

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Roberto Zambelli de Almeida Pinto

**PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NAS CIRURGIAS
ORTOPÉDICAS**

Belo Horizonte
2022

Roberto Zambelli de Almeida Pinto

**PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NAS CIRURGIAS
ORTOPÉDICAS**

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Coorientadora: Profa. Dra. Suzanne C. Cannegieter

Belo Horizonte

2022

P659p Pinto, Roberto Zambelli de Almeida.
 Profilaxia do Tromboembolismo Venoso nas cirurgias ortopédicas
[manuscrito]. / Roberto Zambelli de Almeida Pinto. -- Belo Horizonte: 2022.
 200f.: il.
 Orientador (a): Suely Meireles Rezende.
 Coorientador (a): Suzanne C. Cannegieter.
 Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
 Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Trombose Venosa. 2. Tromboembolia Venosa. 3. Prevenção de
Doenças. 4. Embolia Pulmonar. 5. Fatores de Risco. 6. Cirurgias
Ortopédicas. 7. Dissertação Acadêmica. I. Rezende, Suely Meireles. II.
Cannegieter, Suzanne C.. III. Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 610



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

PROFILAXIA DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NAS CIRURGIAS ORTOPÉDICAS

ROBERTO ZABELLI DE ALMEIDA PINTO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia vinte e sete de maio de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Suely Meireles Rezende - Orientadora
UFMG

Daniel Dias Ribeiro
HC-UFMG

Thales Rezende de Souza
UFMG

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi
UNICAMP

César de César Netto
Universidade de Iowa

Belo Horizonte, 27 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Dias Ribeiro, Médico**, em 06/06/2022, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thales Rezende de Souza, Professor do Magistério Superior**, em 06/06/2022, às 16:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Loureiro de Andrade Orsi, Usuário Externo**, em 07/06/2022, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suely Meireles Rezende, Professora do Magistério Superior**, em 22/06/2022, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cesar de Cesar Netto, Usuário Externo**, em 18/07/2022, às 23:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1435121** e o código CRC **5A18B136**.

AGRADECIMENTOS

A epígrafe escolhida diz muito sobre mim e o que foi essa oportunidade de cursar a pós-graduação. Que jornada... que luta!!! Ninguém disse que seria fácil, mas confesso que foi uma construção muito rica em todos os sentidos.

Mais importante que chegar até aqui foi o caminho percorrido e as pessoas que fizeram parte desta caminhada.

Algumas desde o início, outras chegaram durante e algumas mais ao final. De qualquer maneira, impossível não agradecer a oportunidade de ter todas elas ao meu lado.

Aos meus pais, Dirson e Tânia, pela fonte inesgotável de exemplos e estímulos para seguir acreditando nos valores que me ensinaram e ensinam todos os dias. Serão sempre meu porto seguro.

Clarissa, meu amor; Ricardo e Maria Clara, minha vida. A presença de vocês em todos os momentos nesta trajetória, perto ou longe, alimentou-me e deu-me suporte. Chegamos até aqui juntos. Sem vocês eu não teria conseguido. Amo vocês.

Aos amigos do Conclave e da Faculdade, companheiros de jornada e de muitas aventuras, sempre com palavras de apoio e incentivo para seguir em frente.

À Rede Mater Dei de Saúde, pelo estímulo para o estudo da trombose nos nossos pacientes ortopédicos, com especial carinho ao Serviço de Ortopedia e ao Centro de Feridas e todos os colegas de trabalho, que cuidaram da “casa” nas minhas frequentes ausências para me dedicar a este projeto.

Ao Grupo do Pé: Rodrigo e João, mais que parceiros ou sócios, vocês são o exemplo de companheirismo, lealdade e cumplicidade. Esta conquista é nossa. Ao meu mestre, Dr. Fernando, que sempre me incentivou a buscar meus sonhos, mesmo que fosse mais distante que o necessário. Vamos celebrar mais essa conquista, Chefe!

Àqueles que me acompanham nas minhas ideias de empreender, que sentiram minha falta em diversos momentos nos nossos projetos: estou voltando. Obrigado pela paciência e parceria.

Ao ISTH e à Universidade de Leiden, pela oportunidade de voltar à Holanda e aprender tanto. Um especial agradecimento à Profa. Suzanne Cannegieter, que tão bem me acolheu como coorientadora, ofertando a oportunidade de trabalhar no MEGA e colaborar com um dos maiores serviços de trombose e hemostasia do mundo.

Ao Master Banne Nemeth, por sua simplicidade, gentileza e humildade em me acolher na mesa ao lado, ensinando-me tanto em metodologia científica. Espero poder retribuir um dia tudo o que fez por mim.

À minha orientadora, Profa. Suely Rezende, por ter acreditado em mim sem sequer ter me conhecido antes. Sua generosidade e vontade de ensinar, aliadas à sua liderança e cobrança – sempre na medida certa – foram fundamentais neste processo. Minha eterna gratidão.

Finalmente, ao meu irmão Rafael Zambelli. Sua determinação e amor pelos dados e pelos métodos foram o norte e combustível para seguir. Tenho muito orgulho de você. Obrigado por ser meu exemplo nesta jornada.

“The important thing in the Olympic Games is not to win, but to take part; the important thing in Life is not triumph, but the struggle; the essential thing is not to have conquered but to have fought well.” (Pierre de Coubertin)

RESUMO

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são as principais manifestações clínicas do tromboembolismo venoso (TEV). O TEV é uma complicação comum e potencialmente grave das cirurgias ortopédicas, uma vez que pode levar à limitação funcional e morte pós-operatória. O uso da tromboprolaxia reduz acentuadamente a incidência de TEV relacionado às intervenções ortopédicas, e seu uso é recomendado por diversas diretrizes. Entretanto, a indicação e o tipo de tromboprolaxia para algumas intervenções ortopédicas, assim como o uso de ferramentas de predição de risco, ainda não estão bem estabelecidos e constituem pontos de debate. Os objetivos deste trabalho foram identificar os fatores de risco para TEV e suas interações nas cirurgias ortopédicas e avaliar a aplicabilidade do escore de risco de Caprini na predição de TEV em pacientes ortopédicos. Além disso, devido à escassez de conhecimento e recomendações sobre tromboprolaxia nas intervenções ortopédicas de tornozelo e pé, realizaram-se uma revisão narrativa e uma enquete internacional sobre o assunto. Para analisar a interação de fatores de risco de TEV e a aplicabilidade preditiva do escore de Caprini nas cirurgias ortopédicas, foram utilizados os dados do *Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis* (MEGA), um estudo caso-controle holandês de base populacional cujo desfecho de interesse é o TEV. Neste, 263 indivíduos que tiveram TEV e 94 controles foram submetidos à cirurgia ortopédica. O risco de TEV foi maior nos primeiros 30 dias após a cirurgia [odds ratio ajustada (ORadj) 17,5; intervalo de confiança (IC) 95%, 9,2-33,4] e manteve-se aumentado até 90 dias (ORadj 11,5; IC 95%, 7,3-17,7). Houve interação entre cirurgia ortopédica e mutação fator V Leiden (ORadj 17,5; IC 95%, 4,1-73,6), tipo de sangue não-O (ORadj 11,2; 95% IC, 3,4-34,0) e níveis séricos de fator VIII maiores que 150 mg/dl (ORadj 18,6; IC, 7,4-46,9). Quanto ao escore de Caprini, foram avaliados 357 indivíduos com TEV submetidos à cirurgia ortopédica. Um total de 20,9% dos casos e 41,5% dos controles foram classificados no grupo de menor risco (Caprini < 5 pontos). Pacientes com um escore de Caprini maior que 11 pontos tiveram um risco de TEV seis vezes maior (OR 6,3; IC 95%, 1,7-22,9), e pacientes com um escore de 9 a 10 tiveram um risco três vezes maior (OR 3,5; IC 95% 1,2-10,3). A área sob a curva (AUC) do escore de Caprini foi de 0,64, evidenciando uma discriminação de predição de TEV moderada. Na enquete internacional sobre tromboprolaxia de pé e tornozelo, 693

cirurgiões ortopédicos de pé e tornozelo de 49 países participaram. Aproximadamente 50% informaram prescrever tromboprofilaxia durante a imobilização do paciente. Quando utilizada, as escolhas preferidas em ordem decrescente foram ácido acetilsalicílico (AAS), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulantes orais diretos. AAS e HBPM foram predominantemente prescritos na América do Norte e Europa, respectivamente. TVP prévia, imobilidade, obesidade e trombofilia hereditária foram considerados os principais fatores de risco indicativos do uso de tromboprofilaxia. Concluiu-se que: houve risco aumentado de TEV e interação entre os fatores de risco fator V Leiden, níveis elevados de fator VIII e grupo sanguíneo não-O com cirurgia ortopédica; o escore de Caprini é uma ferramenta que pode auxiliar os cirurgiões ortopédicos a classificarem o risco de TEV no pós-operatório, embora seu desempenho preditivo discriminativo tenha sido moderado; apesar de a maioria dos cirurgiões ortopédicos de tornozelo e pé considerarem que a tromboprofilaxia está indicada para cirurgias de tornozelo e pé (principalmente na presença de fatores de risco como TVP prévia, imobilidade, obesidade e trombofilia hereditária), a prescrição, o tipo e a duração apresentam grande discrepância intercontinental. Assim, este trabalho contribui para a identificação de pacientes sob alto risco de TEV, ponto estratégico para o uso individualizado e seguro da tromboprofilaxia como ferramenta para redução do risco de TEV relacionado às cirurgias ortopédicas.

Palavras-chave: Trombose venosa. Tromboembolismo venoso. Tromboprofilaxia. Prevenção. Tromboembolismo pulmonar. Trombose venosa profunda. Fatores de risco. Cirurgiões ortopédicos.

ABSTRACT

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism are the main clinical manifestations of venous thromboembolism (VTE). VTE is a common and potentially serious complication of orthopedic surgeries, as it can lead to functional limitation and postoperative death. The use of thromboprophylaxis markedly reduces the incidence of VTE related to orthopedic interventions, and its use is recommended by several guidelines. However, the indication and type of thromboprophylaxis for some orthopedic interventions, as well as the use of risk prediction tools are still not well established and is debatable. The objectives of this study were to identify risk factors for VTE and their interactions in orthopedic surgeries and to evaluate the applicability of the Caprini risk score in predicting VTE in orthopedic patients. In addition, due to the lack of knowledge and recommendations on thromboprophylaxis in foot and ankle surgeries, a narrative review and an international survey on the subject were carried out. Data from the MEGA Study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) which is a Dutch population-based case-control study whose outcome of interest is VTE were used. A total of 263 subjects who had VTE and 94 controls underwent orthopedic surgery. The risk of VTE was the highest in the first 30 days after surgery (adjusted odds ratio [OR_{adj}] 17.5; 95% CI [confidence interval], 9.2-33.4) and remained increased up to 90 days (OR_{adj}, 11.5; 95% CI, 7.3-17.7). There was interaction between orthopedic surgery and factor V Leiden mutation (OR_{adj} 17.5, 95%CI 4.1-73.6), non-O blood type (OR_{adj} 11.2; 95%CI 3.4-34.0) and factor VIII plasma levels greater than 150 mg/dl (OR_{adj} 18.6; CI 7.4-46.9). To assess the applicability of the Caprini Score, 357 individuals with VTE undergoing orthopedic surgery in the MEGA were evaluated. A total of 20.9% of cases and 41.5% of controls were classified in the lowest risk group (Caprini <5 points). Patients with a Caprini score greater than 11 points had a six-fold increased risk of VTE (OR 6.3, 95% CI 1.7-22.9) and patients with a score of 9-10 had about three-fold increased risk (OR 3.5, 95% CI 1.2-10.3). The area under curve for the Caprini score was 0.64, evidencing a moderate VTE prediction discrimination. In the international survey on foot and ankle thromboprophylaxis, 693 orthopedic foot and ankle surgeons from 49 countries participated. Approximately 50% reported prescribing thromboprophylaxis during patient immobilization that, when used, the preferred choice, in descending order, was acetylsalicylic acid (ASA), low molecular weight heparin (LMWH) and direct oral

anticoagulants. ASA and LMWH were predominantly prescribed in North America and Europe, respectively. Previous DVT, immobility, obesity and hereditary thrombophilia were considered the main risk factors indicative of the use of thromboprophylaxis. It is concluded that there was increased risk of VTE and interaction between factor V Leiden, high plasma levels of factor VIII or non-O blood group and orthopedic surgery; that the Caprini score is a tool that can help orthopedic surgeons to classify the risk of postoperative VTE, although its discriminative predictive performance was moderate and that although most ankle and foot orthopedic surgeons consider that thromboprophylaxis is indicated for ankle and foot surgeries (especially in the presence of risk factors such as previous DVT, immobility, obesity and hereditary thrombophilia), the prescription, type and duration present a large intercontinental discrepancy. Thus, this work contributed to the identification of patients at high risk of VTE, a strategic point for the individualized and safe use of thromboprophylaxis as a tool to reduce the risk of VTE related to orthopedic surgeries.

Keywords: Venous thrombosis. Venous thromboembolism. Prophylaxis. Pulmonary embolism. Deep Vein Thrombosis. Risk factors. Orthopedic surgeons.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 – Escore de Caprini.....	48
Figura 2 – Representação esquemática do controle da coagulação e indicação dos sítios de atuação dos principais anticoagulantes	59
Figura 3 – Fluxograma da revisão da literatura	79

ARTIGO 1

Figure 1 – Odds ratios for vte risk within 12 months after any orthopedic surgery for mutually exclusive time windows (per month)	92
---	----

ARTIGO 2

Figure 1 – Distribution of cases and controls in the Caprini score	109
--	-----

ARTIGO 3

Figura 1 – Escore de caprini.....	124
Figura 2 – Representação esquemática do controle da coagulação e indicação dos sítios de atuação dos principais anticoagulantes	128

ARTIGO 4

Figure 1 – Infographic of type of thromboprophylaxis use in foot and ankle surgery per continent in a world map. The chart size represents the sample size. The y-axis is measured in percentages. This infographic is a visualization of the division in use of thromboprophylaxis type per continent in a world map.	144
---	-----

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1 – Tutores de risco em pacientes diagnosticados com tromboembolismo venoso.....	24
Tabela 2 – Comparação dos riscos relativos de tromboembolismo venoso conforme diferentes fatores de risco genéticos e indeterminados de acordo com o <i>leiden thrombophilia study</i> e o <i>longitudinal investigation of thromboembolism etiology</i>	28
Tabela 3 – Definição dos fatores de risco transitórios e persistentes para tromboembolismo venoso	30
Tabela 4 – Sumário de recomendações da <i>american society of hematology</i> para o diagnóstico do tromboembolismo venoso	33
Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas	53
Tabela 6 – Medicamentos mais utilizados na profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas	61

ARTIGO 1

Table 1 – Characteristics of the study population.....	89
Table 2 – Time between surgery and the occurrence of venous thromboembolism in the patients undergoing orthopedic surgeries	91
Table 3 – Risk of venous thromboembolism at 30 days, 90 days and one year according to the type of orthopedic procedure	94
Table 4 – Risk of venous thromboembolism in orthopedic surgery within one year and status for factor v leiden, prothrombin mutation, elevated levels of factor viii and blood group non-o.....	96

ARTIGO 2

Table 1 – Characteristics of the study population.....	108
Table 2 – Risk of VTE according to the Caprini score.....	110
Table 3 – Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Caprini score	112

ARTIGO 3

Tabela 1 – Medicamentos mais utilizados na profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas	127
---	-----

ARTIGO 4

Table 1 – Opinion of orthopedic surgeons on thromboprophylaxis in foot and ankle surgery	141
Table 2 – Risk factors for prescription of thromboprophylaxis in foot and ankle surgery	142
Table 3 – Risk assessment models for venous thromboembolism in foot and ankle surgery	143
Table 4 – Type of thromboprophylaxis use in elective and traumatic foot and ankle surgery	144

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOS	<i>American Association of Orthopedic Surgeons</i>
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACFAS	<i>American College of Foot and Ankle Surgeons</i>
AFFAS	<i>Asian Federation of Foot and Ankle Societies</i>
AOFAS	<i>American Orthopedic Foot and Ankle Society</i>
AOFAS	<i>Australian Orthopedic Foot and Ankle Society</i>
ASA	<i>Acetylsalicylic acid</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i> ASH
AT	Antitrombina
ATJ	Artroplastia total de joelho
ATQ	Artroplastia total de quadril
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BMI	<i>Body mass index</i>
CBS	<i>Central Bureau of Statistics</i>
CI	<i>Confidence intervals</i>
CO	Contraceptivos orais
DCPI	Dispositivos de compressão pneumática intermitente
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOACS	<i>Direct oral anticoagulants</i>
DPM	Diferença ponderada das médias
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVT	<i>Deep Vein Thrombosis</i>
EFFAS	<i>European Federation of Foot and Ankle Societies</i>
FA	<i>Foot and ankle</i>
FLAMeCIPP	<i>Federación Latinoamericana de Medicina y Cirugía de la Pierna y el pie</i>
FN	<i>False negative</i>
FP	<i>False positive</i>
FT	Fator tecidual
h	Horas
HBPM	Heparina de baixo peso molecular

HNF	Heparina não-fracionada
HPTC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
HR	<i>Hazards Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICF	<i>Informed Consent Term</i>
IMC	Índice de massa corporal
ISS	<i>Injury Severity Score</i>
ISTH	<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
kg	Quilograma
LETS	<i>Leiden Thrombophilia Study</i>
LITE	<i>Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology</i>
LMWH	<i>Low molecular weight heparin</i>
L-TRiP(cast)	<i>Leiden – Thrombosis Risk Prediction for patients with cast immobilization score</i>
LUMC	<i>Leiden University Medical Center</i>
MEDENOX	<i>Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin</i>
MEGA	<i>Multiple Environmental and Genetic Assessment</i>
mg	Miligramas
MMII	Membros inferiores
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIS	<i>National Inpatient Sample</i>
NPV	<i>Negative predictive value</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
ORadj	<i>Odds ratio ajustada</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PE	<i>Pulmonary Embolism</i>
PPV	<i>Positive predictive value</i>
RAM	<i>Risk assessment model</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RNI	Razão normalizada internacional
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RPA	Risco populacional atribuído

RR	Risco relativo
SC	Subcutâneo
SPT	Síndrome pós-trombótica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TN	<i>True negative</i>
TP	<i>True positive</i>
TRM	Trauma raquimedular
TVP	Trombose venosa profunda
TVP-MMII	Trombose venosa profunda de membros inferiores
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassom
VO	Via oral
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VTE	<i>Venous thromboembolism</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 Epidemiologia	23
2.2 Fatores de risco para o tromboembolismo venoso na população geral	23
2.2.1 <i>Fatores de risco adquiridos permanentes</i>	24
2.2.2 <i>Fatores de risco adquiridos transitórios</i>	26
2.2.3 <i>Fatores de risco genéticos</i>	27
2.2.4 <i>Fatores de risco associados ao sexo</i>	28
2.3 Classificação dos eventos tromboembólicos venosos	29
2.4 Diagnóstico do tromboembolismo venoso	31
2.5 Tratamento do tromboembolismo venoso	34
2.6 Tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas	35
2.6.1 <i>Epidemiologia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas</i>	35
2.6.1.1 <i>Incidência</i>	35
2.6.1.2 <i>Fatores de risco</i>	38
2.6.2 <i>Ferramentas de avaliação de risco de tromboembolismo venoso nos</i> <i>pacientes submetidos à cirurgia ortopédica</i>	43
2.6.2.1 <i>Ferramentas de predição de risco</i>	43
2.6.2.2 <i>Validação de ferramentas de predição de risco</i>	44
2.6.3 <i>Ferramentas de predição de risco de tromboembolismo venoso nos</i> <i>pacientes ortopédicos</i>	45
2.7 Trombopprofilaxia em cirurgias ortopédicas	50
2.7.1 <i>Tipos de trombopprofilaxia</i>	51
2.7.1.1 <i>Mecânica</i>	51
2.7.1.2 <i>Medicamentosa</i>	59
2.8 Trombopprofilaxia nas cirurgias do tornozelo e pé	63
2.9 Complicações	66
3 OBJETIVOS	68
3.1 Objetivo geral	68
3.2 Objetivos específicos	68

4 MÉTODOS	69
4.1 Avaliação da interação entre fatores de risco para tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica	69
4.1.1 <i>Desenho e local do estudo</i>	69
4.1.2 <i>Participantes</i>	69
4.1.3 <i>Variáveis clínicas</i>	71
4.1.4 <i>Coleta de sangue e variáveis laboratoriais</i>	71
4.1.5 <i>Desfechos</i>	72
4.1.6 <i>Análise estatística</i>	72
4.2 Avaliação do escore de Caprini como ferramenta de predição do risco de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos ortopédicos	73
4.2.1 <i>Desenho e local do estudo</i>	74
4.2.2 <i>Participantes e coleta de dados</i>	74
4.2.3 <i>Definição dos procedimentos cirúrgicos ortopédicos</i>	75
4.2.4 <i>Cálculo do escore de Caprini</i>	75
4.2.5 <i>Análise estatística</i>	75
4.3 Revisão narrativa da literatura sobre tromboprolifaxia nas cirurgias do tornozelo e pé	76
4.3.1 <i>Fontes bibliográficas e termos de busca</i>	76
4.3.2 <i>Assuntos abordados na revisão narrativa</i>	77
4.4 Profilaxia de tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e pé: uma enquete mundial	77
4.4.1 <i>Revisão bibliográfica</i>	78
4.4.2 <i>Construção do questionário</i>	79
4.4.3 <i>Distribuição do questionário</i>	80
4.4.4 <i>Análise estatística</i>	80
5 RESULTADOS	81
5.1 High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia	82
5.2 The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries	104
5.3 Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé ..	117

5.4 Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey	138
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	149
REFERÊNCIAS.....	152
APÊNDICES	167
Apêndice A – <i>Questionnaire</i>	167
Apêndice B – Publicação do artigo “ <i>High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia</i> ”	176
Apêndice C – Carta de aceite do artigo “ <i>The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries</i> ”	184
Apêndice D – Publicação do artigo “ <i>Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé</i> ”	185
Apêndice E – Confirmação de submissão do artigo “ <i>Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey</i> ”	193
ANEXOS	194
Anexo A – Modelo clínico de Wells para predição e probabilidade pré-teste para TVP	194
Anexo B – Escore clínico de Wicki de predição de TEP	195
Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética Médica do Leiden University Medical Center (LUMC) da Universidade de Leiden, Holanda.....	196
Anexo D – Aprovação do comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais	197
Anexo E – <i>Reach the World Fellowship grant</i> – oferecido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para estágio de três meses no Departamento de Epidemiologia Clínica, da <i>Leiden University Medical Center</i> (LUMC), Leiden, Holanda	198
Anexo F – Carta de comprovação do estágio de 3 meses no Departamento de Epidemiologia Clínica, da <i>Leiden University Medical Center</i> (LUMC), Leiden, Holanda	199

1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é o termo utilizado para denominar a oclusão completa ou parcial de uma veia, em geral por um coágulo ou trombo, obstruindo, assim, o fluxo sanguíneo. A obstrução pode ocorrer em veias superficiais (trombose venosa superficial) ou profundas [trombose venosa profunda (TVP)], artérias do pulmão [tromboembolismo pulmonar (TEP)] e em outros sítios mais raros. Um trombo pode se desprender e se alojar em outra localidade (êmbolo).

O TEV é a principal causa de morte evitável no ambiente nosocomial (Geerts *et al.*, 2008) e uma das complicações mais conhecidas e temidas nas cirurgias ortopédicas. As principais apresentações do TEV são a trombose venosa profunda de membros inferiores (TVP-MMII) e o TEP. A TVP-MMII pode se complicar com a síndrome pós-trombótica (SPT) em 20% a 50% dos pacientes (Rabinovich; Kahn, 2017) e TEP em 51% dos pacientes (Huisman *et al.*, 1989). O TEP pode levar à hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) em aproximadamente 0,6% dos pacientes (Ende-Verhaar *et al.*, 2017) e morte em 9,7% nos primeiros 30 dias após o diagnóstico (Naess *et al.*, 2007). A incidência de TEV na população geral é de aproximadamente 1 a 2:1000 habitantes por ano (Anderson; Spencer, 2003).

A fisiopatologia dos fenômenos tromboembólicos está relacionada a alterações nas paredes dos vasos, no fluxo sanguíneo ou na composição do sangue (Lijfering; Rosendaal; Cannegieter, 2010) que decorrem de lesão endotelial, estase sanguínea ou estados de hipercoagulabilidade, respectivamente (Albayati *et al.*, 2015; Anderson; Spencer, 2003). Nas cirurgias ortopédicas, os dois primeiros fatores aparecem corriqueiramente e compõem um cenário favorável à formação de trombos. Os estados de hipercoagulabilidade, quando presentes, somam-se aos dois primeiros, podendo elevar o risco tromboembólico. Entretanto, poucos estudos investigaram a potencial interação entre essas três alterações e o risco tromboembólico.

A lesão endotelial decorre do trauma cirúrgico e do trauma que gerou a lesão óssea, muscular ou tendínea nas cirurgias ortopédicas. O processo inflamatório iniciado com a manipulação tecidual durante a cirurgia, exacerbado pela estase que ocorre no período pós-operatório, leva à liberação de citocinas, que promovem a lesão

endotelial, bem como a ativação do sistema de coagulação, gerando um estado de hipercoagulabilidade (Albayati *et al.*, 2015). Além disso, o tratamento ortopédico muitas vezes cursa com imobilização de membros superiores e inferiores, e a estase gerada pela imobilidade constitui um importante fator de risco de TEV. Finalmente, estados de hipercoagulabilidade hereditários e adquiridos, como a presença de mutações protrombóticas em genes relacionados a proteínas da coagulação e anticoagulação e câncer, podem incrementar o risco de trombose em pacientes ortopédicos. Parece claro que, na ausência dos fatores citados por Virchow, a trombose raramente acontece (Anderson; Spencer, 2003).

Apesar de inúmeras publicações sobre o impacto do TEV na cirurgia ortopédica, tratamento e prevenção, muitos conceitos ainda precisam ser ratificados na prática clínica do ortopedista, principalmente no que se refere à indicação de trombopprofilaxia para o paciente em questão. O efeito da interação entre as características individuais de cada paciente e o tipo de intervenção a qual ele será submetido no risco de TEV ainda carece de informações baseadas em evidências. Ainda, a individualização da abordagem do paciente é cada dia mais importante para que se estabeleça o risco de TEV e se defina o melhor protocolo de prevenção. Essa individualização vem sendo sugerida pelas diretrizes mais modernas se comparadas às primeiras publicadas.

Apesar dos grandes avanços no tratamento e prevenção do TEV nas últimas décadas, decorrente do advento dos anticoagulantes orais de ação direta [*direct oral anticoagulants* (DOACS)] e da sistematização de protocolos de prevenção nas cirurgias de maior risco de TEV, ainda existem tópicos a serem explorados nesse campo. Poucos estudos avaliaram o efeito da interação de fatores de risco na ocorrência do TEV, assim como a validação de escores de predição de risco de TEV nas cirurgias ortopédicas (Nemeth *et al.*, 2015, 2018b, 2020; Nemeth; Cannegieter, 2019). Além disso, embora muito se tenha estudado sobre os fatores de risco para TEV e a trombopprofilaxia em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica acima do joelho, ainda existem vários questionamentos sobre o endereçamento desses tópicos em intervenções abaixo do joelho.

O objeto deste estudo passou essencialmente pela angústia do ortopedista em identificar os pacientes em risco de TEV e propor métodos claros e objetivos de

identificação desse risco para uma abordagem trombotoprolática individualizada. Assim, os objetivos deste trabalho foram identificar os fatores de risco para TEV e suas interações nas cirurgias ortopédicas e avaliar a aplicabilidade de um escore de risco utilizado em outras cirurgias na predição de TEV em pacientes ortopédicos. Além disso, devido à escassez de conhecimento e recomendações sobre trombotoprolaxia nas intervenções ortopédicas de tornozelo e pé, foram realizadas uma revisão narrativa e uma enquete internacional sobre o assunto.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

O TEV decorre da oclusão completa ou parcial de uma veia, levando à obstrução do fluxo sanguíneo. Na dependência do sítio venoso ocluído, apresenta diferentes denominações, como o pulmão (TEP) e veias do sistema venoso profundo (TVP), mais comumente as dos membros inferiores (MMII). A incidência de TEV na população geral é de aproximadamente 1 a 2:1000 habitantes por ano (Anderson; Spencer, 2003; Naess *et al.*, 2007).

2.2 Fatores de risco para o tromboembolismo venoso na população geral

Os fatores de risco para TEV podem ser divididos em dois grandes grupos: aqueles que são adquiridos ao longo do tempo e aqueles que são geneticamente estabelecidos (Scheres; Lijfering; Cannegieter, 2018). Os fatores adquiridos são subdivididos em fatores de risco transitórios, como viagens longas, gestação e cirurgias, e fatores permanentes, como obesidade e doenças inflamatórias (Martinelli; Stefano; Mannucci, 2014). Os fatores de risco determinados geneticamente não se alteram ao longo do tempo, como as mutações protrombóticas. Alguns autores acrescentaram um outro grupo que reúne os fatores de risco associados ao sexo, por exemplo, o uso de contraceptivos orais (CO) e pré-eclâmpsia (Martinelli; Stefano; Mannucci, 2014). Os fatores de risco relacionados ao TEV na população geral estão listados na Tabela 1 (Anderson; Wheeler, 1992).

Tabela 1 – Fatores de risco em pacientes diagnosticados com tromboembolismo venoso

Fatores de risco	%
Idade ≥ 40 anos	88,5
Obesidade	37,8
Tromboembolismo venoso prévio	26,0
Câncer	22,3
Imobilidade ao leito ≥ 5 dias	12,0
Cirurgia de grande porte	11,2
Insuficiência cardíaca congestiva	8,2
Varicosidade	5,8
Fratura (quadril ou joelho)	3,7
Tratamento com estrógenos	2,0
Acidente vascular cerebral	1,8
Trauma	1,1
Parto	1,1
Infarto do miocárdio	0,7
1 ou mais fatores	96,3
2 ou mais fatores	76,0
3 ou mais fatores	39,0

Fonte: Adaptado de Anderson e Wheeler (1992).

2.2.1 Fatores de risco adquiridos permanentes

O aumento da idade associa-se ao aumento do risco de TEV (Anderson; Spencer, 2003; Cushman, 2007). Estima-se que a taxa de TEV anual em pacientes abaixo da quarta década de vida seja de 1 por 10.000, subindo para 5-6 por 1.000 em pacientes com 80 ou mais anos (Silverstein *et al.*, 1998). Pacientes com mais de 40 anos apresentam risco mais elevado, e esse risco dobra aproximadamente a cada década de vida (Anderson; Spencer, 2003).

A obesidade representada pelo índice de massa corporal (IMC) com valores acima de 30kg/m² é um fator de risco para TEV (Anderson; Spencer, 2003; Cushman, 2007; ICM-VTE General Delegates, 2022). As bases biológicas para esse aumento do risco ainda são desconhecidas, podendo estar relacionadas à diminuição do retorno venoso e fatores bioquímicos, como aumento da inflamação e hipercoagulabilidade (Cushman, 2007). Em um estudo com 454 pacientes, aqueles com sobrepeso, isto é,

com IMC entre 25 e 30 kg/m², apresentaram o risco para TEV levemente elevado [odds ratio (OR) 1,3; intervalo de confiança (IC) 95%, 0,9-1,7]. No entanto, os pacientes obesos apresentaram risco de TEV superior a duas vezes (OR 2,3; IC 95%, 1,5-3,4) (Abdollahi; Cushman; Rosendaal, 2003). Em um estudo retrospectivo, o risco de TVP em pacientes obesos internados comparados a não obesos foi 2,5 vezes maior [risco relativo (RR), 2,5; IC 95%, 2,2-2,2], sendo que em pacientes obesos com idade inferior a 40 anos o risco foi cinco vezes maior (RR 5,2; IC 95%, 5,1-5,3) (Stein; Beemath; Olson, 2005).

Um dos principais fatores de risco para TEV é a ocorrência de um episódio de TEV prévio (Anderson; Spencer, 2003). Em um estudo com 1.231 pacientes com diagnóstico de TEV, 19% apresentaram ao menos um episódio prévio de TEV (Anderson; Wheeler 1992). O risco populacional atribuído (RPA), que é a porcentagem de casos de um determinado desfecho que podem ser evitados se um dado fator de risco for eventualmente retirado da população em estudo, associado à TEV prévia é de 5,4% (IC 95%; 3,0-7,7) (Heit *et al.*, 2002).

A incidência de TEV em pacientes com câncer é conhecidamente elevada. Em uma coorte de 61.998 pacientes, 2.509 (4,0%) receberam o diagnóstico de câncer simultaneamente ao diagnóstico de TEV ou no ano subsequente (Baron *et al.*, 1998). A razão padronizada de incidência para todos os tipos de câncer foi de 4,4% (IC 95% 4,2-4,9). Em um estudo caso-controle de base populacional conduzido na Holanda, o risco de TEV nos pacientes com câncer foi quase sete vezes maior (OR 6,7; IC 95%, 5,2-8,6), sendo que o risco nos primeiros três meses após o diagnóstico foi mais de 50 vezes maior (OR 53,5; IC 95% 8,6-334,3) (Blom *et al.*, 2005b). O RPA devido ao câncer é de 18% (IC 95%, 13,4-22,6) (Heit *et al.*, 2002).

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm risco aumentado de TEV. No estudo intitulado *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin* (MEDENOX), 15% dos pacientes com ICC classe III ou IV que receberam placebo apresentaram TEV (Samama *et al.*, 1999). O RPA relacionado à ICC é de 9,5% (IC 95%, 3,3-15,8) (Heit *et al.*, 2002)

2.2.2 Fatores de risco adquiridos transitórios

A imobilidade é um dos principais fatores de risco para o TEV, pois implica no aumento da estase venosa, levando à maior propensão à formação de trombos. Um estudo clássico demonstrou que 15% dos pacientes acamados por um período de até uma semana antes do falecimento apresentaram TEV e que a incidência pode atingir até 80% nos pacientes acamados por um período maior (Gibbs, 1957). Em outro estudo realizado com pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC), ocorreu TVP em 60% dos pacientes no membro paralisado comparados a 7% nos membros não acometidos (Warlow; Ogston; Douglas, 1972). A imobilidade se faz presente também em viagens de longa duração, sendo fator de risco para TEV independentemente do meio de transporte utilizado (Cushman, 2007). Viagens de carro, aéreas, por trem ou ônibus que durem quatro ou mais horas aumentam o risco de TEV em aproximadamente duas vezes (OR 2,1; IC 95% 1,5-2,0), sendo a incidência maior na primeira semana após a viagem (29%), quando começa a diminuir gradualmente (Cannegieter *et al.*, 2006).

As cirurgias de grande porte, como as intervenções abdominais e torácicas realizadas sob anestesia geral que duram mais que 30 minutos, são consideradas fatores de risco para TEV (Anderson; Spencer, 2003). Em uma metanálise com 54 estudos, a incidência de TEV nesse grupo de pacientes foi de 25,1% (IC 95%, 23,9-26,5) (Clagett; Reisch 1988).

O paciente politraumatizado também possui um risco aumentado de TEV. Apesar de a incidência ser baixa, ela é mais frequente em centros de trauma quando comparada a centros não especializados em trauma (0,5% e 0,1%), respectivamente (Azu *et al.*, 2007). Um estudo alemão identificou que 146 pacientes em um grupo de 7.937 (1,8%) apresentaram TEV no período de hospitalização pós-traumático, sendo que todos os pacientes incluídos apresentavam o *Injury Severity Score* (ISS) ≥ 9 (Paffrath *et al.*, 2010). Destes, 97 (66,4%) foram diagnosticados dentro das três primeiras semanas de hospitalização e 118 (80,8%) estavam em uso de profilaxia medicamentosa ou mecânica para TEV. A gravidade do trauma também interferiu no incremento do risco, uma vez que pacientes com ISS entre 0 e 8 praticamente não apresentaram eventos tromboembólicos, e aqueles com ISS > 24 apresentaram uma taxa de incidência de

1,0% (Azu *et al.*, 2007). O risco RPA relacionado ao trauma é de 11,6% (IC 95%, 7,6-15,5) (Heit *et al.*, 2002).

O tabagismo como fator de risco independente para TEV é controverso. Um estudo com 55.502 pacientes observou 630 episódios de TEV. A razão de risco para homens tabagistas foi de 1,5 (IC 95%, 1,2-2,0) e para mulheres, 1,3 (IC 95%, 1,0-1,7) (Severinsen, *et al.*, 2009). Além disso, o risco aumenta com um maior consumo de tabaco. Uma metanálise confirmou esse discreto aumento do risco, com RR de 1,2 (IC 95%, 1,1-1,3) para fumantes e de 1,1 (IC 95%, 1,0-1,2) para ex-fumantes (Cheng *et al.*, 2013). No entanto, quando presente em mulheres grávidas, o risco de TEV aumenta significativamente quando comparado a mulheres grávidas não tabagistas (OR 1,7; IC 95%, 1,4-2,1) (James *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que o impacto dos fatores adquiridos pode ser alterado ao longo do tempo, uma vez que sua presença pode ser modificada (Scheres; Lijfering; Cannegieter, 2018). Por exemplo, a população obesa vem crescendo a cada ano no Brasil. A prevalência de obesidade subiu de 12,2% em 1995 para 22,1% em 2016, uma tendência semelhante em todo o mundo (World Health Organization, 2017). Outro ponto importante relacionado à ocorrência de TEV é o número de viagens de longa distância, principalmente as aéreas, que também seguem em ascensão em todo o mundo. O número de passageiros no Brasil aumentou mais de cinco vezes entre 1990 e 2019, subindo de 19.149.600 para 102.917.546 respectivamente (The World Data Bank, 2017). Outros exemplos são os fatores que se tornam mais relevantes com o aumento da idade da população mundial, assim como o incremento no número de cirurgias de alto risco (Weiser *et al.*, 2016) e o aumento de grávidas com idade acima de 40 anos (United Nations, 2015), fatores sabidamente associados ao aumento do risco de TEV.

2.2.3 Fatores de risco genéticos

Diversos fatores genéticos foram relacionados ao aumento do risco de TEV (Cushman, 2007). Dentre as principais causas, destacam-se a deficiência das proteínas anticoagulantes naturais (proteínas C, S e antitrombina) e as mutações protrombóticas, como fator V de Leiden, variante da protrombina G20210A e outras

mais raras (Crowther; Kelton 2003). Dois estudos, o *Leiden Thrombophilia Study (LETS)* (Meer *et al.*, 1997) e o *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE)* (Cushman *et al.*, 2004), incluíram, juntos, 22.154 pacientes com TEV e identificaram o risco de trombose na vigência desses distúrbios (Tabela 2) (Cushman, 2007). No caso de outras alterações, tais como elevação do fator VIII, fator IX, fator XI e hiper-homocisteinemia, as bases biológicas não são conhecidas.

Tabela 2 – Comparação dos riscos relativos de tromboembolismo venoso conforme diferentes fatores de risco genéticos e indeterminados de acordo com o *Leiden Thrombophilia Study* e o *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology*

Fatores de risco	LETS	LITE
	%	%
Fator V Leiden em heterozigose*	8,1	3,5
Fator V Leiden em homozigose*	80,0	24,0
Mutação da protrombina G20210A em heterozigose*	2,8	1,9
Deficiência de proteína C*	3,1	3,4
Fator V elevado	1,3	1,2
Deficiência de antitrombina*	5,0	Não testado
Fator VIII elevado	4,8	2,6
Fator VII elevado	0,8	2,4
Fator IX elevado	2,8	Não testado
Fator XI elevado	2,2	Não testado
Fibrinogênio elevado	4,0	0,9
Dímero D elevado	2,5	3,1
Homocisteína elevada	2,5	1,5

* Fatores de risco genéticos. As bases biológicas dos demais fatores de risco da tabela não foram determinadas. Legenda: LETS, *Leiden Thrombophilia Study*; LITE, *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology*.

Fonte: Adaptado de Cushman *et al.* (2004).

2.2.4 Fatores de risco associados ao sexo

A gravidez e o período pós-parto associam-se a um alto risco de TEV. Em um estudo de base populacional com 30 anos de seguimento, a incidência de TEV foi 119,7 por 100.000 mulheres/ano (Heit *et al.*, 2005). O RR entre grávidas e puérperas foi de 4,3 (IC 95% 3,5-5,2). Além disso, a incidência em puérperas foi cinco vezes maior que em grávidas (511,2:100.000 e 95,8:100.000), respectivamente. Outro fator que eleva o

risco é a idade da gestante, sendo o risco 38% maior nas gestantes com 35 anos ou mais (James *et al.*, 2006).

O uso de CO, iniciado nos anos 1960, fez surgir incidências alarmantes de TEV. Em um estudo entre 1964 e 1967, 42 de 84 mulheres (50%) com TVP ou TEP fizeram uso de CO no mês que antecedeu o evento tromboembólico, comparado a 23 de 168 (14%) das mulheres do grupo controle (Vessey; Doll 1969). Em outro estudo, o risco de TEV em pacientes em uso de CO de segunda geração (levonorgestrel ou norgestimato) foi quase três vezes maior (OR 2,9; IC 95%, 2,2-3,8) quando comparado a pacientes que não utilizaram CO, e os de terceira geração (desogestrel ou gestodeno) quatro vezes maior (OR 4,0; IC 95%, 3,2-4,9) (Lidegaard; Edström; Kreiner, 2002).

2.3 Classificação dos eventos tromboembólicos venosos

O TEV pode ser não provocado ou provocado por um fator de risco adquirido, transitório ou permanente (Kearon *et al.*, 2016). Identificar essas características é determinante para o tratamento e prognóstico do TEV. Episódios de TEV provocados por fatores de riscos transitórios, como cirurgias e imobilização, possuem baixo risco de recidiva (Iorio *et al.*, 2010). No entanto, caso o fator de risco seja permanente e/ou progressivo, como um câncer metastático, há um elevado risco de recidiva após a interrupção do tratamento (Prandoni *et al.*, 2002). Nesse contexto, as trombooses provocadas encontram-se principalmente relacionadas a fatores de risco transitórios, que podem ser menores ou maiores (Kearon *et al.*, 2016; Ortel *et al.*, 2020) (Tabela 3).

Considera-se como evento de TEV não provocado aquele que, após extensa busca, não se encontra fator de risco associado (Kearon *et al.*, 2016). A terminologia não provocada é mais adequada de se utilizar, substituindo o termo idiopático, que sugere que não há motivo para a ocorrência da TEV.

Tabela 3 – Definição dos fatores de risco transitórios e persistentes para tromboembolismo venoso

Fatores de Risco Transitórios		Fatores de Risco Permanentes
Menores	Maiores	
Persistência do risco de TEV recorrente após a interrupção da terapia anticoagulante quando fator de risco ocorreu até 2 meses antes do episódio de TEV.	Persistência do risco de TEV recorrente após a interrupção da terapia anticoagulante quando o fator de risco ocorreu até 3 meses antes do episódio de TEV.	Lesão neoplásica em atividade, que são aquelas que não receberam tratamento curativo ou neoplasia em tratamento.
Risco aumentado de 3 a 10 vezes de um 1º episódio de TEV. Exemplo: terapias com estrógeno, gravidez ou puerpério.	Aumento >10 vezes no risco de um 1º episódio de TEV. Exemplo: anestesia geral por mais de 30 minutos ou restrição no leito hospitalar por mais de 3 dias.	Doenças não malignas associadas a um risco de recidiva de TEV pelo menos 2 vezes maior após interrupção do tratamento. Exemplo: doenças inflamatórias intestinais, síndrome antifosfolipídica e doenças autoimunes.

Legenda: TEV, tromboembolismo venoso.

Fonte: Adaptado de Kearon *et al.* (2016).

2.4 Diagnóstico do tromboembolismo venoso

O evento tromboembólico apresenta-se habitualmente por meio de duas manifestações clínicas principais: a TVP e o TEP. A forma mais comum de TVP é nos MMII e pelve, enquanto o TEP ocorre mais comumente quando um trombo se desprende da parede do vaso (em geral, dos MMII e pelve) e migra pelo coração até as artérias pulmonares (Phillippe, 2017). Clinicamente, a TVP se apresenta com um quadro de dor em uma das pernas, associada ou não à edema, vermelhidão e aumento de volume, enquanto o TEP está associado à taquipneia, dor torácica e taquicardia, podendo apresentar-se com quadros mais graves de síncope, choque e morte (Phillippe, 2017).

Devido a esses sintomas serem inespecíficos, exames complementares são necessários para a confirmação do diagnóstico. No entanto, a acurácia desses testes em diagnosticar corretamente a TEV depende da prevalência da doença em uma dada população, do método utilizado para o diagnóstico e do operador do método (Lim *et al.*, 2018).

As principais ferramentas utilizadas para o diagnóstico de TVP são o teste de D-dímero (sensibilidade 0,96; IC 95% 0,92-0,98; especificidade 0,35; IC 95% 0,28-0,43) e o ultrassom de MMII (Lim *et al.*, 2018). O exame ultrassonográfico pode ser realizado de forma seriada (sensibilidade 0,98; IC 95%, 0,96-0,99; especificidade 0,99; IC 95%, 0,99-0,99), por meio de ultrassom de compressão do segmento proximal (sensibilidade 0,90; IC 95%, 0,87-0,93; especificidade 0,99; IC 95% 0,9-0,99) e ultrassom de perna inteira (sensibilidade 0,93; IC 95%, 0,89-0,96; especificidade 0,98; IC 95%, 0,96-0,99), respectivamente (Lim *et al.*, 2018).

No diagnóstico de TEP utiliza-se o D-dímero (sensibilidade 0,97; IC 95% 0,96-0,98; especificidade 0,39; IC 95% 0,36-0,43) e angiotomografia de tórax (sensibilidade 0,93; IC 95% 0,88-0,96; especificidade 0,98; IC 95%, 0,96-0,99). A cintilografia de ventilação-perfusão apresenta sensibilidade de 0,96 (IC 95%, 0,91-0,98) e especificidade de 0,95 (IC 95%, 0,98-0,98) quando considerado positivo o exame de alta probabilidade e negativo o exame normal (Lim *et al.*, 2018). O ultrassom do

segmento proximal de MMII também pode ser utilizado, com sensibilidade de 0,49 (IC 95%, 0,31-0,66) e especificidade de 0,96 (IC 95%, 0,95-0,98) (Lim *et al.*, 2018).

