes hospitalizados no Hospital Marcílio Dias (RJ) foram classificados pela RAM CAPRINI, entre os quais 10.016 pacientes foram considerados de alto risco e 2.165 (21,6%) receberam a trombopprofilaxia

recomendada (BASTOS *et al.*, 2013). Em hospital geral de grande porte do interior do estado de São Paulo, utilizando o RAM Padua entre março e julho de 2015, a tromboprofilaxia foi indicada em 42% dos pacientes clínicos. Contudo, somente 54% dos pacientes clínicos de alto risco receberam profilaxia adequada nas primeiras 24 horas de internação (FARHAT *et al.*, 2018). Em estudo conduzido na Santa Casa de Misericórdia em Curitiba, 29 pacientes de alto risco (93,5%) dos 70 pacientes estudados receberam profilaxia (LOPES *et al.*, 2017).

Assim, nota-se que a tromboprofilaxia é subutilizada ou aplicada incorretamente em muitas instituições (NATIONAL QUALITY FORUM, 2010; ROTHBERG *et al.*, 2011; KAHN *et al.*, 2012; ATMAKUSUMA *et al.*, 2015; KAHN *et al.*, 2018). Embora os protocolos tromboprofiláticos tenham sido elaborados há décadas, 20% a 75% dos pacientes em risco não recebem a tromboprofilaxia recomendada (TAPSON *et al.*, 2007; MAYNARD *et al.*, 2010; NENDAZ *et al.*, 2014; BASTOS *et al.*, 2016). Por isso, verificamos a importância da conscientização sobre o tema e a necessidade de implantação do programa de tromboprofilaxia hospitalar (TAPSON *et al.*, 2007; MAYNARD *et al.*, 2010; NENDAZ *et al.*, 2014; BASTOS *et al.*, 2016).

Há necessidade de programas educacionais com foco em profissionais da saúde e pacientes e implantação de estratégias para divulgação da importância da tromboprofilaxia em ambiente hospitalar e de incentivos para a adesão (TAPSON *et al.*, 2007; MAYNARD *et al.*, 2010; NENDAZ *et al.*, 2014; ATMAKUSUMA *et al.*, 2015; BASTOS *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2017; ZHAI *et al.*, 2019; KAHN *et al.*, 2018). A educação continuada dos profissionais da saúde sobre tromboprofilaxia, avaliação de risco, profilaxia básica, mecânica e farmacológica, pode fazer parte de uma estratégia multifacetada de programa de tromboprofilaxia hospitalar (MA *et al.*, 2018). Além do conhecimento, deve-se garantir a administração correta da tromboprofilaxia (LAU *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática, as estratégias para melhoria da adesão aos programas de tromboprofilaxia foram divididas em quatro grupos: alertas eletrônicos ou de profissionais de saúde (médico, enfermagem ou farmacêuticos) com aumento de 21% de utilização de tromboprofilaxia e 35% de diminuição do risco relativo de TEV até 3 meses pós intervenção nos programas instituídos (KAHN *et al.*, 2018). Em

outra estratégia com intervenções multifacetadas (educação, auditorias, alertas e *feedback*) houve 4% aumento de trombopprofilaxia e nas intervenções educacionais e prescrições pré-impressas não houve aumento da adesão a utilização de trombopprofilaxia (KAHN *et al.*, 2019).

É necessário o estabelecimento de protocolo institucional formal com clareza do papel de cada profissional para possibilitar a implantação consistente das intervenções de trombopprofilaxia e outras atitudes para melhoria do programa de trombopprofilaxia, como avaliação periódica das taxas de resultados de desempenho com a equipe para garantir o sucesso do programa de trombopprofilaxia (CONSÓRCIO BRASILEIRO DE ACREDITAÇÃO DE SISTEMAS E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2010; NATIONAL QUALITY FORUM, 2010; GEROTZIAFAS *et al.*, 2018; KAHN *et al.*, 2018). Além disso, a utilização de programa de alerta computadorizado (LECUMBERRI *et al.*, 2008, KAHN *et al.*, 2018) é desejável, pois verifica-se que, com a implantação de alertas eletrônicos, houve aumento na prescrição de profilaxia de 14,1% para 33,5% (KUCHER *et al.*, 2005).



## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho

Trata-se de estudo com delineamento de coorte, prospectivo.

### 4.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O HGIP é uma unidade própria do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), que presta atendimentos a funcionários públicos contribuintes do Estado e seus dependentes (INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2018a). A unidade conta com 344 leitos e é responsável por cerca de 5.400 internações clínicas (não cirúrgicas) anuais. O Serviço Médico de Urgência (SMU) é o serviço de pronto atendimento localizado no HGIP com média de 450 a 600 atendimentos diários (INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2018b).

### 4.3 Implantação do programa de trombopprofilaxia no HGIP

#### 4.3.1 Escolha de RAM de predição de risco

Após avaliação dos diversos RAMs para predição de risco de TEV, optou-se pela utilização do RAM *IMPROVE7* devido a: (i) simplicidade, composta por somente sete fatores de risco e dois estratos de risco; (ii) existência de validação externa (SPYROPOULOS *et al.*, 2011; MAHAN *et al.*, 2014; ROSENBERG *et al.*, 2014); (iii) existência de aplicativo remoto (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS MEDICAL SCHOOL, 2018); e (iv) desempenho clínico de moderada a alta sensibilidade (63,3 a 73,0%) (BLONDON *et al.*, 2018; COBBEN *et al.*, 2019).

Durante o processo de seleção da RAM para estratificação de risco tromboembólico, desenvolveu-se análise comparativa entre quatro RAMs: Pádua, *IMPROVE7*, CAPRINI e NAVAL. Um estudo com delineamento caso-controle aninhado avaliou

37 casos pacientes com TEV e 113 controles sem TEV. O *RAM NAVAL* apresentou acurácia 55% e área sob a curva de 55% (IC 95%, 44%-66%). As medidas de acurácia para os *RAMs* Caprini, *IMPROVE* e Padua foram de 64%; 60% e 67% respectivamente, e a área sob a curva foram de 63% (IC95%, 52%-74%); 71% (IC95%, 61%-81%); 75% (IC95%, 65%-85%), respectivamente. A trombopprofilaxia aplicada não alterou esses achados. Assim, O *RAM NAVAL* foi o menos acurado em predizer o risco para TEV entre os *RAMs* estudados, enquanto O *RAM* Padua e o *IMPROVE7* foram mais acurados (DUARTE *et al*, 2016).

#### **4.3.2 Inclusão do formulário de avaliação de risco no sistema de prontuário eletrônico**

Foi criado um formulário do *RAM IMPROVE7*, que foi convertido em um programa eletrônico padronizado com as regras de predição, geração de pontuação baseada na soma dos pesos de cada fator e definição de risco tromboembólico dentro do prontuário eletrônico de todos os pacientes clínicos hospitalares e da urgência (Apêndice A). O preenchimento desse formulário eletrônico foi condição obrigatória para elaboração da prescrição dos pacientes clínicos na admissão, e pacientes sem essa avaliação geraram alertas eletrônicos para os médicos assistentes em relação à necessidade do preenchimento do mesmo. Nos casos em que não havia contraindicação, a trombopprofilaxia farmacológica foi recomendada para os pacientes de alto risco conforme o *RAM IMPROVE7*.

Para pacientes de alto risco tromboembólico com risco de sangramento, foi recomendada a utilização de trombopprofilaxia mecânica (KAHN *et al.*, 2012).

#### **4.4 Pacientes do estudo e critérios de inclusão e exclusão**

A coorte é constituída por pacientes adultos (> 18 anos), admitidos no HGIP com agravos clínicos (não-cirúrgicos) agudos, após atendimento de urgência no SMU ou admitidos via unidades de internação do HGIP. 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.

Foram incluídos do estudo os pacientes que realizaram a entrevista com os pesquisadores antes da alta hospitalar.

Os pacientes foram incluídos de forma consecutiva. Diariamente, as novas internações foram identificadas em relatórios admissionais gerados pelo sistema de prontuários eletrônicos e os pacientes selecionados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos conforme descrito. Os pacientes foram acompanhados por 90 dias após a alta hospitalar por meio de entrevista telefônica padronizada.

#### **4.5 Cálculo amostral**

Estimou-se a amostra com erro alfa de 0,05, erro beta de 0,20, proporção de 0,50 entre o grupo de baixo risco e o total de pacientes admitidos no estudo, efeito de 0,25, ou seja, o risco de TEV seria quatro vezes menor no grupo de baixo risco em relação ao de alto risco, e dois desvios-padrão para a dispersão de desfechos na população. Assim, calculou-se amostra de 2.010 pacientes sendo a quarta parte para pacientes de alto risco (1.507 de baixo risco e 503 de alto risco). Entretanto, devido a potenciais perdas, exclusões ou recusas, foi planejado um número 20% maior, isto é, de 2.400 pacientes sendo 1.800 de baixo risco e 600 de alto risco.

#### **4.6 RAM IMPROVE7**

O RAM utilizado para a avaliação do risco de TEV foi o *IMPROVE7*, que é composto por sete fatores de risco ou regras preditoras. O Quadro 2 lista os fatores de risco do *RAM IMPROVE7* ponderados pela contribuição de cada fator para a pontuação final. Os pacientes foram estratificados em dois grupos de risco para TEV: (i) baixo risco, se a pontuação for inferior a três ou (ii) alto risco, se igual ou superior a três (ROSENBERG *et al.*, 2014).

**Quadro 2: Fatores de risco do *RAM IMPROVE7*.**

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

Fonte: Spyropoulos *et al.* (2011).

#### 4.7 Variáveis

As variáveis do estudo incluíram características sociodemográficas e clínicas dos pacientes, tais como:

- (i) Sexo: variável categórica. Essa informação foi retirada do prontuário eletrônico e conferida pessoalmente pela equipe de pesquisadores junto ao paciente;
- (ii) Idade: variável contínua com idade em anos completos na data da entrevista. Essa informação foi retirada do prontuário eletrônico e conferida pessoalmente pela equipe de pesquisadores junto ao paciente;
- (iii) Clínica de internação: categorizada de acordo com a especialidade do setor de internação hospitalar. Essa informação foi retirada do prontuário eletrônico;
- (iv) Fatores de risco tromboembólicos (SPYROPOULOS *et al.*, 2011; ROSENBERG *et al.*, 2014): definiu-se “imobilização” como imobilidade ou confinamento ao leito maior ou igual a sete dias, incluindo os dias imediatamente anteriores à internação; “história de tromboembolismo venoso prévio” como histórico prévio de trombose venosa superficial, profunda ou embolia pulmonar, segundo relato do paciente ou do acompanhante. O fator “internação em Unidade Coronariana (UCO) ou Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)” foi definido como indicação de internação em unidade coronariana ou unidade de tratamento intensivo, respectivamente, durante hospitalização e anterior ao momento da avaliação pelos entrevistadores. O fator “paralisia de membros inferiores” é caracterizado

como presença de hemiparesia, hemiplegia, paraplegia ou tetraplegia, segundo relato do paciente ou do acompanhante. Com relação ao “câncer em atividade”, foi considerada neoplasia suspeita ou diagnosticada em atividade ou em quimioterapia (paliativa ou tratada nos últimos seis meses), segundo relato do paciente ou do acompanhante. O fator “trombofilia conhecida” foi definido como um distúrbio familiar ou adquirido do sistema hemostático que resultou em risco aumentado de TEV, incluindo deficiência de antitrombina, resistência à proteína C ativada, proteína C e proteína S, mutação da protrombina G20210A, Fator V Leiden e síndrome antifosfolípide, segundo relato do paciente ou do acompanhante.

- (v) Classificação de risco de acordo com o *RAM IMPROVE7*: pacientes são estratificados em grupos de risco para TEV da seguinte maneira: baixo risco, se a pontuação (soma dos pesos dos fatores de risco presentes em cada paciente for inferior a três) ou alto risco de TEV (se a pontuação for igual ou superior a três) (ROSENBERG *et al.*, 2014).

#### **4.8 Desfechos**

Os desfechos do estudo foram TEV, hemorragia e óbito.