A diretriz mais recente da *American Society of Hematology* (ASH) para diagnóstico de TEV está resumida na Tabela 4. Para o diagnóstico de TEV, deve-se utilizar uma ferramenta de probabilidade pré-teste, que é a probabilidade estimada da doença com base em dados clínicos, antes da realização dos exames complementares. Essa abordagem tem como objetivo evitar excesso na solicitação de exames para o diagnóstico de TEV (Lim *et al.*, 2018). A determinação da prevalência de TEV na população de interesse é fundamental para se definir a probabilidade pré-teste. Se uma população definida de pacientes está sendo avaliada, a probabilidade pré-teste é similar à prevalência da doença na população. Para a determinação de probabilidades pré-teste, os pesquisadores utilizaram estimativas de prevalência feitas por meio de revisões sistemáticas e metanálises, que avaliaram regras de predição clínica e estimativas da prevalência de TEV em cada categoria de probabilidade clínica. As principais ferramentas de probabilidade pré-teste utilizadas no diagnóstico do TEV foram o escore de Wells para TVP e TEP e o escore de Genebra para TEP (Ceriani *et al.*, 2010; Geersing *et al.*, 2014; Wells *et al.*, 1995, 2006) (Anexos A e B).

Tabela 4 – Sumário de recomendações da *American Society of Hematology* para o diagnóstico do tromboembolismo venoso

	TVP	TEP
PPT baixa	Inicia-se a propedêutica com o teste de D-dímero se a PPT for baixa ($\leq 10\%$). Se o D-dímero estiver elevado, procede-se ao exame de imagem, mais frequentemente, US. Caso o D-dímero não esteja disponível, deve-se proceder diretamente ao exame de imagem. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TVP, bem como não se deve indicar novos exames naqueles que apresentarem US negativo.	Inicia-se com D-dímero para excluir TEP em população com baixa PPT ($\leq 5\%$). Se o D-dímero estiver elevado, procede-se ao exame de imagem (angiotomografia ou cintilografia de ventilação-perfusão). Caso o D-dímero não esteja disponível deve-se proceder diretamente ao exame de imagem. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TEP.
PPT moderada	Inicia-se diretamente com exames de imagem em população com PPT moderada ($\sim 25\%$). Nenhum teste adicional é necessário se o exame de imagem inicial for negativo. Entretanto, recomenda-se US seriado se a suspeita for TVP de MMII proximal e o primeiro exame negativo. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TVP.	Inicia-se com D-dímero para excluir TEP em população com PPT moderada ($\sim 20\%$), seguido por exame de imagem se o D-dímero for elevado. Caso D-dímero não esteja disponível, procede-se diretamente aos exames de imagem. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TEP.
PPT alta	Inicia-se diretamente com o exame de imagem em população com PPT elevada ($\geq 50\%$). US seriados devem ser realizados caso o US inicial seja negativo. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TVP.	Em uma população de elevada PPT ($\geq 50\%$), a investigação deve ser iniciada diretamente com exames de imagem. D-Dímero positivo isoladamente não deve ser utilizado para diagnosticar TEP, bem como utilizá-lo como um teste subsequente a um exame de imagem negativo.

Legenda: PPT, probabilidade pré-teste; TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombose venosa profunda; US, ultrassom.

Fonte: Adaptado de Lim *et al.* (2018).

2.5 Tratamento do tromboembolismo venoso

O tratamento do TEV agudo pode ser dividido em três fases: (1) manejo inicial, que compreende o tempo entre o diagnóstico do TEV e as três primeiras semanas de tratamento; (2) tratamento primário, referente aos primeiros três meses de tratamento e (3) tratamento secundário, que se inicia após o tratamento primário e segue por tempo a ser definido conforme o quadro clínico, manutenção do fator de risco trombótico e risco hemorrágico (Ortel *et al.*, 2020).

O tratamento em regime ambulatorial deve ser a primeira opção para os pacientes com TVP e TEP não complicada, pois reduz o risco de TEP e de recidiva quando comparado aos pacientes internados (RR 0,6; IC 95% 0,4-0,9 e RR 0,61; IC 95% 0,4-0,9, respectivamente) (Ortel *et al.*, 2020). Pacientes com TEP de baixo risco de complicação tratados em domicílio apresentam redução no risco de mortalidade em 30 e 90 dias (RR 0,3; IC 95%, 0,0-7,9 e RR 0,9; IC 95%, 0,1-15,6, respectivamente) (Zondag *et al.*, 2013).

Os DOACS são a droga de escolha para o tratamento da maioria dos casos de TEV, uma vez que não necessitam de ajuste de doses de forma frequente, monitoramento da razão normalizada internacional (RNI) ou restrições dietéticas, sendo recomendados isoladamente no tratamento da TVP e TEV não complicadas (Ortel *et al.*, 2020). No entanto, os pacientes com diagnóstico de TEP com alto risco de complicação, como aqueles com TEP maciço ou com alto risco de sangramento, devem ser internados e tratados com anticoagulação parenteral. Naqueles pacientes com TEP com comprometimento hemodinâmico, definido como pressão sistólica < 90 mmHg ou uma queda ≥ 40 mmHg no seu valor basal (Kucher *et al.*, 2006), o uso de agentes fibrinolíticos é recomendado inicialmente, seguido por anticoagulação parenteral, o que leva a uma importante redução na mortalidade (RR 0,6; IC 95%, 0,4-0,9) (Ortel *et al.*, 2020). Nas TVP extensas, para as quais está indicada a trombólise, sugere-se a trombólise direta guiada por cateter em detrimento à trombólise sistêmica (Ortel *et al.*, 2020). Outras contraindicações dos DOACS são insuficiência renal (ritmo de filtração glomerular abaixo de 30 ml por minuto), insuficiência hepática e pacientes com extremos de peso (IMC > 40 kg/m²) (Chen; Stecker; Warden, 2020).

O tratamento primário da TEV é de três meses, tanto para pacientes com TEV provocada por fator de risco persistente quanto para TEV não provocada, sendo definido como o período mínimo de tratamento para o primeiro episódio de trombose. O risco de recidiva em pacientes nos quais o TEV foi decorrente de um fator de risco transitório é baixo (Iorio *et al.*, 2010). Por isso, esses pacientes são anticoagulados por três meses.

No entanto, pacientes com TEV não provocada ou provocada por fatores de risco persistentes apresentam elevado risco de recidiva quando os anticoagulantes são interrompidos após o tratamento primário. Nesse caso, a anticoagulação é estendida para além de três meses. A duração para além de três meses deverá levar em conta, entre outros fatores, o sexo, idade, a gravidade do evento trombótico, a manutenção do fator de risco e a preferência do paciente. A manutenção do tratamento medicamentoso não deve ser guiada por exames complementares, como D-dímero, ultrassom ou escores prognósticos (Ortel *et al.*, 2020).

O tratamento secundário, seja por tempo indeterminado ou prolongado, deve ser realizado com medicações anticoagulantes, preferencialmente DOACS (caso não haja contraindicações) em vez de aspirina, cuja proteção antitrombótica é bastante inferior (cerca de 40%) em comparação aos DOACS e varfarina (Marik; Cavallazzi 2015; Ortel *et al.*, 2020). A dose dos antagonistas da vitamina K para a prevenção secundária deve ser estabelecida por meio da manutenção da RNI em valores entre 2,0 e 3,0 (Kearon *et al.*, 2003).

2.6 Tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

2.6.1 Epidemiologia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas

2.6.1.1 Incidência

A incidência de eventos tromboembólicos nos pacientes cirúrgicos ortopédicos varia dentre os diversos segmentos anatômicos. Em estudos recentes, a incidência de TEV pós-operatório nas cirurgias ortopédicas em geral foi de 1% a 2% (Calder *et al.*, 2016;

Dai *et al.*, 2020; Mosenthal *et al.*, 2018; Nemeth; Cannejieter, 2019; Ojike *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2016).

Um estudo prospectivo de dez anos de seguimento com 45.968 procedimentos em 36.388 pacientes, todos acima de 15 anos de idade, demonstrou que a incidência geral de TEV foi de 1,1% (IC 95%, 1,1-1,1) dentro das primeiras seis semanas após o procedimento cirúrgico (Lapidus *et al.*, 2013). Mediante estratificação conforme uso de trombotoprofilaxia, houve diferença na incidência de TEV entre os pacientes que receberam ou não profilaxia. Naqueles que receberam profilaxia, a maior incidência de TEV ocorreu nos pacientes que foram submetidos à fixação interna de fraturas do anel pélvico (12,0%; IC 95%, 5,0-26,0), artroplastia de joelho (3,7%; IC 95%, 2,8-5,0), fixação interna de fraturas da tíbia proximal (3,8%; IC 95%, 2,3-6,3) e fixação interna de fraturas do tornozelo (3,6%; IC 95%, 2,9-4,4). No grupo de pacientes que não receberam profilaxia, a maior incidência foi observada nas cirurgias de reconstrução do tendão de Aquiles (7,2%; IC 95%, 5,5-9,4).

A análise individualizada conforme cada segmento anatômico, presença de sintomas ou realização de trombotoprofilaxia permite ter uma visão diferenciada da incidência de TEV nas cirurgias ortopédicas. Em vários estudos, o desfecho considera somente TEV sintomático e, em outros, TEV assintomático, sendo o diagnóstico deste realizado por meio de exames de imagem no pós-operatório. As fraturas do quadril e as artroplastias do quadril e joelho são consideradas, em conjunto, como as grandes cirurgias ortopédicas e tem historicamente uma alta incidência de TEV, que varia entre 40% e 60% (Geerts *et al.*, 2008). Por esse motivo, são o tipo de cirurgia ortopédica mais estudada em relação a esquemas trombotoprofiláticos e que contam com recomendações baseadas em nível de evidência alto (Anderson *et al.*, 2019; Falck-Ytter *et al.*, 2012; Jacobs *et al.*, 2012; Lieberman; Heckmann, 2017). Uma metanálise avaliou as fraturas abaixo do quadril e encontrou uma incidência de TEV de 21,0% (IC 95%, 17,0%-24,0%) (Tan *et al.*, 2016). Nas cirurgias artroscópicas do quadril, em que o trauma cirúrgico é menor, a incidência de TEV foi mais baixa, tendo sido de 2,0% (IC 95%, 0,3%-5,0%) quando instituída a trombotoprofilaxia, e 2,3% (IC 95%: 0,02%-6,6%) quando esta não foi utilizada (Haldane *et al.*, 2018).

Nas cirurgias do joelho, a incidência de TEV é bastante variável. Nas artroplastias do joelho, em uma das maiores coortes publicadas, com 1.460.901 pacientes incluídos, a incidência foi de 0,89%, apesar do uso de trombotoprofilaxia (Dai *et al.*, 2020). Em uma coorte de 20.770 pacientes, a incidência de TEV foi de 0,4% (IC 95%, 0,32%-0,49%) nos primeiros 90 dias após a intervenção (Maletis *et al.*, 2012). Essa mesma incidência foi encontrada em uma outra coorte, com 4.833 pacientes (0,4%; IC 95%, 0,2%-0,5%) (Mauck *et al.*, 2013).

Nas cirurgias abaixo do joelho, os estudos sobre a incidência de TEV são menos precisos. Em uma metanálise com 43.381 pacientes submetidos a diversas intervenções no pé ou tornozelo (incluindo lesões decorrentes de trauma ou cirurgias eletivas) sem trombotoprofilaxia, a incidência de TEV sintomática foi de 0,6% (IC 95%, 0,4%-0,8%). Dentre os pacientes que receberam algum tipo de profilaxia, a incidência foi de 1,0% (IC 95%, 0,2%-1,7%) (Calder *et al.*, 2016). Esse resultado paradoxal é possivelmente explicado pelo fato de os pacientes que receberam profilaxia terem sido mais graves e/ou com mais fatores de risco para TEV. Em uma coorte retrospectiva, com 22.486 pacientes submetidos à cirurgia de tornozelo e/ou pé acompanhados entre 2008 e 2011, 173 (0,8%) tiveram TEV sintomático nos seis meses subsequentes à intervenção ortopédica (Richey; Weintraub; Schuberth, 2019). Quando foram avaliados o local da cirurgia e a ocorrência de trombose, 65,6% dos casos de TEV ocorreram em cirurgias do retropé e tornozelo, 11,1% no mediopé e 26,7% no antepé. Em um estudo de coorte retrospectivo, pacientes com diagnóstico de fraturas do tornozelo, 222 de 14.954 pacientes incluídos desenvolveram TEV (1,5%), independentemente da prescrição ou não da profilaxia (Juto *et al.*, 2022). Destes, 125 foram tratados cirurgicamente, 91 tratados conservadoramente e 6 não tiveram sua forma de tratamento identificada.

Sabe-se que, dentre as doenças do pé e tornozelo, a ruptura do tendão de Aquiles é a lesão mais frequentemente associada à ocorrência de TEV. Dados de metanálise mostraram que dentre 1.060 pacientes com ruptura do tendão de Aquiles avaliados clinicamente para a investigação de TEV, um total de 74 (7%) apresentaram TEV confirmado (Calder *et al.*, 2016). Entre 1997 e 2015, 28.546 pacientes com ruptura aguda do tendão de Aquiles, tratados cirurgicamente ou não cirurgicamente, foram avaliados quanto à incidência de TEV (Pedersen *et al.*, 2019). Destes, 389 (1,36%) tiveram TEV,

dos quais 278 (0,97%) TVP-MMII e 138 (0,48%) TEP. Em um outro estudo de coorte prospectivo, dos 291 pacientes com ruptura aguda do tendão calcâneo, 14 (4,81%) foram diagnosticados com TEV nos primeiros 33 dias após o procedimento cirúrgico (Blanco; Slater; Mangwani, 2018).

Nas cirurgias da coluna, estudos apontaram uma incidência de TEV sintomática entre 0,9% e 2,0% (Tan *et al.*, 2016; Fischer *et al.*, 2020), apesar da trombotoprofilaxia (Wang *et al.*, 2016), e 22,4% e 32,3% tiveram TEV incidental mediante realização de ultrassonografia no pós-operatório (Yamasaki *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2015). Uma metanálise comparou a incidência de TVP em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de afecções de coluna, tendo demonstrado uma taxa de 0,56% no grupo sem qualquer trombotoprofilaxia, 0,85% no grupo que utilizou trombotoprofilaxia medicamentosa e 1,0% no grupo que usou profilaxia mecânica, com uma incidência global de 0,9% (Mosenthal *et al.*, 2018).

A incidência de TEV em fraturas dos membros superiores foi de 0,4% em uma análise retrospectiva de 11.570 pacientes entre 2007 e 2013 (Nayar *et al.*, 2018). Quando analisada por região anatômica, as fraturas de clavícula apresentaram uma taxa de TEV de 0,4%; as fraturas do úmero proximal de 1,0%; as fraturas diafisárias do úmero de 0,8%; as fraturas do cotovelo de 0,3% e as fraturas do rádio e ulna de 0,1%. Em um estudo prospectivo com 58.054 pacientes, a incidência de TEP após 30 dias foi de 0,2% (IC 95%, 0,2-0,2), e em 90 dias de 0,3% (IC 95%, 0,2-0,3) nas artroplastias do ombro (Craig *et al.*, 2019).

2.6.1.2 Fatores de risco

Os fatores de risco para TEV nos pacientes submetidos à cirurgia ortopédica não são diferentes dos fatores de risco clássicos para TEV em outras populações de pacientes (Anderson; Spencer, 2003).

Os fatores de risco permanentes possuem a mesma importância no contexto da ocorrência de TEV nos pacientes ortopédicos. No entanto, alguns fatores recebem maior atenção por parte dos ortopedistas. A idade avançada é um desses fatores. Quando analisadas grandes coortes de registros nacionais de artroplastias, cirurgias

de fraturas ou oncológicas, é clara a associação entre idade avançada e alto risco de TEV nas cirurgias ortopédicas (ICM-VTE General Delegates, 2022). Outros fatores que são ressaltados como de grande risco para TEV nos pacientes ortopédicos são o câncer e as drogas utilizadas para seu tratamento. O tamoxifeno, por exemplo, é uma droga moduladora seletiva do receptor de estrógeno e aumenta o risco de TEV, devendo ser suspensa entre cinco e sete dias antes do procedimento ortopédico a fim de diminuir o risco de trombose (ICM-VTE General Delegates, 2022).

Os fatores de risco genéticos e ligados ao sexo também agem de forma particular nos pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas. Existe consenso entre os ortopedistas que as cinco principais trombofilias hereditárias mais relacionadas à ocorrência de TEV nos pacientes ortopédicos são as deficiências de proteínas C e S, deficiência da antitrombina, fator V de Leiden e a mutação da protrombina G20210A (ICM-VTE General Delegates, 2022). Os CO se comportam como maximizadores do risco de trombose nas pacientes ortopédicas, e seu uso deve ser considerado pelo cirurgião como fator de risco de TEV e influência na prescrição de trombotoprofilaxia (ICM-VTE General Delegates, 2022).

Dentre os fatores de risco transitórios, destacam-se a imobilidade e as próprias especificidades das cirurgias ortopédicas as quais os pacientes serão submetidos (Anderson; Spencer, 2003; White, 2003; Tan *et al.*, 2016). A imobilização do membro inferior, impedindo a contração da musculatura da panturrilha, tem se mostrado um importante fator de risco isolado para TEV nas intervenções abaixo do joelho (Rosendaal, 1999; Adrichem *et al.*, 2014). Além disso, as diferentes cirurgias ortopédicas parecem apresentar riscos diferentes de TEV, sendo consenso que as artroplastias do quadril e do joelho são as de maior risco trombótico, além das fraturas do quadril (ICM-VTE General Delegates, 2022).

Em uma metanálise em que foram incluídos 34.597 pacientes submetidos à cirurgia da coluna, hipertensão arterial (OR 1,6; IC 95%, 1,2-2,1), diabetes (OR, 2,1; IC 95%, 1,1-4,1), uso de meias elásticas (OR, 11,7; IC 95%, 1,5-94,0) e limitação pré-operatória para deambular (OR, 4,8; IC 95%, 2,5-9,1) aumentaram o risco de TEV nesse grupo de pacientes (Wang *et al.*, 2016). As cirurgias da coluna cervical apresentaram um risco de TEV inferior às cirurgias na coluna lombar (OR, 0,2; IC

95%, 0,2-0,3) (Wang *et al.*, 2016). Em outra metanálise, na qual foram incluídos 3.216.187 pacientes, os fatores considerados de risco para TEV nos pacientes submetidos a cirurgias da coluna foram idade avançada [Diferença Ponderada das Médias (DPM) 0,6, IC 95%, 0,3-0,8), sexo feminino (OR 1,1; IC 95%, 1,0-1,3), diabetes (OR, 1,3; IC 95%, 1,3-1,4), doença renal crônica (OR, 8,3; IC 95%, 2,0-34,9), limitação pré-operatória para deambular (OR, 3,7; IC 95%, 2,8-4,8), maior tempo cirúrgico (DPM 0,7; IC 95%, 0,2-1,2), cirurgias que envolvem artrodese (OR, 1,5; IC 95%, 1,3-1,8) e necessidade de transfusão de sangue em diferentes sítios de artrodese de coluna (OR, 4,1; IC 95%, 2,8-5,8) (Zhang *et al.*, 2020). Outro fator relacionado ao TEV pós-operatório na cirurgia da coluna foi o D-dímero elevado (Yamasaki *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2020) aferido uma semana após a intervenção. Valores superiores a 19,5 ug/ml apresentaram uma área sob a curva (AUC) de 0,75 (IC 95%, 0,69-0,87) com uma sensibilidade de 79% e especificidade de 70%, podendo aumentar em mais de quatro vezes a chance de TEV (OR 4,1; IC 95%, 2,8-7,9) (Yamasaki *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2020).

Devido à baixa incidência de eventos tromboembólicos nas cirurgias dos membros superiores, poucos estudos se propuseram a investigar os fatores de risco nessas cirurgias. Um estudo inglês que analisou prontuários de 80.227 cirurgias do ombro identificou uma incidência entre 0,00% e 0,23% de TVP, e entre 0,01% e 0,52% de TEP (Jameson *et al.*, 2011). Nas cirurgias artroscópicas, a incidência de TEV, em comparação ao risco populacional de TEV em 90 dias previamente determinado 0,017%, segundo referência dos autores, foi mais elevada em pacientes com idade acima de 70 anos (OR 22,7; IC 95%, 2,5-203,0), diabéticos insulino-dependentes (OR 49,5; IC 95%, 3,1-79,2) e não insulino-dependentes (OR 16,1; IC 95%, 1,0-25,8), por exemplo. Em um estudo prospectivo com 1.366 pacientes submetidos à cirurgia no ombro, a incidência de TEV após 90 dias da intervenção foi de 0,7% (IC 95%, 0,2-1,1), sendo que 34,1% dos pacientes receberam algum tipo de tromboprolifaxia (Imberti *et al.*, 2014). Dentre as variáveis analisadas, o tempo cirúrgico superior a 60 minutos mostrou-se como o único fator de risco independente para a ocorrência de TEV [*Hazards Ratio* (HR),10,99; IC 95%, 1,26-95,89]. Em outro estudo com 1.984 pacientes com fraturas do membro superior, observou-se uma incidência acumulada de TEV de 1,3% (Nayar *et al.*, 2018), dos quais os que apresentaram as maiores incidências foram aqueles com lesões da cintura escapular – clavícula (2,1%), úmero

proximal (3,0%) e terço médio do úmero (1,9%). Em outro estudo focado apenas nas artroplastias do ombro, no qual foram incluídas 130.258 intervenções, 695 (0,53%) apresentaram TEV (Day *et al.*, 2015). Fraturas do rádio ou ulna raramente associam-se a episódios de TEV.

Os fatores de risco para TEV nas artroplastias do quadril e do joelho foram mais amplamente estudados, uma vez que a própria intervenção cursa com grande aumento do risco de TEV. Em uma metanálise com 14 estudos de artroplastia total de joelho (ATJ) e artroplastia total de quadril (ATQ), os fatores de risco relacionados ao aumento do risco de TEV foram sexo feminino, idade ≥ 80 anos, raça negra, IMC ≥ 30 , história prévia de TEV, câncer em atividade, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva e presença de varizes de MMII (Zhang *et al.*, 2015).

Dessa forma, não são apenas as grandes intervenções que são realizadas no quadril e joelho que se associam ao risco de TEV. As cirurgias artroscópicas, que são intervenções minimamente invasivas e com rápida recuperação clínica, também são foco de debate uma vez que, em princípio, deveriam associar-se à menor incidência de TEV e, conseqüentemente, menor indicação de trombopprofilaxia. Em uma revisão sistemática, com 2.850 pacientes e 2.985 procedimentos de artroscopia de quadril, a incidência acumulada de TEV foi de 2,0%, tendo sido 2,0% em 1.443 cirurgias com trombopprofilaxia e 2,3% em 1.542 intervenções sem trombopprofilaxia (Haldane *et al.*, 2018). Os fatores de risco associados ao TEV foram idade avançada, obesidade, uso de CO, trauma e uso prolongado de tração durante o procedimento. Em um estudo caso-controle de base populacional realizado na Holanda, foram estudados os fatores de risco para TEV nas artroscopias de joelho (Adrichem *et al.*, 2015a). Foram incluídos 106 casos e 24 controles submetidos à artroscopia do joelho, tendo sido observado um aumento do risco de TEV de aproximadamente seis vezes (OR, 5,9; IC 95%, 3,7-9,3). Nos casos de reconstrução ligamentar, o risco de TEV aumentou cerca de 17 vezes (OR, 17,2; IC 95%, 2,2-136,2). Os fatores de risco associados ao TEV foram obesidade, uso de CO e alterações genéticas, como a presença do fator V de Leiden, a mutação da protrombina G20210A e tipo sanguíneo não-O.

Com relação às intervenções no tornozelo e pé, o risco trombótico é menor, embora aumente com maior tempo de restrição de apoio do membro inferior no solo e/ou

imobilização (Calder *et al.*, 2016; Fleischer *et al.*, 2015). Quanto maior o tempo de imobilização, maior o risco de TEV (Healy *et al.*, 2010). Adicionalmente, o fato de permanecer sem apoiar o membro inferior no solo também está associado ao aumento do risco de TEV, sendo muitas vezes somado à imobilização como um fator de risco maior (Riou *et al.*, 2007). O uso de imobilização sem apoio por um período de duas a oito semanas está associado a um risco de TEV nove vezes maior (OR, 9,0; IC 95%, 1,8-44,3) que aqueles que permanecem imobilizados por um período inferior a esse (Richey; Weintraub; Schuberth, 2019). Apesar de alguns autores considerarem que o fato de poder apoiar o membro inferior no solo possibilita interromper a profilaxia medicamentosa (Saragas *et al.*, 2014), por conferir maior mobilidade ao paciente, essa orientação ainda requer estudos adicionais para comprovação da sua eficácia.

Até o presente momento, o principal fator de risco identificado para a ocorrência de TEV em pacientes com intervenções abaixo do nível do joelho é a história de trombose prévia (Calder *et al.*, 2016; Nemeth *et al.*, 2018a; Pedersen *et al.*, 2014; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019), embora seja um fator de risco menos valorizado pelo cirurgião durante a avaliação de risco do paciente ortopédico (Caprini, 2010; Fleischer *et al.*, 2015). A identificação desse fator de risco é considerada como a única indicação formal para a prescrição de trombopprofilaxia medicamentosa nessa população de pacientes (Falck-Ytter *et al.*, 2012). Outros fatores considerados de alto risco para a ocorrência de TEV na cirurgia do tornozelo e pé são IMC acima de 30 kg/m² (Ahmad; Lynch; Maltenfort, 2017; Calder *et al.*, 2016; Huntley *et al.*, 2019; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019) e idade acima dos 50 anos (Calder *et al.*, 2016; Fleischer *et al.*, 2015; Huntley *et al.*, 2019; Pedersen *et al.*, 2014; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019).

O uso de CO e a terapia de reposição hormonal são fatores de risco clássicos para TEV na população geral, estando presentes em grande parte das pacientes submetidas a cirurgias ou imobilizações no tornozelo e pé que desenvolvem TEV (Calder *et al.*, 2016; Fleischer *et al.*, 2015; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019). Além disso, fatores de risco genéticos, como a presença do fator V de Leiden, tipo sanguíneo não-O ou níveis elevados de fator VIII, devem ser também considerados na avaliação do risco de TEV em cirurgia de pé e tornozelo, uma vez que eles são fatores de risco conhecidos para cirurgias ortopédicas de outros segmentos (Adrichem

et al., 2014, 2015a; Zhou *et al.*, 2013). Em um trabalho focado nas rupturas do tendão calcâneo, no qual a incidência de TEV após 90 dias foi de 3,6% (35 de 984), os principais fatores de risco identificados foram idade ≥ 50 anos (OR ajustada [ORadj] 2,3, $p = 0,027$), história prévia de TEV/trombofilia (ORadj 6,1, $p = 0,009$) e história familiar de TEV (aOR 20,9, $p < 0,001$) (Oliver *et al.*, 2022).

2.6.2 Ferramentas de avaliação de risco de tromboembolismo venoso nos pacientes submetidos à cirurgia ortopédica

Um grande desafio para o ortopedista é identificar os pacientes que apresentam maior risco de desenvolver TEV e que têm indicação para trombopprofilaxia medicamentosa. Apesar de algumas intervenções terem suas incidências minoradas com o uso de trombopprofilaxia, outras ainda carecem de mais estudos. A baixa incidência de TEV nas cirurgias dos membros superiores e abaixo do joelho e a diversidade de fatores de risco e comorbidades relacionadas ao TEV tornam essa tarefa difícil, uma vez que, mesmo raras, as complicações decorrentes do TEV (principalmente da TVP-MMII), como o TEP e a síndrome pós-trombótica, são extremamente danosas para o paciente (Richey; Weintraub; Schuberth, 2019).

2.6.2.1 Ferramentas de predição de risco

Ferramentas de predição de risco são dispositivos desenvolvidos para auxiliar o profissional da área da saúde a tomar decisões acerca do uso de determinada intervenção nos pacientes, com a premissa de que as decisões tomadas com seu auxílio serão mais assertivas que aquelas em que apenas a experiência do profissional é considerada (Steyerberg, 2008). Os principais usos são para fins de saúde pública, auxílio na prática clínica e na pesquisa (Steyerberg, 2008).

Na saúde pública, predizer o risco de uma doença na população auxilia na construção de medidas de prevenção que possam minimizar a incidência ou os impactos de determinadas doenças, como os modelos de rastreamento de câncer de mama hereditário (Gail *et al.*, 1989; Steyerberg 2008). Na prática clínica, é possível antecipar o início do tratamento, como na suspeita de TVP (Steyerberg 2008; Wells *et al.*, 1995), indicando a necessidade de solicitar determinados exames para confirmação de

diagnóstico, como na estenose renal (Krijnen *et al.*, 1998; Steyerberg, 2008); na indicação de determinada intervenção cirúrgica, como nas trocas valvares cardíacas (Graaf *et al.*, 1992; Steyerberg 2008); na definição da intensidade de determinado tratamento, como uso de quimioterápicos em pacientes oncológicos (Dijk; Steyerberg; Habbema, 2008; Steyerberg, 2008) e no retardo para se iniciar um tratamento, como nos casais com baixa fertilidade (Hunault *et al.*, 2004; Steyerberg, 2008). Na pesquisa clínica, eles podem ser úteis na inclusão de pacientes e ajuste de covariáveis em ensaios clínicos aleatorizados e ajuste de fator de confusão com escore de propensão (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Investigators, 1997; Marmarou *et al.*, 2007; Seeger *et al.*, 2003; Steyerberg, 2008).

2.6.2.2 Validação de ferramentas de predição de risco

A idealização de uma nova ferramenta de predição risco passa por três etapas: conceptualização, construção do modelo e validação (Steyerberg, 2008). Na etapa de conceptualização é necessário definir a pergunta e a aplicação de interesse, os desfechos e os preditores adequados, bem como o melhor modelo estatístico e o tamanho da amostra.

Na construção do modelo, a primeira fase é a inspeção dos dados, na qual observa-se a completude dos dados disponíveis para análise. A falta de dados completos levará a uma análise ineficiente das perguntas e dificuldades na interpretação dos dados, pois as análises terão número diferente de indivíduos e possíveis vieses nos coeficientes das regressões (Steyerberg, 2008). Os dados podem estar incompletos: de forma completamente aleatória, como na perda de dados por questões técnicas; de forma aleatória, como dados faltantes em idosos, e de forma não aleatória, como questões que os pacientes optam por não responder, por exemplo, aquelas relacionadas à sexualidade (Steyerberg, 2008). Dependendo do que se observa em relação a dados faltantes, o pesquisador definirá como irá lidar com essa falta de dados: se irá fazer uma análise de casos completos, excluindo os pacientes com dados faltantes, ou algum tipo de imputação, que é uma estimação matemática dos valores faltantes dos preditores.

Em seguida, definem-se os preditores que estarão no modelo. Os preditores devem ser definidos pragmaticamente e abranger os domínios relevantes para a previsão do resultado de uma doença. O resultado de um modelo de previsão deve ser medido com alta precisão. Desfechos objetivos, como mortalidade, são frequentemente preferidos. Finalmente, o modelo precisa ser estimado, especificado e validado.

A validação deve ser feita internamente, dentro dos pacientes incluídos na construção do modelo, e externamente, em uma outra população diferente da qual o modelo foi desenvolvido. É a validação externa a parte mais vital para que o modelo seja aceito e utilizado na prática médica. Nessa etapa, o tamanho da amostra é fundamental para que se possa generalizar o modelo, sendo preconizado um mínimo de 100 eventos, idealmente 200 (Collins *et al.*, 2016). Além disso, é fundamental avaliar a *performance* preditiva do modelo por meio da calibração, em que se faz a concordância entre a frequência esperada do desfecho e a, de fato, observada, além da discriminação do modelo, que determina sua capacidade de identificar os indivíduos com diferentes desfechos.

2.6.3 Ferramentas de predição de risco de tromboembolismo venoso nos pacientes ortopédicos

As ferramentas de predição de risco foram desenvolvidas com o objetivo de definir o risco de ocorrência de um evento tromboembólico em um determinado grupo de pacientes, sendo neste caso pacientes ortopédicos. Esses modelos usam informações clínicas da história e do exame clínico do paciente para identificar aqueles com risco aumentado de desenvolver TEV, os quais têm maior probabilidade de se beneficiar da trombopprofilaxia (Pandor *et al.*, 2021).

No entanto, no caso de pacientes ortopédicos, não está claro qual ferramenta é a mais indicada para orientar a tomada de decisão para trombopprofilaxia na prática clínica e, assim, otimizar o atendimento ao paciente e melhorar a relação risco-benefício e custo-benefício (Pandor *et al.*, 2021). Assim, até o presente momento, nenhuma ferramenta de predição de risco foi desenvolvida tendo como foco sua aplicação nas diferentes cirurgias ortopédicas. Primeiro, por terem sido desenvolvidas por meio de fatores de risco definidos em estudos com pacientes submetidos exclusivamente a

artroplastias, e, por último, devido à ausência de validações externas feitas de maneira criteriosa (ICM-VTE General Delegates, 2022).

Alguns autores se propuseram a construir ferramentas de predição de riscos específicas para as artroplastias das grandes articulações, como joelho e quadril, por serem as maiores responsáveis pela ocorrência de trombose nos pacientes ortopédicos. Em uma coorte de 26.391 pacientes incluídos, os autores coletaram retrospectivamente informações de prontuário sobre diversos preditores de risco, como idade, IMC, tipo de procedimento (primário ou revisão), Índice de Comorbidade de Charlson, entre outros (Parvizi *et al.*, 2014). Por meio de regressão logística, os autores criaram um Critério de Estratificação de Risco para TEP, pontuando os preditores de risco com valores específicos: pacientes de baixo risco (0,35%; variação 0%-0,7%) até 6 pontos; pacientes de médio risco (1,4%; variação 1,1%-2,8%) entre 7 e 15 pontos e os pacientes de alto risco (9,3%, variação 4,3%-66,7%) com mais de 16 pontos. Um outro estudo incluiu 1.721.806 pacientes de um registro nacional de pacientes submetidos a alguma artroplastia internados dos Estados Unidos [National Inpatient Sample (NIS)]. Nele, os pesquisadores também utilizaram regressão logística para definir quais os preditores de risco entrariam no modelo, atribuindo pontos a todos (Parvizi *et al.*, 2016). Os autores definiram que 75 pontos seria o corte entre os pacientes de baixo e alto risco, uma vez que 1,68% dos pacientes do NIS acima desse corte tiveram TEV, e apenas 0,67% daqueles abaixo desse corte foram diagnosticados com trombose.

Ainda com foco nos pacientes submetidos a artroplastias do quadril e joelho, um estudo com 118.473 pacientes incluídos coletou informações sobre os fatores de risco para TEP nos primeiros 30 dias após a cirurgia (Bohl *et al.*, 2016). Os autores construíram um sistema de pontuação para estratificação de risco com seis fatores de risco, sendo eles anemia (-2 pontos, por se apresentar como fator protetor), sexo feminino (1 ponto), IMC (2 pontos entre 25 e 30kg/m² e 3 pontos se maior ou igual a 30kg/m²), idade acima de 70 anos (4 pontos) e se a cirurgia foi uma artroplastia de joelho (5 pontos). Os pacientes considerados de baixo risco (≤ 4 pontos) apresentaram um risco de TEP de 0,2% (IC 95%; 0,2%-0,3%), os de risco médio (5-8 pontos) 0,5% (IC 95%; 0,4%-0,5%) e os de alto risco (9-12 pontos) 0,8% (IC 95%; 0,7%-0,9%).

Outras ferramentas também foram desenvolvidas especificamente para pacientes ortopédicos, mas restrita àqueles com imobilização abaixo do joelho e artroscopia do joelho (Nemeth *et al.*, 2015, 2018a), ambas derivadas de dados clínicos dos pacientes do estudo *Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis* (MEGA). O escore *Leiden – Thrombosis Risk Prediction for patients with cast immobilization score* [L-TRiP (cast)] foi desenvolvido para a predição do risco de TEV nos pacientes com imobilização de membros inferiores (Nemeth *et al.*, 2015). Nesse estudo, utilizou-se o mesmo banco de dados da elaboração de parte desta tese para identificação do valor preditivo dos preditores de risco genéticos e adquiridos, nível dos fatores de coagulação e outros biomarcadores na ocorrência de TEV em pacientes com imobilização gessada, tendo apresentado uma AUC de 0,76 (IC 95% 0,66-0,86). O L-TRiP(cast) foi posteriormente validado de forma externa nos dados do ensaio clínico POT-CAST, desenhado para avaliar a eficácia da profilaxia de TEV em pacientes com imobilização nos MMII. Este apresentou AUC de 0,74 (IC 95% 0,61-0,87) na análise dos casos completos (Nemeth *et al.*, 2020).

Uma das ferramentas utilizadas na avaliação de risco de TEV é a do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Uma das vantagens dessa ferramenta é a sua capacidade de avaliar todos os pacientes internados, e não somente os cirúrgicos. Além disso, a ferramenta analisa três pontos importantes: a mobilidade do paciente, os fatores de risco para TEV e o risco de sangramento. A utilidade dessa ferramenta foi confirmada em estudos prospectivos em pacientes com fratura de tornozelo, lesões dos ossos do pé e ruptura do tendão de Aquiles, tratados com imobilização gessada ou cirurgicamente (Blanco; Slater; Mangwani, 2018).

O escore de Caprini, desenvolvido para pacientes cirúrgicos em geral (Caprini, 2005, 2010), pontua os fatores de risco relacionados ao paciente e ao tipo de procedimento. Em seu trabalho original, o autor considerou os pacientes com escore entre 0 e 1 como de baixo risco; igual a 2 como de risco moderado; entre 3 e 4 de alto risco e igual ou maior que 5 com o maior risco de TEV (Caprini, 2005). Esse escore foi validado para uso em outras áreas cirúrgicas, tais como cirurgia plástica (Pannucci *et al.*, 2011; Swanson, 2016), otorrinolaringologia (Shuman *et al.*, 2012) e ginecologia oncológica (Stroud *et al.*, 2014) (Figura 1).

Figura 1 – Escore de Caprini

Acrescente 1 ponto para cada situação que se aplique		
Idade 41-60 anos		Infarto agudo do miocárdio
Edema MMII		Insuficiência cardíaca congestiva (<1 mês)
Veias varicosas visíveis		Cirurgia maior realizada no último mes
Cirurgia menor planejada		História de doença inflamatória intestinal
Sepse (<1 mês)		Função pulmonar anormal (DPOC)
Sobrepeso ou obesidade (IMC > 25)		Doença pulmonar grave, como pneumonia
Acamado ou com restrição mobilidade, incluindo ortese imobilizador de MI por menos de 72h		
Uso de pílula anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal		
Gravidez ou parto no último mes		
História de bebe natimorto, aborto espontaneo recorrente (mais de 3), bebe prematuro com toxemia ou bebe com restrição de crescimento		
Outros fatores de risco (1 ponto cada)***		

Acrescente 2 pontos para cada situação que se aplique		
Idade 61-74 anos		
Cancer atual ou no passado		
Cirurgia maior planejada estimada em mais de 45 minutos (incluindo laparoscopia)		
Bota gessada ou outro dispositivo não removível (<1 mês)		
Cateter venoso central		
Artroscopia		
Acamado ou com restrição mobilidade por mais de 72h		

Acrescente 3 pontos para cada situação que se aplique		
Idade 75 anos ou mais		
Trombose previa (TVP ou embolia pulmonar)		
História familiar de trombose		
Fator V de Leiden positivo		
Protrombina positivo		
Anticoagulante lúpico positivo		
Trombocitopenia induzida por heparina		
Homocisteína sérica elevada		
Anticorpos anticardiolipina elevados		
Outra trombofilia adquirida ou congenita		

Acrescente 5 pontos para cada situação que se aplique		
AVC (<1 mês)		
Politraumatismo (<1 mês)		
Artroplastia de membros inferiores		
Fratura de quadril, femur e perna (<1 mês)		
TRM (paralisia) (<1 mês)		

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC, índice de massa corporal; MMII, membros inferiores; h, horas; TEV, tromboembolismo venoso; TRM, trauma raquimedular; TVP, trombose venosa profunda.

Fonte: Traduzido e adaptado de Caprini (2010).

Apesar de ainda não ter sido validado para cirurgia ortopédica em geral, o escore de Caprini já foi validado para algumas cirurgias ortopédicas específicas. A primeira delas nas fraturas do fêmur proximal, em que 92 pacientes foram incluídos, com uma incidência de TEV de 16,3% (15 pacientes) (Luksameearunothai *et al.*, 2017). A média dos valores do escore de Caprini entre os participantes incluídos no estudo foi de 12 pontos. Os autores avaliaram os pacientes em grupos, estratificados em quatro grupos de valores maiores ou iguais a 11, 12, 13 e 14 pontos. A validação teve como objetivo identificar quais pacientes desenvolveriam TVP, e observou-se que o valor do escore que melhor se associou com a ocorrência de TVP foi maior ou igual a 12 (sensibilidade 93% e especificidade 35%) e maior ou igual a 13 (sensibilidade 60% e especificidade 73%).

A validação do escore de Caprini para artroplastias coxofemorais e do joelho foi realizada em um estudo com 1.078 pacientes (Krauss *et al.*, 2019). Todos foram avaliados no dia da cirurgia, tendo sido a trombotoprofilaxia iniciada no primeiro dia pós-operatório, com aspirina na dose de 325mg a cada 12 horas por 6 semanas nos pacientes de baixo risco ou DOACS por 35 dias para aqueles considerados de alto risco. Apesar de existir uma indicação formal de prescrição de trombotoprofilaxia para esses pacientes (Falck-Ytter *et al.*, 2012), a estratificação de risco permitiu aos autores utilizar medicamentos diferentes para pacientes sob diferentes riscos. A avaliação retrospectiva desses pacientes identificou que aqueles com escore de Caprini maior ou igual a 10 devem ser considerados como de maior risco (sensibilidade: 83%; IC 95%, 78%-87%) e aqueles com escore igual ou menor que 9, de menor risco (sensibilidade: 80%; IC 95%, 77%-83%), sugerindo um ponto de corte maior para esse grupo de pacientes do que o definido pelo escore de Caprini original, que considera os pacientes com notas acima de 5 como aqueles de maior risco (Caprini, 2010).

Em outro estudo com 363 pacientes de artroplastias do quadril (225) e joelho (151), os autores utilizaram prontuários dos pacientes e conseguiram preencher adequadamente o escore de Caprini em apenas 7% dos casos. Além disso, não conseguiram encontrar diferenças entre as pontuações de Caprini para os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram TEV (Bateman *et al.*, 2017). Em outro estudo mais robusto, com 2.155 artroplastias primárias de quadril e 1.315 de joelho, os autores encontraram uma AUC de 0,57, mostrando uma capacidade

discriminatória ruim de predição de trombose nesse grupo de pacientes (Gold *et al.*, 2020).

Importante ressaltar que uma das grandes críticas ao escore de Caprini é o fato de que, independentemente de qualquer fator de risco, o paciente já teria 5 pontos pelo simples fato de ter sido submetido a uma artroplastia, sendo incluído, automaticamente, no grupo de pacientes de mais alto risco. Ou seja, a presença de outros fatores de risco muito relevantes nesse grupo de pacientes poderia auxiliar a individualizar o tipo e a intensidade da profilaxia (Nam *et al.*, 2015).

Apesar das fragilidades mencionadas, considera-se o escore de Caprini, por já ter sido validado em diversas áreas cirúrgicas, como um dos mais abrangentes para uso nas cirurgias ortopédicas em geral. No entanto, a difusão do conceito de avaliação de risco tromboembólico nas cirurgias ortopédicas em geral, e não somente nas cirurgias do quadril e joelho, carece de difusão na prática clínica. Isso proporcionará melhor predição do risco de TEV e a construção de protocolos de trombopprofilaxia mais adequados aos diferentes grupos de maior risco trombótico.

2.7 Trombopprofilaxia em cirurgias ortopédicas

A TVP e TEP são complicações temidas nos procedimentos cirúrgicos. Antes do início do uso rotineiro e efetivo da trombopprofilaxia, essas complicações eram causa comum de mortalidade nesse grupo de pacientes (Anderson *et al.*, 2019). O principal objetivo de se instituir a trombopprofilaxia é diminuir o número de casos de TEV, que levam a mais de 50.000 mortes por ano nos Estados Unidos (Horlander; Mannino; Leeper, 2003).

Como já mencionado, tanto os pacientes quanto o tipo de intervenção ortopédica possuem riscos específicos relacionados; e mesmo com a prescrição correta de trombopprofilaxia, as intervenções cirúrgicas, em geral, são responsáveis por aproximadamente 25% dos casos de TEV (Heit *et al.*, 2002). O desenvolvimento de estratégias multimodais utilizando trombopprofilaxia mecânica e farmacológica diminuíram significativamente a incidência de TEV perioperatória (Geerts *et al.*, 2008; Mangwani *et al.*, 2015).

A definição sobre o tipo de trombotoprofilaxia, a forma de utilização e o tempo adequado de uso dependem de uma criteriosa avaliação por parte do cirurgião, que deve levar em conta os benefícios de cada alternativa, bem como os riscos relacionados à sua utilização em um determinado perfil de paciente no contexto de uma cirurgia específica (Anderson *et al.*, 2019). Ou seja, a mesma trombotoprofilaxia não será a ideal para todos os pacientes submetidos a uma mesma intervenção ortopédica. Portanto, o conhecimento do cirurgião a respeito das diversas alternativas de profilaxia será de grande benefício para os seus pacientes.

2.7.1 Tipos de trombotoprofilaxia

2.7.1.1 Mecânica

O princípio da trombotoprofilaxia mecânica se baseia no uso da compressão gradativa da musculatura sobre as veias dos MMII, potencializando o retorno venoso (Chien *et al.*, 2018). Esse tipo de profilaxia abrange desde os exercícios intrínsecos isométricos de panturrilha, tornozelo e dedos, meias elásticas de compressão externa e bombas de compressão. Esses dispositivos de compressão intermitente reduzem a estase venosa, acelerando a velocidade do fluxo. As meias de compressão reduzem a área de seção transversal do membro como um todo, aumentando a velocidade do fluxo e diminuindo a distensão venosa. A profilaxia mecânica possui a vantagem de ser um método não invasivo.

A trombotoprofilaxia mecânica nas cirurgias ortopédicas pode ser realizada utilizando-se dispositivos de compressão pneumática intermitente (DCPI) e meias elásticas de compressão (Carr; Ehredt; Dawoodian, 2019). Em recente metanálise com 16.164 pacientes, o uso de DCPI mostrou-se mais efetivo na redução de TEV em pacientes internados quando comparados ao placebo, com RR para TVP de 0,4 (IC 95%, 0,4-0,5) e de TEP de 0,5 (IC 95%, 0,3-0,7) com o uso do DCPI (Ho & Tan, 2013). Como vantagens, esses dispositivos não possuem os efeitos adversos apresentados pelas drogas anticoagulantes, tais como sangramento, nem tampouco requerem monitoramento laboratorial (Leme; Sguizzatto, 2012).

O uso de meias elásticas foi avaliado por revisão recente da Cochrane, tendo sido observada uma redução de 53% na incidência de TEV nos pacientes ortopédicos hospitalizados que utilizaram a meia de compressão (OR 0,5; IC 95%, 0,3-0,7) (Sachdeva; Dalton; Lees, 2018).

Ressalta-se que o método mecânico mais simples de prevenção de TEV é a deambulação precoce (Healy *et al.*, 2010; Leme; Sguizzatto, 2012).

As recomendações para o uso de tromboprofilaxia mecânica em pacientes ortopédicos estão sumarizadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Artroplastia de quadril	HBPM, iniciando 12 h antes ou 12-24 h após a cirurgia, ou fondaparinux 2,5 mg 6-24 h após a cirurgia, ou varfarina. Contraindicado uso de aspirina ou dispositivos de compressão intermitentes, como monoterapias. Se elevado o risco de sangramento, profilaxia mecânica. Duração da tromboprofilaxia: 10-35 dias.	HBPM, fondaparinux, apixabana, dabigratana, rivaroxabana, varfarina, aspirina ou dispositivos de compressão intermitente. Duração da profilaxia: 10-35 dias.	Profilaxia farmacológica e/ou mecânica. Pacientes com trombose prévia devem receber profilaxia medicamentosa e mecânica. Se distúrbio de coagulação ou doença hepática ativa, profilaxia mecânica. O tempo de profilaxia deve ser definido entre o cirurgião e o paciente.	HBPM por 10 dias, seguido por aspirina (75 mg a 150 mg) por mais 28 dias, ou HBPM por 28 dias associado a meias elásticas de compressão, ou DOACS por 28 dias.	Aspirina, preferencialmente. Caso opte por outro medicamento, DOACS, primeiramente. HBPM como alternativa.	Aspirina em baixa dose é o método mais seguro e efetivo. Varfarina está associada ao maior risco de infecção periprotética (ICM-VTE Hip & Knee Delegates, 2022).

continua

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

continuação

	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Artroplastia de joelho	HBPM, fondaparinux e varfarina. Dispositivos de compressão intermitente são uma alternativa. Contraindicação do uso de aspirina. Se elevado o risco de sangramento, profilaxia mecânica. Duração 10-35 dias.	HBPM, fondaparinux, apixabana, dabigratana, rivaroxabana, varfarina, aspirina ou dispositivos de compressão intermitente. Duração da profilaxia: 10-35 dias.	Profilaxia farmacológica e/ou mecânica. Pacientes com trombose prévia, profilaxia medicamentosa e mecânica. Se distúrbio de coagulação ou doença hepática ativa, profilaxia mecânica. Tempo de profilaxia deve ser definido.	Aspirina (75 mg a 150 mg) por 14 dias, ou HBPM por 14 dias associado a meias elásticas de compressão, ou DOACS por 14 dias.	Aspirina, preferencialmente. Caso opte por outro medicamento, DOACS, primeiramente. HBPM como alternativa.	Aspirina em baixa dose é p método mais seguro e efetivo. Varfarina está associada a maior risco de infecção periprotética (ICM-VTE Hip & Knee Delegates, 2022).
Artroscopia de joelho	Profilaxia indicada apenas nos pacientes com fatores de risco adicionais para TEV ou após um procedimento complicado.	Profilaxia apenas nos pacientes com história prévia de TEV.	Não há recomendação.	Profilaxia farmacológica iniciando 6-12 h após a cirurgia e mantendo por 14 dias se o tempo de anestesia for maior que 90 minutos e nas pessoas nas quais o risco de TEV seja maior que o risco de sangramento.	Não há recomendação.	Indicado apenas se o paciente permanecer sem apoio no pós-operatório (ICM-VTE Sports Delegates, 2022).

continua

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

continuação

	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Fratura de quadril	Fondaparinux ou HBPM. Se a cirurgia não ocorrer precocemente, iniciar profilaxia no período entre a internação e a cirurgia. Contraindicado o uso de aspirina. Para pacientes com elevado risco de sangramento, indica-se o uso de profilaxia mecânica. Duração da profilaxia: 10-35 dias.	HBPM, fondaparinux, varfarina, aspirina ou dispositivos de compressão intermitente. Duração da profilaxia: 10-35 dias.	Não há recomendação.	HBPM iniciando 6-12 h após a cirurgia ou fondaparinux 6 h após a cirurgia. Se a cirurgia não ocorrer precocemente, iniciar profilaxia no período entre a internação e a cirurgia. Para pacientes com contra-indicação para profilaxia medicamentosa, indica-se o uso de profilaxia mecânica. Duração da profilaxia: 30 dias.	Profilaxia medicamentosa, sem uma medicação de referência.	Profilaxia mecânica e medicamentosa de acordo com o risco individual. Início após 12 h da cirurgia e duração de 28 dias (ICM-VTE Trauma Delegates, 2022).

continua

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

	<i>continuação</i>					
	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Imobilização de membro inferior	Recomenda-se não prescrever tromboprofilaxia.	Não há indicação de profilaxia.	Não há recomendação.	Profilaxia farmacológica com HBPM ou fondaparinux nas pessoas em que o risco de TEV seja maior que o risco de sangramento. Interromper se imobilização por mais de 42 dias.	Não há recomendação.	Não existe consenso para uso rotineiro. O tempo de imobilização não interfere na indicação. (ICM-VTE Trauma Delegates, 2022).
Cirurgia do pé e tornozelo	Não há recomendação.	Não há recomendação.	Não há recomendação.	Profilaxia se imobilização, tempo de anestesia maior que 90 minutos e nos casos em que o risco de TEV seja maior que o de sangramento. Interromper caso o tempo de imobilização seja maior que 42 dias.	Não há recomendação.	Não existe consenso para uso rotineiro. O risco individual deve ser determinado e indicado se alto risco de TEV (ICM-VTE Foot & Ankle Delegates, 2022).

continua

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

continuação

	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Cirurgias eletivas da coluna	Não prescrição de trombopprofilaxia se não houver risco adicional. Se houver risco adicional, heparina não fracionada, HBPM ou dispositivos de compressão intermitente. Se múltiplos fatores adicionais, combinar profilaxia mecânica e farmacológica.	Não há recomendação.	Não há recomendação.	Profilaxia mecânica na internação. Considerar profilaxia farmacológica em pessoas nas quais o risco de TEV seja maior que o risco de sangramento, iniciando entre 24-48 h após a cirurgia. Manter a profilaxia por 30 dias ou até o paciente voltar a ter mobilidade ou receber alta.	Não há recomendação específica.	Recomendado em cirurgias de múltiplos níveis, se via anterior. Início não pode ocorrer antes de 24-48 h da cirurgia (ICM-VTE Spine Delegates, 2022).

continua

Tabela 5 – Recomendações das principais diretrizes publicadas sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas

						<i>continuação</i>
	ACCP 8ª edição (2008)	ACCP 9ª edição (2012)	AAOS (2012)	NICE (2019)	ASH (2019)	ICM-VTE (2022)
Trauma raquimedular	Não há recomendação.	Não há recomendação.	Não há recomendação.	Profilaxia mecânica na internação. Reavaliar risco de sangramento após 24 h de internação. Se a cirurgia não ocorrer precocemente, considerar profilaxia no período entre a internação e a cirurgia em pessoas nas quais o risco de TEV seja maior que o risco de sangramento. Manter a profilaxia por 30 dias ou até o paciente voltar a ter mobilidade ou receber alta.	Não há recomendação específica.	São pacientes de alto risco para TEV. Indicação deve se basear na presença de TRM, segmento envolvido e idade (ICM-VTE Spine Delegates, 2022).
						conclusão

Legenda: AAOS, *American Association of Orthopedic Surgeons*; ACCP, *American College of Chest Physicians*; ASH, *American Society of Hematology*; DOACS, anticoagulantes orais de ação direta; HBPM, heparina de baixo peso molecular; NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence*; TEV, tromboembolismo venoso; TRM, trauma raquimedular.

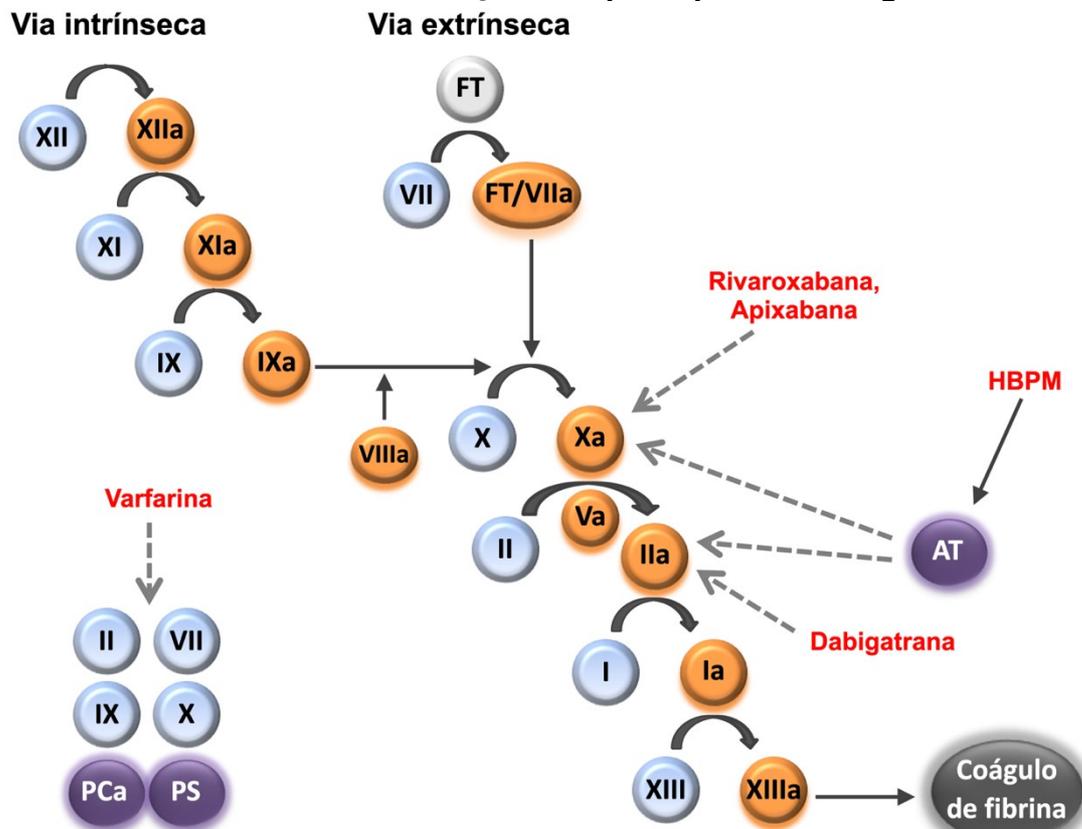
Fonte: Elaborada pelo autor.

2.7.1.2 Medicamentosa

Outra forma de profilaxia do TEV é a trombotoprofilaxia medicamentosa. Nessa modalidade, utilizam-se medicamentos para evitar a ocorrência de TEV. A trombotoprofilaxia medicamentosa é mais difundida que a mecânica. Isso se deve a questões relacionadas à menor disponibilidade do dispositivo de compressão nos hospitais, o alto custo das meias elásticas, menor facilidade de uso e à presença de imobilização gessada, talas ou outras formas de imobilização ou curativo que impedem o uso dos dispositivos (Chien *et al.*, 2018).

Dentre os medicamentos utilizados para trombotoprofilaxia em ortopedia, destacam-se o AAS, a HBPM, a heparina não-fractionada (HNF), a varfarina e os DOACS. Cada um desses medicamentos age em uma ou mais vias da coagulação, com o objetivo de evitar a formação de coágulos (Figura 2).

Figura 2 – Representação esquemática do controle da coagulação e indicação dos sítios de atuação dos principais anticoagulantes



Legenda: a, ativado; AT, antitrombina; FT, fator tecidual; HBPM: heparina de baixo peso molecular.
Fonte: Elaborada pelo autor.

O AAS é um inibidor da ciclo-oxigenase, que promove a diminuição da síntese de prostaglandinas e tromboxano, inibindo assim a agregação plaquetária. É um medicamento de fácil acesso, baixo custo e com longa experiência de uso. Apesar de a recomendação sobre o uso do AAS como agente único para trombopprofilaxia ser controversa na literatura (Baumgartner *et al.*, 2019; Cheallaigh *et al.*, 2020), estudos recentes demonstraram que, nas cirurgias de artroplastia do quadril e joelho, ele pode ser usado com segurança como monoterapia ou após um breve ciclo de cinco dias de rivaroxabana (Anderson *et al.*, 2018; Chu *et al.*, 2017; Deirmengian *et al.*, 2016). As doses administradas variam amplamente entre as cirurgias ortopédicas, conforme Tabela 6 (An *et al.*, 2016).

Tabela 6 – Medicamentos mais utilizados na profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas

Droga	Posologia	Tempo de interrupção previamente a cirurgia	Observação
Ácido acetilsalicílico	81-100 mg/dia dose única, VO.	5 a 10 dias antes da cirurgia.	Não deve ser utilizada como monoterapia. Usar como terapia estendida após 5 dias de rivaroxabana em pacientes de baixo risco trombótico.
HBPM – Enoxaparina	40 mg/dia dose única, SC.	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco.	Iniciar 12 horas após a cirurgia.
HBPM – Dalteparina	2500-5000 U/dia dose única, SC.	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco.	Iniciar 12 horas após a cirurgia.
HBPM - Nadroparina	38 UI anti-Xa por kg de peso corporal (0.2 a 0.4 mL); aumentar em 50% no quarto dia do pós-operatório (0.3 a 0.6 mL).	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco.	Iniciar 12 horas após a cirurgia.
Rivaroxabana	10 mg/dia, VO.	24 horas se baixo risco de sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto, ou se paciente idoso.	Iniciar > 6 horas após a cirurgia.
Dabigatrana	220 mg/dia, VO.	48 a 72 horas se função renal normal; mínimo de 5 dias para cirurgias ortopédicas maiores.	Iniciar com 110 mg administrados 1-4 horas após a cirurgia, e a seguir 220 mg uma vez ao dia.
Apixabana	2,5 mg VO duas vezes ao dia.	24 horas se baixo risco para sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto.	Iniciando ≥ 12 horas após a cirurgia.
Varfarina	Na maioria dos casos, 5-10 mg/dia, VO.	3 a 5 dias.	Após 3º dia ajustar conforme RNI alvo terapêutico de 1,5 a 2,5. Iniciar 12 a 24 horas após a cirurgia. Sugere-se usar um nomograma de ajuste de dose de varfarina validado.

Legenda: HBPM, heparina de baixo peso molecular; mg, miligramas; RNI, razão normalizada internacional; SC, subcutâneo; VO, via oral.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A HNF e a HBPM têm como alvo a inibição de várias proteases da coagulação. A HNF age indiretamente ligando-se à antitrombina e potencializando a ação inibitória desta sobre as proteases da coagulação, especialmente a trombina (fator IIa) e o fator Xa (Carr; Ehredt; Dawoodian, 2019). As HBPM resultam da digestão parcial da HNF, resultando em menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação contra o fator Xa. Ambas as formas são eficazes, seguras e administradas por meio da via subcutânea. Entretanto, as HBPM têm maior praticidade de uso (dose única diária), menor risco de plaquetopenia induzida por heparina e menor indução de osteopenia (Flevas *et al.*, 2018).

Os DOACS são uma nova classe de anticoagulantes de ação específica, de uso oral, direcionados contra o fator Xa (apixabana, rivaroxabana, edoxabana, betrixabana) ou fator IIa (dabigatran). Tem como principal vantagem a não necessidade do monitoramento periódico de testes da coagulação e de não necessitar de administração parenteral/subcutânea. Além disso, são drogas aparentemente mais seguras em comparação à varfarina quanto à ocorrência de sangramento mais grave (principalmente de sistema nervoso central), embora o sangramento gastrointestinal seja mais comum com seu uso. A rivaroxabana, apixabana e dabigatran foram aprovadas para profilaxia de TEV nas artroplastias do joelho e quadril (Eriksson *et al.*, 2008; Lassen *et al.*, 2008). Entretanto, nenhuma dessas foi autorizada para uso em fraturas do fêmur proximal e quadril (Anderson *et al.*, 2019; Falck-Ytter *et al.*, 2012; Raskob *et al.*, 2012).

A varfarina é um antagonista da vitamina K que inibe a síntese de fatores de coagulação cálcio-dependentes – II, VII, IX e X – bem como das proteínas anticoagulantes naturais, proteínas C, S e Z (Carr; Ehredt; Dawoodian, 2019). A dose recomendada é variável, sendo na maioria dos casos entre 5 mg e 10 mg diariamente (Carr; Ehredt; Dawoodian, 2019). A varfarina requer um monitoramento contínuo do tempo da protrombina e de seu derivado RNI, que deve ter como alvo um valor entre 2 e 3 para ser considerada uma anticoagulação adequada para prevenção do TEV. Sua meia-vida média é de 2,5 dias, o que faz com que deva ser suspensa entre 3 e 5 dias antes de uma intervenção cirúrgica (Ageno *et al.*, 2012). A varfarina, apesar de ser uma droga barata e de grande disponibilidade, somente deve ser usada como agente trombotrófico nas cirurgias ortopédicas caso não haja acesso às heparinas

ou DOACS, uma vez que o tempo para início de sua ação é longo, entre 2 e 4 dias (Ageno *et al.*, 2012).

Caso os pacientes já estejam utilizando anticoagulantes, é importante observar o período necessário para sua interrupção previamente à cirurgia ortopédica para evitar sangramentos (Tabela 5).

A trombopprofilaxia nas cirurgias ortopédicas é considerada de grande importância assistencial, sendo orientada por várias diretrizes ao longo dos anos (Anderson *et al.*, 2019; Falck-Ytter *et al.*, 2012; Geerts *et al.*, 2008; Jacobs *et al.*, 2012).

O *American College of Chest Physicians* (ACCP) publicava, a cada quatro anos, uma das mais importantes diretrizes sobre vários aspectos do TEV. A atualização de maior relevância sobre trombopprofilaxia nos pacientes submetidos à cirurgia ortopédica ocorreu em 2008 (Geerts *et al.*, 2008). Nessa publicação, estabeleceram-se as recomendações que norteiam até hoje a trombopprofilaxia nas cirurgias do quadril e das artroplastias do joelho, orientando os cirurgiões sobre a importância, não somente da trombopprofilaxia no período peroperatório, como também sobre a necessidade de se manter uma profilaxia estendida para determinadas intervenções.

Ao longo dos anos, outras atualizações nas diretrizes do ACCP foram publicadas, incorporando novos medicamentos, ajustando o tempo de profilaxia e incluindo um novo olhar sobre o perfil do paciente candidato à trombopprofilaxia (Falck-Ytter *et al.*, 2012; Jacobs *et al.*, 2012; Lieberman and Heckmann 2017; Mont *et al.*, 2011). A principal evolução nas diretrizes foi a inclusão de recomendações para as demais cirurgias ortopédicas, bem como a inclusão de novos medicamentos. Além das diretrizes do ACCP, outras sociedades também publicaram suas próprias recomendações, com algumas diferenças entre elas (Tabela 6).

2.8 Trombopprofilaxia nas cirurgias do tornozelo e pé

As trombopprofilaxias mecânica e medicamentosa também se aplicam especificamente às cirurgias do tornozelo e pé. No entanto, as medidas mecânicas apresentam como importante desvantagem a dificuldade de adesão do paciente no período pós-

operatório, uma vez que muitos pacientes submetidos a intervenções no tornozelo e pé ficam imobilizados, com incapacidade de utilizar esses tipos de dispositivos no membro operado. Assim, seu uso fica reservado ao membro contralateral durante o período de internação. Reforça-se que a deambulação precoce é o método mecânico mais simples e de grande eficácia na prevenção de TEV nesse grupo de pacientes cirúrgicos (Healy *et al.*, 2010; Leme; Sguizzatto, 2012)

O uso da trombopprofilaxia medicamentosa nas cirurgias do tornozelo e pé é mais difundido que a trombopprofilaxia mecânica. Dentre os medicamentos aprovados para trombopprofilaxia nas cirurgias ortopédicas estão o AAS, HNF, HBPM e os DOACS. No entanto, não existe consenso sobre qual medicamento seja a melhor estratégia de trombopprofilaxia medicamentosa nas cirurgias do tornozelo e pé (ICM-VTE Foot & Ankle Delegates, 2022).

Estudos sobre o uso do AAS como trombopprofilático em cirurgias do tornozelo e pé ainda são escassos, conforme observado em recente consenso sobre o assunto (Fleischer *et al.*, 2015).

A HBPM é o anticoagulante mais recomendado para a profilaxia de TEV nas cirurgias ortopédicas, inclusive pelas diretrizes mais recentes (Fleischer *et al.*, 2015; Calder *et al.*, 2016), sendo, até o momento, a droga de escolha para pacientes sob risco de TEV, tanto cirúrgicos quanto não cirúrgicos, desde que estejam imobilizados (Fleischer *et al.*, 2015).

Apesar da aprovação do uso dos DOACS nas grandes cirurgias ortopédicas, até o presente momento, existem dados referentes apenas à rivaroxabana na profilaxia de TEV em cirurgias abaixo do nível do joelho (Samama *et al.*, 2020). Em um estudo randomizado com 3.604 pacientes aleatorizados, no qual um grupo utilizou 40 mg de enoxaparina subcutânea e outro utilizou 10 mg de rivaroxabana por via oral, ambas sendo administradas uma vez ao dia, a rivaroxabana se mostrou mais efetiva na prevenção de TEV em comparação à enoxaparina (RR 0,25; IC 95%, 0,09-0,75), sem aumento no risco de sangramento (Samama *et al.*, 2020).

A trombopprofilaxia medicamentosa deve ser iniciada no período pós-operatório, 12 horas após a cirurgia se o paciente não apresentar sangramento ativo ou alto risco de sangramento (Strebel *et al.*, 2002). As Tabelas 5 e 6 apresentam os prazos para início da profilaxia para cada tipo de cirurgia e medicamento utilizado.

O tempo de manutenção da trombopprofilaxia medicamentosa em determinadas cirurgias ortopédicas é bem definido. Esse é o caso das grandes cirurgias ortopédicas (artroplastias de quadril e joelho), cuja anticoagulação no período pós-operatório deve ser de no mínimo 10 a 14 dias, podendo atingir 35 a 42 dias (Anderson *et al.*, 2019; Falck-Ytter *et al.*, 2012). No entanto, nas cirurgias do tornozelo e pé ainda existem incertezas sobre o tempo adequado de manutenção da trombopprofilaxia, uma vez que a utilização de imobilização no período pós-operatório é um importante fator de incremento no risco de TEV.

O uso de algum tipo de imobilização no tratamento das doenças do tornozelo e pé está associado à ocorrência de TEV em 4,3% a 40,0% dos pacientes, sejam eles tratados cirurgicamente ou não (Testroote *et al.*, 2008). O fato de o paciente permanecer sem apoiar o membro inferior no solo ou mesmo com apoio parcial também atuam como fatores de risco para a ocorrência de TVP (Hanslow *et al.*, 2006; Riou *et al.*, 2007). Com isso, não somente a imobilização, mas também o fato de estar sem apoiar o pé no chão são fatores que devem ser considerados no momento de se definir o tempo de profilaxia. É consenso que, na vigência de algum tipo de imobilização e/ou a falta de apoio do membro inferior no chão, o risco individual desse paciente deve ser quantificado (ICM-VTE Foot & Ankle Delegates, 2022).

De forma geral, a profilaxia deve ser mantida durante o período em que o paciente estiver imobilizado (Fleischer *et al.*, 2015) ou pelo menos enquanto estiver sem apoio e imobilizado. O risco de trombose pode ser mitigado se o paciente puder apoiar pelo menos 50% do peso corporal sobre o membro inferior operado (ICM-VTE Foot & Ankle Delegates, 2022). A suspensão da profilaxia poderá ocorrer assim que o apoio do membro inferior tratado ocorrer ou após a retirada da imobilização mesmo que sem apoio, o que permitirá a contração ativa da musculatura da panturrilha, diminuindo o risco de TEV (Saragas *et al.*, 2014). No entanto, faltam estudos que suportem a

inclusão do tempo de imobilização na definição das estratégias de profilaxia (ICM-VTE Trauma Delegates, 2022).

2.9 Complicações

O grande debate sobre a tromboprofilaxia reside no fato da ocorrência de complicações decorrentes da administração de agentes anticoagulantes, principalmente em grandes cirurgias. Entretanto, informações sobre a ocorrência de complicações relacionadas ao uso de tromboprofilaxia medicamentosa nas cirurgias do tornozelo e pé são escassas.

Dentre as complicações descritas nas cirurgias dos membros inferiores após o uso de anticoagulantes estão os sangramentos, que ocorrem de 0,3% até 1% dos casos (Lassen *et al.*, 2008; Mayle Jr *et al.*, 2016). Os fatores associados ao aumento do sangramento pós-operatório nesse grupo de pacientes são as cirurgias de revisão, sangramento perioperatório superior ao esperado, dissecação agressiva de partes moles, sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente, terapia antiagregante concomitante e doença renal avançada (Francis, 2013). Nas cirurgias abaixo do nível do joelho, os pacientes que receberam qualquer tipo de tromboprofilaxia medicamentosa apresentaram um risco maior de ter um episódio de sangramento quando comparados àqueles que não receberam a medicação (OR 2,2; IC 95%, 1,6-3,1) (Heijboer *et al.*, 2019). Nesse mesmo estudo, uma análise de subgrupo identificou que os anticoagulantes antagonistas de vitamina K associaram-se à taxa de sangramento mais elevada quando comparados a outros tipos de tromboprofilaxia medicamentosa (5,4% *versus* 2,0%; $p < 0,001$). Infelizmente, todas as ferramentas de predição de risco, exceto a do NICE, não consideram o risco de sangramento durante a estratificação do risco de TEV, o que poderia ser muito útil para minimizar a ocorrência e o impacto dessa complicação nos pacientes cirúrgicos ortopédicos.

Em um estudo prospectivo com 1.859 pacientes submetidos a artroplastias do quadril, os pacientes foram divididos, de acordo com o protocolo da instituição, em pacientes de risco habitual (1.402) e pacientes de alto risco (457) para TEV (Nam *et al.*, 2015). A tromboprofilaxia para todos os pacientes incluiu dispositivos móveis de compressão pneumática nos primeiros dez dias, sendo que os de risco habitual receberam doses

diárias de AAS (325 mg duas vezes ao dia), e os de alto risco receberam varfarina. Não foram observadas diferenças nas taxas de TVP ou TEP entre os grupos. No entanto, o grupo em uso de varfarina apresentou mais complicações por sangramento pós-operatório (2,0% *versus* 0,5%, $p = 0,06$), mais problemas com as feridas após duas semanas (1,2% *versus* 0,2%, $p < 0,01$) e maior taxa de reinternação (14,1% *versus* 10,0%, $p = 0,02$).

Outras complicações locais possíveis são hematomas (Lassen *et al.*, 2008), que podem levar à deiscência e infecção na ferida operatória, que muitas vezes são dramáticas nas cirurgias do tornozelo e pé. Além disso, a trombocitopenia induzida por heparina, complicação considerada grave por aumentar os riscos de eventos trombóticos, é mais comum em pacientes cirúrgicos, com uma taxa de incidência de 0,20% a 0,36% nos pacientes tratados com HBPM (Martel; Lee; Wells, 2005; Bloemen *et al.*, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os fatores de risco para o tromboembolismo venoso e o uso da trombopprofilaxia nos pacientes cirúrgicos ortopédicos.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o potencial de interação entre fatores de risco para TEV em pacientes submetidos a intervenções ortopédicas;
- b) Avaliar a aplicabilidade do escore de Caprini na predição de TEV em pacientes submetidos a intervenções ortopédicas;
- c) Realizar uma revisão sobre o uso da trombopprofilaxia em pacientes submetidos a cirurgias do tornozelo e pé;
- d) Realizar um estudo internacional com cirurgiões ortopédicos sobre a prática de trombopprofilaxia em intervenções ortopédicas abaixo do joelho.

4 MÉTODOS

A metodologia do objeto desta tese foi dividida em quatro partes, a saber:

- 1) Avaliação dos fatores de risco de TEV e potenciais interações nas cirurgias ortopédicas;
- 2) Avaliação da aplicabilidade do escore de Caprini na predição de risco de TEV nas cirurgias ortopédicas;
- 3) Revisão narrativa da literatura sobre trombopprofilaxia nas cirurgias ortopédicas, com ênfase nas cirurgias do tornozelo e pé;
- 4) Avaliação das práticas de trombopprofilaxia entre os cirurgiões de tornozelo e pé.

4.1 Avaliação da interação entre fatores de risco para tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica

4.1.1 Desenho e local do estudo

O desenho do presente estudo é do tipo caso-controle. Este projeto utilizou os dados do estudo MEGA (Adrichem *et al.*, 2014, 2015a; Blom *et al.*, 2005a; Cannegieter *et al.*, 2006; Nemeth *et al.*, 2015; Ocak *et al.*, 2013; Pomp *et al.*, 2008; Stralen; Rosendaal; Doggen, 2008; Vlieg *et al.*, 2009), um robusto estudo caso-controle holandês de base populacional sobre fatores de risco para TEV. Todos os participantes forneceram consentimento por escrito, e o estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética Médica do Leiden University Medical Center (LUMC) da Universidade de Leiden, Holanda (Anexo C).

4.1.2 Participantes

Entre março de 1999 e setembro de 2004, os pacientes com um primeiro episódio de TVP-MMII ou braço ou TEP com idade inferior a 70 anos atendidos em seis clínicas de anticoagulação na Holanda foram incluídos consecutivamente no estudo. A informação sobre o diagnóstico foi obtida dos registros hospitalares e dos clínicos gerais que acompanhavam tais pacientes. Os casos suspeitos de TVP foram

confirmados por ultrassonografia Doppler, e os de TEP por cintilografia de ventilação/perfusão, angiotomografia ou angiografia. Os critérios de exclusão foram problemas psiquiátricos graves e a incapacidade de falar holandês. Após as exclusões, 5.184 de 6.567 pacientes (83%) tornaram-se elegíveis, dos quais 4.752 (91,7%) preencheram o questionário de forma completa.

Acompanhantes de pacientes menores de 70 anos foram convidados a participar como controles. Dos 5.184 pacientes, 3.735 tinham um parceiro elegível, dos quais 3.039 (81,4%) participaram. Questionários completos foram devolvidos por 2.873 parceiros participantes (94,5%), e 164 preencheram um breve questionário por telefone.

De janeiro de 2002 a setembro de 2004, controles adicionais foram recrutados por discagem de dígitos aleatórios. Os números de telefone foram discados aleatoriamente dentro da área de inclusão geográfica dos pacientes. Os controles aleatórios foram pareados com os pacientes conforme idade e sexo. Apenas os controles de 18 a 70 anos sem história de TVP foram incluídos, e os mesmos critérios de exclusão dos pacientes foram aplicados. Dos 4.350 controles aleatórios elegíveis, 3.000 participaram (69%). O questionário foi retornado por 2.788 (93%) dos controles aleatórios.

Todos os participantes preencheram um questionário padronizado sobre fatores de risco para TEV, como história familiar de trombose, gravidez, uso de CO, tabagismo, IMC, atividades físicas, comorbidades, uso de álcool, dentre outros. Além disso, o questionário abordava questões sobre trauma e cirurgias ortopédicas no ano anterior à data índice. A data índice foi a data do evento trombótico para pacientes e seus acompanhantes, e a data de preenchimento do questionário para os controles aleatórios. O questionário foi enviado a todos os pacientes e seus acompanhantes dentro de algumas semanas após a data índice. Para os controles aleatórios, o questionário foi enviado após a concordância deles em participar.

Os pacientes e seus acompanhantes foram convidados a comparecerem às clínicas de anticoagulação para colher uma amostra de sangue e para uma entrevista. No caso de pacientes em anticoagulação, a coleta foi realizada no período máximo de

três meses após a interrupção da terapia de anticoagulação oral. As amostras de sangue foram coletadas de pacientes e controles incluídos desde o início do estudo até 31 de maio de 2002.

4.1.3 Variáveis clínicas

Todos os participantes preencheram um questionário padronizado sobre fatores de risco de TEV, história familiar de TEV, gravidez, terapia hormonal ou uso de CO, tabagismo, IMC, atividade física, uso de álcool, idade, imobilização, veias varicosas, comorbidades, como artrite reumatoide e doença renal crônica (Huntley *et al.*, 2019; Nemeth *et al.*, 2018a; Prince *et al.*, 2019; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019). Detalhes sobre o diagnóstico de TEV foram obtidos de registros hospitalares e de registros de médicos do paciente.

Embora o questionário tivesse informações sobre cirurgia, os detalhes sobre o tipo de cirurgia eram frequentemente inespecíficos (ou desconhecidos pelos pacientes). Para obter esses detalhes, os participantes do estudo MEGA foram vinculados ao registro de dados de hospitais holandeses no Central Bureau of Statistics (CBS) da Holanda (Nemeth; Cannegieter, 2019). Esse registro fornece uma base eletrônica nacional de dados sobre todas as admissões hospitalares desde 1995. Para cada admissão, informações sobre datas de admissão e alta, diagnósticos e procedimentos cirúrgicos estão disponíveis. Estudo anterior que comparou uma amostra aleatória de admissões hospitalares no registro de dados de hospitais holandeses com informações de registros hospitalares mostrou que 99% dos dados pessoais, de admissão e alta, e 84% dos principais dados de diagnóstico foram codificados corretamente (de Bruin *et al.*, 2004). Foram excluídos indivíduos com informações que levavam a mais de uma pessoa (por exemplo, gêmeos) ou a ninguém (por exemplo, imigrantes ou visitantes).

4.1.4 Coleta de sangue e variáveis laboratoriais

O sangue foi coletado da veia antecubital em tubos a vácuo contendo citrato trissódico. O ácido desoxirribonucleico (DNA) de alto peso molecular foi isolado de leucócitos e armazenado a -20°C. Quando uma amostra de sangue não estava disponível, o DNA foi extraído de cotonete bucal. A mutação do fator V Leiden

(G1691A) e a mutação da protrombina (G20210A) foram medidas simultaneamente por uma *Polymerase Chain Reaction* (PCR) multiplex utilizando TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, Estados Unidos). O grupo sanguíneo ABO também foi analisado com o ensaio TaqMan (Ocak *et al.*, 2013). O técnico foi cegado em relação à origem das amostras a fim de não identificar ser de um paciente ou de um indivíduo controle.

Outros testes também foram realizados: hemograma completo, proteína C reativa, dosagem de proteínas S, C, antitrombina, atividade coagulante dos fatores II, VII, VIII, IX, X, XI, antígeno do fator von Willebrand, homocisteína, dentre outros (Rezende *et al.*, 2014).

4.1.5 Desfechos

Usando esses dados vinculados, os pacientes e controles que foram submetidos à cirurgia ortopédica durante o período de um ano antes da data de índice foram identificados. Indivíduos que não puderam ser vinculados ao banco de dados CBS, cuja falta é considerada aleatória, foram excluídos da análise. Incluímos informações sobre todas as cirurgias ortopédicas, como artroplastia e artroscopia de ombro, artroplastia de quadril, fixação de fratura de quadril, artroplastia de joelho, cirurgias abertas e artroscópicas de joelho, fixação de fratura de tornozelo, reparo ligamentar do tornozelo, artrodese de coluna e também procedimentos cirúrgicos realizados em regime de hospital-dia, além de intervenções em que os pacientes estiveram internados por um ou mais dias, conforme cadastrado no banco de dados do CBS.

4.1.6 Análise estatística

A avaliação da influência da cirurgia ortopédica na ocorrência de TEV, bem como as interações dos fatores trombofílicos foram realizadas por regressão logística, estimando os riscos relativos por meio de ORs com IC de 95%. As ORs foram ajustadas (ORadj) para sexo e idade para levar em consideração o pareamento de frequência e para o IMC como um potencial fator de confusão.

Para a análise principal, janelas de tempo de 1, 3 e 12 meses anteriores à data índice foram usadas para determinar a exposição à cirurgia ortopédica. Para avaliar a duração do risco aumentado de TEV após a cirurgia, realizou-se uma análise mensal em que foi calculado o risco de TEV para cada mês separadamente após a intervenção ortopédica. As cirurgias ortopédicas foram classificadas em grandes ou pequenas e agrupadas de acordo com o sítio anatômico cirúrgico: cirurgias de coluna, membro superior, quadril, joelho e abaixo do joelho. Cirurgias de quadril, joelho e abaixo do joelho foram divididas em dois subgrupos cada, resultando nos seguintes grupos: (i) fratura de quadril e artroplastia de quadril, (ii) “cirurgias abertas” e cirurgias artroscópicas de joelho e (iii) cirurgias abaixo do joelho eletivas e relacionadas ao trauma. Além disso, as análises de subgrupo foram realizadas para TVP e TEP como resultados separados.

As ORs e ORadj de possíveis interações entre cirurgia ortopédica e trombofilia foram calculadas para cada fator de risco separadamente. Os pacientes foram considerados portadores de uma mutação genética se fossem homozigotos ou heterozigotos para o fator V de Leiden ou para mutação da protrombina G20210A. Além disso, consideraram-se os níveis plasmáticos elevados de fator VIII (definidos como níveis iguais ou superiores a 150 UI/dl) (Jenkins *et al.*, 2012; Koster *et al.*, 1995) e grupo sanguíneo não O como fatores de risco para TEV (Spiezia *et al.*, 2013).

4.2 Avaliação do escore de Caprini como ferramenta de predição do risco de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos ortopédicos

Ferramentas de avaliação de risco, *risk assessment model* (RAM), foram desenvolvidas para estimar o risco de um indivíduo desenvolver TEV (Caprini, 2005; Barbar *et al.*, 2010; Spyropoulos *et al.*, 2011). Algumas RAMs se aplicam a grupos específicos de pacientes, como aqueles tratados com imobilização de membros inferiores (Nemeth *et al.*, 2020). O escore de Caprini é uma ferramenta conhecida, largamente utilizada para estratificar o risco de TEV pós-operatório principalmente em pacientes submetidos a cirurgias não ortopédicas, para as quais também foi validado (Pannucci *et al.*, 2011; Shuman *et al.*, 2012; Stroud *et al.*, 2014).

No cenário ortopédico, o escore de Caprini foi validado para algumas intervenções ortopédicas, como fraturas de quadril (Luksameearunothai *et al.*, 2017), artroplastias de quadril e joelho (Krauss *et al.*, 2019) e fraturas de membros inferiores. Até o presente, nenhum estudo avaliou a habilidade de discriminação desse escore na predição de TEV para todos os tipos de cirurgias ortopédicas. Para tal, foram utilizados os dados do estudo MEGA, um estudo caso-controle holandês de base populacional para realizar esta análise.

4.2.1 Desenho e local do estudo

O desenho do presente estudo é do tipo caso-controle. Este projeto utilizou os dados do estudo MEGA (Adrichem *et al.*, 2014, 2015a; Blom *et al.*, 2005a; Cannegieter *et al.*, 2006; Nemeth *et al.*, 2015; Ocak *et al.*, 2013; Pomp *et al.*, 2008; Stralen; Rosendaal; Doggen, 2008; Vlieg *et al.*, 2009), um robusto estudo de caso-controle holandês de base populacional, sobre fatores de risco para TEV. Todos os participantes deram consentimento por escrito e o estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética Médica do Leiden University Medical Center (LUMC) da Universidade de Leiden, Holanda (Anexo C).

4.2.2 Participantes e coleta de dados

Em 2011, os participantes do estudo MEGA foram vinculados ao registro de dados do hospital holandês. Esse registro fornece cobertura eletrônica nacional de dados sobre todas as admissões hospitalares desde 1995. Para cada admissão, estão disponíveis informações sobre datas de admissão e alta, diagnósticos e procedimentos cirúrgicos (codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, nona revisão, Modificação Clínica). Estudo anterior que comparou uma amostra aleatória de admissões hospitalares no registro de dados de hospitais holandeses com informações de registros hospitalares mostrou que 99% dos dados pessoais, de admissão e alta, e 84% dos principais dados de diagnóstico foram codificados corretamente (de Bruin *et al.*, 2004). De acordo com um estudo prévio realizado pelo grupo deste estudo, coletaram-se informações sobre todos os procedimentos e cirurgias ortopédicas para os quais os pacientes foram hospitalizados por um ou mais dias (Nemeth; Cannegieter, 2019).

4.2.3 Definição dos procedimentos cirúrgicos ortopédicos

Definiram-se os principais procedimentos cirúrgicos ortopédicos como maiores e menores, de acordo com o risco de TEV, tendo sido considerados: maiores, aqueles com uma duração estimada de cirurgia superior a 45 minutos; menores, os procedimentos cirúrgicos ortopédicos com uma duração estimada inferior a 45 minutos. As cirurgias ortopédicas foram categorizadas de acordo com o sítio anatômico cirúrgico: cirurgias de coluna, membro superior, quadril, joelho e abaixo do joelho.

4.2.4 Cálculo do escore de Caprini

O escore de Caprini, desenvolvido para pacientes cirúrgicos em geral (Caprini, 2005, 2010) pontua os fatores de risco relacionados ao paciente e ao tipo de procedimento, sendo considerados de alto risco aqueles com pontuação igual ou maior que 3 pontos. É composto por 33 itens, que podem ser pontuados de 1 a 5 conforme determinado pelo autor. O escore de Caprini (Figura 1) foi calculado para cada participante. Alguns pacientes não possuíam informações referentes a algumas variáveis, e esses dados foram imputados por imputação múltipla. Infelizmente, algumas variáveis não foram coletadas, sendo consideradas ausentes.

4.2.5 Análise estatística

O risco de TEV foi avaliado calculando-se as ORs com os correspondentes IC de 95% por regressão logística binária. As ORs foram ajustadas (OR_{adj}) para sexo e idade levando em consideração o pareamento de frequência.

A data índice foi definida como a data do diagnóstico de TEV para casos e seus parceiros controles, e a data de preenchimento do questionário para controles de discagem aleatória. A exposição à cirurgia ortopédica foi definida como a realização de pelo menos uma intervenção cirúrgica ortopédica no ano anterior à data índice. Para aqueles que realizaram mais de um procedimento, foi utilizada a intervenção mais próxima ao TEV por ser considerada a mais relacionada.

Para estimar os riscos de TEV e levar em conta o número limitado de casos, os escores de Caprini foram categorizados por aumento de dois pontos: 0-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 e 11 ou superior. Os valores preditivos de sensibilidade, especificidade, positivo (VPP) e negativo (VPN) e razões de verossimilhança positiva e negativa foram calculados para estratos dicotomizados do escore de Caprini. Para determinar a magnitude da discriminação, uma AUC foi calculada por meio de uma curva *receiver operating characteristic* (ROC).

Assumindo a incidência de TEV já publicada em algumas metanálises e coortes, com base nos verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos, calculou-se o VPP para algumas condições ortopédicas importantes para cada estrato de pontuação de Caprini, como na artroscopia do joelho (Nemeth *et al.*, 2019), cirurgias no tendão de Aquiles e demais intervenções no pé e tornozelo (Calder *et al.*, 2016), cirurgias no ombro (Ojike *et al.*, 2011), cirurgias na coluna (Mosenthal *et al.*, 2018), fraturas abaixo do quadril (Tan *et al.*, 2016) e artroplastia total do joelho (Dai *et al.*, 2020).

4.3 Revisão narrativa da literatura sobre tromboprolifaxia nas cirurgias do tornozelo e pé

Ainda não existe uma diretriz específica, com evidências robustas, sobre a profilaxia de TEV nas cirurgias do tornozelo e pé, apenas consensos de especialistas. Assim, é prática comum que diferentes cirurgiões ortopédicos usem estratégias diversas nessa abordagem. Reconhecendo essa dificuldade e a escassez de revisões sobre o assunto, optou-se por construir essa revisão narrativa, cujo objetivo foi revisar a literatura sobre o assunto e trazer uma visão atualizada sobre essa abordagem.

4.3.1 Fontes bibliográficas e termos de busca

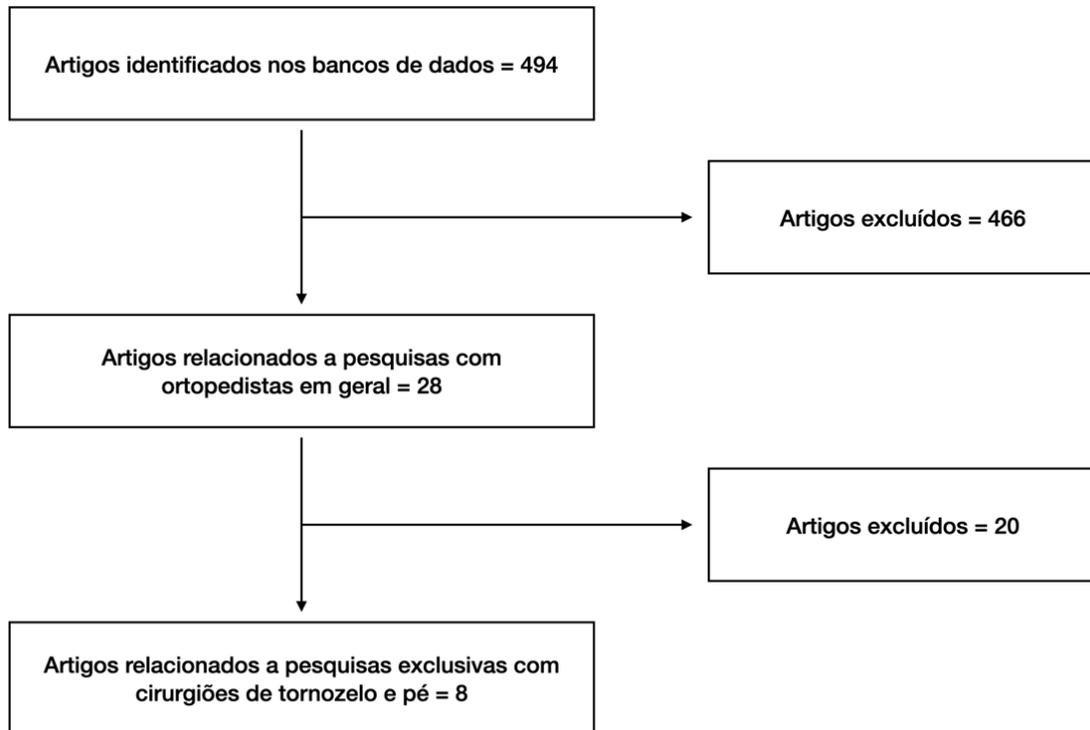
A busca pelo referencial teórico foi realizada nos principais repositórios de artigos científicos disponíveis, tais como PUBMED, Scielo e Google Scholar. Não foi realizada busca no EMBASE. O período de busca bibliográfica foi iniciado em junho de 2019 e atualizado em março de 2020 para incluir o maior número de artigos publicados dentro do período.