Os eventos tromboembólicos foram classificados em: TVP isolada, TEP isolada, TVP/TEP combinadas no mesmo evento e TEV em outros sítios. Foi realizada consulta aos resultados dos exames realizados no hospital ou solicitado envio do exame de imagem confirmatório do evento tromboembólico para os pacientes que, durante a entrevista telefônica de acompanhamento após 90 dias da alta, informaram o diagnóstico de TEV. Esse envio ocorreu através de mídias eletrônicas, mediante consulta presencial com o paciente/cuidador ou entrega do resultado do exame no local da pesquisa. Ainda, procedeu-se a revisão do prontuário do paciente no HGIP, com a intenção de se avaliar internação por qualquer motivo no período do acompanhamento e informações de eventos tromboembólicos que pudessem ser verificadas nos registros hospitalares quando relacionados à reinternação. A população do estudo é fidelizada, indicando que mais de 80% dos pacientes que necessitam de cuidados hospitalares, após a alta, retornam ao próprio hospital do HGIP para intercorrências.

Foram considerados como TEV relacionado à hospitalização os eventos sintomáticos ocorridos durante e até 90 dias após a alta hospitalar e confirmados objetivamente por exames de imagem: (i) ultrassonografia do sistema venoso por compressão ou Duplex scan para TVP e (ii) angiotomografia computadorizada ou cintilografia de ventilação/perfusão para TEP. No caso de TEV em outros sítios venosos, a confirmação do evento exigiu realização de exames de imagem específicos para os sítios acometidos.

A hemorragia foi definida como sangramento evidente, definido como diminuição da hemoglobina superior a 2 g/dL, ou que necessitou transfusão de duas ou mais unidades de plasma ou sangue total, ou hemorragia que ocorreu em um local crítico (por exemplo, hemorragia intracraniana, intra-espinhal, intra-ocular, pericárdico, intra-articular, intramuscular com síndrome de compartimento, retroperitoneal) ou hemorragia fatal (SCHULMAN, 2005).

O óbito foi considerado como morte por qualquer causa. O óbito será avaliado como relacionado e não-relacionado à TEV através da verificação dos atestados de óbito e entrevistas com familiares/cuidadores.

A verificação do registro de TEV no prontuário foi realizada por dois pesquisadores independentes e cegados. Mediante discordância, um terceiro observador avaliou o caso, sendo considerado como definitivo o consenso de 2/3 pesquisadores.

#### **4.9 Fatores de risco e estratificação de risco por médicos assistentes**

Durante o processo de internação, o médico assistente (observador 1) recebeu um alerta eletrônico sobre a necessidade de preencher a classificação de risco para TEV, caso não tivesse avaliado esse risco anteriormente. Após a conclusão do preenchimento, a classificação de risco e a indicação de trombopprofilaxia foram geradas automaticamente pelo sistema eletrônico. Especificamente aos pacientes de alto risco, foi recomendada utilização de HBPM ou HNF ou fondaparinux e aos de baixo risco não se recomendou trombopprofilaxia. Se o paciente fosse de alto risco trombótico e em vigência de sangramento, era recomendada a utilização de trombopprofilaxia mecânica (KAHN *et al.*, 2012).

Embora gerada e recomendada pelo sistema, a tromboprolaxia foi prescrita a critério do médico assistente. Os médicos não foram autorizados a concluir os procedimentos de admissão a menos que gerassem a pontuação.

#### **4.10 Coleta de fatores de risco e estratificação de risco por pesquisadores treinados**

A equipe de pesquisadores (observador 2) foi constituída por dois farmacêuticos responsáveis pela seleção de pacientes e quatro estudantes de graduação (dos cursos de Medicina ou Farmácia) treinados na aplicação do *RAM IMPROVE7*. O observador 2 entrevistou os pacientes de forma independente para coletar fatores de risco e gerar estratificação de risco pelo *RAM IMPROVE7*, utilizando a mesma abordagem descrita pelo médico assistente. Os pesquisadores foram cegados para informações geradas pelos médicos assistentes. Dados derivados das entrevistas dos pesquisadores não foram incluídos nos registros médicos.

A classificação de risco foi calculada por arquivo *Excel*, após o preenchimento das planilhas com as respostas recebidas. Na alta hospitalar, os prontuários foram revisados pela equipe de pesquisadores, para determinar a adesão ao tratamento recomendado e obtenção de informações sobre uso de medicamentos anticoagulantes e verificação de desfechos (Apêndice C).

Após 90 dias da alta hospitalar, houve nova revisão dos prontuários pela equipe de pesquisadores e contato telefônico para acompanhamento dos pacientes, para verificar a ocorrência de TEV, hemorragias e óbito (Apêndice D).

#### **4.11 Análise estatística**

Para variáveis categóricas, foram calculados o número de eventos e suas respectivas porcentagens. Para variáveis numéricas contínuas, foram calculadas a mediana e Intervalo Interquartil (IQ) ou média e Desvios-Padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC 95%), caso a variável tivesse distribuição não paramétrica ou paramétrica, respectivamente. O teste qui-quadrado de Pearson ou exato de

Fisher foi utilizado para comparar as variáveis qualitativas. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis quantitativas entre populações. A diferença entre os grupos foi considerada estatisticamente significativa quando o valor p do teste aplicado se mostrasse inferior a 0,05.

Para calcular a concordância inter-observadores de cada quesito e da classificação de risco, foi utilizada o coeficiente *Kappa*, sendo que valores próximos a 1,0 representam total concordância entre observadores e valores próximos de zero indicam ausência de concordância. Para a análise do resultado do coeficiente *Kappa*, foi considerada a recomendação de Cohen (PETRIE; SABIN, 2009): (i) *Kappa* entre 0,01 e 0,20, como concordância fraca; (ii) entre 0,21 e 0,40, como regular; (iii) entre 0,41 e 0,60 como moderada; (iv) entre 0,61 e 0,80, como boa; e (v) entre 0,81 e 0,99 como muito boa. Os resultados do *Kappa* foram expressos com seus respectivos IC 95% (COHEN, 1968).

Foi utilizada uma calculadora eletrônica *on-line* (VASSARSTATS, 2018). Os coeficientes *Kappa* foram ajustados para variáveis de baixa prevalência, conforme recomendado por Byrt para evitar distorções (BYRT *et al.*, 1993). Uma amostra sistemática de 1,9% dos registros hospitalares foi extraída pelos pesquisadores para avaliação da confiabilidade dos registros. Nesse caso, a referida coleta foi feita de forma independente e cegada da coleta de dados original realizada pelos pesquisadores na construção do banco de dados.

A sistematização das informações foi feita no *software* Access®. A análise estatística foi realizada utilizando o *software* SPSS (versão 21, SPSS Inc., Chicago, EUA).

#### **4.12 Aspectos éticos**

O presente projeto obedeceu aos critérios estabelecidos pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi aprovado de acordo com CAAE 68686417.0.0000.5149 do CONEP em 14/06/2017 (Anexo A). Todos os pacientes e responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) obtido pelos pesquisadores antes da realização da entrevista (Apêndice A).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Resultados preliminares

Artigo 1: *Inter-observer agreement of a risk assessment model for venous thromboembolism in acutely-ill medical hospitalized patients: results from a prospective cohort study* (submetido).

Journal of Hospital Medicine



**Inter-observer agreement of a risk assessment model for venous thromboembolism in acutely-ill medical hospitalized patients: results from a prospective cohort study**

Journal:	Journal of Hospital Medicine
Manuscript ID:	JHM-19-0174
Manuscript type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	28-Mar-2019
Complete List of Authors:	Ferreira, Cássia; UFMG, Hospital das Clínicas; IPSEMG, Hospital Governador Israel Pinheiro Bastos, Marcos ; Hospital Governador Israel Pinheiro Diniz, Mirella ; Universidade Federal de Minas Gerais Mancini, Renan; Universidade Federal de Minas Gerais Raposo, Yan; Faculdade de Saúde e Ecologia Humana Alves, Samara; Hospital Governador Israel Pinheiro Ruzende, Susely; Universidade Federal de Minas Gerais, Internal Medicine
Keyword:	Thromboembolism < Cardiovascular - ALL topics < CLINICAL, Risk Assessment < Peri-operative Care < CONSULTATIVE HOSPITAL MEDICINE, Anticoagulation < Peri-operative Care < CONSULTATIVE HOSPITAL MEDICINE, DVT Prophylaxis < Preventive Services < GENERAL APPROACH, Preventive health < Preventive Services < GENERAL APPROACH
Author-input Keywords:	Thromboprophylaxis, inter-observer agreement

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5 **Inter-observer agreement of a risk assessment model for venous**  
6 **thromboembolism in acutely-ill medical hospitalized patients: results from**  
7 **a prospective cohort study**  
8

9  
10  
11 **Ferreira CRL<sup>1,2</sup>, de Bastos M, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Diniz MML<sup>1</sup>, Mancini RA<sup>1</sup>,**  
12 **Raposo YS<sup>3</sup>, Alves SMPG<sup>2</sup>, Rezende SM, MD, PhD<sup>1,4</sup>**  
13

14  
15  
16  
17 <sup>1</sup>University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte,  
18 Minas Gerais, Brazil.

19 <sup>2</sup>Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

20 <sup>3</sup>Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, Minas Gerais,  
21 Brazil.  
22

23 <sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de  
24 Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.  
25

26  
27  
28  
29  
30  
31  
32 Running title: Inter-observer agreement of IMPROVE7 score  
33

34  
35  
36  
37 Corresponding author  
38

39  
40 Suely Meireles Rezende, MD, PHD

41 Associate professor

42 Departamento de Clínica Médica

43 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

44 Avenida Alfredo Balena 190, 2nd floor, room 255

45 Belo Horizonte - MG - ZIP. 30130-100

46 Phone/FAX: +55 31 34099933/45

47 E-mail: [srezende@medicina.ufmg.br](mailto:srezende@medicina.ufmg.br)  
48  
49  
50  
51

52  
53 All authors declare no competing conflict of interest. MLLD was awarded a grant  
54 from CNPq (PIBIC).  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Abstract

**Background:** Venous thromboembolism (VTE) is the third cause of cardiovascular death worldwide. Hospital-related VTE (HR-VTE) is associated with 50%-60% of all VTE events in a community.

**Objective:** To analyze the inter-observer agreement of Risk Assessment Model (RAM) IMPROVE 7 in a population of acutely-ill medical adult patients.

**Methods:** This is a prospective cohort study. Acutely-ill medical adult patients admitted to a general hospital were enrolled as part of a thromboprophylaxis program. We used Kappa statistics to evaluate inter-observer agreement between assisting physicians (observer 1) and trained researchers (observer 2) for collection of VTE risk factors and risk classification of IMPROVE7.

**Results:** We included 2,381 patients, most of whom were female (56.2%). Median age was 70 years (interquartile range [IQR], 58 - 79 years). A total of 453 patients (19%) were classified as high-risk for VTE. Adjusted Kappa coefficients for VTE risk factors ranged from substantial (0.64, 95% confidence interval [CI], 0.61-0.67) for immobilization, to almost perfect (0.98; 95% CI 0.97-0.99) for thrombophilia. Adjusted Kappa on risk classification was 0.63 (95% CI, 0.60-0.67).

**Conclusion:** In our setting, we found substantial to almost perfect agreement between observers for the risk factors of IMPROVE7 and substantial agreement for risk classification. The lowest inter-observer agreement for the variable "immobilization" and risk classification appoints to the need of further improvement.