Gerais (UFMG), sob parecer nº 3.350.748 e CAAE nº 11315219.3.0000.5149 (Anexo D).

4.4.1 Revisão bibliográfica

Inicialmente, realizou-se uma revisão sistemática da literatura, utilizando-se os seguintes termos: *((survey) AND ((orthopedic) OR orthopaedic)) AND (((((((((DVT) OR Embolism) OR VTE) OR thrombosis) OR thromboembolism) OR venous thrombosis) OR (Embolism and Thrombosis)) OR Pulmonary Embolism) OR Venous Thromboembolism)*. A busca foi realizada nos repositórios de artigos científicos: PUBMED, Scielo e Google Scholar. Não foi realizada busca no EMBASE. Foram encontrados 28 artigos sobre pesquisas entre ortopedistas por meio de questionários relacionados à profilaxia de TEV em cirurgias ortopédicas. Dentre esses artigos, oito foram relacionados especificamente a pesquisas com cirurgiões de pé e tornozelo (Adrichem *et al.*, 2015b; Batra *et al.*, 2006; Gadgil; Thomas, 2007; Iqbal; Dahab; Barnes, 2012; Shah *et al.*, 2015; Testroote; Morrenhof; Janzing, 2011; Weisman *et al.*, 2017; Wolf; DiGiovanni, 2004) (Figura 3). No entanto, todos esses artigos estavam restritos a práticas ocorridas em seus próprios países, apresentando resultados regionais.

Figura 3 – Fluxograma da revisão da literatura



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.4.2 Construção do questionário

O questionário foi elaborado com 14 perguntas e utilizou o *Research Electronic Data Capture* (REDCap), uma ferramenta baseada na internet, considerada segura para construção e gerenciamento de pesquisas e bancos de dados *online* (Harris *et al.*, 2009, 2019). O uso do REDCap foi gentilmente cedido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), que aprovou seu uso para esse fim. O questionário foi inicialmente testado, tendo sido aplicado em um estudo piloto com dez cirurgiões de tornozelo e pé de diferentes hospitais de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil (Apêndice A).

De forma geral, o questionário explorou os critérios utilizados pelos cirurgiões para prescrição de algum tipo de trombopprofilaxia, o tipo e o tempo de trombopprofilaxia utilizados, os principais fatores de risco para TEV considerados e as eventuais complicações decorrentes do uso da trombopprofilaxia.

4.4.3 Distribuição do questionário

De fevereiro de 2019 a março de 2020, o questionário foi enviado por *e-mail* a todos os cirurgiões de tornozelo e pé das sociedades continentais: *Federación Latinoamericana de Medicina y Cirugía de la Pierna y el pie* (FLAMeCIPP), *Asian Federation of Foot and Ankle Societies* (AFFAS), *European Federation of Foot and Ankle Societies* (EFFAS), *American Orthopedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) e *Australian Orthopedic Foot and Ankle Society* (AOFAS).

O REDCap gerou um *weblink*, que foi enviado a todos os membros dessas sociedades. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi enviado no corpo do *e-mail*, e o consentimento para participação na pesquisa foi fornecido quando o participante voluntariamente inseriu seu endereço de *e-mail* no campo pré-determinado. O questionário foi enviado duas vezes, com intervalo de um mês entre eles, para lembrar aqueles que não responderam após a primeira mensagem. Foram aceitos os questionários com os dados que estivessem completos, e excluídos aqueles em que os dados estavam incompletos.

4.4.4 Análise estatística

Os resultados foram exportados da plataforma REDCap e analisados utilizando-se o *Stata Statistical Software 14* (College Station, TX: *StataCorp* LP). Os dados foram tabulados em conjunto ou separados por país e/ou continente, com o objetivo de identificar possíveis diferenças de prescrição entre os diversos grupos avaliados.

5 RESULTADOS

Nesta seção estão apresentados os artigos desta pesquisa. O primeiro, intitulado “*High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia*”, foi publicado em fevereiro 2021 no *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Qualis: A1; Fator de Impacto Clarivate 2021: 4.157) (Apêndice B). O segundo artigo, “*The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries*”, foi aceito para publicação em 10 de janeiro de 2022 no *Clinical Orthopaedics and Related Research* (Apêndice C). O terceiro, “Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé”, foi publicado em 2021 na Revista Brasileira de Ortopedia (Qualis: B4; Fator de Impacto Clarivate 2021: 0,807) (Apêndice D). O quarto artigo, “*Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey*”, foi submetido ao periódico *Foot & Ankle International* em 26 de abril de 2022 (Apêndice E).

5.1 High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia

Roberto Zambelli ^{1,2}, Banne Nemeth ^{3,4}, Carolina E. Touw ³, Frits R. Rosendaal ³, Suely M. Rezende ², Suzanne C. Cannegieter ³

¹ Department of Orthopedic Surgery, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Brazil

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³ Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁴ Department of Orthopaedic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Correspondence

Suzanne C. Cannegieter

Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, C7-P, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, the Netherlands

Email: s.c.cannegieter@lumc.nl

Funding information

International Society on Thrombosis and Haemostasis, Grant/Award Number: Reach the World (RtW) Fellowship

Essentials

- Patients with thrombophilia undergoing any type of orthopedic surgery are at very high risk for developing post-operative VTE.
- In a population-based case-control study, we found that patients with thrombophilia who underwent orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE within 1-year.
- Patients with factor V Leiden, non-O blood type and elevated levels of factor VIII undergoing orthopedic surgery had the highest Risk for VTE.

- Identification of these patients may enable individualized thromboprophylactic treatment, to efficiently reduce VTE risk.

Abstract

Objective: This study aimed at evaluating the effect of thrombophilia on the risk of VTE in patients undergoing any type of orthopedic surgery.

Background: Patients undergoing orthopedic surgery are at high risk for venous thromboembolism (VTE). Whilst patients with thrombophilia have an increased risk of VTE, it is currently unclear whether there is a synergetic effect in patients with thrombophilia who undergo orthopedic surgery.

Methods: Data from a large population-based case–control study (the Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis [MEGA] study) were used. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), adjusted for age, sex and body mass index (BMI) (OR_{adj}) were calculated for patients undergoing any orthopedic intervention.

Results: Of 4,721 cases and 5,638 controls, 263 cases and 94 controls underwent orthopedic surgery. Patients who had any orthopedic intervention in the year prior to the index date were at higher risk of VTE (OR_{adj} 3.7; 95% CI, 2.9-4.8) than those who did not undergo any orthopedic surgery. There was an additionally increased risk in patients with factor V Leiden (OR 17.5, 95% CI 4.1-73.6), non-O blood group (OR 11.2; 95%CI 3.4-34.0) or elevated plasma levels of factor VIII (OR 18.6; CI 7.4-46.9) all relative to patients without these defects, not undergoing orthopedic surgery.

Conclusions: Patients with factor V Leiden, high levels of factor VIII or blood group non-O were found to have a high risk of VTE after orthopedic surgery. Identification of these patients may enable individualized thromboprophylactic treatment, to efficiently reduce VTE risk.

Keywords: thrombosis, venous thromboembolism, orthopedic surgery, thrombophilia, thromboembolism

Introduction

Patients who undergo major orthopedic surgery (e.g., total hip and knee arthroplasty) are at high risk of VTE, despite the use of thromboprophylaxis.^{1,2} Most symptomatic VTE events occur after hospital discharge and the risk remains high for at least three months after surgery.³

In addition to pharmacological thromboprophylaxis, improvements of surgical techniques, reduced operation time, immediate postoperative mobilization and shorter hospital stay have contributed to a strongly reduced incidence of postoperative VTE in these patients. In recent studies, the estimated postoperative incidence of VTE for a wide range of orthopedic interventions is approximately 1-2%.⁴⁻⁹ This amounts to high numbers considering the high frequency of these procedures, and it is currently unclear how this incidence could be lowered. Simply increasing the intensity of thromboprophylaxis (i.e., a higher dosage or longer duration) is not advised as this comes with an increased risk of major bleeding. The estimated risk of major bleeding following total hip and knee arthroplasty is approximately 0.75%.^{10,11} Therefore, it would be clinically relevant to know which patients have an increased risk of VTE so that thromboprophylaxis can be tailored to individual patient characteristics.

An individual's VTE risk is determined by a combination of factors, which may be either genetic (e.g. Factor V Leiden mutation or Non-O blood type) or acquired (e.g. age, chronic kidney disease, orthopedic surgery, infection, immobilization). It has been reported that, in addition to the orthopedic procedure itself, concomitant thrombophilia could further increase the risk of VTE.¹²⁻¹⁴ However, the exact size of this additionally increased risk and whether this applies to all types of orthopedic interventions is currently unknown.

Therefore, the main objective of this study was to evaluate the effect of thrombophilia on the risk of VTE after a wide variety of orthopedic surgeries in different anatomic segments. For this, we used data from the MEGA study (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis), a large population-based case-control study into risk factors for VTE.

Methods

Participants

We used data from the MEGA study, a Dutch population-based case-control study on risk factors for VTE of which details have been published previously.¹³ Patients aged 18-70 years with a first episode of DVT or PE were included from six anticoagulation clinics in the Netherlands between March 1999 and September 2004. Exclusion criteria were severe psychiatric conditions and inability to speak Dutch.

Accompanying partners of patients were invited to participate as controls. From January 2002 to September 2004, additional controls were recruited by random digit dialing. Telephone numbers were dialed randomly within the same geographical area of patients. The same exclusion criteria that applied to patients were used to exclude controls. Partner controls were matched individually to patients, while random controls were (age and sex) frequency-matched to patients.

Data collection

All participants completed a standardized questionnaire on VTE risk factors, such as but not limited to, family history of VTE, pregnancy, hormonal therapy or oral contraceptive use, smoking, body mass index (BMI), physical activity, alcohol use, age, immobilization, varicose veins, co-morbidities as rheumatoid arthritis and chronic kidney disease.¹⁴⁻¹⁶ Details on the VTE diagnosis were obtained from hospital records and from records of patient's general practitioners. Episodes of DVT were confirmed with Doppler ultrasonography and episodes of PE were confirmed by pulmonary venous perfusion scintigraphy, computed tomography or angiography. The index date was the date of the thrombotic event for patients and for controls the index date was the date of completion of the questionnaire.

Although the questionnaire asked whether participants had undergone surgery, details on the type of surgery were often unspecific (or unknown by patients). To obtain these details, participants of the MEGA study were linked to the Dutch Hospital Data

registry.¹⁷ This registry provides nationwide electronic coverage of data on all hospital admissions since 1995. For each admission, information on dates of admission and discharge, diagnoses, and surgical procedures is available (coded according to the International Classification of Procedures in Medicine). A previous study comparing a random sample of hospital admissions in the Dutch Hospital Data registry with information from hospital records showed that 99% of the personal, admission, and discharge data and 84% of the principal diagnosis data were correctly encoded.¹⁸ Individuals with information leading to more than 1 person (e.g. twins) or to no one at all (e.g. immigrants or visitors) were excluded.

Using these linked data, patients and controls who had undergone orthopedic surgery during the period within 1 year before the index date were identified. Individuals who could not be linked to the Dutch Hospital Data registry, which missingness we considered to be random, were excluded from analysis. We included information on all orthopedic surgeries, such as shoulder arthroplasty and arthroscopy, hip arthroplasty, hip fracture fixation, knee arthroplasty, open and arthroscopic knee surgeries, ankle fracture fixation, ankle ligament repair, spine fusion and also daycare surgical procedures and interventions whereby patients were hospitalized for one or more days, as registered in the Dutch Hospital Data registry.

All participants gave their written consent and the study was approved by the Medical Ethics Committee of Leiden University Medical Center (LUMC).

Blood collection

Patients and controls were invited to visit the anticoagulation clinic to donate a blood sample. In case patients used anticoagulant therapy, blood collection was performed within a maximum period of three months after discontinuation of this therapy. For logistic reasons, blood samples were collected from patients and controls until May 31, 2002. A buccal swab was sent to participants after this date for collection of DNA.

Factor V Leiden mutation G1691A, prothrombin G20210A mutation were measured simultaneously by a multiplex PCR with the TaqMan assay. FVIII activity was measured with a mechanical clot detection method on a STA-R coagulation analyzer,

according to the instructions of the manufacturer (Diagnostica Stago, Asnieres, France). ABO blood group was also analyzed with the TaqMan assay.

Statistical analyses

Logistic regression models were used to estimate relative risks by calculating odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CIs). ORs were adjusted (OR_{adj}) for sex and age to take frequency matching into account and for body mass index (BMI) as a potential confounder.

For the main analysis, time windows of 1, 3 and 12 months prior to the index date were used to determine exposure to orthopedic surgery. To assess the duration of increased VTE risk following surgery, a monthly analysis was performed in which we calculated VTE risk for each month separately after the orthopedic intervention. Orthopaedic surgeries were classified as major or minor surgery and grouped according to anatomic surgical site: spine, upper-limb, hip, knee and below-knee surgeries. Hip, knee and below-knee surgeries were further divided in two subgroups each, resulting in the following groups: (i) hip fracture and hip replacement, (ii) “open knee” and arthroscopic knee surgeries, and (iii) elective and trauma related below-knee surgeries. In addition, subgroup analyses were performed for DVT and PE as separate outcomes. In all analyses we compared patients who underwent orthopedic surgery to patients who did not undergo orthopedic surgery as the reference group.

ORs and OR_{adj} of orthopedic surgery and thrombophilia were calculated for each factor separately and for their combinations. Patients were considered carriers of a genetic mutation when they were homozygous or heterozygous for factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. Furthermore, we considered elevated plasma levels of factor VIII (defined as levels equal or higher than 150ui/dl) and non-O blood group as thrombophilic factors.^{19,20}

Since the MEGA study is a case-control study, determination of absolute risks is not directly possible. However, estimates of absolute risk were calculated by multiplying the OR with the incidence rate of VTE in a population unexposed to surgery. We

assumed an incidence for VTE of 2.69/1000 person-years in a population of persons aged 50 years or older.^{21,22} The baseline risk without surgery exposure for this population was recalculated using the following formula: $\text{incidence_without_surgery_exposure} = \text{incidence_population} / ((\text{OR} * \text{surgery_prevalence}) + (1 - \text{surgery_prevalence}))$, which was 2.57/1000 person-years (i.e. the surgery prevalence among controls).

For all statistical analyses, we used Stata version 15 (Statacorp, College Station, Texas, USA).

Results

Participants

A total of 4,721 patients and 5,638 controls were included in this analysis. Mean age was 48.2 years and 54% were women. The main characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1 – Characteristics of the study population

	Total	All VTE cases	Cases who underwent orthopedic surgery	All controls	Controls who underwent orthopedic surgery
Total (%)	10359	4721 (45.6)	263 (5.6)	5638 (54.4)	94 (1.7)
Female (%)	5593	2556 (54.4)	134 (50.9)	3037 (53.9)	58 (61.7)
Age, mean (5th-95th percentile)	48.2	49.0 (26.2 – 67.9)	49.8 (29.4-68.1)	47.6 (26.5 – 66.8)	51.1 (30.2-68.4)
BMI, mean (5th-95th percentile)	27.1	27.5 (19.9 – 35.7)	28.5 (20.2-36.6)	26.8 (19.7 – 33.5)	30.2 (20.3-35.9)
Type of VTE					
DVT, n (%)	NA	2659 (100)	177/2659 (6.7)	NA	NA
PE ± DVT, n (%)*	NA	1880 (100)	81/1880 (4.3)	NA	NA

BMI, body mass index; VTE, venous thromboembolism; DVT, distal venous thrombosis; PE, pulmonary embolism. NA, not applicable. * Data on type of VTE is missing in 182 patients and 5 orthopedic patients.

Risk of VTE following orthopedic surgery

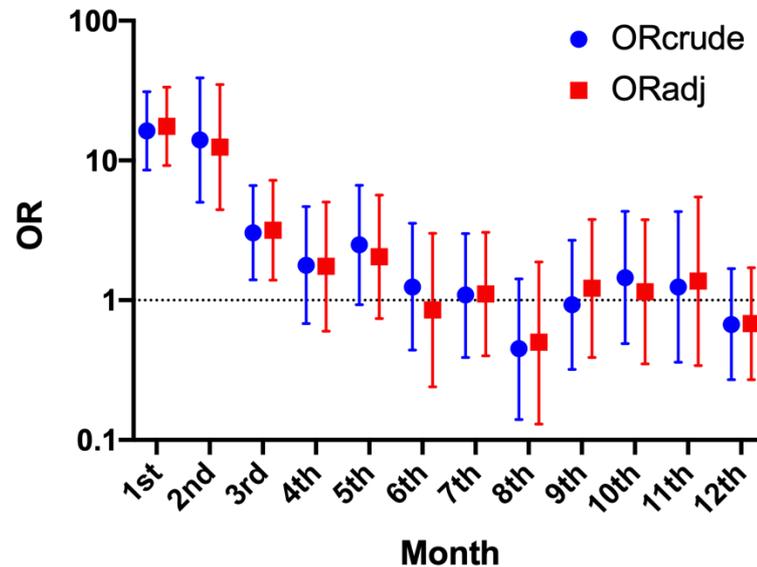
263/4,721 (5.6%) cases and 94/5,638 (1.7%) controls had undergone at least one orthopedic operation in the year prior to the index date, which corresponds to an almost 4-fold increased risk of VTE (ORadj 3.7; 95% CI, 2.9-4.8) (Table 2). VTE risk was highest within the first 30-days following surgery (ORadj 17.5; 95% CI, 9.2-33.4) and remained high up to 90 days postoperatively (Figure 1).

Table 2 – Time between surgery and the occurrence of venous thromboembolism in the patients undergoing orthopedic surgeries

Time between surgery and VTE	Total	Cases	Controls	ORcrude (95% CI)		ORadj (95% CI)	
30 days	141	131	10	16.3	(8.6-31.0)	17.5	(9.2-33.4)
90 days	221	198	23	10.7	(6.9-16.5)	11.4	(7.3-17.7)
1 year	357	263	94	3.5	(2.7-4.4)	3.7	(2.9-4.8)

OR, odds ratio; ORcrude, crude odds ratio; ORadj, odds ratio adjusted for sex, age and body mass index; CI, confidence interval

Figure 1 – Odds ratios for VTE risk within 12 months after any orthopedic surgery for mutually exclusive time windows (per month)



OR, odds ratio; ORcrude, crude odds ratio; ORadj, odds ratio adjusted (adjusted for sex, age and body mass index).

Among the totality of patients who had undergone orthopedic surgery, 177/263 (68.6%) had DVT and 81/263 (31.4%) had PE. The risk of DVT was 14-fold and fourfold increased as compared with patients without surgery within 90-days and 1 year respectively (ORadj 90 days 13.9, 95% CI 8.8-21.8; ORadj 1 year 4.4; 95% CI, 3.4-5.8). The risk of PE was eightfold and threefold increased within 90-days and 1 year respectively (ORadj 90 days 7.9, 95% CI 4.8-13.0; ORadj 1 year 2.8; 95% CI, 2.0-3.8)

Risk of VTE according to anatomical surgical site

The highest risk of VTE was found in patients who underwent knee surgery for an ORadj of 21.7 (95%CI 9.5-49.7) at 90 days as compared with patients who did not undergo orthopedic surgery (Table 3). Patients who underwent open knee interventions, including proximal tibia or distal femur osteotomy, fracture fixation and knee replacement, had a 20-fold increased risk in the first 90 days (ORadj 20.5; 95%CI 4.9-85.9). Similar relative risks were found for patients undergoing arthroscopic knee procedures.

Patients who underwent any type of spine intervention had an eightfold increased risk (OR 8.6; 95%CI 2.5-28.8) after 90-days following surgery (Table 3). The risk of VTE in patients undergoing any orthopedic procedure below the knee was increased by about 12-fold in 90 days (OR 12.4; 95%CI 4.4-34.8) (Table 3). Among those patients, traumatic related surgery, such as fracture fixation, was associated with a 12-fold increased risk (ORadj 11.9; 95% CI, 2.8-51.2) in the first 90 days after the surgery.

For any type of upper-limb surgery, including all interventions on shoulder, elbow, arm, wrist, hand and fingers, the risk for VTE was about threefold increased (ORadj 3.5; 95% CI 1.1-11.0) within 90 days after the procedure.

Hip surgery was associated with a sixfold increased risk of VTE within the first 90 days after surgery (ORadj 5.9; 95% CI, 2.2-15.4) (Table 3). Patients who had undergone hip fracture fixation had a higher VTE risk as compared with patients who underwent hip arthroplasty (ORadj 11.0; 95% CI, 1.4-88.0 vs ORadj 4.6; 95% CI, 1.5-13.9, respectively).

Table 3 – Risk of venous thromboembolism at 30 days, 90 days and one year according to the type of orthopedic procedure

Type of surgery*	Total	Cases n (%)	Controls n (%)	ORcrude 30 days (95% CI)	ORadj 30 days (95% CI)	ORcrude 90 days (95% CI)	ORadj 90 days (95% CI)	ORcrude 1 year (95% CI)	ORadj 1 year (95% CI)
Spine	41	32 (78.0)	9 (22.0)	12.4 (1.6-97.2)	13.1 (1.7-102.1)	8.7 (2.6-29.2)	8.6 (2.5-28.9)	4.4 (2.1-9.3)	4.3 (2.0-9.1)
Upper limb	44	23 (52.3)	21 (47.7)	6.2 (0.7-53.2)	6.6 (0.8-56.6)	2.7 (1.0-7.9)	3.5 (1.1-11.0)	1.4 (0.8-2.5)	1.4 (0.7-2.7)
Hip	47	37 (78.7)	10 (21.3)	5.8 (1.7-20.2)	5.7 (1.6-19.9)	6.2 (2.4-16.3)	5.9 (2.2-15.4)	4.6 (2.3-9.3)	4.3 (2.1-8.7)
Replacement [†]	33	24 (72.7)	9 (27.3)	-	-	4.7 (1.5-14.0)	4.6 (1.5-13.9)	3.3 (1.5-7.1)	3.1 (1.4-6.8)
Fracture fixation [†]	14	13 (92.9)	1 (7.1)	-	-	12.4 (1.6-97.0)	11.0 (1.4-88.0)	16.2 (2.1-123.6)	14.9 (1.9-115.4)
Knee	150	116 (77.3)	34 (22.7)	49.1 (12.1-200.0)	53.7 (13.2-218.6)	20.3 (8.9-46.4)	21.7 (9.5-49.7)	4.2 (2.9-6.2)	4.7 (3.2-7.0)
Open surgeries [‡]	52	42 (80.8)	10 (19.2)	-	-	20.0 (4.8-82.9)	20.5 (4.9-85.9)	5.2 (2.6-10.4)	5.2 (2.6-10.5)
Arthroscopic [‡]	98	74 (75.5)	24 (24.5)	-	-	20.5 (7.5-56.2)	22.3 (8.1-61.3)	3.8 (2.4-6.1)	4.4 (2.7-7.2)
Below the knee	75	55 (73.3)	20 (26.7)	9.2 (2.8-30.6)	10.2 (3.0-33.9)	13.0 (4.6-36.1)	12.4 (4.4-34.8)	3.3 (2.0-5.5)	3.6 (2.0-6.2)
Elective surgeries [§]	42	29 (69.0)	13 (31.0)	-	-	12.0 (2.8-51.6)	13.0 (3.0-55.6)	2.7 (1.4-5.2)	2.9 (1.5-5.7)
Trauma surgeries [§]	33	26 (78.8)	7 (21.2)	-	-	13.9 (3.3-58.8)	11.9 (2.8-51.2)	4.5 (1.9-10.3)	5.2 (2.0-13.9)

*Surgery in the year before the index date. OR, odds ratio, CI, Confidential interval; ORadj, odds ratio adjusted (adjusted for sex, age and body mass index). [†] Patients undergoing hip surgery were divided in 2 categories: Hip replacement and Hip fracture fixation. [‡] Patients undergoing knee surgery were divided in 2 categories: open surgery and arthroscopic surgery. [§] Patients undergoing below knee surgery were divided in 2 categories: Elective surgery and Trauma related surgery

Interaction with thrombophilic factors

Relative risks for the combination of orthopedic surgery and thrombophilic factors were calculated for a total of 4,096 cases and 4,418 controls who were tested for thrombophilia (i.e. of whom DNA samples were available). There was a clearly increased risk in patients who had both: The risk of VTE in patients with thrombophilia who did not undergo surgery was about fourfold increased (OR 3.6; 95% CI, 3.1-4.0), for patients without thrombophilia who underwent orthopedic surgery, the risk of VTE was about sixfold (OR, 5.8; 95% CI, 3.7-9.1) increased whereas patients with at least one thrombophilic factor who underwent orthopedic surgery (i.e., carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation, those with non-O blood group or elevated plasma levels of factor VIII) had a 13-fold increased risk for VTE as compared with those without thrombophilia who did not undergo surgery (OR, 13.3 95% CI; 7.2-24.7). (Table 4).

Table 4 – Risk of venous thromboembolism in orthopedic surgery within one year and status for factor V Leiden, prothrombin mutation, elevated levels of factor VIII and blood group non-O

Thrombophilia risk factor	Orthopaedic surgery	Cases	Controls	ORadj	CI 95%
Factor V Leiden		4,096	4,418		
Absent	Absent	3,253	4,113	1	(Reference)
Present	Absent	601	230	3.5	3.0-4.1
Absent	Present	215	73	3.8	2.9-5.0
Present	Present	27	2	17.5	4.1-73.6
Prothrombin mutation		4,098	4,419		
Absent	Absent	3,661	4,265	1	(Reference)
Present	Absent	195	79	2.9	2.3-3.8
Absent	Present	231	72	3.8	2.9-5.0
Present	Present	11	3	4.5	1.2-16.0
Factor VIII levels*		2,275	2,680		
Absent	Absent	1,325	2,240	1	(Reference)
Present	Absent	801	400	3.6	3.2-4.2
Absent	Present	100	35	4.7	3.2-7.0
Present	Present	49	5	18.6	7.4-46.9
Blood group non-O		4,081	4,416		
Absent	Absent	3,191	3,866	1	(Reference)
Present	Absent	647	475	1.7	1.5-1.9
Absent	Present	216	72	3.7	2.8-4.9
Present	Present	27	3	11.2	3.4-37.0
Any genetic mutation**		2,268	2,674		
Absent	Absent	907	1,907	1	(Reference)
Present	Absent	1,212	728	3.6	3.1-4.0
Absent	Present	78	27	5.8	3.7-9.1
Present	Present	71	12	13.3	7.2-24.7

*plasma factor VIII \geq 150IU/dl. **refers to carriers of factor V Leiden and prothrombin mutation, non-O blood group and patients with plasma factor VIII \geq 150mg/dl. ORadj, odds ratio adjusted (adjusted for sex, age and body mass index); CI, confidence interval

Patients with high levels of factor VIII or patients who were carriers of factor V Leiden had the highest VTE risk (17-18-fold increased within 1 year) (Table 4). Patients with non-O blood group who underwent orthopedic surgery had an 11-fold increased risk within 1 year. There was no additionally increased risk in the presence of prothrombin G20210A mutation with regard to VTE risk.

Absolute risk estimates for patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery

Incidence rates for VTE for patients with and without thrombophilia undergoing orthopedic surgery were estimated. Assuming a relative risk of 13.3, the estimated absolute risk for VTE in patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery is 3.5% within 1 year (incidence of 34.6/1000 person-years). For patients without thrombophilia undergoing orthopedic surgery this risk is 1.0% in 1 year.

Discussion

This study aimed to evaluate the risk of VTE after orthopedic surgery in individuals with thrombophilia. We demonstrated a supra-additive effect on VTE risk for the combination of orthopedic surgery and thrombophilia (factor V Leiden, high levels of factor VIII or non-O blood group). Thrombophilia without surgery was associated with a 3.6-fold increased risk of VTE, orthopedic surgery was associated with a 6-fold increased risk of VTE within 1 year and patients with thrombophilia who underwent orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE within 1-year. Patients with factor V Leiden mutation or high levels of FVIII who underwent orthopedic surgery had the highest risk.

Multiple studies consistently have shown that patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery are at increased risk of VTE.^{13,23,24} An earlier systematic review and meta-analysis including 5,149 patients who underwent arthroplasty surgery showed that factor V Leiden was associated with an OR of 1.41 (95%CI 1.0-1.9) for VTE while prothrombin mutation was associated with an OR of 2.2 (95%CI 1.3-3.7), both compared with patients who underwent joint replacement without genetic mutations.¹⁴ Previously, we described a synergetic effect with thrombophilia among patients undergoing arthroscopy.¹³ Furthermore, our group reported that for patients treated with lower-limb cast immobilization, in those with either factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, or a non-O blood group, the risk of VTE was increased 23-fold when compared with those without below-knee cast and no thrombophilia.¹² In this present study, similar effect sizes were found: patients with thrombophilia undergoing any type of orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE at 1-year

postoperatively. In absolute terms, this translates to an absolute risk of 3.5% within 1-year after the operation. Without thrombophilia, this risk is only about 1.0%.

The exact biological mechanism by which thrombophilia and orthopedic surgery interact and mutually increase VTE risk is unknown. Traditionally, factors related to surgery such as immobility (stasis of blood) and iatrogenic damage to the vessel wall (due to surgery) result in a prothrombotic state which ultimately may lead to VTE. Alternatively, it has been suggested that postoperative inflammation leads to an increased VTE risk due to an initiated cytokine release within several hours after surgery.²⁵ This condition induces several cellular processes such as platelet activation and the formation of tissue-factor bearing microparticles which lead to a prothrombotic state. Presumably, patients with thrombophilia respond differently to these surgical stimuli or triggers and therefore have an additionally increased risk for VTE. For instance, carriers of factor V Leiden have a lesser ability to inhibit thrombin generation due to activated Protein C resistance. In daily life, this is less problematic as the degree of thrombin formation and fibrinolysis are balanced. However, in surgical patients this equilibrium is (temporarily) disturbed and an abundance of thrombin is formed. As a response, in healthy individuals, additional fibrinolysis partly counteracts this process to prevent venous thromboembolism while in patients with thrombophilia a disequilibrium may lead to VTE.

Administration of thromboprophylaxis, reduced operation time, minimal invasive surgical procedures and early mobilization following surgery have all contributed to a strong decline in post-operative VTE risk following orthopedic surgery. However, despite these efforts, VTE risk is still considerable and estimated to range between 1-2% for a wide range of orthopedic interventions. In the current study, relative risks at 90-days following surgery ranged from 3.5 for upper-extremity surgery to 22.3 for any type of arthroscopic knee surgery. For comparison with earlier cohort studies, these risks translate to estimated absolute postoperative VTE risks at 90-days of 0.22% for upper-extremity surgery and 1.40% for knee surgery. As expected, we found the highest risk of VTE in patients who underwent knee surgery. Although patients are advised to mobilize immediately after surgery to gain range of motion, they are usually kept in a non- or partial-weightbearing protocol and, sometimes, a splint or cast is necessary, all of which may explain the high risk for VTE after knee interventions. For

patients who underwent a spinal intervention, we found an about eightfold increased risk of VTE within 90 days after the procedure. Previous studies showed that the incidence of VTE following spinal surgery varies between 2% and 32.3% according to the type of the procedure, whereby procedures approaching more segments and more distal procedures lead to higher risks.^{26,27} Furthermore, hip surgeries were associated with a 6-fold increased risk of VTE within 90 days of the procedure. As different orthopedic procedures are associated with different VTE risks, risk stratification may help identifying groups which may benefit from an intensive thromboprophylaxis strategy. However, it is not clear how these patients should be identified and managed.

In general, thromboprophylaxis guidelines more or less differentiate between low, intermediate and high-risk orthopedic surgery groups (in terms of VTE risk). For high-risk surgical interventions such as total knee and hip arthroplasty, thromboprophylaxis is mandatory unless there is a high risk for bleeding. On the contrary, for low-risk surgery, such as knee arthroscopy, thromboprophylaxis is not advised. For those patients undergoing intermediate risk interventions, such as lower-leg or foot surgery, thromboprophylaxis should be considered after carefully weighing the risk of VTE and bleeding. Patients with thrombophilia are considered to be at high risk of VTE and, usually, thromboprophylaxis is recommended. However, there is no specific recommendation with regard to the intensity of thromboprophylaxis for those patients. In this study, we showed that VTE risk is greatly increased in patients with specific types of thrombophilia undergoing orthopedic surgeries. Therefore, it might be considered to intensify the use and/or duration of thromboprophylaxis for some high-risk patients. To identify these high-risk patients, patients undergoing orthopedic surgery may benefit from thrombophilia testing to estimate their post-operative VTE risk. However, until there is an established strategy to prevent VTE in high-risk surgical patients, thrombophilia testing in a clinical setting is not indicated. Therefore, we advise that determining the right dose and duration for high-risk patients and deciding on thrombophilia testing before orthopedic surgery should be a topic for further studies.

Our study has important strengths. Many previous studies on VTE risk following orthopedic surgery have investigated the risks for VTE following a single procedure and also show data on incidence or risk for a 90-day period.^{13,27-31} Due to the size of our study, we were able to show VTE risks for all orthopedic interventions up to 1-year

postoperative. To avoid any type of recall bias, data on the specific surgical intervention was retrieved from the Dutch Hospital Data registry database.

The most important limitations which need to be discussed are that no information was available on thromboprophylaxis use following surgical procedures. It is likely that thromboprophylaxis was more often administered in patients with thrombophilia (if they were aware of their thrombophilia) than in patients without and therefore, reported risks for the main interaction analyses could be somewhat underestimated. However, this is unlikely as screening for thrombophilia has not been routine practice at the time of the study. Furthermore, in some patients, no blood sample was obtained which limited the interaction analyses to 82% of cases. However, missingness of blood samples was considered to be completely at random which therefore should not have affected our results. Finally, a limited number of control patients underwent orthopaedic surgery up to 90-days. Therefore, to increase power, we included all patients who underwent orthopaedic surgery up to 1 year which may have lowered the presented hazard ratios (as the increased risk of VTE following surgery decreased after 90-days).

In conclusion, we showed a high risk of VTE in patients with factor V Leiden, high levels of factor VIII, or non-O blood group undergoing orthopedic surgery. These data can be used to identify high-risk patients for whom a tailored thromboprophylactic strategy may be needed.

Declaration of interest

The authors have nothing to disclose

Acknowledgements

RZ received the Reach-the-world travel grant as part of the Regional Training Center Program of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.

Author's contributions

R. Zambelli collected the data, conducted the analysis, drawn the figures and wrote the manuscript. B. Nemeth, designed the study, reviewed the data analysis and intellectually reviewed the manuscript. C. Touw collected the data, reviewed the data analyses and intellectually reviewed the manuscript. F. R. Rosendaal designed the

study and intellectually reviewed the manuscript. S. Rezende and S. C. Cannegieter designed the study, reviewed the data analysis and intellectually reviewed the manuscript.

References

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S–e325S.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S–453S.
3. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:873–8.
4. Nemeth B, Cannegieter SC. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy_ From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res* 2019;174:62–75.
5. Calder JDF, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1409–20.
6. Ojike NI, Bhadra AK, Giannoudis PV, Roberts CS. Venous thromboembolism in shoulder surgery: a systematic review. *Acta Orthop Belg* 2011;77:281–9.
7. Mosenthal WP, Landy DC, Boyajian HH, Idowu OA, Shi LL, Ramos E, et al. Thromboprophylaxis in Spinal Surgery. *Spine* 2018;43:E474–81.
8. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. *Int Wound J* 2016;13:1359–71.
9. Dai W-L, Lin Z-M, Shi Z-J, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? *J Knee Surg* 2019;:1–11.
10. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J* 2014;96-B:479–85.

11. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, Fenstad AM, Lie SA, Gjertsen J-E, et al. Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop* 2019;90:298–305.
12. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014;12:1461–9.
13. van Adrichem RA, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1441–8.
14. Zhou X, Qian W, Li J, Zhang P, Yang Z, Chen W, et al. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:531–6.
15. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British Journal of Haematology* 2010;149:824–33.
16. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Baglin T, Rosendaal FR, Nelissen RGHH, et al. Venous Thrombosis Risk after Arthroscopy of the Knee: Derivation and Validation of the L-TRiP(ascopy) Score. *Thromb Haemost* 2018;118:1823–31.
17. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, le Cessie S, et al. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open* 2019;2:e193690.
18. de Bruin A, Kardaun J, Gast F, de Bruin E, van Sijl M, Verweij G. Record linkage of hospital discharge register with population register: experiences at Statistics Netherlands. *Statistical Journal of the United Nation* 2004;21:23–32.
19. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *British Journal of Haematology* 2012;157:653–63.
20. Spiezia L, Campello E, Bon M, Tison T, Milan M, Simioni P, et al. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Blood Transfus.* 2013;11:250–3.
21. NÆSS IA, CHRISTIANSEN SC, ROMUNDSTAD P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, HAMMERSTRØM J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9.
22. Scheres LJJ, Lijfering WM, Cannegieter SC. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:199–208.

23. Baba-Ahmed M, Le Gal G, Couturaud F, Lacut K, Oger E, Leroyer C. High frequency of factor V Leiden in surgical patients with symptomatic venous thromboembolism despite prophylaxis. *Thromb Haemost* 2007;97:171–5.
24. Szucs G, Ajzner E, Muszbek L, Simon T, Szepesi K, Fulesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. *Journal of Orthopaedic Science* 2009;14:484–90.
25. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical Inflammation as a Causative Mechanism of Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015;41:615–20.
26. Wang T, Yang S-D, Huang W-Z, Liu F-Y, Wang H, Ding W-Y. Factors predicting venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine* 2016;95:e5776.
27. Yamasaki K, Hoshino M, Omori K, Igarashi H, Tsuruta T, Miyakata H, et al. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Orthop Sci* 2017;22:1–5.
28. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost* 2013;11:1279–86.
29. Jameson SS, Rankin KS, Desira NL, James P, Muller SD, Reed MR, et al. Pulmonary embolism following ankle fractures treated without an operation – An analysis using National Health Service data. *Injury* 2014;:1–6.
30. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. *J Shoulder Elbow Surg* 2015;24:98–105.
31. Park S-J, Kim C-K, Park Y-S, Moon Y-W, Lim S-J, Kim S-M. Incidence and Factors Predicting Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Fractures Below the Hip. *J Orthop Trauma* 2015;29:e349–54.

5.2 The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common complications following orthopedic surgery with an estimated incidence varying between 1%-5% depending on the orthopedic procedure and post-operative trajectory (i.e., ability to mobilize and bear weight). (Geerts *et al.*, 2008; Calder *et al.*, 2016). VTE is associated with significant mortality and morbidity such as post-thrombotic syndrome, chronic thromboembolic pulmonary hypertension or recurrent VTE (Naess *et al.*, 2007).

Several guidelines, consensus and recommendations have been issued on the prevention of VTE and related complications in orthopedic interventions (Calder *et al.*, 2016; Falck-Ytter *et al.*, 2012; Schünemann *et al.*, 2018). However, despite thromboprophylaxis, several patients still develop VTE following orthopedic surgery (Adrichem *et al.*, 2017; Calder *et al.*, 2016; Rubin-Asher *et al.*, 2010; Schiff *et al.*, 2005). Moreover, the risk of (major) bleeding due to thromboprophylaxis is considerable with an estimated incidence of about 1.0% following, for example, total hip arthroplasty (Cohen *et al.*, 2013; Goldhaber *et al.*, 2011; Raskob *et al.*, 2012). Increasing the intensity of thromboprophylaxis in all orthopedic patients is not an appropriate strategy as the risk of (major) bleeding is likely to exceed the risk of VTE in that case. Therefore, risk stratification, in which high-risk patients are particularly targeted, could improve prevention of VTE in these selected individuals.

Risk assessment models (RAM) have been developed to estimate an individual's risk for VTE (Barbar *et al.*, 2010; Caprini 2005; Spyropoulos *et al.*, 2011). Some RAMs apply to specific groups of patients such as, for instance, those treated with lower-limb immobilization (Nemeth *et al.*, 2020). The Caprini Score is a well-known RAM used to stratify postoperative VTE risk, mostly in patients undergoing non-orthopedic surgery, for which indications it has also been validated (Pannucci *et al.*, 2011; Shuman *et al.*, 2012; Stroud *et al.*, 2014). In the orthopedic setting, it has only been partly validated for a few orthopedic interventions, such as hip fractures (Luksameearunothai *et al.*, 2017) hip and knee arthroplasties (Krauss *et al.*, 2019), and lower extremity fractures

(Dashe *et al.*, 2019). However, most of these studies did not assess important performance measures.

Therefore, the purpose of this study was to validate the Caprini score for all types of orthopedic interventions in a large population-based case–control study.

Methods

Study population

We used data from the Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) study, a Dutch population-based case-control study, designed to study risk factors for VTE, which details have been published previously [1]. Briefly, patients were enrolled consecutively at six anticoagulation clinics in the Netherlands, between March 1999 and September 2004. A total of 4,721 cases were patients with a first episode of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE) and aged between 18-70 years. Controls consisted of two groups, i.e., 3,297 partners of participating patients and 3,000 controls identified with a random digit dialing method. The random controls were frequency-matched with respect to sex and age.

Data on VTE diagnosis were obtained from hospital records and from general practitioners. Episodes of DVT and PE had been objectively diagnosed with Doppler ultrasonography, computed tomography, angiography or pulmonary venous perfusion scintigraphy.

Data collection

Participants completed a questionnaire on putative risk factors for VTE, such as but not limited to age, sex, varicose veins, family history of VTE, pregnancy, restricted mobility, hormonal therapy or oral contraceptive use, body mass index (BMI), and comorbidities such as stroke, lung disease, and others.

In 2011, participants of the MEGA study were linked to the Dutch Hospital Data registry. This registry provides nationwide electronic coverage of data on all hospital admissions since 1995. For each admission, information on dates of admission and discharge, diagnoses, and surgical procedures is available (coded according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification). A previous study comparing a random sample of hospital admissions in the Dutch Hospital Data registry with information from hospital records showed that 99% of the personal, admission, and discharge data and 84% of the principal diagnosis data were correctly encoded. Individuals with information leading to more than 1 person (e.g., twins) or to no one at all (e.g., immigrants or visitors) were excluded. Of the 4,956 MEGA participants with VTE, 4,721 patients (95.3%) could be uniquely linked to the registry. As in a previous study, data on all orthopedic surgical procedures for which patients were hospitalized for 1 or more days were extracted from the registry (Nemeth; Cannegieter, 2019). For VTE risk, major orthopedic surgical procedures corresponded to those with an estimated duration of surgery longer than 45 minutes. Minor orthopedic surgical procedures as those with an estimated duration shorter than 45 minutes, in accordance with the definition provided by the Caprini score.

Blood collection

A blood sample was collected from each case and control until May 31, 2002. A buccal swab was sent to participants after this date for collection of DNA. From these samples, blinded laboratory technicians measured simultaneously Factor V Leiden (mutation G1691A) and PT G20210A mutation by a multiplex PCR with the TaqMan test (Blom *et al.*, 2005). This information was used to assign each patient as having a history of positive blood test indicating an increased risk of blood clotting.

Statistical analysis

VTE risks were assessed by calculating the Odds ratios (OR) with corresponding 95% confidence intervals (CI) using binary logistic regression. ORs were adjusted for sex and age (OR_{adj}), taking frequency matching into account.

The index date was defined as the date of VTE diagnosis for cases and their partner controls, and the date of completion of the questionnaire for random digit dialing controls. Exposure to orthopedic surgery was defined as undergoing at least one orthopedic surgical intervention in the year before the index date. For those who underwent more than one procedure, the closest intervention to VTE was used, as it was the most related.

The Caprini score (Figura 1 deste documento) was calculated for each participant. Missing data were imputed by multiple imputation, variables that were not available at all were not imputed and considered absent. To estimate VTE risks and account for the limited number of cases, Caprini scores were categorized per two points increase: 0-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 and 11 or higher. The sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values and positive and negative likelihood ratios were calculated for dichotomized strata of the Caprini Score. To determine the magnitude of discrimination, an area under the curve (AUC) was calculated by means of a receiver operating characteristic (ROC) curve.

Finally, based on the overall VTE incidence of certain orthopedic conditions or procedures, the PPV for VTE according to each Caprini score stratum was calculated.

Results

Population

Of the total of 10,359 participants enrolled, 263/4,721 (5.6%) cases and 94/5,638 (1.7%) controls, had undergone at least one orthopedic procedure in the year before the index date. Therefore, the overall risk of VTE was about fourfold increased (ORadj 3.7; 95% CI, 2.9-4.8). More than half of the cases and controls were women (54.4% and 53.9%, respectively).

Forty-one patients (11.5%) had had a spinal intervention, 44 (12.3%) upper limb surgery, 47 (13.2%) any hip procedure, as hip fracture fixation or hip replacement, 150 (42.0%) open or arthroscopic knee surgery and 75 (21.0%) surgeries below the knee, e.g., any intervention on the leg, ankle or foot (Table 1).

Table 1 – Characteristics of the study population

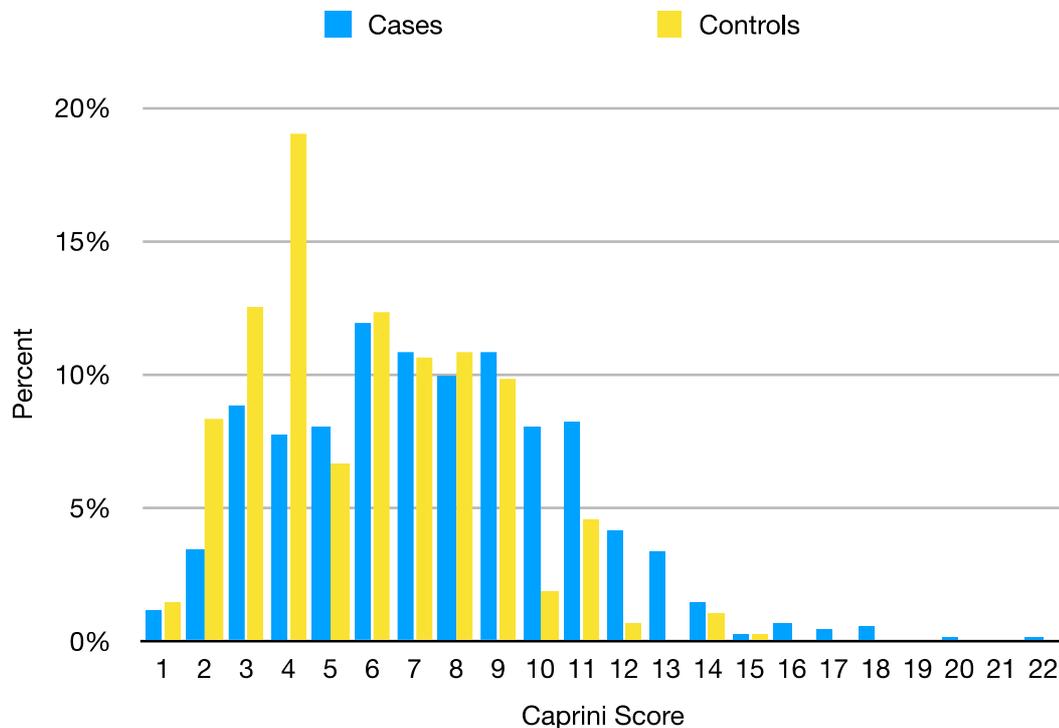
	Total	Cases	Cases who underwent orthopedic surgery	Controls	Controls who underwent orthopedic surgery
Total n (%)	10,359	4,721 (45.6)	263 (5.6)	5,638 (54.4)	94 (1.7)
Female (%)	5,593	2,556 (54.4)	134 (50.9)	3,037 (53.9)	58 (61.7)
Age, mean (5th-95th percentile)	48.2	49.0 (26.2 – 67.9)	49.8 (29.4-68.1)	47.6 (26.5 – 66.8)	51.1 (30.2-68.4)
BMI, mean (5th-95th percentile)	27.1	27.5 (19.9 – 35.7)	28.5 (20.2-36.6)	26.8 (19.7 – 33.5)	30.2 (20.3-35.9)
Type of surgery*					
Spine, n (%)	41	-	32 (78.0)	-	9 (22.0)
Upper limb, n (%)	44	-	23 (52.3)	-	21 (47.7)
Hip, n (%)	47	-	37 (78.7)	-	10 (21.3)
Knee, n (%)	150	-	116 (77.3)	-	34 (22.7)
Below the knee, n (%)	75	-	55 (73.3)	-	20 (26.7)

BMI, Body mass index.

Caprini score and risk of VTE

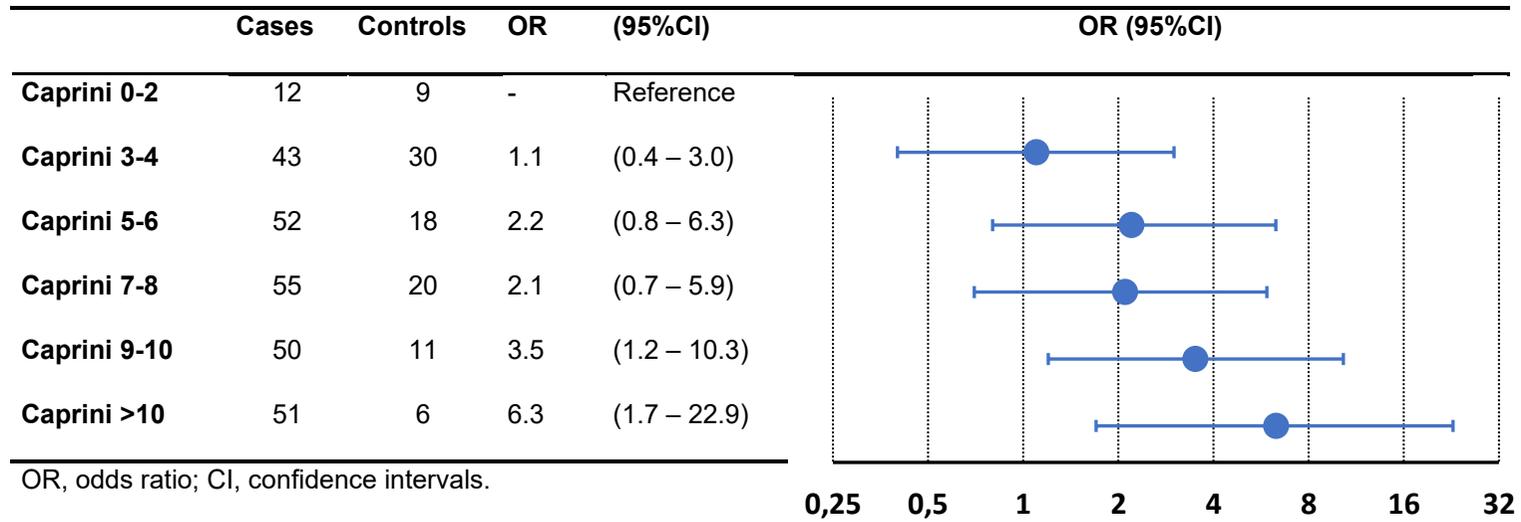
The distribution of cases and controls according to the Caprini score is shown in Figure 1. The mean Caprini score was 7.7 for cases and 5.8 for controls. Of the 33 variables composing the Caprini score, information was available for 23 variables (69.7%). The percentage of missing data per variable available ranged between 0% to 16.0%. A total of 20.9% (55/263) cases and 41.5% (39/94) controls were estimated to be in the low-risk group for VTE (Caprini <5 points), while 19.5% (51/263) of cases and 6.6% (6/94) of controls were in the highest risk group (Caprini >11).

Figure 1 – Distribution of cases and controls in the Caprini score



The relative risk of VTE gradually increased with higher Caprini score (Table 2). Patients with a Caprini score of 9-10 points had 3.5-fold increased risk of VTE whereas patients with a score of 11 or higher had an about six-fold increased risk as compared with patients with a Caprini score of 0-2 (OR 3.5, CI 95% 1.2-10.3 *versus* OR 6.3, CI 95% 1.7-22.9, respectively). The other Caprini strata also showed an increased risk of VTE, however, without statistical significance (Table 2)

Table 2 – Risk of VTE according to the Caprini score



Predictive measures

The sensitivity, specificity, PPV and NPV were calculated for each Caprini score stratum (Table 3). For strata 5-6 and 7-8 points, the sensitivity was 79% and 59%, respectively, and the specificity was 41% and 60%, respectively. For the same thresholds, the PPV was 2.25% and 2.48%, respectively. The discriminatory performance of the Caprini Score was reflected by an AUC of 0.64 (95% CI 0.57-0.72).

Table 3 – Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Caprini score

Cutpoint	Patients	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Likelihood+	Likelihood-
Caprini 3-4	357	251	84.8	12	9.2	95.4%	9.8%	1.79%	-	1.1	0.5
Caprini 5-6	357	207.8	55.5	55.2	38.5	79.0%	41.0%	2.25%	99.1%	1.3	0.5
Caprini 7-8	357	155.8	37.7	107.2	56.3	59.2%	59.9%	2.48%	98.8%	1.5	0.7
Caprini 9-10	357	101.4	17.5	161.6	76.5	38.6%	81.4%	3.44%	98.7%	2.1	0.8
Caprini >10	357	51.5	6.4	211.5	87.6	19.6%	93.2%	4.71%	98.5%	2.9	0.9

FN, false negative; FP, false positive; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; TN, true negative; TP, true positive.

PPVs for different orthopedic conditions according to the Caprini score were calculated based on the overall VTE incidence for each condition. For example, an individual who undergoes arthroscopic knee surgery (a condition with a low VTE risk, i.e., 0.6%) (Nemeth; Cannegieter, 2019), has a predicted risk of VTE of 1.7% if the Caprini score is greater than 10. For a patient with an Achilles tendon rupture, a condition with a higher VTE risk, for example of 7.0% (Calder *et al.*, 2016), has a predicted risk of 17.8% if the Caprini score is greater than 10. For those patients with a Caprini score >10 undergoing shoulder surgery (Ojike *et al.*, 2011) or total knee replacement (Dai *et al.*, 2020), the predicted VTE risk is 1% and 2,5%, respectively.

Discussion

This study aimed to evaluate the ability of the Caprini Score to identify patients at high risk of VTE following a wide variety of orthopedic surgeries in a large population-based dataset. Patients with a Caprini score of 9-10 or more than 10 had an about three-fold and six-fold increased risk of VTE, respectively, compared with patients in the lowest category. The discriminatory performance of the Caprini Score to identify post-operative VTE following a wide variety of orthopedic surgeries was moderate, at an AUC of 0.64.

The development paper of the Caprini Score states that patients with three or more points should be considered as high-risk for VTE and therefore should use mechanical or pharmacological thromboprophylaxis (Caprini, 2005). Since then, several different cut-offs have been proposed to different types of surgeries. In a retrospective validation study, conducted among 1,078 patients who underwent primary and revision total hip and knee arthroplasties, the authors reported that the optimal cutoff to differentiate between low- and high-risk patients was 10 (Krauss *et al.*, 2019). The Caprini score was also validated in 1,126 reconstructive and plastic surgery patients for 60-day VTE events, showing an increased risk of VTE for those with a score equal or more than 8 (Pannucci *et al.*, 2011). A retrospective cohort study in otolaryngology evaluated the incidence of VTE in 2,016 patients 30-day after surgery and showed that patients with Caprini score greater than 8 were significantly more likely to develop VTE (Shuman *et al.*, 2012). Another study evaluated VTE risk in 216 patients undergoing different foot and ankle surgeries and showed that 90.9% of patients who had VTE presented a

score of 5 or more (Saragas *et al.*, 2014). These studies show that VTE risks differ greatly across surgical procedures and populations and that the Caprini score performs differently in terms of risks. Therefore, determining the adequate cut-off to guide thromboprophylactic strategies based on the Caprini score is not straightforward. Hence, when using the Caprini score in clinical practice, one must consider the population of interest and threshold for the specific intervention (in terms of VTE risk) before deciding on the cut-off score. In our study, patients with a Caprini score ≥ 5 had an increased risk of postoperative VTE, corresponding to an OR of 2.2 (95%CI; 0.8 – 6.3). Lower scores were not associated with an increased risk.

Several studies performed a partial validation of the Caprini Score in different surgical patients (Bahl *et al.*, 2010; Dashe *et al.*, 2019). For example, in a large retrospective validation of the Caprini score, consisting of 8,216 general, urologic, and vascular surgery patients, a clear association was found between higher scores and VTE risk (Bahl *et al.*, 2010). However, no discriminatory or calibration statistics were reported which could be helpful to assess model performance. To our knowledge only one study reported the discriminative ability of the Caprini score in an orthopedic setting (Dashe *et al.*, 2019). In a population of 848 orthopedic trauma patients, including only fractures around the hip and ankle, 32 patients developed VTE. The authors found a c-statistic of 0.83, however, no confidence interval was reported despite the low sample size.

The results of this study do not support routine use of the Caprini score to decide on thromboprophylaxis use across a wide range of orthopedic interventions considering that the discriminative performance was moderate. As described above, many studies advised on a wide range of “optimal” cut-off scores to differentiate between low- and high-risk individuals. The risk of post-operative VTE is dependent upon the baseline risk following each different orthopedic procedure and the Caprini score. However, while the Caprini score differentiates between arthroscopic surgery, minor surgery and elective major lower extremity arthroplasty, this does not seem to result in a good overall performance across a wide range of orthopedic interventions. In other words, post-operative VTE risk depends on the type of surgery, which is not sufficiently considered by the Caprini score. An external validation per orthopedic procedure including a calibration plot would be informative to verify the predictive performance per intervention. Moreover, the number of predictors incorporated in the Caprini score

is excessive, which in our opinion, hampers implementation in clinical practice. Furthermore, the Caprini score includes many “rare” or unconventional predictors such as homocysteine levels or anticardiolipin antibodies which are not routinely determined in clinical practice. Altogether, these factors hinder usability in routine care.

To our knowledge this is the first study to validate the Caprini risk model across a wide range of orthopedic interventions. This is important as the Caprini score is currently being used for these surgeries despite not being adequately validated (Dashe *et al.*, 2019; Krauss *et al.*, 2019; Luksameearunothai *et al.*, 2017). By using a case-control study, data quality in terms of predictor measurement was high as patients and controls completed an extensive questionnaire on risk factors for VTE in a case-control setting. Obtaining predictors from electronic health records usually results in less reliable estimations (Pannucci; Fleming, 2018) . Furthermore, a strength of this study is the large number of cases (n=263) that were included. The sample size may seem small but including such a large number of events in an observational setting (and collecting all predictors of the Caprini score) would be hard to achieve because of the low incidence of VTE. An adequate sample size is essential to obtain an accurate validation as underpowered datasets produce unstable prediction models with exaggerated or misleading predictions (Steyerberg; Vergouwe, 2014). It has been suggested that the minimum number of events and non-events should be 100 for external validation of prediction models developed using a logistic regression model (Collins *et al.*, 2016; Steyerberg; Vergouwe, 2014; Vergouwe *et al.*, 2005). Our study (nearly) reaches this target and therefore the risk of performance bias is minimal.

This study poses some limitations. Firstly, it was not possible to retrieve information regarding thromboprophylaxis use following surgery which could have affected model performance. However, at the time of this study, thromboprophylaxis was advised by Dutch guidelines for nearly all major, but also for minor (such as knee arthroscopy) orthopedic interventions. This might have underestimated overall VTE risks but not predictive performance. Second, only 23/33 predictors from the Caprini Score were available. However, many of these missing predictors were rare, such as heparin-induced thrombocytopenia, sepsis or elevated anticardiolipin antibodies. Therefore, it is unlikely that these missing predictors have led to a decline in model performance, and this resembles clinical practice in terms of predictor availability. Thirdly, calibration

could not be determined using a case-control design and hence, absolute risks corresponding to caprine scores could not be shown. Instead, PPVs were calculated to give an impression of the absolute risks per Caprini cut-off score.

In conclusion, the Caprini score is a tool that can assist orthopedic surgeons to classify risk of post-operative VTE. However, the actual size of this risk is largely unknown across a broad range of surgeries. Therefore, the Caprini score is currently not able to guide decisions on thromboprophylaxis use following any orthopedic intervention. Further validation studies with model calibration are necessary to get insight in the performance of the Caprine score before this can be successfully used in orthopedic practice.

5.3 Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé

Roberto Zambelli ^{1,2}, Marcos de Bastos ^{3,4}, Suely Meireles Rezende ⁵

¹ Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

² Serviço de Ortopedia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³ Assessoria de Políticas de Saúde e Informações (ASPASI), Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

⁴ Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

⁵ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Endereço para correspondência:

Roberto Zambelli, PhD

Rua Ouro Preto, 1.016/405, Santo Belo Horizonte, MG, 30.170-041, Brasil

Email: zambelliortop@gmail.com

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Resumo

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das complicações mais temidas pelos ortopedistas, tanto pelo seu desfecho potencialmente letal quanto pelas incertezas relacionadas à sua prevenção. Apesar da vasta literatura existente sobre a prevenção de TEV nas grandes cirurgias ortopédicas, pouco se sabe sobre sua prevenção nas cirurgias do tornozelo e do pé. Uma adequada prescrição da trombopprofilaxia em ortopedia exige criteriosa avaliação dos riscos trombóticos e hemorrágicos com base no tipo de cirurgia a ser realizada, além do conhecimento sobre os anticoagulantes. Esta revisão tem como objetivos abordar a avaliação do risco de desenvolver TEV, as modalidades de trombopprofilaxia, e os fármacos utilizados, tendo como ênfase as cirurgias do pé e do tornozelo.

Palavras-chave: trombose - ortopedia - cirurgia - pé - tornozelo - profilaxia pré-exposição

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa de morte evitável no ambiente nosocomial,¹ e uma das complicações mais conhecidas e temidas das cirurgias ortopédicas. As principais apresentações do TEV são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A primeira pode se complicar com a síndrome pós-trombótica (SPT) e o TEP, e o segundo, com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) e morte.² A ocorrência de TEV na população geral é de aproximadamente 1 a 2:1.000 pessoas por ano.³

A maioria dos dados referentes à abordagem da prevenção do TEV em ortopedia está relacionada às grandes cirurgias ortopédicas, como as artroplastias de joelho e quadril.⁴⁻⁶ As principais diretrizes disponíveis sobre o assunto apresentam recomendação clara e objetiva para que se institua a profilaxia para tais cirurgias,^{1,4,7} incluindo tipo de medicamento e tempo de utilização claramente definidos.

No entanto, para as cirurgias abaixo do nível do joelho, as abordagens e recomendações ainda são obscuras. A diretriz do American College of Chest Physicians (ACCP) sugere que não se use tromboprofilaxia medicamentosa para lesões isoladas abaixo do nível do joelho.⁴ Igualmente, a American Academy of Orthopedic Surgeons declara que não existe uma orientação específica para a profilaxia relacionada às cirurgias do tornozelo e do pé.⁸ Um outro consenso estabelece diretrizes relacionadas aos fatores de risco, mas não define parâmetros objetivos para a indicação de tromboprofilaxia farmacológica, nem o tempo ideal para o seu uso.⁹ A mais recente recomendação da American Society of Hematology nem sequer menciona as lesões de tornozelo e de pé em sua publicação.⁷

O objetivo desta revisão é apresentar dados sobre a incidência de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé, identificar os principais fatores de risco nestas situações, e discutir as ferramentas de predição do risco e as alternativas para tromboprofilaxia.

Incidência

A ocorrência de TVP nos membros inferiores (TVP-MMII) após uma intervenção ortopédica no nível do tornozelo e do pé é rara, diferente do que se observa nas grandes cirurgias do quadril e do joelho, cuja incidência de TVP-MMII ocorre em 40% a 60% dos casos.¹

Uma meta-análise⁹ com 43.381 pacientes identificou incidência de TEV sintomática de 0,6% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,4%–0,8%) em pacientes submetidos a diversas intervenções no pé ou no tornozelo sem trombopprofilaxia, incluindo lesões decorrentes de trauma e intervenções eletivas. Entre os pacientes que receberam algum tipo profilaxia, a incidência foi de 1,0% (IC95%: 0,2%–1,7%),⁹ possivelmente pelo fato de aqueles pacientes que receberam profilaxia serem pacientes mais graves e/ou com mais fatores de risco para TEV.

Em uma coorte retrospectiva¹⁰ com 22.486 pacientes submetidos a cirurgia de tornozelo e/ou pé acompanhados entre 2008 e 2011, 173 (0,8%) tiveram TEV sintomático nos 6 meses subsequentes à intervenção ortopédica.¹⁰ Quando avaliado o local da cirurgia e a ocorrência de trombose, 65,6% dos casos de TEV ocorreram em cirurgias do retopé e do tornozelo, 11,1%, no mediopé, e 26,7%, no antepé.

Sabe-se que, entre as doenças do pé e do tornozelo, a ruptura do tendão de Aquiles é a lesão mais frequentemente associada à ocorrência de TEV. Os dados de uma meta-análise⁹ mostram que entre 1.060 pacientes com ruptura do tendão de Aquiles avaliados clinicamente para a investigação de TEV, 74 (7%) tiveram TEV confirmado.⁹ Entre 1997 e 2015, um estudo¹¹ avaliou 28.546 pacientes com ruptura aguda do tendão de Aquiles, tratados cirurgicamente ou não, quanto à incidência de TEV.¹¹ Destes, 389 (1,36%) foram diagnosticados com trombose, dos quais 278 (0,97%) tiveram TVP-MMII, e 138 (0,48%), TEP. Em um outro estudo de coorte prospectivo,¹² dos 291 pacientes com ruptura aguda do tendão calcâneo, 14 (4,81%) foram diagnosticados com TEV nos primeiros 33 dias após o procedimento cirúrgico.¹²

É importante ressaltar que a maioria dos eventos tromboembólicos identificados nos estudos supracitados são assintomáticos, sendo somente detectados por exames de

imagem de rastreamento, realizados após o procedimento cirúrgico. Por isso, a maior parte destes eventos são de menor ou nenhuma relevância clínica. Como exemplo, cita-se um estudo de coorte prospectivo,¹³ no qual 114 cirurgias eletivas em pé e/ou tornozelo foram realizadas em 111 pacientes, sendo constatada TVP em 29 (25,4%), dos quais a maioria (20/29, ou 68,9%) foi diagnosticada por ultrassonografia na visita de rastreamento 2 semanas após a cirurgia.¹³ Em outro estudo de coorte prospectivo com 216 pacientes submetidos a abordagens cirúrgicas diversas no pé ou no tornozelo, a TVP foi rastreada por ultrassonografia dos membros inferiores entre 2 e 6 semanas após a cirurgia. A incidência de TEV foi de 5,09% (11/216), e 3 dos 11 pacientes com TEV tiveram TVP assintomática.¹⁴ Assim, uma vez que a maioria dos eventos tromboembólicos venosos assintomáticos apresentam pouca repercussão clínica, e que menos de 10% dos casos das TVP-MMII distais sintomáticas apresentam extensão proximal,¹⁵ o rastreamento de TEV por ultrassom em pacientes assintomáticos submetidos a cirurgias abaixo do nível do joelho não deve ser realizado na prática clínica. Este exame deve ser indicado para aqueles pacientes com suspeição clínica de TVP.⁹

No entanto, a grande dificuldade em se determinar o risco de TEV nos pacientes com lesões abaixo do nível do joelho decorre dos seguintes fatores: 1) a maioria dos estudos se baseia em série de casos; 2) as informações referentes ao uso de uma eventual trombopprofilaxia nestes estudos é inadequada; 3) devido à baixa incidência, o número de pacientes com TEV nos estudos relatados não foi capaz de oferecer conclusões suficientemente robustas;¹⁶ e 4) a escassez de estudos que tenham avaliado o impacto de fatores de risco associados na ocorrência de TEV nos pacientes com intervenções cirúrgicas abaixo do nível do joelho.^{9,17,18,19}

Fatores de risco

As cirurgias ortopédicas, principalmente as grandes cirurgias do quadril e do joelho, são procedimentos de alto risco para a ocorrência de TEV.³ No entanto, embora o risco tromboótico seja menor, as intervenções no tornozelo e no pé, que habitualmente requerem algum tempo de restrição de apoio do membro inferior no solo e/ou imobilização, também se associam a maior risco.^{9,17}

A imobilização do membro inferior, que impede a contração da musculatura da panturrilha, tem se mostrado um importante fator de risco isolado para TEV nas intervenções abaixo do joelho.^{20,21} Além disso, sabe-se que, quanto maior o tempo de imobilização, maior o risco de TEV.²² Adicionalmente, o fato de permanecer sem apoiar o membro inferior no solo também está associado ao aumento do risco de TEV, sendo muitas vezes somado à imobilização como um fator de risco maior.²³ O uso de imobilização sem apoio por um período de 2 a 8 semanas está associado a um risco de TEV 9 vezes maior (razão de probabilidades [RP]: 9,0; IC95%: 1,8–44,3) do que naqueles pacientes que permanecem imobilizados por um período inferior a este.¹⁰ Apesar de alguns autores considerarem que o fato de poder apoiar o membro inferior no solo possibilita interromper a profilaxia medicamentosa,¹⁴ por conferir maior mobilidade ao paciente, essa orientação ainda requer estudos adicionais para que se comprove a sua eficácia.

Até o presente momento, o principal fator de risco identificado para a ocorrência de TEV em pacientes com intervenções abaixo do nível do joelho é o histórico de trombose prévia,^{9,10,11,24} embora seja considerado um fator de risco menos valorizado pelo cirurgião durante a avaliação de risco do paciente ortopédico.^{17,25} A identificação deste fator de risco é considerada a única indicação formal para a prescrição de trombopprofilaxia medicamentosa nessa população de pacientes.⁴

Outros fatores considerados de alto risco para a ocorrência de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé são obesidade (índice de massa corporal [IMC] acima de 30 kg/m²),^{9,10,18,26} idade acima dos 50 anos,^{9,10,11,17,26} e uso de compostos estrogênicos na mulher. O uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal são fatores de risco clássicos para TEV na população geral, estando presentes em grande parte das pacientes submetidas a cirurgias ou imobilizações no tornozelo e no pé que desenvolvem TEV.^{9,10,17,19} Além disso, fatores de risco genéticos, como a presença do fator V de Leiden, tipo sanguíneo que não seja O, ou níveis elevados de fator VIII devem ser também considerados na avaliação do risco de TEV em cirurgias de pé e de tornozelo, uma vez que eles são fatores de risco conhecidos para cirurgias ortopédicas de outros segmentos.^{21,27,28}

Uma questão interessante das doenças do tornozelo e do pé é a influência do local da cirurgia na ocorrência de TEV. Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para lesões do tendão de Aquiles parecem ser aqueles sob maior risco, com a incidência de TEV variando entre 1,36% e 7,00%.^{9,11,18,19} A incidência de TEV parece também ser aumentada nas afecções do tornozelo (1,0%),²⁶ retropé (0,14% a 1,1%)^{18,29} e antepé (0,03% a 4,00%).^{14,26,30}

Ferramentas de avaliação de risco

Um grande desafio para o ortopedista que trata pacientes com lesões no tornozelo e no pé é definir quais pacientes tem maior risco de desenvolver TEV, e, conseqüentemente, a indicação para tromboprofilaxia medicamentosa. A baixa incidência de TEV nas cirurgias de tornozelo e de pé e a diversidade de fatores de risco e comorbidades relacionadas ao TEV tornam esta tarefa difícil, uma vez que, mesmo raras, as complicações decorrentes do TEV (principalmente da TVP-MMII), como o TEP e a SPT, são extremamente danosas para o paciente.¹⁰

Diversas ferramentas foram desenvolvidas para avaliar o risco individual de o paciente desenvolver TEV. Saragas et al.¹⁴ analisaram o formulário Thrombosis Risk Factor Assessment, que pontua os fatores de risco e soma-os para quantificar o risco de TEV. Estes autores avaliaram 216 pacientes com lesões cirúrgicas do tornozelo e do pé, de deformidades do retropé, a fraturas e correção de hálux valgo bilateral. Os autores identificaram que a pontuação média do grupo que desenvolveu TEV foi de 7,7 (variação: 4 a 13 pontos), sendo que 90,9% destes pacientes somavam 5 ou mais pontos. Assim, os autores recomendam que a pontuação de corte para iniciar a tromboprofilaxia medicamentosa seria de 5 pontos para os pacientes submetidos a cirurgia ortopédica do tornozelo e do pé.

Outra ferramenta utilizada na avaliação de risco de TEV é a do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido.³¹ Uma das vantagens desta ferramenta é a sua capacidade de avaliar todos os pacientes internados, e não somente os cirúrgicos. Além disso, a ferramenta analisa três pontos importantes: a mobilidade do paciente, os fatores de risco para TEV, e o risco de sangramento. A utilidade desta ferramenta foi confirmada em estudos prospectivos em pacientes com

fratura de tornozelo, lesões dos ossos do pé, e ruptura do tendão de Aquiles, tratados com imobilização gessada ou cirurgicamente.^{12,32} Entretanto, apesar da grande vantagem de se incluir o risco de sangramento na sua análise, o conceito de mobilidade não é bem definido, podendo gerar interpretações errôneas e decisões equivocadas.

O escore de Caprini, desenvolvido para pacientes cirúrgicos em geral,^{25,33} pontua os fatores de risco relacionados ao paciente e ao tipo de procedimento, sendo considerados de alto risco aqueles que têm pontuação igual ou maior a três pontos (Figura 1).²⁵ Apesar de ainda não ter sido validado para cirurgia ortopédica em geral, o escore de Caprini já foi validado para algumas cirurgias ortopédicas específicas, como fraturas do quadril,³⁴ artroplastias coxofemorais e do joelho,³⁵ e fraturas em geral.³⁶ Além disso, foi também validado para outras áreas cirúrgicas, como cirurgia plástica,^{37,38} otorrinolaringologia,³⁹ e ginecologia oncológica.⁴⁰

Figura 1 – Escore de Caprini

Acrescente 1 ponto para cada situação que se aplique	
Idade 41-60 anos	Infarto agudo do miocárdio
Edema MMII	Insuficiência cardíaca congestiva (<1 mês)
Veias varicosas visíveis	Cirurgia maior realizada no último mes
Cirurgia menor planejada	História de doença inflamatória intestinal
Sepse (<1 mês)	Função pulmonar anormal (DPOC)
Sobrepeso ou obesidade (IMC > 25)	Doença pulmonar grave, como pneumonia
Acamado ou com restrição mobilidade, incluindo ortese imobilizador de MI por menos de 72h	
Uso de pílula anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal	
Gravidez ou parto no último mes	
História de bebe natimorto, aborto espontaneo recorrente (mais de 3), bebe prematuro com toxemia ou bebe com restrição de crescimento	
Outros fatores de risco (1 ponto cada)***	

Acrescente 2 pontos para cada situação que se aplique	
Idade 61-74 anos	
Cancer atual ou no passado	
Cirurgia maior planejada estimada em mais de 45 minutos (incluindo laparoscopia)	
Bota gessada ou outro dispositivo não removível (<1 mês)	
Cateter venoso central	
Artroscopia	
Acamado ou com restrição mobilidade por mais de 72h	

Acrescente 3 pontos para cada situação que se aplique	
Idade 75 anos ou mais	
Trombose previa (TVP ou embolia pulmonar)	
História familiar de trombose	
Fator V de Leiden positivo	
Protrombina positivo	
Anticoagulante lúpico positivo	
Trombocitopenia induzida por heparina	
Homocisteína sérica elevada	
Anticorpos anticardiolipina elevados	
Outra trombofilia adquirida ou congenita	

Acrescente 5 pontos para cada situação que se aplique	
AVC (<1 mês)	
Politraumatismo (<1 mês)	
Artroplastia de membros inferiores	
Fratura de quadril, femur e perna (<1 mês)	
TRM (paralisia) (<1 mês)	

Abreviações: AVC, acidente vascular cerebral; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC, índice de massa corporal; MMII, membros inferiores; h, horas; TEV, tromboembolismo venoso; TRM, trauma raquimedular; TVP, trombose venosa profunda.

Fonte: Traduzido e adaptado de Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. Am J Surg 2010;199 (1 Suppl):S3–10.²⁵

Assim, o escore de Caprini, por já ter sido validado em diversas áreas cirúrgicas, parece ser o mais confiável e abrangente para uso nas cirurgias ortopédicas em geral. No entanto, o conceito de avaliação de risco trombótico nas cirurgias ortopédicas em geral, e não somente nas cirurgias do quadril e do joelho, carece de difusão na prática clínica. Isso proporcionará melhor predição do risco de TEV e a elaboração de protocolos de tromboprofilaxia mais adequados aos diferentes grupos de maior risco trombótico.

Tipos de tromboprofilaxia

Mecânica

O princípio da tromboprofilaxia mecânica se baseia no uso da compressão gradativa da musculatura sobre as veias, potencializando o retorno venoso.¹⁶ A tromboprofilaxia mecânica nas cirurgias ortopédicas pode ser realizada utilizando dispositivos de compressão pneumática intermitente (DCPI) e meias de compressão elásticas.⁴¹ Em recente meta-análise⁴² com 16.164 pacientes, o uso de DCPI se mostrou eficaz na redução de TEV em pacientes internados quando comparado ao uso de placebo, sendo o risco relativo (RR) para TVP de 0,43 (IC95%: 0,36–0,52), e, para TEP, de 0,48 (IC95%: 0,33–0,69).⁴² Como vantagens, esses dispositivos não têm os efeitos adversos apresentados pelas drogas anticoagulantes, tais como sangramento, e tampouco requerem monitoramento laboratorial.⁴³ No entanto, apresentam como importante desvantagem a dificuldade de adesão do paciente no período pós-operatório, uma vez que muitos desses indivíduos submetidos a cirurgias no tornozelo e no pé ficam imobilizados, sendo incapazes de utilizar estes tipos de dispositivos no membro operado. Assim, seu uso fica reservado ao membro contralateral durante o período de internação. Ressalta-se que o método mecânico mais simples de prevenção de TEV é a deambulação precoce.^{22,43}

Medicamentosa

O uso de medicamentos para a profilaxia de TEV (profilaxia medicamentosa) nas cirurgias do tornozelo e do pé é mais difundido do que a profilaxia mecânica. Isso se deve a questões relacionadas à menor disponibilidade do dispositivo de compressão,

ao preço das meias, à menor facilidade de uso e a fatores locais, tais como a necessidade de imobilização do membro inferior no pós-operatório de cirurgias de tornozelo e de pé.

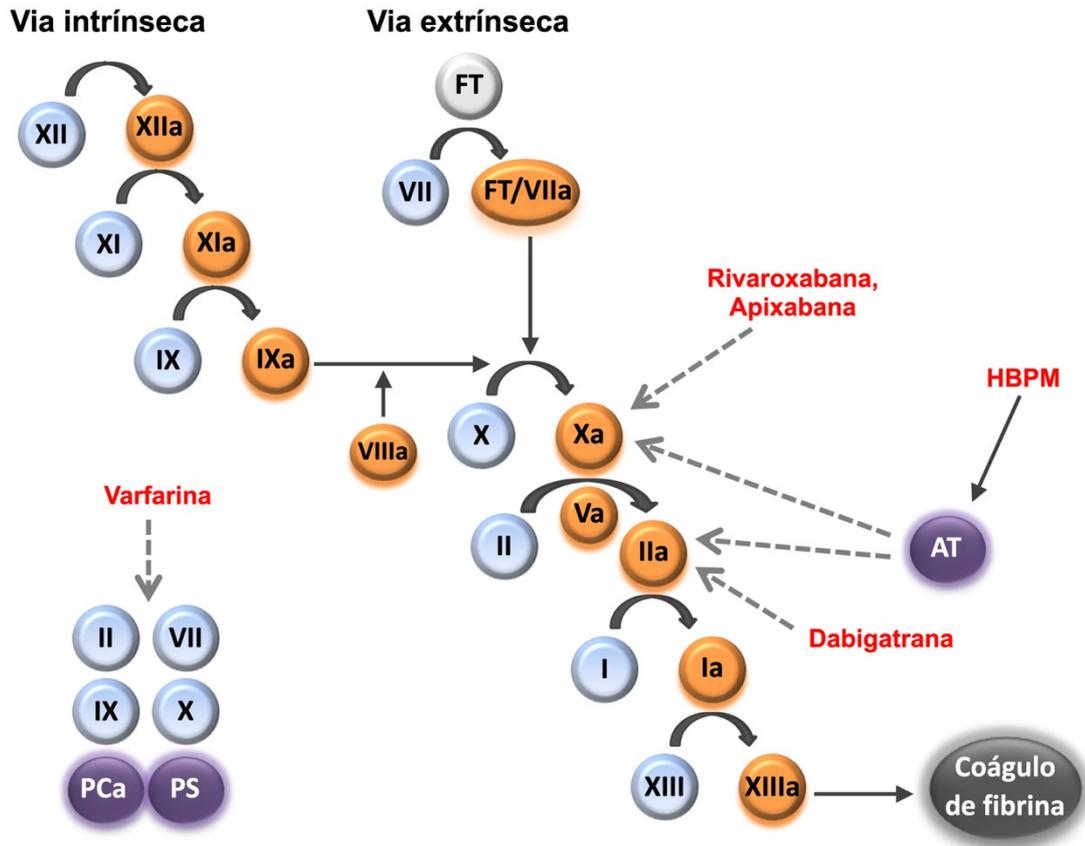
Entre os medicamentos aprovados para tromboprofilaxia nas cirurgias ortopédicas estão o ácido acetilsalicílico (AAS), as heparinas (não fracionada – HNF, e de baixo peso molecular – HBPM), os anticoagulantes orais de ação direta, e a varfarina. Caso os pacientes estejam utilizando essas medicações antes da cirurgia, é importante observar o período necessário de interrupção previamente à cirurgia para evitar sangramentos (Tabela 1). Cada um desses medicamentos age em uma determinada etapa da via da coagulação, inibindo diferentes fatores (Figura 2).

Tabela 1 – Medicamentos mais utilizados na profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas

Droga	Posologia	Tempo de interrupção previamente a cirurgia	Observação
Ácido acetilsalicílico	81-100mg/dia dose única, VO	5 a 10 dias antes da cirurgia	Não deve ser utilizada como monoterapia. Usar como terapia estendida após 5 dias de rivaroxabana em pacientes de baixo risco trombótico
HBPM – Enoxaparina	40mg/dia dose única, SC	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
HBPM – Dalteparina	2500-5000 U/dia dose única, SC	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
HBPM - Nadroparina	38 UI anti-Xa por kg de peso corporal (0.2 a 0.4 mL); aumentar em 50% no quarto dia do pós-operatório (0.3 a 0.6 mL).	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
Rivaroxabana	10 mg/dia, VO	24 horas se baixo risco de sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto, ou se paciente idoso	Iniciar > 6 horas após a cirurgia
Dabigatrana	220 mg/dia, VO	48 a 72 horas se função renal normal; mínimo de 5 dias para cirurgias ortopédicas maiores	Iniciar com 110 mg administrados 1-4 horas após a cirurgia e a seguir 220 mg uma vez ao dia
Apixabana	2,5 mg VO duas vezes ao dia	24 horas se baixo risco para sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto	Iniciando ≥ 12 horas após a cirurgia
Varfarina	Na maioria dos casos, 5-10 mg/dia, VO.	3 a 5 dias	Após 3º dia ajustar conforme RNI alvo terapêutico de 1,5 a 2,5. Iniciar 12 a 24 horas após a cirurgia. Sugere-se usar um nomograma de ajuste de dose de varfarina validado

Abreviações: mg, miligramas; VO, via oral; RNI, razão normalizada internacional; SC, subcutâneo; HBPM, heparina de baixo peso molecular

Figura 2 – Representação esquemática do controle da coagulação e indicação dos sítios de atuação dos principais anticoagulantes



Abreviações: a, ativado; AT, antitrombina; FT, fator tecidual; HBPM: heparina de baixo peso molecular.

O AAS é um inibidor da ciclooxygenase, que promove a diminuição da síntese de prostaglandinas e tromboxano, inibindo assim a agregação plaquetária. É um medicamento de fácil acesso, barato, e com longa experiência de uso. Apesar da recomendação sobre o uso do AAS como agente único para trombopprofilaxia ser controversa na literatura, estudos recentes⁴⁴ demonstram que nas cirurgias de artroplastia do quadril e do joelho, ele pode ser usado após um breve ciclo de cinco dias de um anticoagulante oral de ação direta (rivaroxabana).^{45,46} Estudos sobre o uso do ácido acetilsalicílico como trombopofilático em cirurgias do tornozelo e do pé ainda são escassos, conforme observado em recente consenso sobre o assunto.¹⁷

A HNF e a HBPM têm como alvo a inibição de várias proteases da coagulação (Figura 2). A HNF age indiretamente, ligando-se à antitrombina (um anticoagulante natural), potencializando a ação inibitória desta sobre várias proteases da coagulação, incluindo a trombina (fator IIa) e o fator Xa.⁴¹ As HBPMs se originam da digestão

parcial da HNF, resultando em menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação contra o fator Xa. Ambas as formas são eficazes, seguras e administradas por via subcutânea. Entretanto, as HBPMs têm maior praticidade de uso (dose única diária), menor risco de plaquetopenia induzida por heparina, e menor indução de osteopenia.⁴⁷ Assim, a HBPM é o anticoagulante mais recomendada para a profilaxia de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé, inclusive pelas diretrizes mais recentes,^{9,17} sendo, até o momento, a droga de escolha para pacientes sob risco de TEV, tanto cirúrgicos quanto não cirúrgicos, desde que estejam imobilizados.¹⁷

Os anticoagulantes orais de ação direta (AOADs) são uma nova classe de anticoagulantes de ação específica, de uso oral, direcionados contra o fator Xa (apixabana, rivaroxabana, edoxabana, betrixabana) ou o fator IIa (dabigatрана). Têm como principal vantagem a falta de necessidade do monitoramento periódico por meio de testes laboratoriais e de administração parenteral/subcutânea. Além disso, são drogas mais seguras em comparação com a varfarina quanto à ocorrência de sangramento grave, embora o sangramento gastrointestinal seja mais comum com o seu uso.

A rivaroxabana, apixabana e dabigatрана foram aprovadas para profilaxia de TEV nas artroplastias do joelho e do quadril.^{48,49} Entretanto, nenhuma delas foi autorizada para uso em fraturas do fêmur proximal e do quadril.^{4,7,50} Apesar da aprovação de uso dos AOADs nas grandes cirurgias ortopédicas, até o presente momento existem dados referentes apenas à rivaroxabana na profilaxia de TEV em cirurgias abaixo do nível do joelho. Em um estudo randomizado com 3.604 pacientes em um grupo utilizando 40 mg de enoxaparina subcutânea e outro utilizando 10 mg de rivaroxabana por via oral, ambas sendo administradas uma vez ao dia, a rivaroxabana se mostrou mais eficaz na prevenção de TEV em comparação com a enoxaparina (RR: 0,25; IC95%: 0,09–0,75), sem aumento do risco de sangramento.⁵¹

A varfarina é um antagonista da vitamina K que inibe a síntese de fatores de coagulação dependentes de cálcio – II, VII, IX e X –, bem como das proteínas C, S e Z.⁴¹ A dose recomendada é variável, sendo na maioria dos casos entre 5 mg e 10 mg diariamente no período pós-operatório.⁴¹ Apesar de também ser uma droga barata e de grande disponibilidade, somente deve ser usada como agente tromboprolifático

nas cirurgias ortopédicas caso não exista acesso às heparinas ou aos AOADs. A varfarina requer um monitoramento contínuo do tempo da protrombina e de seu derivado, a relação normatizada internacional (RNI), que deve ter como alvo um valor entre dois e três para ser considerada uma anticoagulação adequada para a prevenção do TEV. Sua meia-vida média é de 2,5 dias, o que faz com que deva ser suspensa pelo menos 3 dias antes de uma intervenção cirúrgica.⁵²

Tempo de uso da trombopprofilaxia

A trombopprofilaxia medicamentosa deve ser iniciada no período pós-operatório, 12 horas após a cirurgia se o paciente não apresentar sangramento ativo ou alto risco de sangramento.⁵³

O tempo de manutenção da trombopprofilaxia medicamentosa em determinadas cirurgias ortopédicas é bem definido. Esse é o caso das grandes cirurgias ortopédicas (artroplastias de quadril e joelho), cuja anticoagulação no período pós-operatório deve ser de no mínimo 10 a 14 dias, podendo atingir até 35 dias.⁴ A anticoagulação poderá ser suspensa até que o paciente esteja deambulando, desde que tenha sido administrada por no mínimo entre 10 e 14 dias. No entanto, a simples replicação desses prazos nas cirurgias do tornozelo e do pé não é adequada.

O uso de algum tipo de imobilização no tratamento das doenças do tornozelo e do pé está associado à ocorrência de TEV em 4,3% a 40,0% dos pacientes, sejam eles tratados cirurgicamente ou não.⁵⁴ O fato de o paciente permanecer sem apoiar o membro inferior no solo ou mesmo com apoio parcial também atuam como fatores de risco para a ocorrência de TVP.^{23,55} Com isso, imobilização e o fato de estar sem apoiar o pé no chão são fatores que devem ser considerados no momento de se definir o tempo de profilaxia.

De forma geral, é consenso entre especialistas que a profilaxia deva ser mantida durante todo o período em que o paciente estiver imobilizado,¹⁷ ou pelo menos enquanto estiver sem apoio e imobilizado. A suspensão da profilaxia poderá ocorrer assim que o apoio do membro inferior tratado ocorrer ou após a retirada da

imobilização mesmo que sem apoio, o que permitirá a contração ativa da musculatura da panturrilha, diminuindo o risco de TEV.¹⁴

Complicações

O grande debate sobre a profilaxia reside no fato da potencial ocorrência de complicações decorrentes da administração de agentes anticoagulantes, principalmente em grandes cirurgias. Entretanto, informações sobre a ocorrência de complicações relacionadas ao uso de profilaxia medicamentosa nas cirurgias do tornozelo e do pé são escassas.

Entre as complicações descritas nas cirurgias dos membros inferiores após o uso de anticoagulantes estão os sangramentos, que ocorrem de 0,3% a 1% dos casos.^{49,56} Os fatores associados ao aumento do sangramento pós-operatório neste grupo de pacientes são as cirurgias de revisão, sangramento perioperatório superior ao esperado, dissecação agressiva de partes moles, sangramento gastrointestinal ou geniturinário recentes, terapia antiagregante concomitante, e doença renal avançada.⁵⁷

Outras complicações locais possíveis são hematomas,⁴⁹ que podem levar a deiscência e infecção na ferida operatória, que muitas vezes são dramáticas nas cirurgias do tornozelo e do pé. Além disso, a trombocitopenia induzida por heparina, complicação considerada grave por aumentar os riscos de eventos trombóticos, é mais comum em pacientes cirúrgicos, com uma taxa de incidência de 0,20% a 0,36% nos pacientes tratados com HBPM.^{58,59}

Considerações Finais

O TEV é uma das complicações do tratamento das condições do tornozelo e do pé. Embora sua incidência seja menor do que nas cirurgias de quadril e de joelho, ainda são necessários estudos robustos que avaliem fatores de risco concomitantes que atuem de forma interativa e aumentem o risco de TEV. A avaliação dos fatores de risco juntamente com o tipo de cirurgia ortopédica deve ser individualizada para embasar e focar a trombofilaxia em grupos de maior risco. Os estudos atualmente

existentes carecem de evidências para a recomendação universal de trombotoprofilaxia nas cirurgias de tornozelo e de pé.