**Key-words:** venous thromboembolism, risk assessment model, risk stratification, thromboprophylaxis, prevention, interobserver agreement

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Introduction

Venous thromboembolism (VTE) has two main presentations: deep venous thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE).<sup>1-2</sup> It is the third cause of cardiovascular mortality worldwide, after acute coronary syndrome and stroke,<sup>3</sup> with an incidence rate of approximately 1.43 per 1,000 persons/year.<sup>4</sup>

In a hospital setting, VTE is an important preventable cause of death. Hospital-related VTE (HR-VTE) is responsible for 50%-60% of all VTE events in a community.<sup>5,6</sup> In spite of the fact that VTE has been historically associated with surgical patients (50%-75% of all HR-VTE events), death caused by HR-VTE occurs more frequently in medical patients.<sup>7</sup>

Patient stratification for VTE risk at admission and venous thromboprophylaxis for selected patients is recommended by many guidelines. VTE risk stratification is usually based on either a Risk Assessment Model (RAM)<sup>8-14</sup> or a diagnostic approach complemented by an assorted list of VTE risk factors.<sup>15</sup> RAM strategies comprise evaluations of different combinations of signs and symptoms or VTE risk factors presented by the patient resulting in a weighted score. The generated score results in a risk classification for VTE. Therefore, assisting physicians can prescribe venous thromboprophylaxis for selected at-risk patients.<sup>7</sup>

Implementation of thromboprophylaxis in a hospital requires ascertainment of data collection by attending physicians for proper risk stratification. Indeed, there has been a report on data reliability comparing inter-observer agreement between computer-generated VTE scores and attending physicians in surgical patients admitted to intensive care unit.<sup>1</sup> Nonetheless, to our knowledge, there has been no study evaluating inter-observer agreement on the collection of VTE risk factors and risk classification to guide thromboprophylaxis in acutely-ill medical patients.

The main objective of this study was to determine the inter-observer agreement (rated by attending physicians and trained researchers) on VTE risk factors and risk stratification as proposed by the IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) 7 RAM in acutely-ill medical patients admitted to a general hospital.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Methods

### Study design

This is a prospective cohort study designed to evaluate the inter-observer agreement between attending physicians and trained researchers regarding VTE risk factors and risk stratification as proposed by the RAM IMPROVE7.

Inclusion criteria comprised adult acutely-ill medical patients (over 18 years of age). We excluded psychiatric patients, gynecological /obstetrical patients or patients admitted directly to intensive care unit (ICU), coronary care unit (CCU) and those with a hospital stay of less than 48 hours. Patients referred for VTE treatment, those diagnosed with VTE up to 48 hours of admission and those taking oral anticoagulants at admission were also excluded. Patients were included consecutively in the study and were followed for 90 days after hospital discharge.

### Setting and study population

Patients were included from August 20, 2017 to September 7, 2018, at Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, a referral center for government employees and their relatives.<sup>16</sup> This is a 344 bed<sup>17</sup> unit with 5,400 annual acutely-ill medical patient admissions.

The study was approved by the ethical committee of Universidade Federal de Minas Gerais and HGIP and all patients signed an informed consent.

### Collection of risk factors and risk stratification by attending physicians and trained researchers

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

We used the IMPROVE7 to stratify VTE risk at hospital admission.<sup>2,9,18,19</sup> Briefly, IMPROVE7 includes the following weighted VTE risk factors: (i) "previous VTE" (3 points); (ii) "known thrombophilia" (2 points); (iii) "current lower limb paralysis" (2 points); (iv) "current cancer" (2 points), (v) "immobilized  $\geq$  7 days" (1 point); (vi) "ICU/CCU stay" (1 point); (vii) "age > 60 years" (1 point)<sup>2</sup>. A total score of 3 or more defines high risk for HR-VTE in acutely-ill medical patients.<sup>2,9</sup> Pharmacological thromboprophylaxis was recommended for high-risk patients.<sup>20</sup>

Risk classification and VTE prophylaxis were electronically generated at admission and inserted in the medical records. Therefore, whenever an acutely-ill medical patient was admitted, the assisting physician (observer 1) received an electronic alert regarding the need to fill out the risk classification for VTE. In the electronic form the patients' risk factors were filled according to IMPROVE7. After completion, the risk classification and the indication of appropriate thromboprophylaxis was automatically generated by the electronic. The recommended thromboprophylaxis was prescribed at the discretion of the attending physician. Physicians were not allowed to conclude admission procedures unless they generated the score.

The researcher team (observer 2) comprised two pharmacists responsible for patient selection and four medical staff personnel trained in IMPROVE7. Observer 2 interviewed the patients independently to collect risk factors and generate risk stratification by IMPROVE7 using the same approach described to the attending physician. The researchers were blinded to information generated by the attending physicians. Data derived from the researchers' interviews were not included in the medical records.

### Statistical analysis

For the continuous variables, we calculated means with standard deviations (SD) or median with interquartile range (IQR) according to the parametric/non-parametric distribution. For the comparison between sex and age in the groups

1  
2  
3 of included and excluded patients, we used chi-square test and Mann-Whitney  
4 test, respectively.  
5  
6

7  
8 We used Kappa statistics as proposed by Cohen to evaluate the inter-observer  
9 agreement.<sup>21</sup> Kappa results are presented with a 95% confidence interval (CI)  
10 and standardized descriptive analysis. In short, (i) Kappa coefficients from 0.01  
11 to 0.20 were considered as slight agreement, (ii) from 0.21 to 0.40 as fair, (iii)  
12 from 0.41 to 0.60 as moderate, (iv) from 0.61 to 0.80 as substantial and (v) from  
13 0.81 to 0.99 as almost perfect agreement.<sup>21</sup> We used an online electronic  
14 calculator available at <http://vassarstats.net/kappa.html>. Kappa coefficients were  
15 adjusted for prevalence as recommended by Byrt to prevent prevalence  
16 distortions.<sup>22</sup>  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 Considering that VTE stratification is a dynamic process and that the data  
25 collected by observer 1 was obtained at admission, we analyzed data obtained  
26 by observer 2 globally and stratified by a 24 hours cutoff point (that is, within the  
27 first 24 hours from admission and from 24 up to 72 hours of admission).  
28  
29  
30  
31

32 We used Kappa statistics as proposed by Cohen to evaluate the inter-observer  
33 agreement between researchers.<sup>7</sup>  
34  
35  
36  
37  
38  
39

## 40 Results

41  
42  
43  
44  
45  
46

### 47 Patients

48 There were 2,658 patients' admissions of acutely-ill medical adult patients with  
49 inclusion criteria during the study period. After 277 (10.4%) exclusions, 2,381  
50 (89.6%) patients were enrolled. Figure 1 shows the flow chart of the inclusion of  
51 patients in the study.  
52  
53  
54  
55  
56

57 Most patients were female (n = 1,338; 56.2%). Median age was 70 years (IQR,  
58 58-79 years). A total of 453 (19%) patients were classified as high-risk for VTE.  
59  
60

1  
2  
3 According to the observer 2, the main VTE risk factors were: "age > 60 years"  
4 (72.2%), "immobilized  $\geq$  7 days" (15.4%) and "current cancer" (11.1%) (Table 1).  
5 Most (53.5%) patients were admitted to the Internal Medicine clinic. Table 1  
6 shows the mains characteristics of the patients included.  
7  
8  
9

10  
11 We analyzed demographic characteristics in included and excluded patients and  
12 found that age and sex distributions were similar in both groups: (i) median age  
13 was 70 years (IQR, 58-79) in included patients and 71 years (IQR, 58-79) in  
14 excluded patients ( $p = 0.954$ ) and (ii) female comprised 56.2% of included  
15 patients and 52.7% of excluded patients ( $p = 0.269$ ).  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

### 23 Inter-observer agreement

24  
25  
26  
27 Crude Kappa coefficients ranged from 0.14 (95% CI, 0.00–0.49) for "known  
28 thrombophilia" to 0.72 (95% CI, 0.68-0.74) for "age > 60 years". Adjusted kappa  
29 coefficients ranged from 0.64 (95% CI, 0.61-0.67) for "immobilized  $\geq$  7 days"  
30 (substantial agreement), to 0.98 (95% CI, 0.97-0.99) for "known thrombophilia"  
31 (almost perfect agreement). Crude kappa coefficients for risk classification was  
32 0.38 (95% CI, 0.28-0.39) and adjusted kappa coefficient for risk classification was  
33 0.63 (95% CI, 0.60-0.67). Table 2 shows inter-observer agreement for  
34 IMPROVE7 risk factors and risk stratification.  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

42 Agreement on risk stratification occurred in 1,946/2,381 (81.7%) patients, of  
43 whom 173/453 (38.2%) and 1773/1928 (92.0%) were high- and low-risk,  
44 respectively. A total of 155 (6.5%) patients were classified as high-risk by  
45 observer 1 and low-risk by observer 2. On the contrary, 280 (11.8%) patients  
46 were classified as low-risk by observer 1 and high-risk by observer 2. Therefore,  
47 in total, 435 (18.3%) patients had divergent classification when evaluated by the  
48 different observers.  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Discussion

The aim of this study was to analyze the inter-observer agreement of risk factors and risk stratification for VTE in 2,381 acutely-ill medical patients admitted to a general hospital using the IMPROVE7 risk score. About 80% of admitted patients were classified as low-risk for VTE. Inter-observer agreement for risk factors showed substantial to almost perfect agreement in spite of about 20% of patients presenting divergent risk classification.

The highest agreement was observed for "known thrombophilia" (almost perfect agreement) as opposed to "immobilization  $\geq 7$  days" (substantial agreement). We hypothesize that thrombophilia resulted in a such high agreement due to the fact that it is a relevant clinical condition and patients are generally aware of the risks related to it, such as higher recurrence risk in some types of thrombophilia, need for thromboprophylaxis in risk situations and potential complications. On the contrary, immobilization resulted in the lowest agreement which might be explained by difficulty on definition of the exact number of immobile days or due to a memory bias as most of the patients admitted are elderly and more likely to be uncertain of the duration of the immobilization. The lowest agreement for immobilization suggests that the definition of this variable needs further refining.

The inter-observer agreement on risk classification was 0.63, which was rated as a substantial. Although good, this was a point of concern since this guides the indication of thromboprophylaxis. When we analyzed the number of patients classified as low- and high-risk for VTE according by the different observers, we noted that the divergent classification was more critical for the high-risk group. Therefore, about 7.0% of patients were classified as high-risk by observer 1 and low-risk by observer 2 and about 12.0% patients were classified as low-risk by observer 1 and high-risk by observer 2. In total, about 18.0% of patients had divergent classification when evaluated by different observers. The consequence of this mismatched classification is under evaluation while we are currently on the process to adjudicate VTE and bleeding events and the thromboprophylaxis prescribed.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Most (about 80%) of the patients included in our study were classified as low-risk of VTE. This corroborates with other studies evaluating acutely-ill medical patients at risk for VTE in the hospital setting. Rosenberg et al and Blondon et al have found a low-risk for VTE in about 68% of patients included in their studies using the score IMPROVE7.<sup>14,18</sup> Since in general pharmacological thromboprophylaxis is not recommended for low-risk patients, our results add strength against the widespread use of pharmacological thromboprophylaxis without considering the risk classification.<sup>20,23,24</sup>

To our knowledge, this is the first study to evaluate inter-observer agreement of VTE risk factors and risk classification in the context of thromboprophylaxis in acutely-ill medical patients. Previous studies evaluated the reliability of VTE RAMs in hospitalized patients.<sup>1,25</sup> Pannucci et al evaluated VTE risk classification by using the Caprini score in 3,338 surgical patients.<sup>1</sup> The authors compared prediction rules assessed by attending physicians and generated by computers and the agreement was fair (Kappa = 0.24).<sup>1</sup> Ruiz-Artacho et al evaluated two different RAMs in a prospective cohort design including 580 patients admitted to six hospitals in an emergency setting. The RAMs were the Padua Prediction Score and the PRETEMED score. Moderate and high-risk patients comprised 44.1% of the population studied according to the PRETEMED score, and 63.4% according to the Padua score. The resulting inter-observer agreement was fair (Kappa= 0.39; 95% CI 0.32-0.46).<sup>25</sup>

We used the IMPROVE7 as a risk stratification tool to guide thromboprophylaxis due to: (i) its simplicity, which is composed by seven risk factors and two risk strata; (ii) existence of external validation;<sup>2,9,18,19</sup> (iii) recent development of a remote app ([http://www.outcomes-umassmed.org/improve/risk\\_score/index.html](http://www.outcomes-umassmed.org/improve/risk_score/index.html)) and (iv) moderate to high sensitivity (73%).<sup>14</sup>

This study has some limitations. Firstly, the researchers were unable to perform the totality of interviews within 24 hours of patients' admission and, therefore this could have influenced the VTE risk classification. However, we performed a sensitivity analysis of risk factors and risk classification of patients admitted before and after 24 hours and the results were not different. Secondly, as a single center study, included patients were public staff who may not represent the

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

general population. However, this is unlikely to alter our conclusion as the percentage of high risk patients is similar to the result of the original IMPROVE7 study.<sup>2</sup> Thirdly, in spite of formal training of researchers regarding the interviews, data collected could have some degree of heterogeneity. However, we compared the results of data collection between researchers on risk stratification and risk factors and this showed no difference. Therefore, it is unlikely that this might have changed our conclusions.

In summary, we showed that there was substantial to almost perfect agreement between observers on the collection of risk factors and risk stratification for VTE using the IMPROVE7 score. However, there was about 20% disagreement regarding risk stratification. The lowest agreement for immobilization suggests that the definition of this variable needs further refining and improvement.

Peer Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Acknowledgments

The authors thank Mariana Rabelo de Azevedo for supporting data collection and Francisco Silveira for helping with the electronic database.

For Peer Review Only

## References

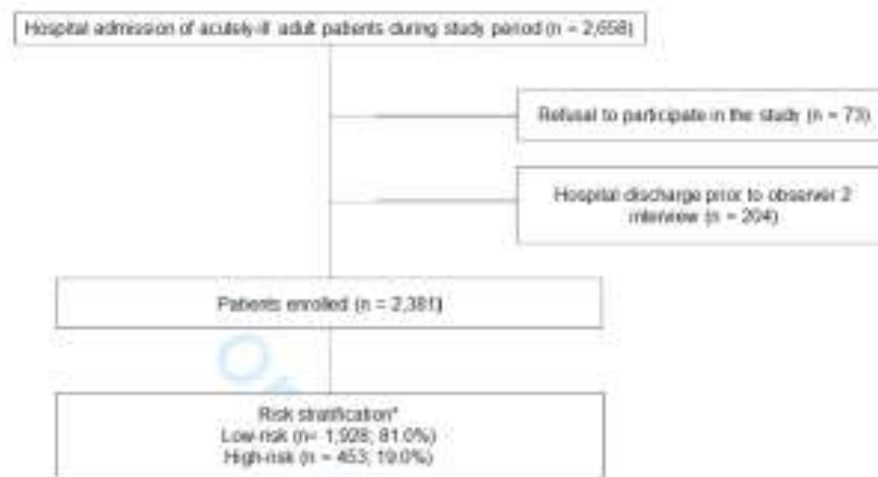
1. Pannucci CJ, Obi A, Alvarez R, et al. Inadequate venous thromboembolism risk stratification predicts venous thromboembolic events in surgical intensive care unit patients. *J Am Coll Surg*. 2014;218(5):898-904.
2. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-714.
3. Anderson FA, 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(5):933-938.
4. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699.
5. Tapson VF. Prophylaxis strategies for patients with acute venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2001;7(17 Suppl):S524-S531; discussion S531-S524.
6. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(10):809-815.
7. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JL, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):750-759.
8. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969-977.
9. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1072-1076.
10. Barbar S, Prandoni P. Scoring Systems for Estimating Risk of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(5):460-468.
11. 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). *Thromb Haemost*. 2014;111(3):531-538.
12. de Bastos M, Barreto SM, Caiafa JS, Boguchi T, Silva JL, Rezende SM. Derivation of a risk assessment model for hospital-acquired venous thrombosis: the NAVAL score. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):628-635.
13. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost*. 2004;2(12):2156-2161.
14. Blondon M, Spirk D, Kucher N, et al. Comparative Performance of Clinical Risk Assessment Models for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Thromb Haemost*. 2018;118(1):82-89.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

15. NICE. Venous thromboembolism in adults: reducing the risk in hospital. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs3>. Published 2018. Accessed 12/12/2018, 2018.
16. IPSEMG. Historico. 2018:[www.ipsemg.mg.gov.br](http://www.ipsemg.mg.gov.br). Accessed May, 17, 2018.
17. IPSEMG. Unidades Administrativas. 2018:[www.ipsemg.mg.gov.br](http://www.ipsemg.mg.gov.br). Accessed May, 17, 2018.
18. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001152.
19. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalized acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost*. 2014;112(4):692-699.
20. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, 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.
21. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. 3 edição ed. EUA2009.
22. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(5):423-429.
23. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ, Panel ACoCPATaPoT. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):75-475.
24. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, 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):e1955-e2265.
25. Ruiz-Artacho P, Merlo Loranca M, Carrizosa Bach M, Antolín Santaliestra A, Llorens Soriano P, Jiménez Hernández S. Análisis de la concordancia entre las escalas de valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa utilizadas en los servicios de urgencias hospitalarios. In. *Emergencias*. Vol 262014:349-353.

Figure 1. Flow chart of inclusion of patients in the study



\*according to IMPROVE 7, n number

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 1. Main characteristics of the study population\*

Characteristic (n = 2,381)	
Age In years, median (IQR)	70 (58-79)
Female, n (%)	1,338 (56.2)
Admission clinic	
Internal medicine, n (%)	1,274 (53.5)
Neurology, n (%)	364 (15.3)
Gastroenterology, n (%)	189 (7.9)
Other clinics, n (%)	554 (23.3)
Age > 60 years, n (%)	1,718 (72.2)
Immobilized ≥ 7 days, n (%)	367 (15.4)
ICU/CCU stay, n (%)	40 (1.7)
Current cancer, n (%)	264 (11.1)
Current Lower limb paralysis, n (%)	144 (6.0)
Known Thrombophilia, n (%)	17 (0.7)
Previous VTE, n (%)	137 (5.8)
IMPROVE 7 Risk stratification:	
Low-risk, n (%)	1,928 (81.0)
High-risk, n (%)	453 (19.0)

n, number; ICU, Intensive Care Unit. CCU; Coronary Care Unit;  
VTE, venous thromboembolism; IQR, Interquartile range

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

APU



Table 2. Inter-observer agreement for IMPROVE 7 risk factors and risk stratification.

VTE risk factors and risk stratification	Kappa Coefficient (95% CI)	Adjusted Kappa coefficient (95% CI)
Age > 60 years	0.72 (0.68-0.74)	0.74 (0.72-0.77)
Immobilization ≥ 7 days	0.29 (0.23-0.35)	0.64 (0.61-0.67)
ICU/CCU stay	0.24 (0.09-0.39)	0.92 (0.91-0.94)
Current cancer	0.56 (0.50-0.62)	0.83 (0.81-0.86)
Lower limb paralysis	0.31 (0.22-0.41)	0.85 (0.83-0.87)
Thrombophilia	0.14 (0-0.49)	0.98 (0.97-0.99)
Previous VTE	0.17 (0.03-0.30)	0.89 (0.87-0.91)
Risk classification	0.38 (0.28-0.39)	0.63 (0.60-0.67)

n, number; IMPROVE, *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*; CI, confidence interval; VTE, venous thromboembolism; ICU, Intensive Care Unit; CCU, Coronary Care Unit.

view Only

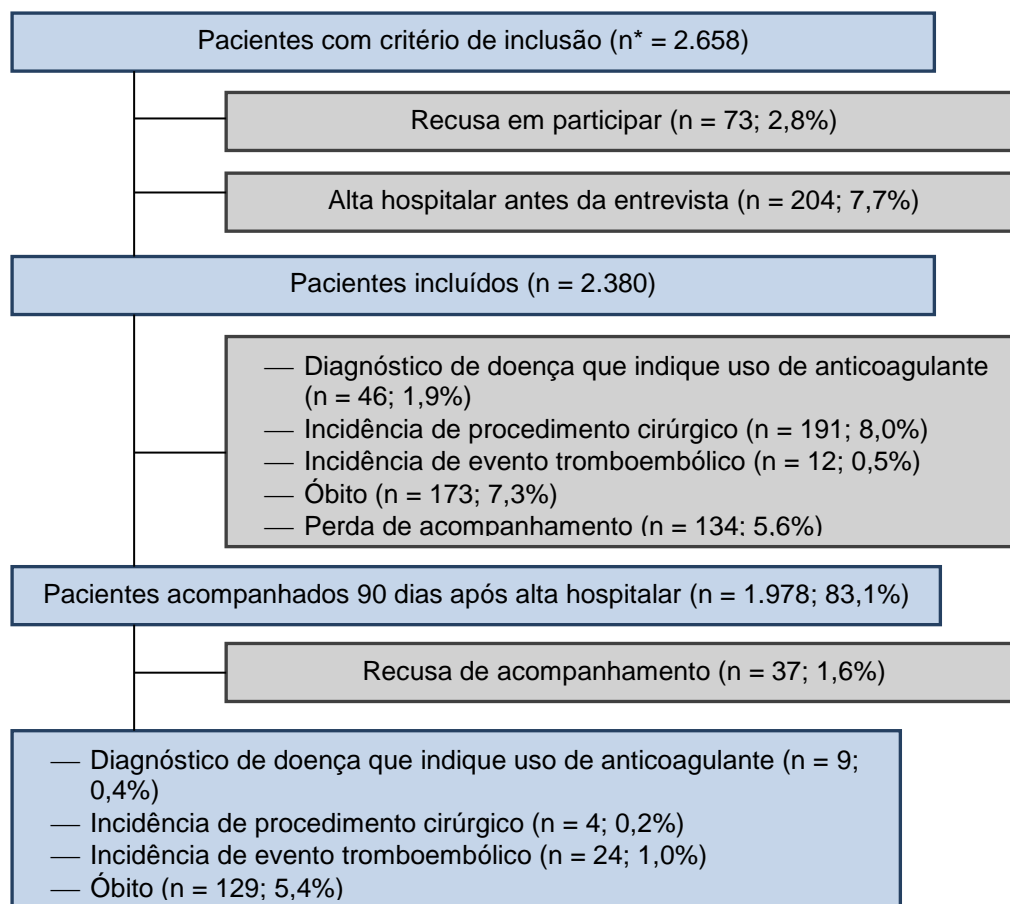
## 5.2 Resultados preliminares

Artigo 2: *Effectiveness of IMPROVE7 as a risk assessment model for venous thromboembolism in acutely-ill medical hospitalized patients in a developing country: results from a prospective cohort study.*

### Pacientes

Durante o período de inclusão do estudo, que foi de 20/08/2017 e 07/09/2018, 2.657 pacientes foram hospitalizados nas unidades de clínica médica do HGIP com critérios para participação no estudo. Foram excluídos 277 (10,4%) pacientes por diferentes motivos, resultando na inclusão final de 2.380 (89,6%) pacientes. A Figura 1 mostra a seleção e os motivos de exclusão dos pacientes.

**Figura 1: Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes.**



(\*) n: número.

Fonte: Elaborado pela autora.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino (n = 1.337; 56,2%). A mediana de idade foi de 70 anos (IQ, 58-79 anos). Um total de 453 (19,0%) pacientes foi classificado como de alto risco para TEV.

Com relação ao grupo de pacientes incluídos e excluídos não houve diferença quanto à idade e sexo: (i) a mediana de idade foi de 70 anos (IQ, 58-79) para pacientes incluídos e 71 anos (IQ, 58-79) para pacientes excluídos (p = 0,954) e (ii) houve predomínio do sexo feminino em ambos os grupos de 56,2% e 52,7%, respectivamente, (p = 0,269).

### **Fatores de risco para tromboembolismo venoso**

De acordo com registros dos pesquisadores (observador 2), os fatores de risco do *IMPROVE7* mais incidentes nos pacientes incluídos foram: (i) idade > 60 anos (n = 1.717; 72,2%); (ii) imobilização ≥ 7 dias (n = 367; 15,4%); e (iii) presença de câncer em atividade (n = 264; 11,1%). A maioria (53,5%) dos pacientes foi admitida na clínica de medicina interna. A Tabela 3 mostra as principais características dos pacientes do estudo.