Uma vez indicada trombotoprofilaxia medicamentosa, a HBPM (mais comumente, a enoxaparina) é o anticoagulante de eleição na profilaxia de TEV nos pacientes com intervenções no tornozelo e no pé. O uso dos AOADs como agentes trombotoprofiláticos nas cirurgias ortopédicas de lesões abaixo do nível do joelho ainda carece de mais estudos. No presente, apenas a rivaroxabana mostrou-se eficaz e segura, e obteve aprovação para o uso. Os demais AOADs, conforme a orientação das diretrizes até o momento, devem ser utilizados somente se houver recusa do paciente para o uso de heparina, e se houver indisponibilidade da rivaroxabana. A trombotoprofilaxia deve ser mantida durante todo o período em que o paciente estiver sem apoiar o membro ou estiver imobilizado, uma vez que estes são fatores reconhecidamente de risco para a ocorrência de TEV.

Estudos futuros deverão focar no efeito de interação de outros fatores de risco concomitantes aos procedimentos ortopédicos de tornozelo e de pé no desenvolvimento de TEV, bem como na validação e no aprimoramento das ferramentas de avaliação de risco e sua automatização. Isso permitirá identificar o paciente com maior risco, e propiciará a adequada indicação de profilaxia, com redução de custos e complicações.

Referências

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (04) 692-699
3. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23, Suppl 1): I9-I16
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e278S-e325S

5. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk?. *J Knee Surg* 2020; 33 (10) 947-957
6. Senay A, Trottier M, Delisle J. et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada. *Vasc Health Risk Manag* 2018; 14: 81-89
7. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019; 3 (23) 3898-3944
8. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94 (08) 746-747
9. Calder JD, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24 (04) 1409-1420
10. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2019; 40 (01) 98-104
11. Pedersen MH, Wahlsten LR, Grønborg H, Gislason GH, Petersen MM, Bonde AN. Symptomatic Venous Thromboembolism After Achilles Tendon Rupture: A Nationwide Danish Cohort Study of 28,546 Patients With Achilles Tendon Rupture. *Am J Sports Med* 2019; 47 (13) 3229-3237
12. Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis?. *J Foot Ankle Surg* 2018; 57 (03) 484-488
13. Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2019; 40 (03) 330-335
14. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* 2014; 20 (02) 85-89
15. Parisi R, Visonà A, Camporese G. et al. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009; 28 (01) 68-72
16. Chien BY, Dixon T, Guss D, DiGiovanni C. Venous Thromboembolism Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery. *Orthop Clin North Am* 2018; 49 (02) 265-276

17. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg* 2015; 54 (03) 497-507
18. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec* 2017; 10 (05) 449-454
19. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot* 2015; 25 (03) 173-178
20. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353 (9159): 1167-1173
21. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (09) 1461-1469
22. Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92 (05) 646-650
23. Riou B, Rothmann C, Lecoules N. et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med* 2007; 25 (05) 502-508
24. Nemeth B, Timp JF, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. High risk of recurrent venous thrombosis in patients with lower-leg cast immobilization. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (11) 2218-2222
25. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010; 199 (1, Suppl) S3-S10
26. Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec* 2019; 12 (03) 218-227
27. van Adrichem RA, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (08) 1441-1448
28. Zhou X, Qian W, Li J. et al. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013; 132 (05) 531-536
29. Jameson SS, Augustine A, James P. et al. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93 (04) 490-497

30. Radl R, Kastner N, Aigner C, Portugaller H, Schreyer H, Windhager R. Venous thrombosis after hallux valgus surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85 (07) 1204-1208
31. Department of Health VTE risk assessment tool. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), published date: 21 March 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/Recommendations#risk-assessment>
32. Haque S, Bishnoi A, Khairandish H, Menon D. Thromboprophylaxis in Ambulatory Trauma Patients With Foot and Ankle Fractures: Prospective Study Using a Risk Scoring System. *Foot Ankle Spec* 2016; 9 (05) 388-393
33. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51 (2-3): 70-78
34. Luksameearunothai K, Sa-Ngasoongsong P, Kulachote N. et al. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18 (01) 208
35. Krauss ES, Segal A, Cronin M. et al. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029619838066
36. Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta 3rd P. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients?. *J Orthop Trauma* 2019; 33 (06) 269-275
37. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G. et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 212 (01) 105-112
38. Swanson E. Caprini Scores, Risk Stratification, and Rivaroxaban in Plastic Surgery: Time to Reconsider Our Strategy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4 (06) e733
39. Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146 (05) 719-724
40. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M. et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2014; 134 (01) 160-163
41. Carr P, Ehredt Jr DJ, Dawoodian A. Prevention of Deep Venous Thromboembolism in Foot and Ankle Surgery. *Clin Podiatr Med Surg* 2019; 36 (01) 21-35
42. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 128 (09) 1003-1020

43. Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Rev Bras Ortop* 2015; 47 (06) 685-693
44. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J. et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018; 378 (08) 699-707
45. Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. *Thromb Res* 2017; 155: 65-71
46. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016; 31 (10) 2237-2240
47. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev* 2018; 3 (04) 136-148
48. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ. et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358 (26) 2765-2775
49. Lassen MR, Ageno W, Borris LC. et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358 (26) 2776-2786
50. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94 (02) 257-264
51. Samama CM, Laporte S, Rosencher N. et al. PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020; 382 (20) 1916-1925
52. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e44S-e88S
53. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery?. *Arch Intern Med* 2002; 162 (13) 1451-1456
54. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (04) CD006681
55. Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int* 2006; 27 (09) 693-695

56. Mayle Jr RE, DiGiovanni CW, Lin SS, Tabrizi P, Chou LB. Current concepts review: venous thromboembolic disease in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int* 2007; 28 (11) 1207-1216
57. Francis CW. Prevention of VTE in patients having major orthopedic surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35 (03) 359-367
58. Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a literature review. *Injury* 2012; 43 (05) 548-552
59. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106 (08) 2710-2715

5.4 Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey

Introduction

The incidence of Venous Thromboembolism (VTE) in foot and ankle (FA) surgical patients varies between 0.8% and 23.5% (Ahmad; Lynch; Maltenfort, 2017; Calder *et al.*, 2016; Huntley *et al.*, 2019; Makhdom *et al.*, 2013; Pedersen *et al.*, 2019; Richey; Weintraub; Schubert, 2019). This great variability depends on study design, use of thromboprophylaxis, whether screening of subclinical VTE events was performed, type of procedure and individual risk factors. Although the overall incidence of VTE in FA surgery is thought to be low, FA patients who develop VTE have a higher estimated probability of morbidity and mortality than patients without VTE (Chien *et al.*, 2018; Huntley *et al.*, 2019; Prince *et al.*, 2019; Richey; Weintraub; Schubert, 2019). Multiple studies found that subsets of FA patients are at a higher risk of VTE compared with other groups (Calder *et al.*, 2016). For example, elective procedures are associated with a significantly lower VTE risk as compared with nonelective, trauma-related procedures (Huntley *et al.*, 2019).

Current recommendations on thromboprophylaxis for FA surgery are often inconsistent and generally based on weak evidence. This might partly be explained by the large heterogeneity of VTE risks across different patient populations and FA procedures. Most recommendations for thromboprophylaxis following FA surgery have been extrapolated from the total joint arthroplasty literature where the incidence of VTE is much higher (Chao, 2016). For example, the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) advise on the use of prophylaxis for VTE following hip and knee surgery, but refrain from comments on thromboprophylaxis for FA surgery (Jacobs *et al.*, 2012). The society guidelines published by the American College of Chest Physicians (ACCP) and the American College of Foot and Ankle Surgeons (ACFAS) recommend chemical and mechanical thromboprophylaxis for some groups of patients with specific risk factors undergoing FA surgery, such as those with Achilles' tendon rupture or with a personal history of VTE (Falck-Ytter *et al.*, 2012; Fleischer *et al.*, 2015; Kearon *et al.*, 2016). In general, these guidelines do not recommend that physicians routinely use thromboprophylaxis in "isolated lower-extremity injuries distal to the knee"

(Huntley *et al.*, 2019). In short, existing recommendations and guidelines do not agree on postoperative thromboprophylaxis or are non-existing at all. Hence, FA surgeons are insufficiently guided on VTE prophylaxis following surgery (Richey; Weintraub; Schuberth, 2019).

Several nationwide surveys among orthopedic surgeons have reported on the use of thromboprophylaxis in FA surgery (Adrichem *et al.*, 2015; Batra *et al.*, 2006; Gadgil; Thomas, 2007; Iqbal; Dahab; Barnes, 2012; Shah *et al.*, 2015; Testroote; Morrenhof; Janzing, 2011; Weisman *et al.*, 2017; Wolf; DiGiovanni, 2004). It appears that a substantial number of FA surgeons routinely uses some form of VTE prophylaxis without taking risk factors into account nor use risk assessment models (Weisman *et al.*, 2017). These surveys have also demonstrated that there is a wide variety of prophylactic regimens without clear patterns of use, including acetylsalicylic acid (ASA), low molecular weight heparin (LMWH), intermittent compression devices and other forms of prophylaxis (Chien *et al.*, 2018). However, these surveys are geographically restricted and may reflect only a specific regional guidance for thromboprophylaxis. Therefore, the main objective of this international survey study was to evaluate the worldwide current practice and rationale among FA surgeons regarding VTE prophylaxis in elective and trauma FA surgery. Furthermore, this study aimed to explore factors that influence the prescription of thromboprophylaxis.

Methods

Based on previously published surveys on VTE prophylaxis, a 14-item online questionnaire was designed, covering topics related to thromboprophylaxis on FA surgery. Previously published studies were found using a literature search (PubMed and Cochrane Library) which yielded eight articles specifically related to surveys on FA surgery (Adrichem *et al.*, 2015; Batra *et al.*, 2006; Gadgil; Thomas, 2007; Iqbal; Dahab; Barnes, 2012; Shah *et al.*, 2015; Testroote; Morrenhof; Janzing, 2011; Weisman *et al.*, 2017; Wolf; DiGiovanni, 2004). A pilot study was conducted to test the questionnaire (provided in the supplement appendix) by applying it to 10 FA surgeons from different hospitals and countries.

From February 2019 to March 2020, the questionnaire was sent by e-mail to FA surgery societies across the world. As some surgeons were affiliated with multiple societies, they received the invitation several times, but were able to fill the form only once, making it impossible to calculate the response rate. These societies included the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS), Australian Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS), Asian Federation of Foot and Ankle Surgeons (AFFAS), Federación Latinoamericana de Medicina y Cirugía de la Pierna y el pie (FLAMeCIPP) and European Federation of Foot and Ankle Surgeons (EFFAS). The Informed Consent Term (ICF) was sent in the body of the email and participation in the survey started when the participant voluntarily included their email address in the predetermined field. The questionnaire was sent twice, with an interval of one month between them, to remind those who did not respond after the first message. Questionnaires were accepted if the data were complete; unverified or incomplete data were excluded.

The questionnaire was hosted by the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Research Electronic Data Capture (RedCap) platform (Harris *et al.*, 2009, 2019). REDCap is a secure, web-based software platform designed to support data capture for research studies. The Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil approved this study, number CAAE 11315219.3.0000.5149. Data were analyzed using the Stata Statistical Software 14 (College Station, TX: StataCorp LP), to create the percentage tables and figures.

Results

A total of 773 FA orthopedic surgeons from 49 different countries, including all continents, completed the survey. After exclusion of unverified or incomplete data ($n = 80$; 10.3%), 693 respondents were included in the analysis. A total of 392/693 (56.5%) surgeons answered that they perform more than 200 FA procedures per year, indicative for their experience. In the previous 12 months, 480/693 (69.3%) respondents reported that at least one thromboembolic event (either a DVT or PE) had occurred within their own or a colleagues' practice.

Surgeons were questioned about their position on the need of VTE prophylaxis in orthopedic and FA surgeries (Table 1). Almost all FA surgeons (669/693, 97%) responded that thromboprophylaxis is mandatory or sometimes required. Only a few surgeons believed that thromboprophylaxis was not indicated due to a low VTE risk. Half of the respondents informed that they prescribe thromboprophylaxis from the standing point that VTE prevention outweighs the bleeding risk. Respondents were also asked if prescription of (type of) thromboprophylaxis was substantiated by local or national guidelines. Most surgeons (59%) reported that there were no hospital or national guidelines for VTE prophylaxis for FA surgery. If such guidelines would exist, 84% of surgeons answered that they would comply to them.

Table 1 – Opinion of orthopedic surgeons on thromboprophylaxis in foot and ankle surgery

Outcome	Number of surgeons Number/total number (%)
Prophylaxis against VTE in elective and traumatic foot and/or ankle surgery is	
Mandatory	161/691 (23)
Sometimes needed	508/691 (74)
Waste of time	22/691 (3)
Why do you prescribe prophylaxis?	
Prevents VTE which outweighs bleeding risk	342/680 (50)
Act in accordance with hospital/national guideline	157/680 (23)
Clinical experience shows a beneficial effect	70/680 (10)
Risk of complications is very small	111/680 (16)
Main reason to prescribe prophylaxis	
As answered before	289/494 (59)
Feel compelled by patients' request	8/494 (2)
For medico-legal reasons	170/494 (34)
Other, please specify	27/494 (5)

VTE, venous thromboembolism.

Previous DVT, immobility, obesity and inherited thrombophilia were considered the main risk factors indicative of thromboprophylaxis use (Table 2), which also applied to traumatic FA procedures. Age was often considered as a risk factor by the respondents, mainly when patients were aged over 60 years. For 92% of surgeons, immobility was considered a risk factor as any non-weightbearing immobilization (including cast). When asked for other risk factors other than the ones listed in the survey, the most mentioned were ‘smoking’ and ‘Achilles’ surgery’. When asked about risk assessment models to evaluate and predict the risk for VTE in FA surgery, a third reported their use whereas almost half of all respondents were aware of their existence (Table 3). Of these tools, the Caprini Score and The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance were the most popular.

Table 2 – Risk factors for prescription of thromboprophylaxis in foot and ankle surgery

Risk factors for prescription	Elective surgery N=275 (%)	Traumatic surgery N=225 (%)
Previous DVT	269 (98)	217 (96)
Immobility	180 (65)	157 (70)
Obesity	171 (62)	147 (65)
Inherited thrombophilia	171 (62)	146 (65)
Oral contraceptives	154 (56)	135 (60)
Venous stasis disease	143 (52)	122 (54)
Malignancy	148 (54)	124 (55)
Hindfoot surgery	85 (31)	79 (35)
Ankle replacement	97 (35)	54 (24)
Age	75 (27)	65 (29)
Diabetes	62 (23)	54 (24)
Pregnancy	45 (16)	37 (16)
Forefoot surgery	4 (1)	8 (4)
Ankle arthroscopy	6 (2)	5 (2)
Other	41 (15)	29 (13)

DVT, deep vein thrombosis.

Table 3 – Risk assessment models for venous thromboembolism in foot and ankle surgery

Outcome	Number of surgeons number/total number (%)
Use of risk assessment models	
Yes	215/685 (31)
No	470/685 (69)
Awareness of risk assessment models	
Yes	333/685 (49)
Risk assessment models in use	
Caprini	98 (29)
NICE	78 (23)
Padua	19 (6)
Plymouth	16 (5)
Nygaard	10 (3)
Roberts	6 (2)
L-TriP (cast)	3 (1)
Other	63 (19)
No	352/685 (51)

FA, foot and/or ankle; L-TriP(cast), Leiden-Thrombosis Risk Prediction for patients with cast immobilization score; NICE, The National Institute of Health and Care Excellence; VTE, venous thromboembolism.

In case thromboprophylaxis was prescribed, ASA, LMWH and direct oral anticoagulants (DOACs) were the preferred choice (Table 4). Of DOACs, about three-quarters of surgeons used rivaroxaban. Overall, less mechanical prophylaxis was used in traumatic than in elective surgery. Warfarin was barely used (2%). When thromboprophylaxis was prescribed, about 50% of respondents used it for the total duration of immobilization.

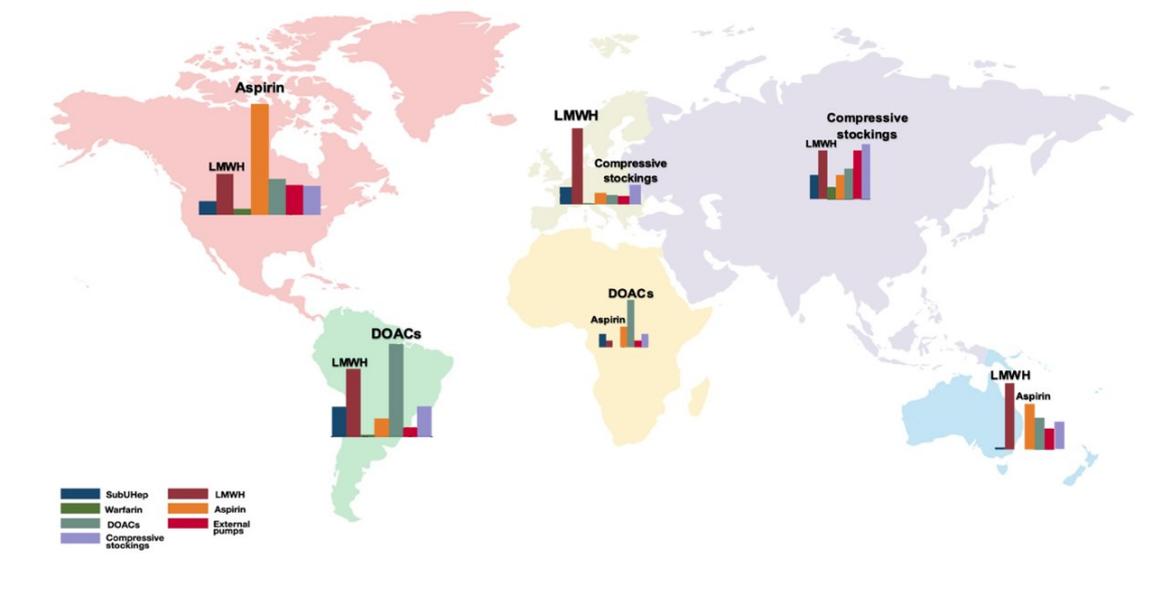
Table 4 – Type of thromboprophylaxis use in elective and traumatic foot and ankle surgery

Type of FA surgery	Type of prophylaxis (n = 693)						
	ASA	LMWH	DOAC	Compressive stockings	External foot and leg pumps	Subcutaneous unfractionated heparin	Warfarin
Elective surgery, n (%)	325 (47)	291 (42)	216 (31)	144 (21)	100 (14)	73 (11)	17 (2)
Traumatic surgery, n (%)	289 (42)	286 (41)	179 (26)	91 (13)	70 (10)	73 (11)	11 (2)

ASA, acetylsalicylic acid; DOAC, direct oral anticoagulant; FA, foot and/or ankle; LMWH, low-molecular-weight heparin.

The participants were asked about their continent of residence, and of those who answered (n = 666; 100%), 129 (19.4%) were from Europe, 292 (43.8%) from North America, 174 (26.1%) from Latin America, 37 (5.6%) from Oceania, 27 (4.1%) from Asia, 7 (1.1%) and from Africa. and. The preferred choice of thromboprophylaxis per continent is shown in Figure 1. The use of ASA was more common in North America as compared with the rest of the world. In Europe, LMWH was predominantly prescribed. DOACs are used less in North America and Europe, but more in South America and Africa.

Figure 1 – Infographic of type of thromboprophylaxis use in foot and ankle surgery per continent in a world map. The chart size represents the sample size. The y-axis is measured in percentages. This infographic is a visualization of the division in use of thromboprophylaxis type per continent in a world map.



Discussion

We performed a worldwide survey aimed to evaluate the rationale and current practices of thromboprophylaxis for FA surgery. A total number of 693 FA orthopedic surgeons worldwide completed the survey of whom the majority performed more than 200 FA procedures per year. About two thirds of respondents reported that, in their practice, at least one VTE event occurred in the previous year, emphasizing the frequency of this complication. Most surgeons responded that thromboprophylaxis was sometimes needed but the type of anticoagulant used varied in different continents. In case thromboprophylaxis was prescribed, previous DVT, immobility, obesity and inherited thrombophilia were considered the main risk factors indicative for thromboprophylaxis use.

Remarkably, more than half of the surgeons surveyed, reported that no hospital/national guidelines for VTE prophylaxis in FA surgery existed in their institution/country. This indicates that the existing recommendations and guidelines are not well known among orthopedic surgeons across the world. Despite the lack of uniform guidelines and recommendations, almost half of surgeons routinely prescribe thromboprophylaxis following surgery. In contrast, Gadgil and Thomas found that 19% of surgeons used thromboprophylaxis following either elective or trauma orthopedic FA surgery (Gadgil; Thomas, 2007). In another survey study, up to 98% of FA surgeons responded that they use thromboprophylaxis for high-risk patients (Weisman *et al.*, 2017). Shah *et al.* (2015), conducted an e-mail-based survey of active AOFAS committee members about VTE prophylaxis, concluding that there is a wide variation in thromboprophylaxis within the FA community (Shah *et al.*, 2015). This is confirmed by the findings from our worldwide survey which shows a large variety in prescription patterns.

Some risk factors are strongly associated with VTE following FA surgery and considered in guidelines (American Orthopaedic Foot & Ankle Society, 2020; Fleischer *et al.*, 2015), as multi-trauma (Wolf and DiGiovanni 2004), obesity, previous VTE (American Orthopaedic Foot & Ankle Society, 2020; Felcher *et al.*, 2009; Fleischer *et al.*, 2015; Huntley *et al.*, 2019; Wolf; DiGiovanni, 2004) immobility, inherited thrombophilia (Felcher *et al.*, 2009; Huntley *et al.*, 2019), use of hormone replacement

therapy or oral contraceptives (Felcher *et al.*, 2009) and a non-weightbearing status (Gadgil; Thomas, 2007). In our survey study, four risk factors were clearly indicative for thromboprophylaxis prescription: previous VTE, immobility, obesity and inherited thrombophilia. Less frequent but still often mentioned risk factors were smoking and Achilles' surgery. According to the ACFAS, there is insufficient evidence supporting the role of smoking as a risk factor (Fleischer *et al.*, 2015). This also accounts for sex, race/ethnicity, pregnancy, and cardiovascular risk factors (Fleischer *et al.*, 2015). Regarding Achilles surgery, the risk of VTE in patients with an Achilles' tendon rupture is high, varying between 4.9% and 7.0% (Blanco; Slater; Mangwani, 2018; Calder *et al.*, 2016) .

Although VTE after orthopedic FA surgery is considered to be rare (Ahmad; Lynch; Maltenfort, 2017; Calder *et al.*, 2016; Hanslow *et al.*, 2006; Krauss *et al.*, 2019; Makhdom *et al.*, 2013; Nemeth *et al.*, 2020), 23% of our respondent surgeons always prescribe prophylaxis. Another 70% prescribe prophylaxis in specific situations. As the large majority of patients will not experience a VTE following surgery, currently, many patients are overtreated. It could be beneficial to target high-risk individuals to increase the risk-benefit ratio of thromboprophylaxis. However, defining a high-risk patient is challenging. In order to predict the risk of VTE, RAMs have been developed to estimate an individual's risk for VTE (Caprini, 2005; Barbar *et al.*, 2010; Nemeth *et al.*, 2020; Spyropoulos *et al.*, 2011) Half of surgeons are aware of the existence of RAMs and a small third of respondents makes use of them. This implies that a few surgeons deliberately chose not to use any. However, although several RAMs have been developed to guide the use of thromboprophylaxis in the clinical patient, there is only one RAM dedicated for lower limb immobilization (Nemeth *et al.*, 2020). Even though none of the 'general' RAMs developed for general surgery and hospitalized patients have been validated for use in FA surgery, they are still used by approximately 30% of surgeons (Dashe *et al.*, 2019; Fleischer *et al.*, 2015; Krauss *et al.*, 2019; Schiff *et al.*, 2005; Shah *et al.*, 2015; Spyropoulos *et al.*, 2011).

Considering different types of thromboprophylaxis in FA surgery, insufficient evidence exists to support isolated use of ASA in high-risk patients (Chien *et al.*, 2018; Fleischer *et al.*, 2015). LMWH is supported by mixed evidence but may be considered for higher risk patients who will be immobilized (Hanslow *et al.*, 2006; Jameson *et al.*, 2014; Kock

et al., 1995; Lapidus *et al.*, 2007; Lassen *et al.*, 2008; Jørgensen *et al.*, 2002; Pelet *et al.*, 2012. The evidence for mechanical prophylaxis is less strong and inconclusive, although it is routinely used (Chien *et al.*, 2018; Fleischer *et al.*, 2015; Richey; Weintraub; Schuberth, 2019). Our results show that the use of ASA in North America is higher compared to the rest of the world. The same accounts for the use of LMWH in Europe, while the use of DOACs is not as high. These results corroborate with those presented in a previous survey of American and British FA surgeons in 2006, which showed that ASA and LMWH were the most frequently used agents among AOFAS members and British Orthopaedic Foot Surgery Society members, respectively (Gadgil; Thomas, 2007).

Half of surgeons prescribe thromboprophylaxis for the complete duration of immobilization. It is important to mention that the immobilization itself, a condition closely related to FA surgical interventions, is a major independent risk factors for VTE besides the surgical procedure (Felcher *et al.*, 2009; Huntley *et al.*, 2019). Current recommendations for the duration of LMWH therapy is that it should ideally be continued for the duration of immobilization (American Orthopaedic Foot & Ankle Society, 2020; Fleischer *et al.*, 2015).

To the best of our knowledge, this is the largest questionnaire performed to date among orthopedic surgeons regarding thromboprophylaxis in FA procedures and the first study performed globally. Some limitations of this study are worth mentioning. Firstly, we were unable to calculate the response rate, since the questionnaire was sent to continental societies which include surgeons that are affiliated to multiple societies, although they could only answer the questionnaire once. Lastly, Europe, North and South America represent most of the respondent group and, therefore, reduces the generability of our results.

In conclusion, despite the low VTE rate in FA surgery, a great majority of surgeons stated that thromboprophylaxis can be needed. Current practice regarding VTE prophylaxis in FA surgery shows that ASA, LMWH and DOACs are mostly prescribed, although intercontinental discrepancies exist. This survey shows that FA surgeons considered that certain evidence-based risk factors are associated with the development of VTE, contributing to the knowledge on the importance of risk

assessment to guide the thromboprophylaxis in FA surgery. Development of international guidelines to help FA surgeons to choose the best thromboprophylaxis strategy becomes paramount for a safer clinical practice focused on each patient specifically.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os fatores de risco para o tromboembolismo venoso e o uso da trombopprofilaxia nos pacientes cirúrgicos ortopédicos. Além disso, devido à escassez de estudos na área, realizaram-se uma revisão e uma enquete internacional sobre o uso da trombopprofilaxia em cirurgias ortopédicas de tornozelo e pé.

Pouco se conhece sobre o risco de TEV quando ocorre interação de fatores de risco, principalmente entre fatores adquiridos e genéticos, nas cirurgias ortopédicas. Por isso, foram avaliados o risco de TEV em pacientes submetidos a diversos procedimentos ortopédicos e a interação entre diferentes fatores de risco de TEV em um estudo holandês de base populacional (Zambelli *et al.*, 2021). Os resultados deste estudo mostraram que algumas trombofilias (presença de Fator V de Leiden, níveis de fator VIII maiores que 150 mg/dl, tipo sanguíneo não-O e mutação da protrombina) interagem com os procedimentos ortopédicos, aumentando o risco de TEV. No entanto, devido à baixa prevalência dessas trombofilias, especialmente no Brasil, não está indicado realizar o rastreio desses fatores nos pacientes cirúrgicos ortopédicos. Além disso, outros estudos são necessários para confirmar esses achados e avaliar o uso de trombopprofilaxia mais intensiva para pacientes com essas interações e, portanto, sob maior risco de TEV. Este foi o primeiro estudo que demonstrou interação entre os fatores genéticos e as diversas cirurgias ortopédicas no aumento do risco de TEV.

A utilização de ferramentas de predição de risco de trombose é uma forma racional de se determinar o risco individual do paciente em ter um evento tromboembólico no período perioperatório. O empirismo na tomada de decisão quanto ao uso de trombopprofilaxia em alguns tipos de cirurgia ortopédica pode desencadear eventos adversos, como sangramentos, HIT e outras complicações. Por isso, foi avaliada a aplicabilidade do escore de Caprini na predição de TEV em pacientes submetidos a intervenções ortopédicas. Os resultados evidenciaram que ele apresenta uma capacidade discriminatória moderada de predição de TEV. Assim, esse escore não deve ser utilizado para essa finalidade de forma abrangente em todas as cirurgias ortopédicas. Um dos pontos que interfere na efetividade do seu emprego nas cirurgias

ortopédicas de forma geral deve-se à heterogeneidade no risco de TEV das diferentes cirurgias ortopédicas. Como exemplo, as grandes cirurgias ortopédicas associam-se a um alto risco de TEV, recebendo pontuação máxima – 5 pontos – no escore de Caprini. Isso orienta fortemente para indicação de trombopprofilaxia medicamentosa. O mesmo não ocorre em uma cirurgia ortopédica de menor risco de TEV, como artroscopias do joelho ou cirurgias nos membros superiores. Assim, estudos futuros prospectivos são necessários para confirmar esses achados e aprimorar essa ferramenta de predição ou criar escores de risco com maior capacidade discriminativa. Além disso, é necessário simplificar as ferramentas, utilizando menos preditores, preditores mais simples e de maior validade, para que elas possam ser mais difundidas entre os cirurgiões ortopédicos. E, finalmente, deve-se ajustar o tipo e a intensidade da trombopprofilaxia de acordo com a avaliação do risco, oferecendo profilaxia mais simples para aqueles com risco menor e profilaxia com agentes de maior intensidade para aqueles pacientes que apresentarem maior risco de TEV na sua avaliação.

Em seguida, foi abordada a cirurgia do tornozelo e pé, uma das áreas em que as definições sobre quando e como realizar a trombopprofilaxia ainda são incipientes e incertas. Uma revisão narrativa sobre o assunto foi realizada, focada na discussão dos fatores de risco para TEV nas cirurgias abaixo do nível do joelho, bem como nas estratégias de trombopprofilaxia nessas cirurgias ortopédicas. Identificou-se que as diretrizes existentes pouco esclarecem sobre as indicações de trombopprofilaxia nesse grupo de pacientes, possivelmente pelo pequeno número de estudos disponíveis para essa população, uma vez que a incidência de TEV é baixa nesse grupo. No entanto, essas cirurgias possuem como importante característica a permanência dos pacientes com imobilizações ou em uso de muletas, sendo essa imobilidade um dos principais fatores de risco desse grupo de pacientes (Zambelli; Bastos; Rezende, 2020). Algumas iniciativas de pesquisa sobre as indicações de profilaxia em pacientes com imobilização abaixo do joelho estão em curso e poderão ajudar a definir o perfil dos pacientes que devem receber algum tipo de profilaxia medicamentosa.

Finalmente, a fim de entender e corroborar a percepção de que a trombopprofilaxia nas cirurgias do tornozelo e pé necessita de diretrizes mais uniformes, realizou-se uma pesquisa de alcance mundial, com cirurgiões de pé e tornozelo de todos os

continentes, e foi identificada uma grande heterogeneidade na prescrição da tromboprolaxia, em que cada continente utiliza preferencialmente um anticoagulante diferente. Esse é o primeiro estudo realizado sobre o tema que incluiu cirurgiões de todo o mundo e que servirá de base para que os pesquisadores busquem formas de construir protocolos assistenciais que contemplem as individualidades regionais na prescrição da tromboprolaxia.

Portanto, a profilaxia de TEV nos pacientes ortopédicos é complexa e heterogênea, sendo principalmente pautada pelo tipo de procedimento e risco de TEV. Entretanto, o risco individual é relevante e fora considerado neste estudo. Embora haja definições e recomendações bastante claras em relação à indicação de tromboprolaxia em certos grupos de pacientes ortopédicos, muito ainda precisa ser entendido sobre os ajustes necessários do tipo de profilaxia de acordo com o perfil de cada paciente e de cada intervenção ortopédica. Pessoalmente, o autor deste trabalho acredita que os esforços devam ser direcionados a dois caminhos: primeiro, desenvolver uma ferramenta de predição de risco com poucos preditores, de fácil coleta de informações e com boa capacidade discriminatória; segundo, estabelecer estratégias de profilaxia para cada perfil de paciente, considerando que pacientes que serão submetidos a uma determinada intervenção ortopédica e que apresentam um maior número de preditores de risco identificados possuem risco diferente daqueles com menor número de preditores e, portanto, deverão receber uma profilaxia diferente, possivelmente de maior intensidade e/ou maior duração.

REFERÊNCIAS

- Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003 Mar;89(3):493-8.
- Adrichem RA van, Debeij J, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014 Sep;12(9):1461-9.
- Adrichem RA van, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015a Aug;13(8):1441-8.
- Adrichem RA van, Oosten JP van, Cannegieter SC, Schipper IB, Nelissen RG. Thromboprophylaxis for lower leg cast immobilisation and knee arthroscopy: a survey study. *Neth J Med.* 2015b Jan;73(1):23-9.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S.
- Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2017 Oct;10(5):449-54.
- Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical Inflammation as a Causative Mechanism of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Sep;41(6):615-20.
- American Orthopaedic Foot & Ankle Society [Internet]. Rosemont: AOFAS, 2020 [cited 2022 Apr 25]. Position Statement: The Use of Venous Thromboembolic Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery; [about 7 screens]. Available from: https://www.aofas.org/docs/default-source/research-and-policy/vted-prophylaxis-in-foot-and-ankle-surgery-position-statement.pdf?sfvrsn=21490028_2
- An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as Thromboprophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2016 Nov;31(11):2608-16.
- Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, *et al.* Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):699-707.
- Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3898-944.

Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.

Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg*. 1992 Nov;16(5):707-14.

Azu MC, McCormack JE, Huang EC, Lee TK, Shapiro MJ. Venous thromboembolic events in hospitalized trauma patients. *Am Surg*. 2007 Dec;73(12):1228-31.

Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, *et al*. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450-7.

Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*. 1998 Apr 11;351(9109):1077-80.

Bateman DK, Dow RW, Brzezinski A, Bar-Eli HY, Kayiaros ST. Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty—Results of a Single-Institution Protocol. *J Arthroplast*. 2017;32(12):3735-41.

Batra S, Kurup H, Gul A, Andrew JG. Thromboprophylaxis following cast immobilisation for lower limb injuries--survey of current practice in United Kingdom. *Injury*. 2006 Sep;37(9):813-7.

Baumgartner C, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. Aspirin Compared with Anticoagulation to Prevent Venous Thromboembolism After Knee or Hip Arthroplasty: a Large Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019 Oct;34(10):2038-46.

Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis? *J Foot Ankle Surg*. 2018 May-Jun;57(3):484-8.

Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a literature review. *Injury*. 2012 May;43(5):548-52.

Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.

Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.

Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and Validation of a Risk Stratification System for Pulmonary Embolism After Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplast*. 2016 Sep;31(9 Suppl):187-91.

Calder JD, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE)

in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Apr;24(4):1409-20.

Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006 Aug;3(8):e307.

Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010 Jan;199(1 Suppl):S3-10.

Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005 Feb-Mar;51(2-3):70-8.

Carr P, Ehredt DJ, Dawoodian A. Prevention of Deep Venous Thromboembolism in Foot and Ankle Surgery. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery.* 2019 Jan;36(1):21-35.

Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, *et al.* Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):957-70.

Cheallaigh SN, Fleming A, Dahly D, Kehoe E, O'Byrne JM, McGrath B, *et al.* Aspirin compared to enoxaparin or rivaroxaban for thromboprophylaxis following hip and knee replacement. *Int J Clin Pharm.* 2020 Jun;42(3):853-60.

Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *JAHA.* 2020 Jul 7;9(13):2847-18.

Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, *et al.* Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001515.

Chien BY, Dixon T, Guss D, DiGiovanni C. Venous Thromboembolism Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr;49(2):265-76.

Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. *Thromb Res.* 2017 Jul;155:65-71.

Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988 Aug;208(2):227-40.

Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Stat Med.* 2016 Jan 30;35(2):214-26.

Craig RS, Lane JCE, Carr AJ, Furniss D, Collins GS, Rees JL. Serious adverse events and lifetime risk of reoperation after elective shoulder replacement: population based cohort study using hospital episode statistics for England. *BMJ.* 2019 Feb 20;364:l298.

Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 21;138(2):128-34.

Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, *et al.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004 Jul 1;117(1):19-25.

Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007 Apr;44(2):62-9.

Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? *J Knee Surg.* 2020 Oct;33(10):947-57.

Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015 Jan;24(1):98-105.

de Bruin A, Kardaun J, Gast F, de Bruin E, van Sijl M, Verweij G. Record linkage of hospital discharge register with population register: experiences at Statistics Netherlands. *Statistical Journal of the United Nations Economic Commission for Europe.* 2004;21(1):23-32.

Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Oct;31(10):2237-40.

Dijk MR van, Steyerberg EW, Habbema JDF. A decision-analytic approach to define poor prognosis patients: a case study for non-seminomatous germ cell cancer patients. *BMC.* 2008 Jan 3;8(1):1.

Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017 Feb 23;49(2):1601792.

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.

Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, *et al.* Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.

Felcher AH, Mularski RA, Mosen DM, Kimes TM, DeLoughery TG, Laxson SE. Incidence and risk factors for venous thromboembolic disease in podiatric surgery. *Chest.* 2009 Apr;135(4):917-22.

Fischer CR, Wang E, Steinmetz L, Vasquez-Montes D, Buckland A, Bendo J, *et al.* Prevalence of Risk Factors for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in

Neurosurgery and Orthopedic Spine Surgery Patients. *Int J Spine Surg*. 2020 Feb 29;14(1):79-86.

Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg*. 2015 May-Jun;54(3):497-507.

Fleivas DA, Megaloikononimos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-48.

Francis CW. Prevention of VTE in patients having major orthopedic surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):359-67.

Gadgil A, Thomas RH. Current trends in thromboprophylaxis in surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2007 Oct;28(10):1069-73.

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, *et al*. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1879-86.

Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Cate-Hoek AJT, Elf JL, *et al*. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014 Mar 10;348:g1340.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, *et al*. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.

Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Brit J Surg*. 1957 Nov;45(191):209-36.

Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997 Oct 16;337(16):1118-23.

Gold PA, Ng TY, Coury JR, Garbarino LJ, Sodhi N, Mont MA, *et al*. Can the Caprini score predict thromboembolism and guide pharmacologic prophylaxis after primary joint arthroplasty? *J Orthop*. 2020 Jul 23;21:345-9.

Graaf Y van der, de Waard F, van Herwerden LA, Defauw J. Risk of strut fracture of Björk-Shiley valves. *Lancet*. 1992 Feb 1;339(8788):257-61.

Haldane CE, Ekhtiari S, Sa D de, Simunovic N, Safran M, Randelli F, *et al*. Venous Thromboembolism Events After Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2018 Jan;34(1):321-30.e1.

Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int*. 2006 Sep;27(9):693-5.

Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019 Jul;95:103208.

Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.

Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 May;92(5):646-50.

Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, Moon DK, DiGiovanni CW. Venous Thromboembolism and Bleeding Adverse Events in Lower Leg, Ankle, and Foot Orthopaedic Surgery with and without Anticoagulants. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Mar 20;101(6):539-46.

Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):697-706.

Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1245-8.

Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 28;163(14):1711-7.

Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, *et al.* Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest.* 1989 Mar;95(3):498-502.

Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2019-26.

Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2019 Jun;12(3):218-27.

ICM-VTE Foot & Ankle Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Foot & Ankle. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):163-75.

ICM-VTE General Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: General. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):4-162.

ICM-VTE Hip & Knee Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Hip & Knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):180-231.

ICM-VTE Spine Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Spine. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):309-28.

ICM-VTE Sports Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Sports. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):267-79.

ICM-VTE Trauma Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: Trauma. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Mar 16;104(Suppl 1):280-308.

Imberti D, Ivaldo N, Murena L, Paladini P, Castagna A, Barillari G, *et al.* Venous thromboembolism in patients undergoing shoulder surgery: findings from the RECOS Registry. *Thromb Res.* 2014 Aug;134(2):273-7.

Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, *et al.* Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010 Oct 25;170(19):1710-6.

Iqbal HJ, Dahab R, Barnes S. UK national survey of venous thromboembolism prophylaxis in ankle fracture patients treated with plaster casts. *Foot Ankle Surg.* 2012 Sep;18(3):157-9.

Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Valle CJD, Goodman SB, Lewis CG, *et al.* American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-7.

James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5):1311-5.

Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, *et al.* Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jul;20(5):764-70.

Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(6):653-63.

Juto H, Hultin M, Möller M, Morberg P. Routine use of LMWH prophylaxis is associated with a lower incidence of venous thromboembolic events following an ankle fracture. *Injury.* 2022;53(2):732-8.

Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, *et al.* Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 Jul;14(7):1480-3.

Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, *et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):631-9.

- Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003 Apr;145(4):614-21.
- Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):152-5.
- Krauss ES, Segal A, Cronin M, Dengler N, Lesser ML, Ahn S, *et al*. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838066.
- Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 1;129(9):705-11.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):577-82.
- Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery - an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jun 4;14:177.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, *et al*. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
- Leme LEG, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Revi Bras Ortop*. 2012;47(6):685-93.
- Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002 Mar;65(3):187-96.
- Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Dec;25(12):789-98.
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010 Jun;149(6):824-33.
- Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, *et al*. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3226-56.
- Luksameearunothai K, Sa-ngasoongsong P, Kulachote N, Thamyongkit S, Fuangfa P, Chanplakorn P, *et al*. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 22;18(1):208.

- Makhdom AM, Cota A, Saran N, Chaytor R. Incidence of symptomatic deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture. *J Foot Ankle Surg.* 2013 Sep-Oct;52(5):584-7.
- Maletis GB, Inacio MC, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):714-20.
- Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Edinb).* 2015 Sep;25(3):173-8.
- Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Nov 20;10(11):e0143252.
- Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, *et al.* Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma.* 2007 Feb;24(2):270-80.
- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2710-5.
- Martinelli I, Stefano VD, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(3):140-56.
- Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, *et al.* Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1279-86.
- Mayle Jr RE, DiGiovanni CW, Lin SS, Tabrizi P, Chou LB. Current Concepts Review: Venous Thromboembolic Disease in Foot and Ankle Surgery. *Foot & Ankle International.* 2016 Nov 17;28(11):1207-16.
- Meer FJ van der, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):631-5.
- Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Valle CJD, Goodman SB, *et al.* Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):768-76.
- Mosenthal WP, Landy DC, Boyajian HH, Idowu OA, Shi LL, Ramos E, Lee MJ. Thromboprophylaxis in Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018 Apr 15;43(8):E474-E481.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):692-9.

Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.

National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: NICE, 2010 [cited 2019 Aug 13]. Risk assessment for venous thromboembolism (VTE); [about 2 screens]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/resources/department-of-health-vte-risk-assessment-tool-pdf-4787149213>

Nayar SK, Kuwabara AM, Flores JM, Osgood GM, LaPorte DM, Shafiq B. Venous Thromboembolism in Upper Extremity Fractures. *J Hand Surg Asian Pac Vol*. 2018 Sep;23(3):320-9.

Nemeth B, Adrichem RA van, Vlieg A van H, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, *et al*. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRiP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. *PLoS Med*. 2015 Nov 10;12(11):e1001899; discussion e1001899.

Nemeth B, Cannegieter SC. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res*. 2019 Feb;174:62-75.

Nemeth B, Douillet D, Cessie S le, Penaloza A, Moumneh T, Roy PM, *et al*. Clinical risk assessment model to predict venous thromboembolism risk after immobilization for lower-limb trauma. *eClinicalMedicine*. 2020 Mar;20:100270.

Nemeth B, Timp JF, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. High risk of recurrent venous thrombosis in patients with lower-leg cast immobilization. *J Thromb Haemost*. 2018b Nov;16(11):2218-22.

Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Baglin T, Rosendaal FR, Nelissen RGHH, *et al*. Venous Thrombosis Risk after Arthroscopy of the Knee: Derivation and Validation of the L-TRiP(ascopy) Score. *Thromb Haemost*. 2018a Oct;118(10):1823-31.

Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Lijfering WM. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):116-23.

Ojike NI, Bhadra AK, Giannoudis PV, Roberts CS. Venous thromboembolism in shoulder surgery: a systematic review. *Acta Orthop Belg*. 2011 Jun;77(3):281-9.

Oliver WM, Mackenzie SA, Lenart L, McCann CJ, Mackenzie SP, Duckworth AD, *et al*. Age, personal and family history are independently associated with venous thromboembolism following acute Achilles tendon rupture. *Injury*. 2022 Feb;53(2):762-70.

Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, *et al*. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism:

treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693-738.

Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, Simanski C, Bouillon B, Spanholtz T, *et al.* Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury.* 2010 Jan;41(1):97-101.

Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, Sworn K, Clowes M, Griffin XL, *et al.* Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021 Jul 29;11(7):e045672.

Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Wachtman CF, Zumsteg JW, Jaber RM, *et al.* Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2011 Jan;212(1):105-12.

Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar;472(3):903-12.

Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):180-6.

Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, Fenstad AM, Lie SA, Gjertsen JE, *et al.* Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop.* 2019 Aug;90(4):298-305.

Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J.* 2014 Apr;96-B(4):479-85.

Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017 Dec;23(20 Suppl):S376-S382.

Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008 Feb;83(2):97-102.

Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3484-8.

Prince RM 3rd, Lubberts B, Buda M, Guss D, DiGiovanni CW. Symptomatic venous thromboembolism after non-operatively treated foot or ankle injury. *J Orthop Res.* 2019 Jan;37(1):190-96.

Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):230-41.

- Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Feb;94(2):257-64.
- Rezende SM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. *Haematologica.* 2014 Jan;99(1):194-200.
- Richey JM, Weintraub MLR, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int.* 2019 Jan;40(1):98-104.
- Riou B, Rothmann C, Lecoules N, Bouvat E, Bosson JL, Ravaud P, *et al.* Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med.* 2007 Jun;25(5):502-8.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
- Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 3;11(11):CD001484.
- Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, *et al.* Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1916-25.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, *et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):793-800.
- Saragas NP, Ferrao PN, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg.* 2014 Jun;20(2):85-9.
- Scheres LJJ, Lijfering WM, Cannegieter SC. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 Apr 17;2(2):199-208.
- Seeger JD, Walker AM, Williams PL, Saperia GM, Sacks FM. A propensity score-matched cohort study of the effect of statins, mainly fluvastatin, on the occurrence of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 15;92(12):1447-51.
- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2009 Aug;7(8):1297-303.
- Shah K, Thevendran G, Younger A, Pinney SJ. Deep-vein thrombosis prophylaxis in foot and ankle surgery: what is the current state of practice? *Foot Ankle Spec.* 2015 Apr;8(2):101-6.

Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 May;146(5):719-24.

Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):585-93.

Spiezia L, Campello E, Bon M, Tison T, Milan M, Simioni P, Prandoni P. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Blood Transfus*. 2013 Apr;11(2):250-3.

Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, *et al*. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011 Sep;140(3):706-14.

Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978-80.

Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. Switzerland: Springer, 2008.

Stralen KJ van, Rosendaal FR, Doggen CJ. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):21-6.

Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1451-6.

Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, Schneider KE, Finan MA, Scalici J, *et al*. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2014 Jul;134(1):160-3.

Swanson E. Caprini Scores, Risk Stratification, and Rivaroxaban in Plastic Surgery: Time to Reconsider Our Strategy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Jun 13;4(6):e733.

Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1359-71.

Testroote M, Morrenhof W, Janzing H. Prevention of venous thromboembolism in patients with below-knee immobilisation of the leg--survey of current practice in The Netherlands. *Acta Chir Belg*. 2011 Jan-Feb;111(1):32-5.

Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006681.

The World Data Bank [Internet]. Washington: The World Data Bank, 2017 [cited 2022 Apr 25]. Air transport, passengers carried; [about 11 screens]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/IS.AIR.PSGR>

United Nations [Internet]. New York: UN, 2015 [cited 2021 Jan 17]. World fertility patterns 2015; [about 30 screens]. Available from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/fertility/world-fertility-patterns-2015.pdf>

Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Br Med J*. 1969 Jun 14;2(5658):651-7.

Vlieg AH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009 Aug 13;339:b2921.

Wang T, Yang SD, Huang WZ, Liu FY, Wang H, Ding WY. Factors predicting venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5776.

Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet*. 1972 Jun 17;1(7764):1305-6.

Weisman MHS, Holmes JR, Irwin TA, Talusan PG. Venous Thromboembolic Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery: A Review of Current Literature and Practice. *Foot Ankle Spec*. 2017 Aug;10(4):343-51.

Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, *et al*. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1326-30. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92535-x. Erratum in: *Lancet* 1995 Aug 19;346(8973):516.

Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):199-207.

Wolf JM, DiGiovanni CW. A survey of orthopedic surgeons regarding DVT prophylaxis in foot and ankle trauma surgery. *Orthopedics*. 2004 May;27(5):504-8.

World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO, 2016 [cited 2017 Nov 1]. Global Health Observatory data: overweight and obesity; [about 1 screen]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/

Yamasaki K, Hoshino M, Omori K, Igarashi H, Tsuruta T, Miyakata H, *et al*. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Orthop Sci*. 2017 Nov;22(6):1021-5.

Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, *et al*. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2205.

Zambelli R, Bastos M, Rezende SM. Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé. *Rev Bras Ortop*. 2020;133(4):381S-8.

Zambelli R, Nemeth B, Touw CE, Rosendaal FR, Rezende SM, Cannegieter SC. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2021 Feb;19(2):444-51.

Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.

Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e20954.

Zhou X, Qian W, Li J, Zhang P, Yang Z, Chen W, *et al*. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013 Nov;132(5):531-6.

Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):134-44.

APÊNDICES

Apêndice A – Questionnaire

VTE prophylaxis in foot and ankle procedures: a global survey

You are receiving a questionnaire with eight questions about venous thromboembolism (VTE) prophylaxis on foot and ankle procedures. The purpose of this survey is to evaluate current practice in VTE prophylaxis among foot and ankle surgeons, including elective or trauma surgeries. We will email it to all foot and ankle surgeons worldwide who are affiliated to the International Federation of Foot and Ankle Societies (IFFAS). We invite you to answer the following questions. Your participation is very important in order to optimize thromboprophylactic strategies following foot and ankle surgery. Thank you in advance.

Questions 1 to 3 refer to *ELECTIVE? FOOT AND/OR ANKLE SURGERY*

**1. How many *FOOT AND/OR ANKLE SURGERY* procedures do you perform per year?
(e.g.: Achilles rupture, Lisfranc injury, calcaneal or ankle fracture, forefoot surgery, Achilles tendon surgery, foot and ankle arthroscopy, arthrodesis, etc)?**

___ 1-50 ___ 50-100 ___ 100-150 ___ 150-200 ___ 200-250 ___ >250

1.1 Of these, how many patients developed a VTE in the last 12 months:

___ None ___ 1-5 ___ 6-10 ___ 11-20 ___ >20 ___ don't know

1.2 Of all VTE, how many are symptomatic deep venous thrombosis?

___ None ___ 1-5 ___ 6-10 ___ 11-20 ___ >20 ___ don't know

1.3 Of all VTE, how many are symptomatic pulmonary embolism?

None 1-5 6-10 11-20 >20 don't know

2. Do you routinely prescribe VTE prophylaxis following ELECTIVE foot/ankle surgery?

Yes, always Sometimes Never Don't know

2.1. If you answered YES or SOMETIMES to question 2:

2.1.1. What do you use? (*Check all that apply*)

subcutaneous unfractionated heparin Low molecular weight heparin Warfarin
 Aspirin

Direct Oral anticoagulants: apixaban, edoxaban, rivaroxaban,
betrixaban, dabigatran

External Foot and Leg Pumps Compressive Stockings

2.1.2. For how long do you treat patients with the prophylaxis you prescribed in Question

2.1.1?

1 week 2 weeks 3 weeks 4 weeks 5 weeks 6 weeks
 during the immobilization period

2.2 If you answered SOMETIMES in question number 2, do you consider using VTE prophylaxis only for patients with risk factors?

YES NO

2.2.1. If you answered YES to question number 2.2 WHICH risk factors do you consider to prescribe thromboprophylaxis? (*check all that apply*)

Immobility Previous DVT Venous stasis disease Malignancy
 Inherited Thrombophilia Oral contraceptives Obesity Diabetes

- Pregnancy Elective forefoot surgery (eg hallux valgus)
- Elective hindfoot surgery (e.g. arthrodesis, arthroplasty) Ankle arthroscopy
- Age: over 50 years over 60 years over 70 years
- Other: _____

2.2.2. If you answered IMMOBILITY as a risk factor, which of the situations below do you consider using thromboprophylaxis:

- Cast immobilization with full-weight bearing
- Cast immobilization with partial weight bearing
- Cast immobilization with no weight bearing.
- Any immobilization with full-weight bearing
- Any immobilization with partial weight bearing
- Any immobilization with no weight bearing.

2.3. If you answered NEVER to question 2, i.e., if you never prescribe thromboprophylaxis for foot/ankle surgery, please give the reasons why (check all that apply)

- No published evidence Expense Thromboembolism rate is low
- Thromboembolic sequelae are usually inconsequential Bleeding risk
- Other: _____

3. Have you ever had any bleeding complication after elective foot/ankle surgery because VTE prophylaxis?

- YES NO

3.1. If you answered YES to Question 3, what did you use?

- subcutaneous unfractionated heparin Low molecular weight heparin
- Warfarin Aspirin

___ Direct Oral anticoagulants: ___ apixaban, ___ edoxaban, ___ rivaroxaban, ___ betrixaban, ___ dabigatran

3.2. Please indicate the SEVERITY of the bleeding complication?

___ Fatal

___ Re-operation

___ Symptomatic bleeding in critical organ

___ In need of transfusion

___ None of the above, but requiring intervention by healthcare professional

___ Early wound dressing

Questions 4 and 5 refer to TRAUMATIC FOOT AND/OR ANKLE SURGERY

4. Do you routinely prescribe VTE prophylaxis following TRAUMATIC foot/ankle surgery?

___ Yes, Always ___ Sometimes ___ Never ___ Don't know

4.1 If you answered YES or SOMETIMES to Question 4:

4.1.1. What do you use? (*check all that apply*)

___ subcutaneous unfractionated heparin ___ Low molecular weight heparin

___ Warfarin ___ Aspirin

___ Direct Oral anticoagulants: ___ apixaban, ___ edoxaban, ___ rivaroxaban, ___ betrixaban, ___ dabigatran

___ External Foot and Leg Pumps ___ Compressive Stockings

4.1.2. For how long do you treat patients with the prophylaxis you prescribed in Question

4.1.1?

___ 1 week ___ 2 weeks ___ 3 weeks ___ 4 weeks ___ 5 weeks ___ 6 weeks

___ during the immobilization period

4.2. If you answered SOMETIMES in question number 4, do you consider using VTE prophylaxis only for patients with risk factors?

___ YES ___ NO

4.2.1. If you answered YES to question number 4.2 WHICH risk factors do you consider to prescribe thromboprophylaxis? (*check all that apply*)

___ Immobility

___ Previous DVT ___ Venous stasis disease ___ Malignancy

___ Inherited Thrombophilia ___ Oral contraceptives ___ Obesity ___ Diabetes

___ Pregnancy ___ Elective forefoot surgery (eg hallux valgus)

___ Elective hindfoot surgery (eg. arthrodesis, arthroplasty) ___ Ankle arthroscopy

___ Age: ___ over 50 years ___ over 60 years ___ over 70 years

___ Other: _____

4.2.2. If you answered IMMOBILITY as a risk factor, which of the situations below do you consider using thromboprophylaxis:

___ Cast immobilization with full-weight bearing

___ Cast immobilization with partial weight bearing

___ Cast immobilization with no weight bearing.

___ Any immobilization with full-weight bearing

___ Any immobilization with partial weight bearing

___ Any immobilization with no weight bearing.

4.3 If you answered NEVER to question 4, i.e., if you never prescribe thromboprophylaxis for traumatic foot/ankle surgery, please give the reasons why (check all that apply)

- No published evidence Expense Thromboembolism rate is low
 Thromboembolic sequelae are usually inconsequential Bleeding risk
 Other: _____

4.4 Have you ever had any bleeding complication after traumatic foot/ankle surgery because VTE prophylaxis?

YES NO

4.4.1. If you answered YES to Question 4.4, what did you use?

- subcutaneous unfractionated heparin Low molecular weight heparin
 Warfarin Aspirin
 Direct Oral anticoagulants: apixaban, edoxaban, rivaroxaban, betrixaban, dabigatran

4.4.2. Please indicate the SEVERITY of the bleeding complication.

- Fatal
 Re-operation
 Symptomatic bleeding in critical organ
 In need of transfusion
 None of the above, but requiring intervention by healthcare professional
 Early wound dressing

5. Have you (or a direct colleague) ever had a fatal complication due to a pulmonary embolism or bleeding event?

Yes, due to pulmonary embolism YES, due to bleeding NO

6. In your institution, do you have hospital or national guidelines for VTE prophylaxis for foot/ankle procedures?

YES NO Don't know

6.1. If you answered YES to Question 6, do you comply to these guidelines?

YES NO

7. Do you routinely use a tool (risk assessment model) to evaluate the risk for deep venous thrombosis or pulmonary embolism on foot/ankle surgery?

YES NO

8. Are you aware that several risk assessment models do exist?

YES NO

8.1. If you answered YES to question 7, which one of these risk assessment tool do you use? (Check all that apply)

Caprini Padua L-TRiP Plymouth Nygaard NICE

Roberts Other: _____

9. Do you screen for deep venous thrombosis in any of the foot/ankle procedures described in Question 1 after surgery (e.g.: Achilles rupture, Lisfranc injury, calcaneal or ankle fracture, forefoot surgery, Achilles tendon surgery, foot and ankle arthroscopy, arthrodesis, etc)?

YES NO

9.1. If you answered YES to Question 9, which one(s)? (Check all that apply)

Achilles rupture, Lisfranc injury, calcaneal or ankle fracture

forefoot surgery, Achilles tendon surgery,

foot and ankle arthroscopy, arthrodesis

9.2. If you answered NO to Question 9, do you consider screening if the patient present risk factors for VTE?

YES NO

9.3. If you answered YES to Question 9.2, which one(s)? (Check all that apply)

Immobility

Previous DVT Venous stasis disease Malignancy

Inherited Thrombophilia Oral contraceptives Obesity Diabetes

Pregnancy Elective forefoot surgery (eg hallux valgus)

Elective hindfoot surgery (eg. arthrodesis, arthroplasty)

Ankle arthroscopy

Age: over 50 years over 60 years over 70 years

Other: _____

9.4. If you answered YES to Question 9, how do you screen patients?

Ultrasound Venography Other: _____

9.5. If you answered YES to Question 9, when do you screen the patients? day 2 postoperative day 3 postoperative 1 week postoperative Before discharge

10. Why do you prescribe thromboprophylaxis?

Prevents VTE which outweighs bleeding risk

Act in accordance with hospital/national guideline

Clinical experience shows a beneficial effect

Risk of complications is very small

11. What is the MAIN reason for you to prescribe thromboprophylaxis?

As answered before in question 10

Feel compelled by patients' request

For medicolegal reasons

Other, please specify.

12. In your opinion, prophylaxis against VTE in elective foot and ankle trauma patients

is:

Mandatory Sometimes needed Waste of time

13. Does presence of one of the following risk factors change your thromboprophylaxis strategy (i.e. intensify prophylaxis)?

Immobility

Previous VTE Venous stasis disease Malignancy

Inherited Thrombophilia Oral contraceptives Obesity Diabetes

Pregnancy Increasing Age Smoking Multiple risk factors

Other: _____

14. Please give your practice Location

(Country): _____

Apêndice B – Publicação do artigo “*High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia*”

Received: 29 April 2020 | Accepted: 26 October 2020

DOI: 10.1111/jth.15163



ORIGINAL ARTICLE

High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia

Roberto Zambelli^{1,2} | Banne Nemeth^{3,4} | Carolina E. Touw³ | Frits R. Rosendaal³ | Suely M. Rezende² | Suzanne C. Cannegieter³

¹Department of Orthopedic Surgery, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁴Department of Orthopaedic Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Correspondence

Suzanne C. Cannegieter, Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, C7-P, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, the Netherlands.
Email: s.c.cannegieter@lumc.nl

Funding information

International Society on Thrombosis and Haemostasis, Grant/Award Number: Reach the World (RtW) Fellowship

Abstract

Objective: This study aimed at evaluating the effect of thrombophilia on the risk of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing any type of orthopedic surgery.

Background: Patients undergoing orthopedic surgery are at high risk for VTE. Although patients with thrombophilia have an increased risk of VTE, it is currently unclear whether there is a synergetic effect in patients with thrombophilia who undergo orthopedic surgery.

Methods: Data from a large population-based case-control study (the Multiple Environmental and Genetic Assessment [MEGA] of risk factors for venous thrombosis study) were used. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), adjusted for age, sex, and body mass index (BMI) (OR_{adj}) were calculated for patients undergoing any orthopedic intervention.

Results: Of 4721 cases and 5638 controls, 263 cases and 94 controls underwent orthopedic surgery. Patients who had any orthopedic intervention in the year before the index date were at higher risk of VTE (OR_{adj} 3.7; 95% CI, 2.9-4.8) than those who did not undergo any orthopedic surgery. There was an additionally increased risk in patients with factor V Leiden (OR 17.5, 95% CI, 4.1-73.6), non-O blood group (OR 11.2; 95% CI, 3.4-34.0), or elevated plasma levels of factor VIII (OR 18.6; 95% CI, 7.4-46.9) all relative to patients without these defects, not undergoing orthopedic surgery.

Conclusions: Patients with factor V Leiden, high levels of factor VIII, or blood group non-O were found to have a high risk of VTE after orthopedic surgery. Identification of these patients may enable individualized thromboprophylactic treatment to efficiently reduce VTE risk.

KEYWORDS

factor V Leiden, orthopaedic surgery, risk, thrombophilia, venous thromboembolism

Manuscript handled by: Claire McLintock

Final decision: Claire McLintock and 26-Oct-2020

© 2020 International Society on Thrombosis and Haemostasis

1 | INTRODUCTION

Patients who undergo major orthopedic surgery (eg, total hip and knee arthroplasty) are at high risk of venous thromboembolism (VTE), despite the use of thromboprophylaxis.^{1,2} Most symptomatic VTE events occur after hospital discharge and the risk remains high for at least 3 months after surgery.³

In addition to pharmacological thromboprophylaxis, improvements of surgical techniques, reduced operation time, immediate postoperative mobilization, and shorter hospital stay have contributed to a strongly reduced incidence of postoperative VTE in these patients. In recent studies, the estimated postoperative incidence of VTE for a wide range of orthopedic interventions is approximately 1% to 2%.⁴⁻⁹ This amounts to high numbers considering the high frequency of these procedures, and it is currently unclear how this incidence could be lowered. Simply increasing the intensity of thromboprophylaxis (ie, a higher dosage or longer duration) is not advised because this comes with an increased risk of major bleeding. The estimated risk of major bleeding following total hip and knee arthroplasty is approximately 0.75%.^{10,11} Therefore, it would be clinically relevant to know which patients have an increased risk of VTE so that thromboprophylaxis can be tailored to individual patient characteristics.

An individual's VTE risk is determined by a combination of factors, which may be either genetic (eg, factor V Leiden mutation, non-O blood type) or acquired (eg, age, chronic kidney disease, orthopedic surgery, infection, immobilization). It has been reported that, in addition to the orthopedic procedure itself, concomitant thrombophilia could further increase the risk of VTE.¹²⁻¹⁴ However, the exact size of this additionally increased risk and whether this applies to all types of orthopedic interventions is currently unknown.

Therefore, the main objective of this study was to evaluate the effect of thrombophilia on the risk of VTE after a wide variety of orthopedic surgeries in different anatomic segments. For this, we used data from the Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) study of risk factors for venous thrombosis, a large population-based case-control study into risk factors for VTE.

2 | METHODS

2.1 | Participants

We used data from the MEGA study, a Dutch population-based case-control study on risk factors for VTE, details of which have been published previously.¹³ Patients aged 18 through 70 years with a first episode of deep vein thrombosis (DVT) or (pulmonary embolism) PE were included from six anticoagulation clinics in the Netherlands between March 1999 and September 2004. Exclusion criteria were severe psychiatric conditions and inability to speak Dutch.

Accompanying partners of patients were invited to participate as controls. From January 2002 to September 2004, additional

Essentials

- Patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery are at high risk for post-operative VTE.
- Patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE within 1-year.
- VTE risk was highest for patients with factor V Leiden, non-O blood type and elevated levels of factor VIII.
- These data may enable individualized thromboprophylactic treatment, to efficiently reduce VTE risk.

controls were recruited by random digit dialing. Telephone numbers were dialed randomly within the same geographical area of patients. The same exclusion criteria that applied to patients were used to exclude controls. Partner controls were matched individually to patients, while random controls were (age and sex) frequency-matched to patients.

2.2 | Data collection

All participants completed a standardized questionnaire on VTE risk factors, such as but not limited to, family history of VTE, pregnancy, hormonal therapy or oral contraceptive use, smoking, body mass index (BMI), physical activity, alcohol use, age, immobilization, varicose veins, and comorbidities such as rheumatoid arthritis and chronic kidney disease.¹⁴⁻¹⁶ Details on the VTE diagnosis were obtained from hospital records and from records of patient's general practitioners. Episodes of DVT were confirmed with Doppler ultrasonography and episodes of PE were confirmed by pulmonary venous perfusion scintigraphy, computed tomography, or angiography. The index date was the date of the thrombotic event for patients and for controls the index date was the date of completion of the questionnaire.

Although the questionnaire asked whether participants had undergone surgery, details on the type of surgery were often unspecified (or unknown by patients). To obtain these details, participants of the MEGA study were linked to the Dutch Hospital Data registry.¹⁷ This registry provides nationwide electronic coverage of data on all hospital admissions since 1995. For each admission, information on dates of admission and discharge, diagnoses, and surgical procedures is available (coded according to the International Classification of Procedures in Medicine). A previous study comparing a random sample of hospital admissions in the Dutch Hospital Data registry with information from hospital records showed that 99% of the personal, admission, and discharge data and 84% of the principal diagnosis data were correctly encoded.¹⁸ Individuals with information leading to more than one person (eg, twins) or to no one at all (eg, immigrants, visitors) were excluded.

Using these linked data, patients and controls who had undergone orthopedic surgery during the period within 1 year before the index date were identified. Individuals who could not be linked to the Dutch Hospital Data registry, in which missingness we considered to be random, were excluded from analysis. We included information on all orthopedic surgeries, such as shoulder arthroplasty and arthroscopy, hip arthroplasty, hip fracture fixation, knee arthroplasty, open and arthroscopic knee surgeries, ankle fracture fixation, ankle ligament repair, spine fusion, and daycare surgical procedures and interventions whereby patients were hospitalized for 1 or more days, as registered in the Dutch Hospital Data registry.

All participants gave their written consent and the study was approved by the Medical Ethics Committee of Leiden University Medical Center.

2.3 | Blood collection

Patients and controls were invited to visit the anticoagulation clinic to donate a blood sample. In case patients used anticoagulant therapy, blood collection was performed within a maximum period of 3 months after discontinuation of this therapy. For logistic reasons, blood samples were collected from patients and controls until May 31, 2002. A buccal swab was sent to participants after this date for collection of DNA.

Factor V Leiden mutation G1691A, prothrombin G20210A mutation, was measured simultaneously by a multiplex polymerase chain reaction with the TaqMan assay. Factor VIII activity was measured with a mechanical clot detection method on a STA-R coagulation analyzer, according to the instructions of the manufacturer (Diagnostica Stago). ABO blood group was also analyzed with the TaqMan assay.

2.4 | Statistical analyses

Logistic regression models were used to estimate relative risks by calculating odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CIs). ORs were adjusted (ORadj) for sex and age to take frequency matching into account and for BMI as a potential confounder.

For the main analysis, time windows of 1, 3, and 12 months before the index date were used to determine exposure to orthopedic surgery. To assess the duration of increased VTE risk following surgery, a monthly analysis was performed in which we calculated VTE risk for each month separately after the orthopedic intervention. Orthopedic surgeries were classified as major or minor surgery and grouped according to anatomic surgical site: spine, upper limb, hip, knee, and below-knee surgeries. Hip, knee, and below-knee surgeries were further divided in two subgroups each, resulting in the following groups: (a) hip fracture and hip replacement, (b) "open knee" and arthroscopic knee surgeries, and (c) elective and trauma related below-knee surgeries. In addition,

subgroup analyses were performed for DVT and PE as separate outcomes. In all analyses, we compared patients who underwent orthopedic surgery to patients who did not undergo orthopedic surgery as the reference group.

ORs and ORadj of orthopedic surgery and thrombophilia were calculated for each factor separately and their combinations. Patients were considered carriers of a genetic mutation when they were homozygous or heterozygous for factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. Furthermore, we considered elevated plasma levels of factor VIII (defined as levels equal or higher than 150 IU/dL) and non-O blood group as thrombophilic factors.^{19,20}

Because the MEGA study is a case-control study, determination of absolute risks is not directly possible. However, estimates of absolute risk were calculated by multiplying the OR with the incidence rate of VTE in a population unexposed to surgery. We assumed an incidence for VTE of 2.69/1000 person-years in a population of persons aged 50 years or older.^{21,22} The baseline risk without surgery exposure for this population was recalculated using the following formula: $\text{incidence_without_surgery_exposure} = \text{incidence_population} / ((\text{OR} \times \text{surgery_prevalence}) + (1 - \text{surgery_prevalence}))$, which was 2.57/1000 person-years (ie, the surgery prevalence among controls).

For all statistical analyses, we used Stata version 15 (Statacorp, College Station).

3 | RESULTS

3.1 | Participants

A total of 4721 patients and 5638 controls were included in this analysis. Mean age was 48.2 years and 54% were women. The main characteristics of the study population are shown in Table 1.

3.2 | Risk of VTE following orthopedic surgery

A total of 263/4721 (5.6%) cases and 94/5638 (1.7%) controls had undergone at least one orthopedic operation in the year before the index date, which corresponds to an almost 4-fold increased risk of VTE (ORadj 3.7; 95% CI, 2.9-4.8) (Table 2). VTE risk was highest within the first 30 days following surgery (ORadj 17.5; 95% CI, 9.2-33.4) and remained high up to 90 days postoperatively (Figure 1).

Among the totality of patients who had undergone orthopedic surgery, 177/263 (68.6%) had DVT and 81/263 (31.4%) had PE. The risk of DVT was 14-fold and 4-fold increased as compared with patients without surgery within 90 days and 1 year, respectively (ORadj 90 days 13.9; 95% CI, 8.8-21.8; ORadj 1 year 4.4; 95% CI, 3.4-5.8). The risk of PE was 8-fold and threefold increased within 90 days and 1 year, respectively (ORadj 90 days 7.9; 95% CI, 4.8-13.0; ORadj 1 year 2.8; 95% CI, 2.0-3.8).

TABLE 1 Characteristics of the study population

	Total	All VTE Cases	Cases who Underwent Orthopedic Surgery	All Controls	Controls who Underwent Orthopedic Surgery
Total (%)	10 359	4721 (45.6)	263 (5.6)	5638 (54.4)	94 (1.7)
Female (%)	5593	2556 (54.4)	134 (50.9)	3037 (53.9)	58 (61.7)
Age, mean (5th-95th percentile)	48.2	49.0 (26.2-67.9)	49.8 (29.4-68.1)	47.6 (26.5-66.8)	51.1 (30.2-68.4)
BMI, mean (5th-95th percentile)	27.1	27.5 (19.9-35.7)	28.5 (20.2-36.6)	26.8 (19.7-33.5)	30.2 (20.3-35.9)
Type of VTE					
DVT, n (%)	NA	2659 (100)	177/2659 (6.7)	NA	NA
PE ± DVT, n (%) ^a	NA	1880 (100)	81/1880 (4.3)	NA	NA

Abbreviations: BMI, body mass index; DVT, deep vein thrombosis; NA, not applicable; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

^aData on type of VTE is missing in 182 patients and 5 orthopedic patients.

TABLE 2 Time between surgery and the occurrence of venous thromboembolism in the patients undergoing orthopedic surgeries

Time Between Surgery and VTE	Total	Cases	Controls	ORcrude (95% CI)	ORadj (95% CI)
30 d	141	131	10	16.3 (8.6-31.0)	17.5 (9.2-33.4)
90 d	221	198	23	10.7 (6.9-16.5)	11.4 (7.3-17.7)
1 y	357	263	94	3.5 (2.7-4.4)	3.7 (2.9-4.8)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ORadj, odds ratio adjusted for sex, age, and body mass index; ORcrude, crude odds ratio.

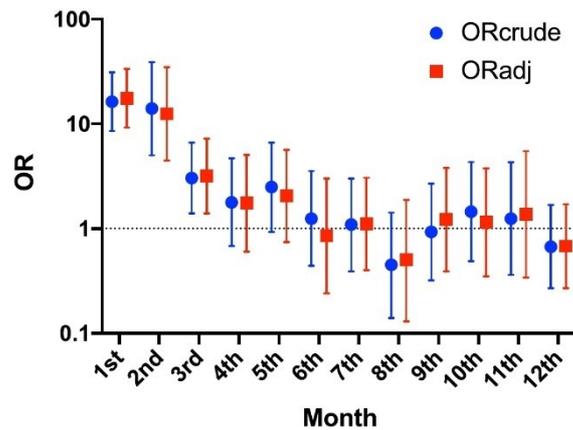


FIGURE 1 Postoperative VTE risk per month [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

3.3 | Risk of VTE according to anatomical surgical site

The highest risk of VTE was found in patients who underwent knee surgery for an ORadj of 21.7 (95% CI, 9.5-49.7) at 90 days as compared with patients who did not undergo orthopedic surgery (Table 3). Patients who underwent open knee interventions, including proximal tibia or distal femur osteotomy, fracture fixation and knee replacement, had a 20-fold increased risk in the first 90 days (ORadj 20.5; 95% CI, 4.9-85.9). Similar relative risks were found for patients undergoing arthroscopic knee procedures.

Patients who underwent any type of spine intervention had an 8-fold increased risk (OR 8.6; 95% CI, 2.5-28.8) after 90 days following surgery (Table 3). The risk of VTE in patients undergoing any orthopedic procedure below the knee was increased by about 12-fold in 90 days (OR 12.4; 95% CI, 4.4-34.8) (Table 3). Among those patients, traumatic-related surgery, such as fracture fixation, was associated with a 12-fold increased risk (ORadj 11.9; 95% CI, 2.8-51.2) in the first 90 days after the surgery.

For any type of upper-limb surgery, including all interventions on shoulder, elbow, arm, wrist, hand, and fingers, the risk for VTE was about 3-fold increased (ORadj 3.5; 95% CI, 1.1-11.0) within 90 days after the procedure.

Hip surgery was associated with a 6-fold increased risk of VTE within the first 90 days after surgery (ORadj 5.9; 95% CI, 2.2-15.4) (Table 3). Patients who had undergone hip fracture fixation had a higher VTE risk as compared with patients who underwent hip arthroplasty (ORadj 11.0; 95% CI, 1.4-88.0 vs ORadj 4.6; 95% CI, 1.5-13.9, respectively).

3.4 | Interaction with thrombophilic factors

Relative risks for the combination of orthopedic surgery and thrombophilic factors were calculated for a total of 4096 cases and 4418 controls who were tested for thrombophilia (ie, of whom DNA samples were available). There was a clearly increased risk in patients who had both: the risk of VTE in patients with thrombophilia who did not undergo surgery was about 4-fold increased (OR 3.6; 95% CI, 3.1-4.0), for patients without thrombophilia who underwent

TABLE 3 Risk of venous thromboembolism at 30, 90 d, and 1 y according to the type of orthopedic procedure

Type of Surgery ^a	Total	Cases n (%)	Controls n (%)	ORcrude 30 d (95% CI)	ORadj 30 d (95% CI)	ORcrude 90 d (95% CI)	ORadj 90 d (95% CI)	ORcrude 1 y (95% CI)	ORadj 1 y (95% CI)
Spine	41	32 (78.0)	9 (22.0)	12.4 (1.6-97.2)	13.1 (1.7-102.1)	8.7 (2.6-29.2)	8.6 (2.5-28.9)	4.4 (2.1-9.3)	4.3 (2.0-9.1)
Upper limb	44	23 (52.3)	21 (47.7)	6.2 (0.7-53.2)	6.6 (0.8-56.6)	2.7 (1.0-7.9)	3.5 (1.1-11.0)	1.4 (0.8-2.5)	1.4 (0.7-2.7)
Hip	47	37 (78.7)	10 (21.3)	5.8 (1.7-20.2)	5.7 (1.6-19.9)	6.2 (2.4-16.3)	5.9 (2.2-15.4)	4.6 (2.3-9.3)	4.3 (2.1-8.7)
Replacement ^b	33	24 (72.7)	9 (27.3)	-	-	4.7 (1.5-14.0)	4.6 (1.5-13.9)	3.3 (1.5-7.1)	3.1 (1.4-6.8)
Fracture fixation ^b	14	13 (92.9)	1 (7.1)	-	-	12.4 (1.6-97.0)	11.0 (1.4-88.0)	16.2 (2.1-123.6)	14.9 (1.9-115.4)
Knee	150	116 (77.3)	34 (22.7)	49.1 (12.1-200.0)	53.7 (13.2-218.6)	20.3 (8.9-46.4)	21.7 (9.5-49.7)	4.2 (2.9-6.2)	4.7 (3.2-7.0)
Open surgeries ^c	52	42 (80.8)	10 (19.2)	-	-	20.0 (4.8-82.9)	20.5 (4.9-85.9)	5.2 (2.6-10.4)	5.2 (2.6-10.5)
Arthroscopic ^c	98	74 (75.5)	24 (24.5)	-	-	20.5 (7.5-56.2)	22.3 (8.1-61.3)	3.8 (2.4-6.1)	4.4 (2.7-7.2)
Below the knee	75	55 (73.3)	20 (26.7)	9.2 (2.8-30.6)	10.2 (3.0-33.9)	13.0 (4.6-36.1)	12.4 (4.4-34.8)	3.3 (2.0-5.5)	3.6 (2.0-6.2)
Elective surgeries ^d	42	29 (69.0)	13 (31.0)	-	-	12.0 (2.8-51.6)	13.0 (3.0-55.6)	2.7 (1.4-5.2)	2.9 (1.5-5.7)
Trauma surgeries ^d	33	26 (78.8)	7 (21.2)	-	-	13.9 (3.3-58.8)	11.9 (2.8-51.2)	4.5 (1.9-10.3)	5.2 (2.0-13.9)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ORadj, odds ratio adjusted (adjusted for sex, age, and body mass index).

^aSurgery in the year before the index date.

^bPatients undergoing hip surgery were divided in two categories: hip replacement and hip fracture fixation.

^cPatients undergoing knee surgery were divided in two categories: open surgery and arthroscopic surgery.

^dPatients undergoing below knee surgery were divided in two categories: elective surgery and trauma-related surgery.

orthopedic surgery, the risk of VTE was about 6-fold (OR, 5.8; 95% CI, 3.7-9.1) increased, whereas patients with at least one thrombophilic factor who underwent orthopedic surgery (ie, carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation, those with non-O blood group or elevated plasma levels of factor VIII) had a 13-fold increased risk for VTE as compared with those without thrombophilia who did not undergo surgery (OR, 13.3; 95% CI, 7.2-24.7). (Table 4).

Patients with high levels of factor VIII or patients who were carriers of factor V Leiden had the highest VTE risk (17- to 18-fold increased within 1 year) (Table 4). Patients with non-O blood group who underwent orthopedic surgery had an 11-fold increased risk within 1 year. There was no additionally increased risk in the presence of prothrombin G20210A mutation with regard to VTE risk.

3.5 | Absolute risk estimates for patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery

Incidence rates for VTE for patients with and without thrombophilia undergoing orthopedic surgery were estimated. Assuming a relative risk of 13.3, the estimated absolute risk for VTE in patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery is 3.5% within 1 year (incidence of 34.6/1000 person-years). For patients without thrombophilia undergoing orthopedic surgery this risk is 1.0% in 1 year.

4 | DISCUSSION

This study aimed to evaluate the risk of VTE after orthopedic surgery in individuals with thrombophilia. We demonstrated a supra-additive effect on VTE risk for the combination of orthopedic surgery and thrombophilia (factor V Leiden, high levels of factor VIII, or non-O blood group). Thrombophilia without surgery was associated with a 3.6-fold increased risk of VTE, orthopedic surgery was associated with a 6-fold increased risk of VTE within 1 year and patients with thrombophilia who underwent orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE within 1 year. Patients with factor V Leiden mutation or high levels of FVIII who underwent orthopedic surgery had the highest risk.

Multiple studies consistently have shown that patients with thrombophilia undergoing orthopedic surgery are at increased risk of VTE.^{13,23,24} An earlier systematic review and meta-analysis including 5149 patients who underwent arthroplasty surgery showed that factor V Leiden was associated with an OR of 1.41 (95% CI, 1.0-1.9) for VTE, whereas prothrombin mutation was associated with an OR of 2.2 (95% CI, 1.3-3.7), both compared with patients who underwent joint replacement without genetic mutations.¹⁴ Previously, we described a synergetic effect with thrombophilia among patients undergoing arthroscopy.¹³ Furthermore, our group reported that for patients treated with lower-limb cast immobilization, in those with either factor V Leiden, prothrombin

TABLE 4 Risk of venous thromboembolism in orthopedic surgery within 1 y and status for factor V Leiden, prothrombin mutation, elevated levels of factor VIII, and blood group non-O

Thrombophilia Risk Factor	Orthopaedic Surgery	Cases	Controls	ORadj	CI 95%
Factor V Leiden		4096	4418		
Absent	Absent	3253	4113	1	(Reference)
Present	Absent	601	230	3.5	3.0-4.1
Absent	Present	215	73	3.8	2.9-5.0
Present	Present	27	2	17.5	4.1-73.6
Prothrombin mutation		4098	4419		
Absent	Absent	3661	4265	1	(Reference)
Present	Absent	195	79	2.9	2.3-3.8
Absent	Present	231	72	3.8	2.9-5.0
Present	Present	11	3	4.5	1.2-16.0
Factor VIII levels ^a		2275	2680		
Absent	Absent	1325	2240	1	(Reference)
Present	Absent	801	400	3.6	3.2-4.2
Absent	Present	100	35	4.7	3.2-7.0
Present	Present	49	5	18.6	7.4-46.9
Blood group non-O		4081	4416		
Absent	Absent	3191	3866	1	(Reference)
Present	Absent	647	475	1.7	1.5-1.9
Absent	Present	216	72	3.7	2.8-4.9
Present	Present	27	3	11.2	3.4-37.0
Any genetic mutation ^b		2268	2674		
Absent	Absent	907	1907	1	(Reference)
Present	Absent	1212	728	3.6	3.1-4.0
Absent	Present	78	27	5.8	3.7-9.1
Present	Present	71	12	13.3	7.2-24.7

Abbreviations: CI, confidence interval; ORadj, odds ratio adjusted (adjusted for sex, age, and body mass index).

^aPlasma factor VIII \geq 150 IU/dL.

^bRefers to carriers of factor V Leiden and prothrombin mutation, non-O blood group, and patients with plasma factor VIII \geq 150 mg/dL.

G20210A mutation, or a non-O blood group, the risk of VTE was increased 23-fold when compared with those without below-knee cast and no thrombophilia.¹² In this present study, similar effect sizes were found: patients with thrombophilia undergoing any type of orthopedic surgery had a 13-fold increased risk of VTE at 1 year postoperatively. In absolute terms, this translates to an absolute risk of 3.5% within 1 year after the operation. Without thrombophilia, this risk is only about 1.0%.

The exact biological mechanism by which thrombophilia and orthopedic surgery interact and mutually increase VTE risk is unknown. Traditionally, factors related to surgery such as immobility (stasis of blood) and iatrogenic damage to the vessel wall (because of surgery) result in a prothrombotic state which ultimately may lead to VTE. Alternatively, it has been suggested that postoperative inflammation leads to an increased VTE risk because of an initiated cytokine release within several hours after surgery.²⁵ This condition

induces several cellular processes such as platelet activation and the formation of tissue-factor bearing microparticles, which lead to a prothrombotic state. Presumably, patients with thrombophilia respond differently to these surgical stimuli or triggers and therefore have an additionally increased risk for VTE. For instance, carriers of factor V Leiden have a lesser ability to inhibit thrombin generation due to activated protein C resistance. In daily life, this is less problematic as the degree of thrombin formation and fibrinolysis are balanced. However, in surgical patients this equilibrium is (temporarily) disturbed and an abundance of thrombin is formed. As a response, in healthy individuals, additional fibrinolysis partly counteracts this process to prevent venous thromboembolism, whereas in patients with thrombophilia, a disequilibrium may lead to VTE.

Administration of thromboprophylaxis, reduced operation time, minimal invasive surgical procedures, and early mobilization following surgery have all contributed to a strong decline in postoperative

VTE risk following orthopedic surgery. However, despite these efforts, VTE risk is still considerable and estimated to range between 1% to 2% for a wide range of orthopedic interventions. In the current study, relative risks at 90 days following surgery ranged from 3.5 for upper-extremity surgery to 22.3 for any type of arthroscopic knee surgery. For comparison with earlier cohort studies, these risks translate to estimated absolute postoperative VTE risks at 90 days of 0.22% for upper-extremity surgery and 1.40% for knee surgery. As expected, we found the highest risk of VTE in patients who underwent knee surgery. Although patients are advised to mobilize immediately after surgery to gain range of motion, they are usually kept in a non- or partial-weightbearing protocol and, sometimes, a splint or cast is necessary, all of which may explain the high risk for VTE after knee interventions. For patients who underwent a spinal intervention, we found an about 8-fold increased risk of VTE within 90 days after the procedure. Previous studies showed that the incidence of VTE following spinal surgery varies between 2% and 32.3% according to the type of the procedure, whereby procedures approaching more segments and more distal procedures lead to higher risks.^{26,27} Furthermore, hip surgeries were associated with a 6-fold increased risk of VTE within 90 days of the procedure. Because different orthopedic procedures are associated with different VTE risks, risk stratification may help identifying groups that may benefit from an intensive thromboprophylaxis strategy. However, it is not clear how these patients should be identified and managed.

In general, thromboprophylaxis guidelines more or less differentiate between low-, intermediate-, and high-risk orthopedic surgery groups (in terms of VTE risk). For high-risk surgical interventions such as total knee and hip arthroplasty, thromboprophylaxis is mandatory unless there is a high risk for bleeding. On the contrary, for low-risk surgery, such as knee arthroscopy, thromboprophylaxis is not advised. For those patients undergoing intermediate risk interventions, such as lower-leg or foot surgery, thromboprophylaxis should be considered after carefully weighing the risk of VTE and bleeding. Patients with thrombophilia are considered to be at high risk of VTE and, usually, thromboprophylaxis is recommended. However, there is no specific recommendation with regard to the intensity of thromboprophylaxis for those patients. In this study, we showed that VTE risk is greatly increased in patients with specific types of thrombophilia undergoing orthopedic surgeries. Therefore, it might be considered to intensify the use and/or duration of thromboprophylaxis for some high-risk patients. To identify these high-risk patients, patients undergoing orthopedic surgery may benefit from thrombophilia testing to estimate their postoperative VTE risk. However, until there is an established strategy to prevent VTE in high-risk surgical patients, thrombophilia testing in a clinical setting is not indicated. Therefore, we advise that determining the right dose and duration for high-risk patients and deciding on thrombophilia testing before orthopedic surgery should be a topic for further studies.

Our study has important strengths. Many previous studies on VTE risk following orthopedic surgery have investigated the risks for VTE following a single procedure and also show data on incidence or

risk for a 90-day period.^{13,27-31} Because of the size of our study, we were able to show VTE risks for all orthopedic interventions up to 1 year postoperatively. To avoid any type of recall bias, data on the specific surgical intervention was retrieved from the Dutch Hospital Data registry database.

The most important limitations that need to be discussed are that no information was available on thromboprophylaxis use following surgical procedures. It is likely that thromboprophylaxis was more often administered in patients with thrombophilia (if they were aware of their thrombophilia) than in patients without and therefore, reported risks for the main interaction analyses could be somewhat underestimated. However, this is unlikely because screening for thrombophilia has not been routine practice at the time of the study. Furthermore, in some patients, no blood sample was obtained which limited the interaction analyses to 82% of cases. However, missingness of blood samples was considered to be completely at random, which therefore should not have affected our results. Finally, a limited number of control patients underwent orthopedic surgery up to 90 days. Therefore, to increase power, we included all patients who underwent orthopedic surgery up to 1 year, which may have lowered the presented hazard ratios (as the increased risk of VTE following surgery decreased after 90 days).

In conclusion, we showed a high risk of VTE in patients with factor V Leiden, high levels of factor VIII, or non-O blood group undergoing orthopedic surgery. These data can be used to identify high-risk patients for whom a tailored thromboprophylactic strategy may be needed.

ACKNOWLEDGMENTS

Dr. Zambelli received the Reach-the-world travel grant as part of the Regional Training Center Program of the International Society of Thrombosis and Hemostasis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roberto Zambelli collected the data, conducted the analysis, drew the figures, and wrote the manuscript. Banne Nemeth designed the study, reviewed the data analysis, and intellectually reviewed the manuscript. Carolina E. Touw collected the data, reviewed the data analyses, and intellectually reviewed the manuscript. Frits R. Rosendaal designed the study and intellectually reviewed the manuscript. Suely M. Rezende and Suzanne C. Cannegieter designed the study, reviewed the data analysis, and intellectually reviewed the manuscript.

ORCID

Roberto Zambelli  <https://orcid.org/0000-0001-9692-5283>

Banne Nemeth  <https://orcid.org/0000-0002-1214-5923>

Suzanne C. Cannegieter  <https://orcid.org/0000-0003-4707-2303>

TWITTER

Roberto Zambelli  @drzambelli

REFERENCES

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S-e325S.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S.
3. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:873-878.
4. Nemeth B, Cannegieter SC. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy. From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res*. 2019;174:62-75.
5. Calder JDF, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24:1409-1420.
6. Ojike NI, Bhadra AK, Giannoudis PV, Roberts CS. Venous thromboembolism in shoulder surgery: a systematic review. *Acta Orthop Belg*. 2011;77:281-289.
7. Mosenthal WP, Landy DC, Boyajian HH, et al. Thromboprophylaxis in spinal surgery. *Spine*. 2018;43:E474-E481.
8. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2016;13:1359-1371.
9. Dai W-L, Lin Z-M, Shi Z-J, Wang J. Venous thromboembolic events after total knee arthroplasty: which patients are at a high risk? *J Knee Surg*. 2019;1-11.
10. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014;96-B:479-485.
11. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, et al. Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop*. 2019;90:298-305.
12. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1461-1469.
13. van Adrichem RA, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1441-1448.
14. Zhou X, Qian W, Li J, et al. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2013;132:531-536.
15. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149:824-833.
16. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama VA, et al. Venous thrombosis risk after arthroscopy of the knee: derivation and validation of the L-TRIP(ascopy) score. *Thromb Haemost*. 2018;118:1823-1831.
17. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGHH, et al. Risk and risk factors associated with recurrent venous thromboembolism following surgery in patients with history of venous thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e193690.
18. de Bruin A, Kardaun J, Gast F, de Bruin E, van Sijl M, Verweij G. Record linkage of hospital discharge register with population register: experiences at Statistics Netherlands. *Stat J U N*. 2004;21:23-32.
19. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012;157:653-663.
20. Spiezia L, Campello E, Bon M, et al. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Blood Transfus*. 2013;11:250-253.
21. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:692-699.
22. Scheres LJJ, Lijfering WM, Cannegieter SC. Current and future burden of venous thrombosis: not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:199-208.
23. Baba-Ahmed M, Le Gal G, Couturaud F, Lacut K, Oger E, Leroyer C. High frequency of factor V Leiden in surgical patients with symptomatic venous thromboembolism despite prophylaxis. *Thromb Haemost*. 2007;97:171-175.
24. Szucs G, Ajzner E, Muszbek L, Simon T, Szepesi K, Fulesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. *J Orthop Sci*. 2009;14:484-490.
25. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:615-620.
26. Wang T, Yang S-D, Huang W-Z, Liu F-Y, Wang H, Ding W-Y. Factors predicting venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine*. 2016;95:e5776.
27. Yamasaki K, Hoshino M, Omori K, et al. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Orthop Sci*. 2017;22:1-5.
28. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, et al. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1279-1286.
29. Jameson SS, Rankin KS, Desira NL, James P, Muller SD, Reed MR, Rangan A. Pulmonary embolism following ankle fractures treated without an operation - An analysis using National Health Service data. *Injury*. 2014;45(8):1256-1261. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.05.009>
30. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the medicare population. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24:98-105.
31. Park S-J, Kim C-K, Park Y-S, Moon Y-W, Lim S-J, Kim S-M. Incidence and factors predicting venous thromboembolism after surgical treatment of fractures below the hip. *J Orthop Trauma*. 2015;29:e349-e354.