**Tabela 3: Principais características da população estudada.**

<b>Característica</b>	<b>Pacientes (n<sup>1</sup> = 2.380)</b>
Idade em anos, mediana (IQ) <sup>2</sup>	70 (58-79)
Sexo feminino, n (%)	1.337 (56,2)
<b>Clínica de admissão</b>	
Clínica médica, n (%)	1.273 (53,5)
Neurologia, n (%)	364 (15,3)
Gastroenterologia, n (%)	189 (7,9)
Outras clínicas*, n (%)	554 (23,3)
<b>Fatores de risco segundo IMPROVE7</b>	
Idade > 60 anos, n (%)	1.717 (72,1)
Imobilização ≥ 7 dias, n (%)	367 (15,4)
Internação inicial CTI <sup>3</sup> /UCO <sup>4</sup> , n (%)	40 (1,7)
Câncer em atividade, n (%)	264 (11,1)
Paralisia de membros inferiores	145 (6,1)
História de trombofilia, n (%)	17 (0,7)
História prévia de TEV <sup>5</sup> , n (%)	137 (5,8)
<b>Estratificação de risco segundo IMPROVE<sup>6</sup> 7</b>	
Baixo risco, n (%)	1.927 (81)
Alto risco, n (%)	453 (19)

1. n: número; 2. IQ: intervalo interquartil; 3. CTI: Centro de Tratamento Intensivo; 4. UCO: Unidade Coronariana; 5. TEV: Tromboembolismo venoso; 6. IMPROVE7: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*.

\*Outras clínicas: n (%): geriatria 159 (6,7); cirurgia geral 85 (3,6); neurocirurgia 74 (3,1); pneumologia 56 (2,4); cardiologia 54 (2,3); hematologia 37 (1,6); endocrinologia 21 (0,9); nefrologia 20 (0,8); ortopedia 22 (0,9); reumatologia 13 (0,5); outros 13 (0,5).

Fonte: Elaborado pela autora.

## Desfecho

Um total de 1.978/2.380 (83,1%) pacientes finalizaram o acompanhamento (*follow-up*) de 90 dias. O TEV ocorreu em 36/2.380 pacientes (1,5%). O maior número de eventos ocorreu no grupo de pacientes de baixo risco (23/36 eventos; 63%). A presença de TEV associou-se ao câncer em atividade (risco relativo [RR], 2,29; IC 95%, 1,05-4,97, p = 0,032), história prévia de tromboembolismo (RR 3,27; IC 95%, 1,39-7,73, p = 0,005) e classificação de alto risco (RR 2,40; IC 95%, 1,23-4,71, p =

0,011). O NNT (*Number Needed to Treat*) foi de 59,7 (IC 95%, 34,2-233,2) (Tabela 4).

**Tabela 4: Principais características dos pacientes com relação à ocorrência de evento tromboembólico.**

Característica	Paciente sem TEV <sup>1</sup> (n <sup>2</sup> = 2.344)	Paciente com TEV (n = 36)	RR (IC <sup>3</sup> 95%)	Valor p
Idade em anos, mediana (IQ <sup>4</sup> )	70,4 (58,7-79,5)	67,2 (59,1-78,8)		0,612
Sexo feminino, n (%)	1.315 (56,1)	22 (61,2)	1,23 (0,63-2,38)	0,548
<b>Clínica de admissão</b>				
Clínica médica	1.250 (53,3)	23 (63,9)	1,54 (0,78-3,02)	0,207
Neurologia	358 (15,3)	6 (16,7)	1,11 (0,46-2,64)	0,818
Gastroenterologia	189 (8,1)	0 (0,0)	--	0,076
Outras clínicas	547 (23,3)	7 (19,4)	0,80 (0,35-1,81)	0,583
<b>Fatores de risco segundo IMPROVE7<sup>5</sup></b>				
Idade > 60 anos, n (%)	1.691 (72,1)	26 (72,2)	1,00 (0,49-2,07)	0,991
Imobilização ≥ 7 dias, n (%)	362 (15,4)	5 (13,9)	0,88 (0,35-2,26)	0,798
Internação inicial CTI <sup>6</sup> /UCO <sup>7</sup> , n (%)	39 (1,7)	1 (2,8)	1,67 (0,23-11,90)	0,606
Câncer em atividade, n (%)	256 (10,9)	8 (22,2)	2,29 (1,05-4,97)	0,032
Paralisia membros inferiores, n (%)	141 (6,0)	4 (11,1)	1,93 (0,69-5,37)	0,205
História de trombofilia, n (%)	17 (0,7)	0 (0,0)	-	0,608
História prévia de TEV <sup>1</sup> , n (%)	131 (5,6)	6 (16,7)	3,27 (1,39-7,73)	0,005
<b>Estratificação de risco segundo IMPROVE7</b>				
Baixo risco, n (%)	1.904 (81,2)	23 (63,9)		0,011
Alto risco, n (%)	440 (18,18)	13 (36,1)	2,40 (1,23-4,71)	

1. TEV: Tromboembolismo Venoso; 2. n: número; 3. IC: Índice de Confiança; 4. IQ: intervalo interquartil; 5. IMPROVE7: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*. 6. CTI: Centro de Tratamento Intensivo; 7. UCO: Unidade Coronariana.

Fonte: Elaborado pela autora.

Um total de 302/2.380 pacientes (12,7%) evoluiu para óbito durante o acompanhamento do estudo. A análise dos óbitos e de suas causas encontra-se em andamento.

A ocorrência de óbito associou-se à admissão na clínica médica (RR 1,32; IC 95%, 1,06-1,67;  $p = 0,011$ ), idade > 60 anos (RR 2,85; IC 95%, 2,04-3,99;  $p < 0,001$ ), imobilização  $\geq 7$  dias (RR 3,33; IC 95%, 2,71- 4,08;  $p < 0,001$ ), câncer em atividade (RR 3,09; IC 95%, 2,49-3,84;  $p < 0,001$ ), paralisia dos membros inferiores (RR 2,35; IC 95%, 1,77-3,14;  $p < 0,001$ ) e classificação de alto risco (RR 2,40; IC 95%, 1,95-2,97; valor  $p < 0,001$ ). O risco de óbito foi menor nos pacientes admitidos na clínica neurológica (RR 0,50; IC 95%, 0,34-0,74;  $p < 0,001$ ). A Tabela 4 detalha as características dos pacientes quanto ao óbito.

**Tabela 5: Principais características dos pacientes com relação à ocorrência de óbito.**

Característica	Pacientes que não foram a óbito (n <sup>1</sup> = 2.078)	Pacientes que evoluíram a óbito (n = 302)	RR (IC <sup>2</sup> 95%)	Valor p
Idade em anos, mediana (IQ <sup>3</sup> )	69,0 (57,4-78,4)	78,4 (70,4-85,7)		< 0,001
Sexo feminino, n <sup>1</sup> (%)	1.171(56,4)	166 (55,0)	0,95 (0,77-1,18)	0,650
<b>Clínica de admissão</b>				
Clínica médica	1.091 (52,5)	182 (60,3)	1,32 (1,06-1,67)	0,011
Neurologia	339 (16,3)	25 (8,3)	0,50 (0,34-0,74)	< 0,001
Gastroenterologia	166 (8,0)	23 (7,6)	0,96 (0,64-1,42)	0,823
Outras clínicas	482 (23,2)	72 (23,8)	1,03 (0,81-1,03)	0,804
<b>Fatores de risco segundo IMPROVE7<sup>4</sup></b>				
Idade > 60 anos, n (%)	1.451 (69,8)	266 (88,1)	2,85 (2,04-3,99)	< 0,001
Imobilização $\geq 7$ dias, n (%)	253 (12,2)	114 (37,7)	3,33 (2,71-4,08)	< 0,001
Internação inicial CTI <sup>5</sup> /UCO <sup>6</sup> , n (%)	34 (1,6)	6 (2,0)	1,19 (0,56-2,50)	0,658
Câncer em atividade, n (%)	180 (8,7)	84 (27,8)	3,09 (2,49-3,84)	< 0,001
Paralisia membros inferiores, n (%)	105 (5,1)	40 (13,2)	2,35 (1,77-3,14)	< 0,001
História de trombofilia, n (%)	16 (0,8)	1 (0,3)	0,46 (0,07-3,10)	0,397
História prévia de TEV <sup>7</sup> , n (%)	127 (6,1)	10 (3,3)	0,56 (0,31-1,03)	0,051
<b>Estratificação de risco segundo IMPROVE7</b>				
Baixo risco, n (%)	1.734 (83,4)	193 (63,9)		< 0,001
Alto risco, n (%)	344(16,6)	109 (36,1)	2,40 (1,95-2,97)	

1. n: número; 2. IC: Índice de Confiança; 3. IQ: intervalo interquartil; 4. 7: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*. 5. CTI: Centro de Tratamento Intensivo; 6. UCO: Unidade Coronariana; 7. TEV: Tromboembolismo Venoso.

Fonte: Elaborado pela autora.

### 5.3 Resultados preliminares

Artigo 3: *Implementation of a thromboprophylaxis program using the IMPROVE7 risk assessment model for acutely-ill medical patients: experience in a developing country.*

Em meados de 2016, por solicitação da Gerência de Ensino e Pesquisa e da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do HGIP, instituiu-se um grupo multidisciplinar para selecionar critérios para prescrição de tromboprofilaxia em pacientes hospitalizados. Após a revisão dos medicamentos utilizados na terapia e na profilaxia do TEV e suas respectivas posologias, recomendou-se o desenvolvimento de um programa padronizado de tromboprofilaxia hospitalar que foi inicialmente implantado nas clínicas não-cirúrgicas de pacientes adultos.

Em julho de 2016, realizou-se um estudo piloto para verificar a exequibilidade, dimensionamento do projeto e adequação dos formulários e registros. Nessa fase, foi realizada uma análise para estimativa do número de internações de pacientes clínicos adultos no HGIP. Estimou-se, assim, uma média de 12 novas internações diárias nas clínicas médicas de pacientes adultos. A seguir, realizou-se uma busca da literatura especializada sobre as potenciais ferramentas de predição de risco de TEV para pacientes clínicos hospitalizados. Após ampla revisão e discussão entre os pesquisadores optou-se por escolher entre os *RAM* Padua (BARBAR *et al.*, 2010) ou *IMPROVE7* (SPYROPOULOS *et al.*, 2011), devido ao seu alto desempenho, facilidade de uso, poucas variáveis e existência de validação externa (MAHAN *et al.*, 2014; ROSENBERG *et al.*, 2014).

Estudo prévio, realizado na instituição de a pesquisa, verificou que *RAM* Padua e *IMPROVE7* apresentaram maior desempenho com área sob a curva de 71% (61%-81%) e 75% (65%-85%), respectivamente (DUARTE *et al.*, 2016).

Na etapa seguinte, foi realizado cálculo de tamanho amostral (ver descrição na metodologia), concluindo que seria necessário um número de 2.400 pacientes, considerando a possibilidade de 20% de perdas.

Em agosto de 2016, foi desenvolvido o formulário eletrônico na rede para classificação de risco tromboembólico baseado no *IMPROVE7*. O formulário eletrônico foi inserido no sistema MV (MV Informática Nordeste Ltda) na data de 02/08/2016. No período de dezembro de 2016 a maio de 2017, houve divulgação e treinamento sobre o programa para os coordenadores das linhas de cuidado: farmacêuticos do hospital, diretor médico e para médicos residentes. A execução desse formulário eletrônico, com o preenchimento das regras preditoras do *IMPROVE7* foi inicialmente facultativa, isto é, a critério e discricção médica, durante o período de agosto de 2016 a março de 2017. Nesse mesmo período divulgou-se o programa para a equipe médica (médicos assistentes, intensivistas e residentes) e para os outros profissionais de saúde.

Em abril de 2017, foi formalizado institucionalmente o programa de trombopprofilaxia com a designação de grupo multiprofissional para a implantação do projeto. A medida subsequente, em maio do mesmo ano, foi a obrigatoriedade do preenchimento do instrumento *IMPROVE7* (Apêndice A) com resposta binária (sim ou não), relacionada a cada um dos sete fatores de risco no formulário eletrônico acoplado ao prontuário eletrônico. Dessa maneira, as prescrições eletrônicas somente poderiam ser executadas mediante preenchimento do formulário. Também deveria ser informado, no mesmo formulário, se o paciente apresenta ou está em risco de sangramento e o tempo em dias de imobilização anterior à internação.

Após o preenchimento, o sistema eletrônico foi programado para fornecer a pontuação de risco e, por meio dele, recomendar a trombopprofilaxia ou não, de maneira automática. Entretanto, a prescrição da trombopprofilaxia ficou a critério do médico assistente. Para pacientes estratificados como de alto risco, foi recomendada profilaxia farmacológica (HBPM, HNF ou fondaparinux) ou mecânica, se houvesse risco de sangramento associado (Apêndice A).

Nos 90 dias subsequentes à implantação do formulário no sistema eletrônico, realizou-se uma análise parcial e os ajustes finais nos formulários, estruturação de bancos de dados e fluxograma de ações. Entre agosto de 2017 e setembro de 2018, os pacientes do estudo foram selecionados.



Os principais objetivos do programa foram: (i) padronizar a estratificação do risco e a concordância dos registros gerados pelos médicos assistentes e pesquisadores; (ii) avaliar a incidência dos eventos tromboembólicos venosos, eventos hemorrágicos e óbitos relacionados e não-relacionados ao TEV; (iii) medir a adesão ao programa de trombopprofilaxia; e (iv) avaliar a efetividade dos esquemas de trombopprofilaxia prescritos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivos descrever a implantação do programa de trombopprofilaxia hospitalar para pacientes clínicos adultos, admitidos em um hospital público. Esse programa originou um estudo de coorte prospectivo, com inclusão de 2.380 pacientes clínicos adultos hospitalizados.

Aproximadamente 20% dos pacientes foram classificados como de alto risco para TEV. A incidência de TEV foi de 1,5%, similar aos principais estudos relatados na literatura internacional. Os óbitos ocorreram em 12,7% da população do estudo. Este é o primeiro estudo brasileiro com desenho de coorte prospectivo que avaliou a efetividade de um *RAM* em uma população expressiva (superior a 2.000) de pacientes clínicos adultos hospitalizados.

Os próximos passos do estudo deverão abordar: (i) divulgação interna dos resultados (*feedback*); (ii) adjudicação dos eventos tromboembólicos; (iii) adjudicação dos óbitos em relação à risco tromboembólico e TEV não diagnosticada; (iv) comparação dos grupos de pacientes excluídos do estudo para verificar perda diferenciada; (v) mensuração da adesão à trombopprofilaxia e da correta prescrição e administração dos fármacos; (vi) mensuração da incidência de hemorragia relacionada a trombopprofilaxia; e (vii) mensuração da efetividade da trombopprofilaxia nos pacientes clínicos hospitalizados.

## REFERÊNCIAS

ALCKMIN, Carolina Alves Vono; GARCIA, Mariana Dionísia; BRICOLA, Solange Aparecida Petilo de Carvalho; MARTINS, Milton de Arruda; LICHTENSTEIN, Arnaldo; PAIVA, Edison Ferreira de. Venous thromboembolism risk assessment in hospitalized patients: a new proposal. **Clinics**, v. 68, n. 11, p.1416-20, nov 2013.

ANDERSON, Frederick A.; WHEELER, Brownell; GOLDBERG, Robert; HOSMER, David W.; PATWARDHAN, Nilima A.; JOVANOVIĆ, Borko; FORCIER, Ann; DALEN, Kames E. *A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study.* **Archives of Internal Medicine**, v. 151, n. 5, p. 933-938, may 1991.

ARNOLD, Donald M.; KAHN, Susan R.; SHRIER, Ian. *Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism. An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines.* **Chest Journal**, v. 120, n. 6, p.1964-1971, dec. 2001.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos – parte I.** São Paulo: AMB / CFM, 2005.

ATMAKUSUMA, T D.; TAMBUNAN, K. L.; SUKRISMAN, L.; EFFENDI, S.; RACHMAN, A.; SETIAWATI, A. *et al. Underutilization of anticoagulant for venous thromboembolism prophylaxis in three hospitals in Jakarta.* **Acta Medica Indonesiana**, v. 47, n. 2, p. 136-145, apr. 2015.

BAER, Cinthya; BOBATO, Camila; CARVALHO, Maria; FRANDOLOSO, Gibran; GABARDO, Luiza Cribari; RAUBER, Erick; TABISZ, Laiza. Avaliação da profilaxia medicamentosa do tromboembolismo venoso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 5, p.372-376, set./out., 2012.

BARBAR, S.; NOVENTA, F.; ROSSETO, V.; FERRARI, A.; BRANDOLIN, B.; PELATI, M. DE BON, E.; TORMENE, D.; PAGNAN, A. PRANDONI, P. *A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score.* **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 11, p.2450-2457, nov. 2010.

BASTOS, Marcos de. **Estratificação de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados.** Tese [Doutorado em Saúde do Adulto]. 138f. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, 2010.

BASTOS, Marcos de; BARRETO, Sandhi Maria; CAIAFA, Jackson S.; REZENDE, Suely Meireles. *Thromboprophylaxis: medical recommendations and hospital programs.* **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 88-99, jan./feb. 2011.

BASTOS, Marcos de; BARRETO, Sandhi Maria; CAIAFA, Jackson S.; BOGUCHI, Tânia; REZENDE, Suely Meireles. *Assessment of characteristics associated with pharmacologic thromboprophylaxis use in hospitalized patients: a cohort study of*

10,016 patients. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 24, n. 7, p. 691-697, Oct 2013.

BASTOS, Marcos de; BARRETO, Sandhi Maria; CAIAFA, BOGUCHI, Tânia; SILVA, José Luiz Padilha; JACKSON S.; REZENDE, Suely Meireles. *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.

BLONDON, Marc; SPIRK, David; KUCHER, Nils; AUJESK, Drahomir; HAYOZ, Daniel; BEER, Jüger H. *et al. Comparative performance of clinical risk assessment models for hospital-acquired venous thromboembolism in medical patients.* **Thrombosis and Haemostasis**, v. 118, n. 1, p.82-89, 2018.

BUMP, Gregory M.; DANDU, Madhavi; KAUFMAN, Samuel R.; SHOJANIA, Kaveh G.; FLANDERS, Scott A. *How complete is the evidence for thromboembolism prophylaxis in general medicine patients? A meta-analysis of randomized controlled trials.* **Journal of Hospital Medicine**, v. 4, n. 5, p. 289-297, may 2009.

BYRT, Ted; BISHOP, Janet; CARLIN, John B. *Bias, prevalence and Kappa.* **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 46, n. 5, p.423-429, may 1993.

CAPRINI, Joseph A. *Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care.* **Disease-a-Month**, v. 51, n. 2-3, p.70-78, feb./mar. 2005.

CAPRINI, Joseph A.; ARCELUS, Juan I.; HASTY, James H.; TAMHANE, Ajit C.; FABREGA, Francesc. *Clinical assessment of venous thromboembolic: risk in surgical patients.* **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 17, suppl. 3, p.304-312,1991.

CHAN, Noel C.; WEITZ, Jeffrey I. *Rivaroxaban for prevention and treatment of venous thromboembolism.* **Future Cardiology**, v. 15, n. 2, p.63-77, mar 2019.

CHOPARD, Pierre; SPIRKI, David; BOUNAMEAUX, Henri. *Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis.* **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, a. 4, n. 4, p.916-916, apr. 2006.

COBBEN, Michelle R. R.; NEMETH, Banne; LIJFERING, Willem M.; CANNEGIETER, Suzanne C. *Validation of risk assessment models for venous thrombosis in hospitalized medical patients.* **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 2, p.217-225, apr. 2019.

COHEN, Alexander Thomas; ALIKHAN, Raza; ARCELUS, Juan I.; BERGMAN, Jean-François; HAAS, Sylvia; MERLI, Geno; SPYROPOULOS, Alex C.; TAPSON, Victor F.; TURPIE, Alexander G. G. *Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients.* **Thrombosis and Haemostasis**, v. 94, n. 4, p. 750-759, Oct. 2005.

COHEN, Alexander Thomas; SPIRO, Theodore E.; BÜLLER, Harry R.; HASKELL, Lloyd; HU, Dayi; HULL, Russel et al. *Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely*

ill medical patients. *The New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 6, p.513-523, feb. 2013.

COHEN, Alexander Thomas; TAPSON, Victor F.; BERGMAN, Jean-François; GOLDHABER, Samuel; KAKKAR, Ajay K.; DESLANDES, Bruno *et al.* *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study.* **The Lancet**, v. 371, n. 9610, p. 387-394, feb. 2008.

COHEN, Alexander Thomas; HAMILTON, M.; MITCHELL, S. A.; LI, S.; HORBLYUK, R.; BATSON, S. *Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis.* **Plos One**, v. 11, n. 8, p.1-13, aug. 2016.

COHEN, Jacob. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. **Psychol Bull**, v.70, n. 04, p. 213-20, oct 1968.

CONSÓRCIO BRASILEIRO DE ACREDITAÇÃO DE SISTEMAS E SERVIÇOS DE SAÚDE. **Padrões de acreditação da Joint Commission International para hospitais.** Rio de Janeiro: CBA, 2010.

CUSHMAN, Mary. *Epidemiology and risk factors for venous thrombosis.* **Seminars in Hematology**, v. 44, n. 2, p.62-69, apr. 2007.

DUARTE, Izabella Soares; MANSUR, Rafael Pereira; BARROS, Raissa Naiara Alves; MARTINS, Thiago Dutra Schaefer. **Modelo de avaliação de risco para tromboembolismo venoso adquirido em hospital:** validação externa do escore “naval”. Monografia [Graduação em Medicina]. Vespasiano: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH, 2016.

FARHAT, Fátima Cristiane Lopes Goularte; GREGÓRIO, Hellen Caroliny Torres; CARVALHO, Rafaela Durrer Parolina de. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 17, n. 3, p. 184-192, jul./ set. 2018.

FERREIRA, Daniel; SOUSA, Joaquim Abreu de; FELICÍSSIMO, Paulo; FRANÇA, Ana. *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the Portuguese hospital care setting: The ARTE study.* **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 11, p.823-830, nov. 2017.

GEERTS, William H.; PINEO, Graham F.; HEIT, John A.; BERGQVIST, David; LASSEN, Michael R.; COLWELL, Clifford W.; RAY, Joel G. *Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* **Chest Journal**, v. 126, n. 3, suppl., p.338S-400S, sep. 2004.

GEERTS, William H.; BERGQVIST, David; PINEO, Graham F.; HEIT, John A.; SAMAMA, Charles M.; LASSEN, Michael R.; COLWELL, Clifford W. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based*

*Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. **Chest Journal**, v. 133, n. 6 Suppl., p.381S-435S, jun. 2008.

GEROTZIAFAS, Grigoris T.; PAPAGEORGIU, Loula; SALTA, Stella; NIKOLOPOULOU, Katerina; ELALAMY, Ismail. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. **Thrombosis Research**, v. 164 Suppl 1, p. S62-S69, apr. 2018.

GIORDANO, Nicholas J.; JANSSON, Paul S.; YOUNG, Michael N.; HAGAN, Kaitlin A.; KABRHEL, Christopher. *Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism*. **Techniques in Vascular and Interventional Radiology**, v. 20, n. 3, p. 135-140, sep. 2017.

GOLDHABER, Samuel Z.; LEIZOROVICZ, Alain; KAKKAS, Ajay K.; HAAS, Sylvia K.; MERLI, Geno; KANAAB, Robert M.; WEITZ, Jeffrey I. *Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients*. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p.2167-2177, dec. 2011.

GOODACRE, S.; SAMPSON, F.; STEVENSON, M.; WAILOO, A.; SUTTON, A.; THOMAS, S.; LOCKER, T.; RYAN, A. *Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis*. **Health Technology Assessment**, vol. 10, n. 15, may 2006.

GREENE, M. Todd; SPYROPOULOS, Alex C.; CHOPRA, Vineet; GRANT, Paul J.; KAATZ, Scott; BERNSTEIN, Steven J.; FLANDERS, Scott A. *Validation of Risk Assessment Models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients*. **The American Journal of Medicine**, v. 129, n. 9, p.1001.e9-1001.e18, sep. 2016.

GUYATT, Gordon H.; AKL, Elie A.; CROWTHER, Mark; SCHÜNEMANN, Holger J.; GUTTERMAN, David D.; LEWIS, Sandra Zelman. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. **Chest Journal**, v. 141, n. 2, suppl., 48S-52S.

HEIT, John A.; SPENCER, Frederick A.; WHITE, Richard H. *The epidemiology of venous thromboembolism*. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 41, n. 1, p.3-11, jan. 2016.

HIRSH, Jack; DALEN, James E.; ANDERSON, David R.; POLLER, Leon; BUSSEY, Henry; ANSELL, Jack; DEYKIN, Daniel. *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. **Chest Journal**, v. 119, n. 1, suppl., p.8S-21S, jan. 2001.

INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS. **Histórico**. Disponível em: <<http://www.ipsemg.mg.gov.br>>. Acesso em 29 set. 2018b.

INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS. **Unidades Administrativas**. Disponível em: <<http://www.ipsemg.mg.gov.br>>. Acesso em 29 set. 2018b.

JHA, Ashish K; LARIZGOITIA, Itziar; AUDERA-LOPEZ, Carmen; PRASOPA-PLAIZIER, Nittita; WATERS, Hugh; BATES, David. *The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies*. **BMJ Quality & Safety**, v. 22, n. 10, p. 809-815, Oct. 2013.

KAHN, Susan R.; LIM, Wendy; DUNN, Andrew S.; CUSHMAN, Mary; DENTALI, Francesco; AKL, Elie A. *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 Journal**, v. 141, n. 2 Suppl, p.e195S-e226S, feb. 2012.

KAHN, Susan R.; MORRISON, David R.; DIENDÉRE, Gisèle; PICHÉ, Alexandre; FILION, Kristian B.; KLIL-DRORI, Adi j. *et al.* *Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism*. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 24, n. 4, apr. 2018.

KAHN, Susan R.; DIENDÉRE, Gisèle; MORRISON, David R.; PICHÉ, Alexandre; FILION, Kristian B.; KLIL-DRORI, Adi j. *et al.* *Effectiveness of interventions for the implementation of thromboprophylaxis in hospitalised patients at risk of venous thromboembolism: an updated abridged Cochrane systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials*. **BMJ Open** 2019; 9:e024444. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024444

KANAAN, Abir O.; SILVA, Matthew A.; DONOVAN, Jennifer; ROY, Tara; AL-HOMSI, A. Samer. *Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients*. **The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy**, v. 29, n. 11, p.2395-2405, nov. 2007.

KEARON, Clive. *Natural history of venous thromboembolism*. **Circulation**, v. 107, n. 23, suppl. 1, p.I-22-I-30, jun. 2003.

KEARON, Clive; AKL, Elie A.; ORNELAS, Joseph; BLAIVAS, Allen; JIMENEZ, David; BOUNAMEAUX, Henri *et al.* *Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guideline and expert panel report*. **Chest Journal**, v. 149, n. 2, p.315-352, feb. 2016.

KEARON, Clive; KAHN, Susan R.; AGNELLI, Giancarlo; GOLDBERGER, Samuel; RASKOB, Gary E.; COMEROTA, Anthony J. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. **Chest Journal**, v. 133, n. 6 Suppl, p.454S-545S, jun. 2008.

KUCHER, Nils; KOO, Sophia; QUIROZ, Rene; COOPER, Joshua M.; PATERNO, Marilyn D.; SOUKONNIKOV, Boris; GOLDBERGER, Samuel Z. *Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients*. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p.969-977, mar. 2005.

LAU, Brandyn D.; SHAFFER, Dauryne L.; HOBSON, Deborah B.; YENOKYAN, Gayane; WANG, Jiangxia; SUGAR, Elizabeth A. *et al.* *Effectiveness of two distinct web-based education tools for bedside nurses on medication administration practice*

for venous thromboembolism prevention: a randomized clinical trial. **Plos One**, v. 12, n. 8, p.1-12, aug. 2017.

LECUMBERRI, R.; MARQUÉS, M.; DIAZ-NAVARLAZ, M. T.; PANIZO, E.; TOLEDO, J. GARCÍA-MOURIZ, A.; PÁRAMO, J. A. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 100, n. 4, p.699-704, oct. 2008.

LIEW, Ngoh C.; ALEMANY, Gina V.; ANGCHAIKUKSIRI, Pantep; BANG, Soo M.; CHOI, Gordon; DE SILVA, Deidre A. *et al.* Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. **International Angiology**, v. 36, n. 1, p.1-20, feb. 2017.

LOPES, Bruno Abdala Candido; TEIXEIRA, Isabela Pizzatto; SOUSA, Taynara Dantas de; TAFAREL, Jean Rodrigo. Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 3, p.199-204, jul./set. 2017.

MA, Yu-Fen; XU, Yuan; CHEN, Ya-Ping; WANG, Xiao-Jie; DENG, Hai-Bo; HE, Yu; WU, Xin-Juan. Nurses' objective knowledge regarding venous thromboembolism prophylaxis: a national survey study. **Medicine**, v. 97, n. 14, apr. 2018.

MAHAN, Charles E.; LIU, Yang; TURPIE, A. Graham; VU, Jennifer T.; HEDDLE, Nancy; COOK, Richard J.; DAIRKEE, Undaleeb; SPYROPOULOS, Alex C. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). **Thrombosis and Haemostasis**, v. 112, n. 4, p.692-699, oct. 2014.

MAYNARD, Gregory A.; MORRIS, Timothy A.; JANKINS, Ian H.; STONE, Sarah; LEE, Joshua; RENVALL, Marian *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.

NAESS, I. A.; CHRISTIANSEN, S. C.; ROMUNDSTAD, P.; CANNEGIETER, S. C.; ROSENDAAL, F. R.; HAMMERSTROM, J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 4, p. 692-699, apr. 2007.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Venous thromboembolism in adults: reducing the risk in hospital**. Kiev: NICE, 2010.

NATIONAL QUALITY FORUM. **Safe practices for better healthcare: 2010 update – a consensus report**. Washington: NQF, 2010.

NENDAZ, Mathieu; SPIRK, David; KUCHER, Nils; AUJESKY, Drahomir; HAYOZ, Daniel; BEER, Jürg H. *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.



OBI, Andrea T.; PANUCCI, Christopher J.; NACKASHI, Andrew; ABDULLAH, Newaj; ALVAREZ, Rafael; BAHL, Vinita; WAKEFIELD, Thomas W.; HENKE, Perter K. *Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients.* **JAMA Surgery**, v. 150, n. 10, p.941-948, oct. 2015.

OLAF, Mark; COONEY, Robert. *Deep venous thrombosis.* **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 35, n. 4, p.743–770, nov. 2017.

OPTIZ, Isabelle; ULRICH, Silvia. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* **Swiss Medical Weekl**, 2018.

PANNUCCI, Christopher J.; OBI, Andrea; ALVAREZ, Rafael; ABDULLAH, Newaj; NACKASHI, Andrew; HU, Hsou Mei; BAHL, Vinita; HENKE, Peter K. *Inadequate venous thromboembolism risk stratification predicts venous thromboembolic events in surgical intensive care unit patients.* **Journal of the American College of Surgery**, v. 218, n. 5, p.898-904, may 2014.

PETRIE, Aviva; SABIN, Caroline. **Medical statistics at a glance.** New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009.

QASEEM, Amir; CHOU, Roger; HUMPREY, Linda L.; STARKEY, Melissa; SHEKELLE, Paul. *Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.* **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 9, p.625-632, nov. 2011.

ROCHA, Ana Thereza C.; PAIVA, Edison Ferreira de; ARAÚJO, Danilo Miranda de; Cardoso, Dulceane Natyara; PEREIRA, Aline Cristina da Hora; LOPES, Antônio Alberto; DARZÉ, Eduardo S. *Impacto de um programa para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos em quatro hospitais de Salvador.* **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p.197-203, 2010.

ROSENBERG, David; EICHORN, Ann; ALARCON, Mauricio; MCCULLAGH, Lauren.; MCGINN, Thomas; SPYROPOULOS, Alex C. *External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system.* **Journal of American Heart Association**, v. 3, n. 6, p.1-7, nov. 2014

ROSENDAAL, Frits R. *Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior.* **Hematology American Society Hematology Education Program**, p.1-2, 2005.

ROTHBERG, Michael B.; LINDENAUER, Peter K.; LAHTI, Maureen; PEKOW, Penélope S.; SELKER, Harry P. *Risk factor model to predict venous thromboembolism in hospitalized medical patients.* **Journal of Hospital Medicine**, v. 6, n. 4, p.202-209, apr. 2011.

SCHULMAN, Sam; KEARON, Clive. *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients.* **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 4, p.692-694, apr. 2005.

SCHÜNEMANN, Holger J.; CUSHMAN, Mary; BURNETT, Allison E.; KAHN, Susan R.; BEYER-WESTENDORF, Jan; SPENCER, Frederick A. *et al.* *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients.* **Blood Advances**, v. 2, n. 22, p.3198-3225, nov. 2018.

SELBY, Rita; GEERTS, William. *Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies and challenges.* **Hematology American Society of Hematology Education Program**, p.286-292, 2009.

SPYROPOULOS, Alex C.; AGENO, Walter; ALBERS Gregory W.; ELLIOT, Gregory; HAPERIN, Jonathan L.; HIATT, William R. *Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness.* **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 12, p.1118-1127, sep. 2018.

SPYROPOULOS, Alex C.; ANDERSON, Frederick A.; FITZGERALD, Gordon; DECOUSUS, Herve; PINI, Mario; CHONG, Beng H.; ZOTZ, Rainer B. *et al.* A. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. **Chest Journal**, v. 140, n. 3, p.706-714, sep. 2011.

STEIN, Paul D.; BEEMATH, Afzal; OLSON, Ronald E. *Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients.* **The American Journal Cardiology**, v. 95, n. 12, p. 1525-1526, jun. 2005.

TRIPEPI, Giovanni; JAGER Kitty J.; DEKKER, Friedo W.; ZOCCALI, Carmine. *Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): discrimination.* **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 5, p.1399-1401, may 2010a.

TAPSON, Victor F.; DECOUSUS, Hervé; PINI, Mario; CHONG, Beng H.; FROEHLICH, James B.; MONREAL, Manuel *et al.* *Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism.* **Chest Journal**, v. 132, n. 3, p.936-945, sep. 2007.

THROMBOSIS CANADA. **Thromboprophylaxis: hospitalized medical patients.** Apr. 2018. Disponível em: <<https://thrombosiscanada.ca/>>. Acesso em 08 maio 2019.

TICK, L. W.; DOGGEN, C. J. M.; ROSENDALL, F. R.; FABER, W. R.; BOUSEMA, M. T.; MACKAAY, A. J. C. *et al.* *Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis.* **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 12, p.2685-2692, dec. 2010.

TRIPEPI, Giovanni; JAGER Kitty J.; DEKKER, Friedo W.; ZOCCALI, Carmine. *Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part II): calibration and re-classification.* **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 5, p.1402-1405, may 2010b.

UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS MEDICAL SCHOOL. **IMPROVE**. Disponível em: <[https://www.outcomes-massmed.org/improve/risk\\_score/index.html](https://www.outcomes-massmed.org/improve/risk_score/index.html)>. Acesso em 23 set. 2018.

VASSARSTATS. **Kappa as a measure of concordance in categorical sorting**. Disponível em: <<http://vassarstats.net/kappa.html>>. Acesso em 24 set. 2018.

WITT, Daniel M.; NIEUWLAAT, Robby; CLARK, Nathan P.; ANSELL, Jack; HOLBROOK, Anne; SKOV, Jane *et al.* *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy*. **Blood Advances**, v. 2, n. 22, p.3257-3291, nov.2018.

ZAKAI, Neil A.; WRIGHT, John; CUSHMAN, Mary. *Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score*. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 2, n. 12, p.2156-2161, dez. 2004.

ZHAI, Zhenguo; KAN, Quancheng; LI, Weimin; QIN, Xinyu; QU, Jieming; SHI, Yuankai *et al.* *VTE Risk Profiles and Prophylaxis in Medical and Surgical Inpatients: The identification of chinese hospitalized patients' risk profile for venous thromboembolism (Dissolve-2) – a cross-sectional study*. **Chest Journal**, v. 155, n. 1, p.114-122, jan. 2019.

## APÊNDICE A

### PROTOCOLO DE TEV – CLÍNICO: CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS – PACIENTES CLÍNICOS (RAM IMPROVE7)

**PROTOCOLO DE TEV - CLÍNICO**  
**Classificação de Risco para Eventos Tromboembólicos - Pacientes Clínicos**  
**(Escore IMPROVE)**

**ESPECIALIDADE DO MÉDICO RESPONSÁVEL:**

NEUROLOGIA

Procedimento em bloco

Não

**Assinale nos campos abaixo se o seu paciente apresenta os seguintes fatores de risco**

**FATOR DE RISCO**

Tem idade maior que 60 anos?

Imobilidade ou confinamento ao leito maior ou igual a 7 dias incluindo os dias imediatamente antes da

Internação em unidade de terapia intensiva ou em unidade coronariana?

Presença de câncer em atividade?

Presença de paralisia de membros inferiores?

Trombofilia conhecida adquirida ou congênita?

Histórico de tromboembolismo venoso prévio?

Apresenta ou está em risco de sangramento evidente com diminuição da hemoglobina superior a 2g/dl, ou transfusão de 2 ou mais unidades de plasma ou sangue total ou hemorragia em local crítico?

Pontuação Final De acordo com a pontuação obtida no escore acima, classificamos e recomendamos:

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

*Projeto: "Avaliação da tromboprolifaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte".*

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a),

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar de um estudo sobre o risco de trombose (obstrução ou "entupimento"), que ocorre mais comumente nas veias das pernas ou no pulmão (embolia pulmonar). Estes problemas são comuns durante ou após a hospitalização e podem ser evitados com o cálculo do risco de cada paciente hospitalizado para que se avalie a melhor opção de prevenção. Por exemplo, alguns pacientes poderão ter a recomendação para receber medicamentos anticoagulantes, enquanto outros, que apresentam risco aumentado de sangramento, podem receber recomendação para procedimentos mecânicos. Eventualmente, avaliaremos se este programa de profilaxia em pacientes internados resultou em redução de trombose ou embolia em até 90 dias após a alta hospitalar.

Caso o(a) senhor(a) participe desta pesquisa, será necessário responder ao questionário sobre trombose e embolia, além de permitir que seu prontuário seja consultado para informações adicionais como evolução dos fatores de risco para trombose, medicamentos e intervenções executadas, sangramentos ou trombose. É necessário também fornecer número(s) de telefone(s) para contato após 90 dias da sua alta hospitalar para certificar se houve trombose após a alta.

O(a) senhor(a) poderá ler estas informações e não concordar em participar da pesquisa, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo no seu atendimento ou dos seus familiares. Sua participação na pesquisa é voluntária e não haverá pagamento ou cobrança referente às atividades desta pesquisa. Os dados e registros serão utilizados apenas para fins científicos e para a melhoria do processo assistencial. O estudo é observacional e não existe intervenção. A conduta médica a ser tomada com o senhor(a) não será alterada em nenhum momento em função da sua participação ou não neste estudo, já que o estudo não influenciará no tipo de tratamento que o senhor(a) receberá. O uso de qualquer tromboprolifaxia será guiada pela indicação médica do assistente e não do estudo.

Como não haverá benefícios diretos, como ganhos financeiros para participantes. Os benefícios serão indiretos, como por exemplo, com a melhoria da prevenção de trombose hospitalar. Pode haver eventos adversos advindos da prevenção como sangramentos e alteração das contagens de plaquetas. Com relação ao estudo, os potenciais riscos do estudo são: ansiedade e apreensão sobre o estudo que será minimizado com explicação sobre a importância do assunto; perda da anonimidade que será evitada com acesso restrito com senha ao banco de dados e somente pelos envolvidos na pesquisa. Pode haver ainda constrangimento ao responder as perguntas presentes no questionário que poderá ser minimizada com a liberdade de não responder. Seu nome não

Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE - "Avaliação da tromboprolifaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte".

constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados em grupos de modo a não permitir a identificação de participantes.

#### Declaração de Consentimento

Declaro que as informações que li ou que foram lidas para mim foram entendidas, que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que, por isso, estou suficientemente informado(a) e apto(a) para decidir em participar do programa de prevenção de trombose hospitalar.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que tenho garantia de acesso ao meu tratamento, independente da minha decisão.

Diante disso, concordo, voluntariamente, em participar desse estudo e estou ciente de que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou do meu atendimento nesse serviço.

Eu, abaixo assinado, dou meu consentimento em participar do estudo *"Avaliação da tromboprolifaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte"*, após ter entendido todos os procedimentos e resolvidas minhas dúvidas. Esse documento foi assinado em duas vias de igual teor e confirmo que uma delas está em meu poder.

---

Nome completo do paciente ou responsável, se for o caso:

Telefone: (   31   ) (   3333   ) Documento identidade: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do pesquisador: **Cássia Rodrigues Lima Ferreira – farmacêutica**

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Durante o estudo, caso tenha alguma dúvida sobre os procedimentos dessa pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

**Cassia R. Lima Ferreira** (Tel: 31-988072022) email: [cassialima@hotmail.com](mailto:cassialima@hotmail.com); **Prof. Marcos de Bastos** (tel: 31-3237 2273); **Prof. Suely Melreles Rezende** (tel: 31-3409 9747).

Em caso de dúvida sobre aspectos éticos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil – CEP: 31.270-901 – Telefone: (31) 3409-4592.

Termo de consentimento livre e esclarecido – TCEC - "Avaliação de tromboprolifaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte".

## APÊNDICE C

## FORMULÁRIO: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

**iipsemg** **Formulário I:**  
**Avaliação da trombopprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte**

Nome Completo do Paciente:					
Cabeçalho	Leito:		Prontuário (MV):		
	Código População:		Código Geral:		
	Data de nascimento: / /	Idade (em anos):	Sexo: ( 0 ) Feminino ( 1 ) Masculino		
	Telefone para contato (coletado do Sistema MV): ( ) _____				
	Telefone (s) para contato (fixo e celular): ( ) _____ ( ) _____ ( ) _____ ( ) _____ ( ) _____				
	Whats app / Messenger / Facebook / e-mail: _____				
Parte A	Critérios de exclusão (paciente selecionado):	( 1 ) diagnóstico de doença que necessita de tratamento com anticoagulente	( 2 ) solicitação de saída do estudo	( 3 ) Ocorrência de procedimento cirúrgico	
		( 5 ) Perda de acompanhamento (perda de follow-up)	( 9 ) Outros: _____		
	Fatores de risco (de acordo com a entrevista do paciente):	Idade maior que 60 anos? PESO: 1	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		Internado em unidade de terapia intensiva ou unidade coronariana nesta internação? PESO: 1	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		Presença de câncer ou tratamento nos últimos 6 meses? PESO: 2	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		Paralisia de membros inferiores? PESO: 2	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		História de diagnóstico de trombofilia? PESO: 2	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		História de trombose venosa ou embolia antes da admissão? PESO: 3	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
		Imobilizado ou deitado no leito há mais de 7 dias incluindo os dias imediatamente antes da admissão? PESO: 1	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
	Se imobilizado ou deitado no leito a quanto tempo?	( 1 ) há 1 dia	( 2 ) há 2 dias	( 3 ) há 3 dias	( 4 ) há 4 dias
	( 5 ) há 5 dias	( 6 ) há 6 dias	( 7 ) há 7 dias	( 8 ) há mais de 7 dias	
Soma dos pesos dos fatores de risco acima para determinação de risco para tromboembolia (total de 0 a 2 = baixo risco; maior que 2 = alto risco)					
Risco avaliado (RAM TEV MV):	( 1 ) Baixo Risco		( 2 ) Alto Risco		
Trombopprofilaxia recomendada segundo protocolo:	( 0 ) Sem trombopprofilaxia	( 1 ) Medidas farmacológicas	( 2 ) Medidas não farmacológicas		
Realização de trombopprofilaxia:	( 0 ) Não		( 1 ) Sim		
Trombopprofilaxia Farmacológica utilizada:	( 0 ) Não realizada	( 1 ) Heparina 5000UI SC 8/8h			
	( 2 ) Heparina 5000UI SC 12/12h	( 3 ) Enoxaparina 40 mg SC 24/24h			
	( 4 ) Fondaparinux 2.5 mg SC 24/24h		( 9 ) Outra: _____		
Trombopprofilaxia Não farmacológica utilizada:	( 0 ) Não realizada		( 1 ) Meia compressora		
	( 2 ) Compressão pneumática intermitente	( 3 ) Deambulação precoce	( 9 ) Outra: _____		

**iiipsemg** **Formulário I:**  
**Avaliação da trombopprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte**

**ACOMPANHAMENTO NA ALTA HOSPITALAR**

Data do preenchimento do impresso na alta: ____/____/____		Responsável pelo registro dos dados (nome legível): _____	
Condição da Alta hospitalar:	( 0 ) Óbito	( 1 ) Alta hospitalar	Data da alta: ____/____/____
História de uso de anticoagulante após alta?	( 0 ) Sem prescrição de anticoagulante		
	( 1 ) Heparina	( 2 ) Enoxaparina	(3) Fondaparinux
	( 4 ) Varfarina (Marevan)	( 5 ) Rivaroxabana (Xarelto)	( 6 ) Apixabana (Eliquis)
	( 7 ) Dabigatрана (Pradaxa)		( 9 ) Outro: _____
	Posologia: _____		
História de trombose ou embolia após alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	Se resposta sim, usar o Formulário III.
História de hemorragia após a alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
História de transfusão de sangue após alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
Óbito após alta hospitalar?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	Data: ____/____/____
Responsável pela entrevista (nome legível): _____			
Observações: _____			
_____			
_____			
_____			
_____			

Parte C



## APÊNDICE D

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: FORMULÁRIO II**  
**AVALIAÇÃO 90 DIAS APÓS INTERNAÇÃO**

Formulário II:			
<b>iipsemg</b>		Avaliação da tromboprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo de coorte	
		Após 90 dias de alta	
Nome Completo do Paciente: _____			
Código da População:	Código de seleção:	Prontuário (MV): _____	
Data prevista para contato 90 dias após alta:	____/____/____		
Data do preenchimento do impresso 90 dias após alta:	____/____/____	Responsável registro dos dados (nome legível): _____	
Telefone do contato realizado:	( ) _____	Pessoa de contato: _____	
Tentativa: (1ª) ____/____/____	(2ª) ____/____/____	(3ª) ____/____/____	
Telefone (s) para contato (fixo e celular): ( ) _____	( ) _____	( ) _____	
	( ) _____	( ) _____	
História de uso de anticoagulante após alta?	( 0 ) Sem prescrição de anticoagulante		
	( 1 ) Heparina	( 2 ) Enoxaparina	(3) Fondaparinux
	( 4 ) Varfarina (Marevan)	( 5 ) Rivaroxabana (Xarelto)	( 6 ) Apixabana (Eliquis)
	( 7 ) Dabigatrana (Pradaxa)	( 9 ) Outro: _____	
	Posologia: _____		
História de trombose ou embolia após alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	Se resposta sim, usar o Formulário III.
História de hemorragia após a alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
História de transfusão de sangue após alta?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	
Óbito após alta hospitalar?	( 0 ) Não	( 1 ) Sim	Data: ____/____/____
Responsável pela entrevista (nome legível): _____			
Observações:			
_____			
_____			
_____			

## ANEXO A

## FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP-UFMG)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 68686417.0.0000.5149

Interessado (a): **Profa. Suely Meireles Rezende**  
**Departamento de Clínica Médica**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia de junho de 2017, o projeto de pesquisa intitulado: **"Avaliação tromboprolifaxia em pacientes clínicos hospitalizados: um estudo coorte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um a após o início do projeto.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Vivian Resende'.

Profa. Dra. Vivian Resende  
Coordenadora do COEP-UFMG