How to cite this article: Zambelli R, Nemeth B, Touw CE, Rosendaal FR, Rezende SM, Cannegieter SC. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2021;19:444-451. <https://doi.org/10.1111/jth.15163>

Apêndice C – Carta de aceite do artigo "*The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries*"

26/04/2022 09:33

Gmail - Your CORR Submission CORR-D-22-00041 "The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in p...



Roberto Zambelli <zambelliortop@gmail.com>

Your CORR Submission CORR-D-22-00041 "The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries"

2 mensagens

CORR <em@editorialmanager.com>

10 de janeiro de 2022 13:02

Responder a: CORR <corr@clinorthop.org>

Para: ROBERTO ZAMBELLI <zambelliortop@gmail.com>

You are being carbon copied ("cc:d") on an e-mail "To" "Suzanne Cannegieter" s.c.cannegieter@lumc.nl
 CC: "ROBERTO ZAMBELLI" zambelliortop@gmail.com, "Banne Nemeth" b.nemeth@lumc.nl, "Carolina Touw" c.e.touw@lumc.nl, "Frits Rosendaal" f.r.rosendaal@lumc.nl, "Suely Rezende" srezende@medicina.ufmg.br

Clinical Orthopaedics and Related Research®

Ref.: Ms. No. CORR-D-22-00041

"The ability of the Caprini Score to predict the risk of venous thromboembolism in patients undergoing orthopedic surgeries"

Dear Mrs Cannegieter,

Your above submission has been assigned the following manuscript number: CORR-D-22-00041. Please use this number on all correspondence regarding your submission.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/corr/>. After Login, click on "Submissions Being Processed." If this is a peer-reviewed manuscript you will, at some point, see in "Current Status," "Required Reviews Completed." This means we have received at least two reviews. We normally seek three reviews, so that status does not mean a decision has been made.

Again, please note submission of a manuscript to CORR® implies the author or authors will provide any additional data pertaining to the manuscript if that data is essential to clarify the content of the manuscript and if requested by the Editor-in-Chief. Further, requested additional data will be provided by the author in a timely fashion.

IMPORTANT NOTE: To communicate with you in a timely fashion it is crucial you do not filter our messages with your personal or institutional e-mail system. Some software will place unrecognized e-mail from unrecognized addresses in a separate bin, so you may wish to look there. If you have a SPAM filter configured to accept only e-mails from known contacts you should add our e-mail address above to your contact list to minimize the risk of not receiving our e-mail including decision letters. Institutions and e-mail providers constantly update SPAM filtering capability, so the fact that you receive our initial e-mails does not mean you will continue to do so. PLEASE CONTACT US IF YOU DO NOT HEAR FROM US IN A TIMELY FASHION. You must also update your information if change e-mail addresses. It is also important to ensure at least one of your coauthors is registered in Editorial Manager in case we need an alternate contact person.

Most of our initial decisions are made within 6-8 weeks. Therefore if you have not heard from us within 8 weeks please contact our office.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Seth Leopold, MD

Editor in Chief
 Clinical Orthopaedics and Related Research
 1600 Spruce Street
 Philadelphia, PA 19103
 Telephone: 215-392-0270
 Fax: 215-376-5627

Apêndice D – Publicação do artigo “Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé”



Artigo de Atualização 697

Profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias do tornozelo e do pé

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Ankle and Foot Surgeries

Roberto Zambelli^{1,2} Marcos de Bastos^{3,4} Suely Meireles Rezende⁵

¹ Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

² Serviço de Ortopedia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³ Assessoria de Políticas de Saúde e Informações (ASPASI), Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

⁴ Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

⁵ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Endereço para correspondência Roberto Zambelli, PhD, Rua Ouro Preto, 1.016/405, Santo Belo Horizonte, MG, 30.170-041, Brasil (e-mail: zambelliortop@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2021;56(6):697–704.

Resumo

Palavras-chave

- ▶ trombose
- ▶ ortopedia
- ▶ cirurgia
- ▶ pé
- ▶ tornozelo
- ▶ profilaxia pré-exposição

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das complicações mais temidas pelos ortopedistas, tanto pelo seu desfecho potencialmente letal quanto pelas incertezas relacionadas à sua prevenção. Apesar da vasta literatura existente sobre a prevenção de TEV nas grandes cirurgias ortopédicas, pouco se sabe sobre sua prevenção nas cirurgias do tornozelo e do pé. Uma adequada prescrição da tromboprofilaxia em ortopedia exige criteriosa avaliação dos riscos trombóticos e hemorrágicos com base no tipo de cirurgia a ser realizada, além do conhecimento sobre os anticoagulantes. Esta revisão tem como objetivos abordar a avaliação do risco de desenvolver TEV, as modalidades de tromboprofilaxia, e os fármacos utilizados, tendo como ênfase as cirurgias do pé e do tornozelo.

Abstract

Keywords

- ▶ thrombosis
- ▶ orthopedics
- ▶ surgery
- ▶ foot
- ▶ ankle
- ▶ pre-exposure prophylaxis

Venous thromboembolism (VTE) is among the most feared complications by orthopedists due to its potentially lethal outcome and the uncertainties related to its prevention. Despite the vast literature on VTE prevention in major orthopedic surgeries, little is known about it in ankle and foot procedures. In orthopedics, adequate thromboprophylaxis requires a careful assessment of the thrombotic and hemorrhagic risks based on the procedure to be performed, as well as knowledge on anticoagulant agents. The present review has the goal of assessing the risk of developing VTE, the modalities of thromboprophylaxis, and the drugs used, with an emphasis on foot and ankle surgeries.

recebido
06 de Março de 2020
aceito
01 de Junho de 2020
Publicado on-line
Setembro 25, 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715512>.
ISSN 0102-3616.

© 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa de morte evitável no ambiente nosocomial,¹ e uma das complicações mais conhecidas e temidas das cirurgias ortopédicas. As principais apresentações do TEV são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A primeira pode se complicar com a síndrome pós-trombótica (SPT) e o TEP, e o segundo, com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) e morte.² A ocorrência de TEV na população geral é de aproximadamente 1 a 2:1.000 pessoas por ano.³

A maioria dos dados referentes à abordagem da prevenção do TEV em ortopedia está relacionada às grandes cirurgias ortopédicas, como as artroplastias de joelho e quadril.⁴⁻⁶ As principais diretrizes disponíveis sobre o assunto apresentam recomendação clara e objetiva para que se institua a profilaxia para tais cirurgias,^{1,4,7} incluindo tipo de medicamento e tempo de utilização claramente definidos.

No entanto, para as cirurgias abaixo do nível do joelho, as abordagens e recomendações ainda são obscuras. A diretriz do American College of Chest Physicians (ACCP) sugere que não se use tromboprofilaxia medicamentosa para lesões isoladas abaixo do nível do joelho.⁴ Igualmente, a American Academy of Orthopedic Surgeons declara que não existe uma orientação específica para a profilaxia relacionada às cirurgias do tornozelo e do pé.⁸ Um outro consenso estabelece diretrizes relacionadas aos fatores de risco, mas não define parâmetros objetivos para a indicação de tromboprofilaxia farmacológica, nem o tempo ideal para o seu uso.⁹ A mais recente recomendação da American Society of Hematology nem sequer menciona as lesões de tornozelo e de pé em sua publicação.⁷

O objetivo desta revisão é apresentar dados sobre a incidência de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé, identificar os principais fatores de risco nestas situações, e discutir as ferramentas de predição do risco e as alternativas para tromboprofilaxia.

Incidência

A ocorrência de TVP nos membros inferiores (TVP-MMII) após uma intervenção ortopédica no nível do tornozelo e do pé é rara, diferente do que se observa nas grandes cirurgias do quadril e do joelho, cuja incidência de TVP-MMII ocorre em 40% a 60% dos casos.¹

Uma meta-análise⁹ com 43.381 pacientes identificou incidência de TEV sintomática de 0,6% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,4%–0,8%) em pacientes submetidos a diversas intervenções no pé ou no tornozelo sem tromboprofilaxia, incluindo lesões decorrentes de trauma e intervenções eletivas. Entre os pacientes que receberam algum tipo de profilaxia, a incidência foi de 1,0% (IC95%: 0,2%–1,7%),⁹ possivelmente pelo fato de aqueles pacientes que receberam profilaxia serem pacientes mais graves e/ou com mais fatores de risco para TEV.

Em uma coorte retrospectiva¹⁰ com 22.486 pacientes submetidos a cirurgia de tornozelo e/ou pé acompanhados entre 2008 e 2011, 173 (0,8%) tiveram TEV sintomático nos 6 meses subsequentes à intervenção ortopédica.¹⁰ Quando

avaliado o local da cirurgia e a ocorrência de trombose, 65,6% dos casos de TEV ocorreram em cirurgias do retropé e do tornozelo, 11,1%, no mediopé, e 26,7%, no antepé.

Sabe-se que, entre as doenças do pé e do tornozelo, a ruptura do tendão de Aquiles é a lesão mais frequentemente associada à ocorrência de TEV. Os dados de uma meta-análise⁹ mostram que entre 1.060 pacientes com ruptura do tendão de Aquiles avaliados clinicamente para a investigação de TEV, 74 (7%) tiveram TEV confirmado.⁹ Entre 1997 e 2015, um estudo¹¹ avaliou 28.546 pacientes com ruptura aguda do tendão de Aquiles, tratados cirurgicamente ou não, quanto à incidência de TEV.¹¹ Destes, 389 (1,36%) foram diagnosticados com trombose, dos quais 278 (0,97%) tiveram TVP-MMII, e 138 (0,48%), TEP. Em um outro estudo de coorte prospectivo,¹² dos 291 pacientes com ruptura aguda do tendão calcâneo, 14 (4,81%) foram diagnosticados com TEV nos primeiros 33 dias após o procedimento cirúrgico.¹²

É importante ressaltar que a maioria dos eventos tromboembólicos identificados nos estudos supracitados são assintomáticos, sendo somente detectados por exames de imagem de rastreamento, realizados após o procedimento cirúrgico. Por isso, a maior parte destes eventos são de menor ou nenhuma relevância clínica. Como exemplo, cita-se um estudo de coorte prospectivo,¹³ no qual 114 cirurgias eletivas em pé e/ou tornozelo foram realizadas em 111 pacientes, sendo constatada TVP em 29 (25,4%), dos quais a maioria (20/29, ou 68,9%) foi diagnosticada por ultrassonografia na visita de rastreamento 2 semanas após a cirurgia.¹³ Em outro estudo de coorte prospectivo com 216 pacientes submetidos a abordagens cirúrgicas diversas no pé ou no tornozelo, a TVP foi rastreada por ultrassonografia dos membros inferiores entre 2 e 6 semanas após a cirurgia. A incidência de TEV foi de 5,09% (11/216), e 3 dos 11 pacientes com TEV tiveram TVP assintomática.¹⁴ Assim, uma vez que a maioria dos eventos tromboembólicos venosos assintomáticos apresentam pouca repercussão clínica, e que menos de 10% dos casos das TVP-MMII distais sintomáticas apresentam extensão proximal,¹⁵ o rastreamento de TEV por ultrassom em pacientes assintomáticos submetidos a cirurgias abaixo do nível do joelho não deve ser realizado na prática clínica. Este exame deve ser indicado para aqueles pacientes com suspeição clínica de TVP.⁹

No entanto, a grande dificuldade em se determinar o risco de TEV nos pacientes com lesões abaixo do nível do joelho decorre dos seguintes fatores: 1) a maioria dos estudos se baseia em série de casos; 2) as informações referentes ao uso de uma eventual tromboprofilaxia nestes estudos é inadequada; 3) devido à baixa incidência, o número de pacientes com TEV nos estudos relatados não foi capaz de oferecer conclusões suficientemente robustas;¹⁶ e 4) a escassez de estudos que tenham avaliado o impacto de fatores de risco associados na ocorrência de TEV nos pacientes com intervenções cirúrgicas abaixo do nível do joelho.^{9,17-19}

Fatores de risco

As cirurgias ortopédicas, principalmente as grandes cirurgias do quadril e do joelho, são procedimentos de alto risco para a ocorrência de TEV.³ No entanto, embora o risco trombótico

seja menor, as intervenções no tornozelo e no pé, que habitualmente requerem algum tempo de restrição de apoio do membro inferior no solo e/ou imobilização, também se associam a maior risco.^{9,17}

A imobilização do membro inferior, que impede a contração da musculatura da panturrilha, tem se mostrado um importante fator de risco isolado para TEV nas intervenções abaixo do joelho.^{20,21} Além disso, sabe-se que, quanto maior o tempo de imobilização, maior o risco de TEV.²² Adicionalmente, o fato de permanecer sem apoiar o membro inferior no solo também está associado ao aumento do risco de TEV, sendo muitas vezes somado à imobilização como um fator de risco maior.²³ O uso de imobilização sem apoio por um período de 2 a 8 semanas está associado a um risco de TEV 9 vezes maior (razão de probabilidades [RP]: 9,0; IC95%: 1,8–44,3) do que naqueles pacientes que permanecem imobilizados por um período inferior a este.¹⁰ Apesar de alguns autores considerarem que o fato de poder apoiar o membro inferior no solo possibilita interromper a profilaxia medicamentosa,¹⁴ por conferir maior mobilidade ao paciente, essa orientação ainda requer estudos adicionais para que se comprove a sua eficácia.

Até o presente momento, o principal fator de risco identificado para a ocorrência de TEV em pacientes com intervenções abaixo do nível do joelho é o histórico de trombose prévia,^{9–11,24} embora seja considerado um fator de risco menos valorizado pelo cirurgião durante a avaliação de risco do paciente ortopédico.^{17,25} A identificação deste fator de risco é considerada a única indicação formal para a prescrição de trombotoprofilaxia medicamentosa nessa população de pacientes.⁴

Outros fatores considerados de alto risco para a ocorrência de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé são obesidade (índice de massa corporal [IMC] acima de 30 kg/m²),^{9,10,18,26} idade acima dos 50 anos,^{9–11,17,26} e uso de compostos estrogênicos na mulher. O uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal são fatores de risco clássicos para TEV na população geral, estando presentes em grande parte das pacientes submetidas a cirurgias ou imobilizações no tornozelo e no pé que desenvolvem TEV.^{9,10,17,19} Além disso, fatores de risco genéticos, como a presença do fator V de Leiden, tipo sanguíneo que não seja O, ou níveis elevados de fator VIII devem ser também considerados na avaliação do risco de TEV em cirurgias de pé e de tornozelo, uma vez que eles são fatores de risco conhecidos para cirurgias ortopédicas de outros segmentos.^{21,27,28}

Uma questão interessante das doenças do tornozelo e do pé é a influência do local da cirurgia na ocorrência de TEV. Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para lesões do tendão de Aquiles parecem ser aqueles sob maior risco, com a incidência de TEV variando entre 1,36% e 7,00%.^{9,11,18,19} A incidência de TEV parece também ser aumentada nas afecções do tornozelo (1,0%),²⁶ retropé (0,14% a 1,1%)^{18,29} e antepé (0,03% a 4,00%).^{14,26,30}

Ferramentas de avaliação de risco

Um grande desafio para o ortopedista que trata pacientes com lesões no tornozelo e no pé é definir quais pacientes tem maior

risco de desenvolver TEV, e, conseqüentemente, a indicação para trombotoprofilaxia medicamentosa. A baixa incidência de TEV nas cirurgias de tornozelo e de pé e a diversidade de fatores de risco e comorbidades relacionadas ao TEV tornam esta tarefa difícil, uma vez que, mesmo raras, as complicações decorrentes do TEV (principalmente da TVP-MMII), como o TEP e a SPT, são extremamente danosas para o paciente.¹⁰

Diversas ferramentas foram desenvolvidas para avaliar o risco individual de o paciente desenvolver TEV. Saragas et al.¹⁴ analisaram o formulário Thrombosis Risk Factor Assessment, que pontua os fatores de risco e soma-os para quantificar o risco de TEV. Estes autores avaliaram 216 pacientes com lesões cirúrgicas do tornozelo e do pé, de deformidades do retropé, a fraturas e correção de hálux valgo bilateral. Os autores identificaram que a pontuação média do grupo que desenvolveu TEV foi de 7,7 (variação: 4 a 13 pontos), sendo que 90,9% destes pacientes somavam 5 ou mais pontos. Assim, os autores recomendam que a pontuação de corte para iniciar a trombotoprofilaxia medicamentosa seria de 5 pontos para os pacientes submetidos a cirurgia ortopédica do tornozelo e do pé.

Outra ferramenta utilizada na avaliação de risco de TEV é a do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido.³¹ Uma das vantagens desta ferramenta é a sua capacidade de avaliar todos os pacientes internados, e não somente os cirúrgicos. Além disso, a ferramenta analisa três pontos importantes: a mobilidade do paciente, os fatores de risco para TEV, e o risco de sangramento. A utilidade desta ferramenta foi confirmada em estudos prospectivos em pacientes com fratura de tornozelo, lesões dos ossos do pé, e ruptura do tendão de Aquiles, tratados com imobilização gessada ou cirurgicamente.^{12,32} Entretanto, apesar da grande vantagem de se incluir o risco de sangramento na sua análise, o conceito de mobilidade não é bem definido, podendo gerar interpretações errôneas e decisões equivocadas.

O escore de Caprini, desenvolvido para pacientes cirúrgicos em geral,^{25,33} pontua os fatores de risco relacionados ao paciente e ao tipo de procedimento, sendo considerados de alto risco aqueles que têm pontuação igual ou maior a três pontos (► **Figura 1**).²⁵ Apesar de ainda não ter sido validado para cirurgia ortopédica em geral, o escore de Caprini já foi validado para algumas cirurgias ortopédicas específicas, como fraturas do quadril,³⁴ artroplastias coxo-femorais e do joelho,³⁵ e fraturas em geral.³⁶ Além disso, foi também validado para outras áreas cirúrgicas, como cirurgia plástica,^{37,38} otorrinolaringologia,³⁹ e ginecologia oncológica.⁴⁰

Assim, o escore de Caprini, por já ter sido validado em diversas áreas cirúrgicas, parece ser o mais confiável e abrangente para uso nas cirurgias ortopédicas em geral. No entanto, o conceito de avaliação de risco trombótico nas cirurgias ortopédicas em geral, e não somente nas cirurgias do quadril e do joelho, carece de difusão na prática clínica. Isso proporcionará melhor predição do risco de TEV e a elaboração de protocolos de trombotoprofilaxia mais adequados aos diferentes grupos de maior risco trombótico.

Acrescente 1 ponto para cada situação que se aplique	
Idade 41-60 anos	Infarto agudo do miocárdio
Edema MMII	Insuficiência cardíaca congestiva (<1 mês)
Veias varicosas visíveis	Cirurgia maior realizada no último mes
Cirurgia menor planejada	História de doença inflamatória intestinal
Sepse (<1 mês)	Função pulmonar anormal (DPOC)
Sobrepeso ou obesidade (IMC > 25)	Doença pulmonar grave, como pneumonia
Acamado ou com restrição mobilidade, incluindo ortese imobilizador de MI por menos de 72h	
Uso de pílula anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal	
Gravidez ou parto no último mes	
História de bebe natimorto, aborto espontâneo recorrente (mais de 3), bebe prematuro com toxemia ou bebe com restrição de crescimento	
Outros fatores de risco (1 ponto cada)***	

Acrescente 2 pontos para cada situação que se aplique	
Idade 61-74 anos	
Cancer atual ou no passado	
Cirurgia maior planejada estimada em mais de 45 minutos (incluindo laparoscopia)	
Bota gessada ou outro dispositivo não removível (<1 mês)	
Cateter venoso central	
Artroscopia	
Acamado ou com restrição mobilidade por mais de 72h	

Acrescente 3 pontos para cada situação que se aplique	
Idade 75 anos ou mais	
Trombose previa (TVP ou embolia pulmonar)	
História familiar de trombose	
Fator V de Leiden positivo	
Protrombina positivo	
Anticoagulante lúpico positivo	
Trombocitopenia induzida por heparina	
Homocisteína sérica elevada	
Anticorpos anticardiolipina elevados	
Outra trombofilia adquirida ou congênita	

Acrescente 5 pontos para cada situação que se aplique	
AVC (<1 mês)	
Politraumatismo (<1 mês)	
Artroplastia de membros inferiores	
Fratura de quadril, femur e perna (<1 mês)	
TRM (paralisia) (<1 mês)	

Fig. 1 Escore de Caprini. Abreviações: AVC, acidente vascular cerebral; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC, índice de massa corporal; MMII, membros inferiores; h, horas; TEV, tromboembolismo venoso; TRM, trauma raquimedular; TVP, trombose venosa profunda. Fonte: Traduzido e adaptado de Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199 (1 Suppl):S3–10.²⁵

Tipos de tromboprofilaxia

Mecânica

O princípio da tromboprofilaxia mecânica se baseia no uso da compressão gradativa da musculatura sobre as veias, potencializando o retorno venoso.¹⁶ A tromboprofilaxia mecânica nas cirurgias ortopédicas pode ser realizada utilizando dispositivos de compressão pneumática intermitente (DCPI) e meias de compressão elásticas.⁴¹ Em recente meta-análise⁴² com 16.164 pacientes, o uso de DCPI se mostrou eficaz na redução de TEV em pacientes internados quando comparado ao uso de placebo, sendo o risco relativo (RR) para TVP de 0,43 (IC95%: 0,36–0,52), e, para TEP, de 0,48 (IC95%: 0,33–0,69).⁴² Como vantagens, esses dispositivos não têm os efeitos adversos apresentados pelas drogas anticoagulantes, tais como sangramento, e tampouco requerem monitoramento laboratorial.⁴³ No entanto, apresentam como importante desvantagem a dificuldade de adesão do paciente no período pós-operatório, uma vez que muitos desses indivíduos submetidos a cirurgias no tornozelo e no pé ficam imobilizados, sendo incapazes de utilizar estes tipos de dispositivos no membro operado. Assim, seu uso fica reservado ao membro contralateral durante o período de internação. Ressalta-se que o método mecânico mais simples de prevenção de TEV é a deambulação precoce.^{22,43}

Medicamentosa

O uso de medicamentos para a profilaxia de TEV (profilaxia medicamentosa) nas cirurgias do tornozelo e do pé é mais difundido do que a profilaxia mecânica. Isso se deve a questões relacionadas à menor disponibilidade do dispositivo de compressão, ao preço das meias, à menor facilidade de uso e a fatores locais, tais como a necessidade de imobi-

lização do membro inferior no pós-operatório de cirurgias de tornozelo e de pé.

Entre os medicamentos aprovados para tromboprofilaxia nas cirurgias ortopédicas estão o ácido acetilsalicílico (AAS), as heparinas (não fracionada – HNF, e de baixo peso molecular – HBPM), os anticoagulantes orais de ação direta, e a varfarina. Caso os pacientes estejam utilizando essas medicações antes da cirurgia, é importante observar o período necessário de interrupção previamente à cirurgia para evitar sangramentos (► **Tabela 1**). Cada um desses medicamentos age em uma determinada etapa da via da coagulação, inibindo diferentes fatores (► **Figura 2**).

O AAS é um inibidor da ciclooxigenase, que promove a diminuição da síntese de prostaglandinas e tromboxano, inibindo assim a agregação plaquetária. É um medicamento de fácil acesso, barato, e com longa experiência de uso. Apesar da recomendação sobre o uso do AAS como agente único para tromboprofilaxia ser controversa na literatura, estudos recentes⁴⁴ demonstram que nas cirurgias de artroplastia do quadril e do joelho, ele pode ser usado após um breve ciclo de cinco dias de um anticoagulante oral de ação direta (rivaroxabana).^{45,46} Estudos sobre o uso do ácido acetilsalicílico como tromboprolifático em cirurgias do tornozelo e do pé ainda são escassos, conforme observado em recente consenso sobre o assunto.¹⁷

A HNF e a HBPM têm como alvo a inibição de várias proteases da coagulação (► **Figura 2**). A HNF age indiretamente, ligando-se à antitrombina (um anticoagulante natural), potencializando a ação inibitória desta sobre várias proteases da coagulação, incluindo a trombina (fator IIa) e o fator Xa.⁴¹ As HBPMs se originam da digestão parcial da HNF, resultando em menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação contra o fator Xa. Ambas as formas são

Tabela 1 Medicamentos mais utilizados na profilaxia do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas

Droga	Posologia	Tempo de interrupção antes da cirurgia	Observação
Ácido acetilsalicílico	100 mg/dia dose única, via oral	5 a 10 dias antes da cirurgia	Não deve ser utilizada como monoterapia. Usar como terapia estendida após cinco dias de rivaroxabana em pacientes de baixo risco trombótico
HBPM – Enoxaparina	40 mg/dia dose única, subcutânea	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
HBPM – Dalteparina	5.000 UI/dia dose única, subcutânea	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
HBPM - Nadroparina	38 UI anti-Xa por kilo de peso corporal (0.2 a 0.4 mL); aumentar em 50% no quarto dia do pós-operatório (0.3 a 0.6 mL).	12 horas se baixo risco de sangramento; 24 horas se alto risco	Iniciar 12 horas após a cirurgia
Rivaroxabana	10 mg/dia, via oral	24 horas se baixo risco de sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto, ou paciente idoso	Iniciar > 6 horas após a cirurgia
Dabigatrana	220 mg/dia, via oral	48 a 72 horas se função renal normal; mínimo de 5 dias para cirurgias ortopédicas maiores	Iniciar com 110 mg administrados 1-4 horas após a cirurgia, e a seguir com 220 mg uma vez ao dia
Apixabana	2,5 mg duas vezes ao dia, via oral	24 horas se baixo risco para sangramento; 48 horas se risco moderado ou alto	Iniciar ≥ 12 horas após a cirurgia
Varfarina	Na maioria dos casos, 5-10 mg/dia, via oral	3 a 5 dias	Após o terceiro dia, ajustar conforme RNI com alvo terapêutico de 1,5 a 2,5. Iniciar 12 a 24 horas após a cirurgia. Sugere-se usar um nomograma de ajuste de dose de varfarina validado

Abreviações: mg, miligramas; HBPM, heparina de baixo peso molecular; RNI, razão normalizada internacional.

eficazes, seguras e administradas por via subcutânea. Entretanto, as HBPMs têm maior praticidade de uso (dose única diária), menor risco de plaquetopenia induzida por heparina, e menor indução de osteopenia.⁴⁷ Assim, a HBPM é o anticoagulante mais recomendada para a profilaxia de TEV nas cirurgias do tornozelo e do pé, inclusive pelas diretrizes mais recentes,^{9,17} sendo, até o momento, a droga de escolha para pacientes sob risco de TEV, tanto cirúrgicos quanto não cirúrgicos, desde que estejam imobilizados.¹⁷

Os anticoagulantes orais de ação direta (AOADs) são uma nova classe de anticoagulantes de ação específica, de uso oral, direcionados contra o fator Xa (apixabana, rivaroxabana, edoxabana, betrixabana) ou o fator IIa (dabigatrana). Têm como principal vantagem a falta de necessidade do monitoramento periódico por meio de testes laboratoriais e de administração parenteral/subcutânea. Além disso, são drogas mais seguras em comparação com a varfarina quanto à ocorrência de sangramento grave, embora o sangramento gastrointestinal seja mais comum com o seu uso.

A rivaroxabana, apixabana e dabigatrana foram aprovadas para profilaxia de TEV nas artroplastias do joelho e do quadril.^{48,49} Entretanto, nenhuma delas foi autorizada para uso em fraturas do fêmur proximal e do quadril.^{4,7,50} Apesar da aprovação de uso dos AOADs nas grandes cirurgias ortopédicas, até o presente momento existem dados referentes apenas à rivaroxabana na profilaxia de TEV em cirurgias abaixo do nível do joelho. Em um estudo randomizado com 3.604 pacientes em um grupo utilizando 40 mg de enoxaparina subcutânea e outro utilizando 10 mg de rivaroxabana por via oral, ambas sendo administradas uma vez ao dia, a rivaroxabana se mostrou mais eficaz na prevenção de TEV em comparação com a enoxaparina (RR: 0,25; IC95%: 0,09–0,75), sem aumento do risco de sangramento.⁵¹

A varfarina é um antagonista da vitamina K que inibe a síntese de fatores de coagulação dependentes de cálcio – II, VII, IX e X –, bem como das proteínas C, S e Z.⁴¹ A dose recomendada é variável, sendo na maioria dos casos entre 5 mg e 10 mg diariamente no período pós-operatório.⁴¹ Apesar de também ser uma droga barata e de grande disponibilidade, somente deve ser usada como agente trombotrófico nas cirurgias ortopédicas caso não exista acesso às heparinas ou aos AOADs. A varfarina requer um monitoramento contínuo do tempo da protrombina e de seu derivado, a relação normatizada internacional (RNI), que deve ter como alvo um valor entre dois e três para ser considerada uma anticoagulação adequada para a prevenção do TEV. Sua meia-vida média é de 2,5 dias, o que faz com que deva ser suspensa pelo menos 3 dias antes de uma intervenção cirúrgica.⁵²

Tempo de uso da trombotrófilaxia

A trombotrófilaxia medicamentosa deve ser iniciada no período pós-operatório, 12 horas após a cirurgia se o paciente não apresentar sangramento ativo ou alto risco de sangramento.⁵³

O tempo de manutenção da trombotrófilaxia medicamentosa em determinadas cirurgias ortopédicas é bem definido. Esse é o caso das grandes cirurgias ortopédicas (artroplastias de quadril e joelho), cuja anticoagulação no período pós-operatório deve ser de no mínimo 10 a 14 dias, podendo atingir até 35 dias.⁴ A anticoagulação poderá ser suspensa até que o paciente esteja deambulando, desde que tenha sido administrada por no mínimo entre 10 e 14 dias. No entanto, a simples replicação desses prazos nas cirurgias do tornozelo e do pé não é adequada.

estudos robustos que avaliem fatores de risco concomitantes que atuem de forma interativa e aumentem o risco de TEV. A avaliação dos fatores de risco juntamente com o tipo de cirurgia ortopédica deve ser individualizada para embasar e focar a tromboprofilaxia em grupos de maior risco. Os estudos atualmente existentes carecem de evidências para a recomendação universal de tromboprofilaxia nas cirurgias de tornozelo e de pé.

Uma vez indicada tromboprofilaxia medicamentosa, a HBPM (mais comumente, a enoxaparina) é o anticoagulante de eleição na profilaxia de TEV nos pacientes com intervenções no tornozelo e no pé. O uso dos AOADs como agentes trombofiláticos nas cirurgias ortopédicas de lesões abaixo do nível do joelho ainda carece de mais estudos. No presente, apenas a rivaroxabana mostrou-se eficaz e segura, e obteve aprovação para o uso. Os demais AOADs, conforme a orientação das diretrizes até o momento, devem ser utilizados somente se houver recusa do paciente para o uso de heparina, e se houver indisponibilidade da rivaroxabana. A tromboprofilaxia deve ser mantida durante todo o período em que o paciente estiver sem apoiar o membro ou estiver imobilizado, uma vez que estes são fatores reconhecidamente de risco para a ocorrência de TEV.

Estudos futuros deverão focar no efeito de interação de outros fatores de risco concomitantes aos procedimentos ortopédicos de tornozelo e de pé no desenvolvimento de TEV, bem como na validação e no aprimoramento das ferramentas de avaliação de risco e sua automatização. Isso permitirá identificar o paciente com maior risco, e propiciará a adequada indicação de profilaxia, com redução de custos e complicações.

Suporte Financeiro

Não houve suporte financeiro de fontes públicas, comerciais, ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S
- 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(04):692-699
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23, Suppl 1):I9-I16
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e278S-e325S
- Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? *J Knee Surg* 2020;33(10):947-957
- Senay A, Trottier M, Delisle J, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada. *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:81-89
- Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019;3(23):3898-3944
- Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(08):746-747
- Calder JD, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Meta-analysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(04):1409-1420
- Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2019;40(01):98-104
- Pedersen MH, Wahlsten LR, Grønberg H, Gislason GH, Petersen MM, Bonde AN. Symptomatic Venous Thromboembolism After Achilles Tendon Rupture: A Nationwide Danish Cohort Study of 28,546 Patients With Achilles Tendon Rupture. *Am J Sports Med* 2019;47(13):3229-3237
- Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis? *J Foot Ankle Surg* 2018;57(03):484-488
- Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2019;40(03):330-335
- Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* 2014;20(02):85-89
- Parisi R, Visonà A, Camporese G, et al. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009;28(01):68-72
- Chien BY, Dixon T, Guss D, DiGiovanni C. Venous Thromboembolism Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery. *Orthop Clin North Am* 2018;49(02):265-276
- Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg* 2015;54(03):497-507
- Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec* 2017;10(05):449-454
- Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot* 2015; 25(03):173-178
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353(9159):1167-1173
- van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014;12(09):1461-1469
- Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(05):646-650
- Riou B, Rothmann C, Lecoules N, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med* 2007;25(05):502-508
- Nemeth B, Timp JF, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. High risk of recurrent venous thrombosis in patients with lower-leg cast immobilization. *J Thromb Haemost* 2018;16(11):2218-2222

- 25 Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010;199(1, Suppl):S3-S10
- 26 Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec* 2019;12(03):218-227
- 27 van Adrichem RA, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2015;13(08):1441-1448
- 28 Zhou X, Qian W, Li J, et al. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132(05):531-536
- 29 Jameson SS, Augustine A, James P, et al. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(04):490-497
- 30 Radl R, Kastner N, Aigner C, Portugaller H, Schreyer H, Windhager R. Venous thrombosis after hallux valgus surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(07):1204-1208
- 31 Department of Health VTE risk assessment tool. National Institute of Health and Care Excellence (NICE), published date: 21 March 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/Recommendations#risk-assessment>
- 32 Haque S, Bishnoi A, Khairandish H, Menon D. Thromboprophylaxis in Ambulatory Trauma Patients With Foot and Ankle Fractures: Prospective Study Using a Risk Scoring System. *Foot Ankle Spec* 2016;9(05):388-393
- 33 Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51(2-3):70-78
- 34 Luksameearunothai K, Sa-Ngasongsong P, Kulachote N, et al. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(01):208
- 35 Krauss ES, Segal A, Cronin M, et al. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619838066
- 36 Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta P 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? *J Orthop Trauma* 2019;33(06):269-275
- 37 Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011;212(01):105-112
- 38 Swanson E. Caprini Scores, Risk Stratification, and Rivaroxaban in Plastic Surgery: Time to Reconsider Our Strategy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(06):e733
- 39 Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146(05):719-724
- 40 Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2014;134(01):160-163
- 41 Carr P, Ehredt DJ Jr, Dawoodian A. Prevention of Deep Venous Thromboembolism in Foot and Ankle Surgery. *Clin Podiatr Med Surg* 2019;36(01):21-35
- 42 Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013;128(09):1003-1020
- 43 Leme LE, Sguizzatto GT. Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Rev Bras Ortop* 2015;47(06):685-693
- 44 Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378(08):699-707
- 45 Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. *Thromb Res* 2017;155:65-71
- 46 Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(10):2237-2240
- 47 Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev* 2018;3(04):136-148
- 48 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-2775
- 49 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-2786
- 50 Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(02):257-264
- 51 Samama CM, Laporte S, Rosencher N, et al. PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020;382(20):1916-1925
- 52 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S
- 53 Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162(13):1451-1456
- 54 Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(04):CD006681
- 55 Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int* 2006;27(09):693-695
- 56 Mayle RE Jr, DiGiovanni CW, Lin SS, Tabrizi P, Chou LB. Current concepts review: venous thromboembolic disease in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int* 2007;28(11):1207-1216
- 57 Francis CW. Prevention of VTE in patients having major orthopedic surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(03):359-367
- 58 Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a literature review. *Injury* 2012;43(05):548-552
- 59 Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106(08):2710-2715

Apêndice E – Confirmação de submissão do artigo "*Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey*"

26/04/2022 09:17

Gmail - Foot & Ankle International FAI-22-0266



Roberto Zambelli <zambelliortop@gmail.com>

Foot & Ankle International FAI-22-0266

1 mensagem

Foot & Ankle International <onbehalf@manuscriptcentral.com> 26 de abril de 2022 09:15

Responder a: FAIjournal@aofas.org

Para: zambelliortop@gmail.com, zambelliortop@yahoo.com.br, sophie.carmen@hotmail.com, caionerymd@gmail.com, danielbaumfeld@gmail.com, caortizm@gmail.com, S.C.Cannegieter@lumc.nl, B.Nemeth@lumc.nl, srezende@medicina.ufmg.br

26-Apr-2022

Dear Dr. Zambelli:

Your manuscript entitled "Venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery: a worldwide survey" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Foot & Ankle International.

Your manuscript ID is FAI-22-0266.

You have listed the following individuals as authors of this manuscript:

Zambelli, Roberto; Frölke, Sophie; Nery, Caio; Baumfeld, Daniel; Ortiz, Cristian; Cannegieter, Suzanne; Nemeth, Banne; Rezende, Suely

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/fai> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/fai>.

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID (<https://orcid.org/>). We encourage all authors and co-authors to use ORCID iDs during the peer review process. If you have not already logged in to your account on this journal's ScholarOne Manuscripts submission site in order to update your account information and provide your ORCID identifier, we recommend that you do so at this time by logging in and editing your account information. In the event that your manuscript is accepted, only ORCID iDs validated within your account prior to acceptance will be considered for publication alongside your name in the published paper as we cannot add ORCID iDs during the Production steps. If you do not already have an ORCID iD you may login to your ScholarOne account to create your unique identifier and automatically add it to your profile.

Thank you for submitting your manuscript to Foot & Ankle International.

Sincerely,
Shera Palmer Cook
Foot & Ankle International
FAIjournal@aofas.org

ANEXOS

Anexo A – Modelo clínico de Wells para predição e probabilidade pré-teste para TVP

Major points

Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative)
 Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of the lower extremities
 Recently bedridden >3 days and/or major surgery within 4 weeks
 Localized tenderness along the distribution of the deep venous system
 Thigh and calf swollen (should be measured)
 Calf swelling 3 cm >symptomless side (measured 10 cm below tibial tuberosity)
 Strong family history of DVT (s-2 first degree relatives with history of DVT)

Minor points

History of recent trauma (a60 days) to the symptomatic leg
 Pitting oedema; symptomatic leg only
 Dilated superficial veins (non-varicose) m symptomatic leg only
 Hospitalization within previous 6 months
 Erythema

Clinical probability

High

≥ 3 major points and no alternative diagnosis
 ≥ 2 major points and 2 minor points + no alternative diagnosis

Low

1 major point + ≥ 2 minor points + has an alternative diagnosis
 1 major point + ≥ 1 minor point + no alternative diagnosis
 0 major points + ≥ 3 minor points + has an alternative diagnosis
 0 major points + ≥ 2 minor points + no alternative diagnosis

Moderate

All other combinations

Active cancer did not include non-melanomatous skin cancer; deep-vein tenderness had to be elicited either in the calf or thigh in the anatomical distribution of the deep venous system.

Fonte: Wells *et al.* (1995).

Anexo B – Escore clínico de Wicki de predição de TEP

Variable	Score
Age 60-79y	1
Age ≥ 80y	2
Previous PE or DVT	2
Recent surgery	3
Pulse rate > 100/min	1
PaCO ₂ < 4.8 kPa	2
PaCO ₂ 4.8-5.19 kPa	1
PaO ₂ < 6.5 kPa	4
PaO ₂ 6.5-7.99 kPa	3
PaO ₂ 8-9.49 kPa	2
PaO ₂ 9.5-10.99 kPa	1
Platelike atelectasis on chest x-ray	1
Elevation of hemidiaphragm on chest x-ray	1

Low clinical probability defined as a score 0-4, intermediate as a score 5-8, and high as a score ≥ 9. PE, pulmonay embolism; DVT, deep venous thrombosis.

Fonte: Adaptado de Wicki *et al.* (2001)

Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética Médica do Leiden University Medical Center (LUMC) da Universidade de Leiden, Holanda

Academisch Ziekenhuis Leiden

Afdeling Commissie Medische Ethiek, H1-56

Albinusdreef 2
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Telefoon (071) 526 91 11

Doorkiesnummer 071-5263241

Onze ref. protocolnummer **P 224/98-5/YMO/dmw**
Uw ref.

De hooggeleerde heer
Prof.dr. F.R. Rosendaal
Afdeling Klinische Epidemiologie
C0-P, Alhier

Ingekomen post	
Datum:	11-03-1999
Nummer:	120
Bevat:	
Uitgaat:	
CC	
Bewaren in:	



Datum 4 maart 1999
Onderwerp **goedkeuring CME**

Zeer geachte heer,

De leden van de Commissie Medische Ethiek hebben onderzoeksprotocol P 224/98 "MEGA STUDIE: Veneuze trombose: gecombineerd effect van veel voorkomende erfelijke- en omgevingsfactoren-22.12.98" met bijbehorend proefpersonen-informatieformulier bestudeerd en op 2 maart 1999 ter vergadering besproken.

De Commissie meent dat er geen medisch-ethische bezwaren zijn tegen uitvoering van het onderzoeksprotocol zoals gepresenteerd.

Bij haar goedkeuring wil de Commissie u aanbevelen in de proefpersoneninformatie op te nemen dat indien een individuele uitslag wordt gewenst, deze uitslag zowel naar de betrokkene zelf als naar diens huisarts wordt gestuurd.

De Commissie wenst u succes met de uitvoering van het onderzoek en ziet met belangstelling de resultaten tegemoet.

Vertrouwend u hiermee van dienst te zijn, teken ik,

Met vriendelijke groeten,

b.a.

Mw Y.T.R. Mees ten Oever
secretaris

cc: - Raad van Bestuur van het LUMC
- Prof.dr. J.P. Vandenbroucke

Anexo D – Aprovação do comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tromboprolaxia em procedimento ortopedico de pe e tornozelo: uma enquete global

Pesquisador: Suely Meireles Rezende

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11315219.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.350.748

Apresentação do Projeto:

trata - se de um estudo internacional através de uma enquete entre cirurgiões ortopédicos com experiencia em cirurgia do pe'e tornozelo.

Devido à baixa incidência de TEV na cirurgia do pé e tornozelo, as diretrizes atuais não recomendam a rotineira, estando reservada aos pacientes com risco elevado de acordo com os fatores de risco presentes. objetiva se avaliar o uso de tratamento profilático do tromboembolismo metodologia

Elaborou-se um questionário com 12 questões sobre profilaxia de TEV. A pesquisa será baseada no REDCap, que é um plataforma de internet segura para criar e gerenciar pesquisas on-line e bancos de dados. Esta pesquisa será enviada por e-mail a todos os cirurgiões de pé e tornozelo do mundo, afiliados as diferentes sociedades de classe. O REDCap irá gerar um weblink, que será enviado para todos os participantes por email. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será enviado no corpo do email e a participação na pesquisa se iniciará no momento em que o participante incluir voluntariamente seu endereço de email no campo pré-determinado, sendo esta inclusão considerada como seu aceite voluntários. O questionário será enviado duas vezes, com intervalo de um mês entre eles, apenas para lembrar aqueles que não responderam após a primeira mensagem.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo E – Reach the World Fellowship grant – oferecido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para estágio de três meses no Departamento de Epidemiologia Clínica, da *Leiden University Medical Center* (LUMC), Leiden, Holanda



ISTH Headquarters
610 Jones Ferry Road
Suite 205
Carrboro, NC 27510 USA

Tel: +1 919 929 3807
Fax: +1 919 929 3935
headquarters@isth.org
www.isth.org

February 8, 2018

Dear Dr. Pinto,

We are very pleased to announce that your application for an ISTH Reach-the-World Fellowship has been accepted. The application was reviewed by the Education Committee of the ISTH Council.

In accordance with your application, your Reach the World fellowship grant is for: 3 months.

A member of the ISTH staff will be in contact to assist you if needed as you arrange your fellowship start date.

In the coming months, ISTH would like to feature a profile of you in the newsletter to help highlight your accomplishments and encourage other young investigators to participate in the fellowship program.

Upon completion of your fellowship, you must submit a report which describes your work and achievements as they relate to your study objectives described in your fellowship application.

We wish you a very productive time in the Netherlands, and look forward to your report afterwards.

Kind regards

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Claire McLintock'. The signature is written in a cursive style.

Claire McLintock
ISTH Education Committee, Chairman

**Anexo F – Carta de comprovação do estágio de 3 meses no Departamento de
Epidemiologia Clínica, da *Leiden University Medical Center (LUMC)*, Leiden,
Holanda**



department	Clinical Epidemiology	to	To Whom It May Concern
postal zone	C7-P		
sender	Prof.dr. S.C. Cannegieter		
visiting address	Albinusdreef 2, 2333ZA Leiden, NL		
phone	+31 71 526 4037		
e-mail	s.c.cannegieter@lumc.nl		
our reference	SCC/ys/2021-001		
your reference			
date	April 29, 2021		
subject	Research period Roberto Zambelli		
pages	1		

The undersigned declares that dr Roberto Zambelli was appointed as guest-researcher at our department of Clinical Epidemiology of the Leiden University Medical Center for a 3 month-period, from November 2018 to February 2019, as well as a second period of 1 month in May 2019.

Prof. dr S.C. Cannegieter has been dr. Zambelli's supervisor during this research period.

The research period at our department aimed to improve dr Zambelli's knowledge and expertise in the methodology of clinical research, and positively influence the continuation of his studies in the field of thrombosis related to orthopaedic surgery.

Kind regards,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'S.C. Cannegieter', written over a horizontal line.

Prof.dr. S.C. Cannegieter

LUMC
Clinical Epidemiology, C7-P
P.O. Box 9600
2300 RC LEIDEN
The Netherlands

Tel. +31 (0)71 526 40 37
E-mail: s.c.cannegieter@lumc.nl
Visiting/courier address: Albinusdreef 2, 2333 ZA LEIDEN, The Netherlands



Albinusdreef 2, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands