

Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos

Simone Karine dos Santos Vitor^I, Julia Pozzetti Daou^{II}, Aécio Flávio Teixeira de Góis^{III}

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RESUMO

O tromboembolismo venoso tem grande prevalência nas mais diversas áreas da medicina e está associado a altos índices de morbimortalidade. Sua profilaxia está bem estabelecida em certas situações, e muito se tem estudado a esse respeito. No entanto, a adesão dos serviços de saúde à trombopprofilaxia ainda está muito aquém do ideal. Neste artigo, abordamos os atuais métodos de trombopprofilaxia em pacientes clínicos (com especial atenção para os oncológicos) e cirúrgicos.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, embolia pulmonar, trombose venosa, tromboembolia venosa, prevenção de doenças

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa de morte evitável em pacientes hospitalizados, apesar de todos os avanços na prevenção e na terapêutica. Nos Estados Unidos, há cerca de 200 mil mortes por TEV ao ano.¹⁻⁴ No Brasil, a estimativa da incidência de TEV é feita por meio de necrópsias. Maffei e colaboradores revisaram 998 necrópsias feitas no Hospital das Clínicas da Unesp, entre 1969 e 1976, e encontraram 166 casos de TEV (16,6%), entre os quais 3,8% de todas as necrópsias tinham TEV considerado como causa de óbito. No Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Golin e colaboradores estudaram 16.466 necrópsias realizadas no período de 24 anos e

concluíram que, dos 782 (4,7%) casos de TEV, 533 foram letais.⁵ A taxa de mortalidade brasileira por TEV ao ano é de 2,09 por 100.000 habitantes ao ano.⁶

Na ausência de profilaxia, a incidência de TEV varia de 10 a 20% em pacientes clínicos internados e de 15% a 40% em pacientes cirúrgicos. As disparidades entre as incidências são justificadas pela diferença nos formatos de estudo: prospectivos e retrospectivos, com busca ativa ou por descrição de manifestações clínicas.⁷

Existem fatores de risco que aumentam as chances de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados, e cada vez mais a relação com o pós-operatório de cirurgia prolongada ou neoplasia aumenta em muito o risco de tromboembolismo. Nos eventos que ocorrem fora do hospital, cada vez mais

^IAcadêmica do quinto ano do curso de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

^{II}Acadêmica do quarto ano do curso de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

^{III}Professor de Medicina e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:
Julia Pozzetti Daou
Rua Botucatu, 740 — 3º andar
Vila Clementino — São Paulo (SP)
CEP 04023-900
Tel. (11) 5576-4203
E-mail: juliapozzetti@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 23 de julho de 2015 — Última modificação: 24 de fevereiro de 2016 — Aceite: 25 de fevereiro de 2016

a obesidade, com índice de massa corpórea (IMC) acima de 35 kg/m²,⁸ e o uso de anabolizantes têm se correlacionado com o risco de trombose.⁹

A prevenção pode ser feita com agentes mecânicos (meias de compressão e botas de compressão pneumática intermitente), com melhor evidência nos pacientes cirúrgicos, e com agentes farmacológicos, como heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e os denominados novos anticoagulantes orais: inibidores da trombina (dabigatran) e do fator Xa (rivaroxabana e apixabana).

Nesta revisão narrativa, discutiremos as melhores evidências para prevenção de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é discutir os atuais métodos de tromboprevenção em pacientes clínicos (com especial atenção para pacientes oncológicos) e cirúrgicos, assim como a importância de sua adesão pelos serviços de saúde.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Cochrane e Lilacs, considerando os artigos publicados até 7 de julho de 2015. Para a realização da pesquisa, foram utilizados a estratégia e os descritores: (pulmonary embolism [Mesh Terms] OR deep venous thrombosis [Mesh Terms] OR venous thrombosis [Mesh Terms]) AND (disease prevention OR prevention and control). Foram encontrados 6.464 estudos, como mostra a **Tabela 1**.

Tabela 1. Busca na base de dados PubMed, Biblioteca Cochrane e Lilacs com número de resultados

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados
PubMed	(pulmonary embolism [Mesh Terms] OR deep venous thrombosis [Mesh Terms] OR venous thrombosis [Mesh Terms]) AND (disease prevention OR prevention and control) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp])	2.317
Biblioteca Cochrane	pulmonary embolism OR deep venous thrombosis OR venous thrombosis AND disease prevention OR prevention and control	4.117
Lilacs	pulmonary and embolism or deep and venous and thrombosis or venous and thrombosis and disease and prevention or prevention and control	30

Os critérios de inclusão foram: artigos que analisassem os riscos de TEV em determinadas entidades clínicas (câncer, quimioterapia em pacientes com câncer e cirurgias por quaisquer motivos) e que abordassem os atuais dados sobre a prevenção de TEV nesses grupos de pacientes. Para abordar os métodos de profilaxia, utilizamos apenas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

DISCUSSÃO

Profilaxia clínica em câncer

As situações clínicas mais relacionadas ao risco de TEV são: estar hospitalizado, ter mais de 40 anos, apresentar mobilidade reduzida por mais de três dias, presença de trombofilias, câncer e história de TEV prévio. No contexto da medicina interna, o TEV está muito relacionado a situações que cursam com hipoxemia (como doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada) e com resposta inflamatória elevada (como choque séptico, doença inflamatória intestinal, doenças reumatológicas em atividade, síndrome nefrótica).¹⁰⁻¹⁴ Nesta revisão, optamos por discutir a profilaxia de TEV em pacientes com câncer.

A associação entre câncer e risco aumentado para TEV é bem estabelecida. Os eventos trombolíticos são responsáveis pela segunda causa de morte nos casos de neoplasias. Os tumores mais trombogênicos são os adenocarcinomas, em especial, o tumor de pâncreas. Das neoplasias hematológicas, as leucemias agudas e linfomas não Hodgkin se destacam como os mais trombogênicos.^{15,16}

O indivíduo com câncer tem seis a sete vezes mais chance de desenvolver TEV sintomática em relação a outros indivíduos. Quando submetido a uma intervenção cirúrgica, tem duas vezes mais chances de ter um evento trombolítico em relação a um paciente sem neoplasia.¹⁵⁻¹⁷

Os fatores que determinam o aparecimento de trombose no paciente com câncer são: tipo histológico, estadiamento, biópsia oncológica, cirurgia e infecções associadas à neoplasia.^{15,16} As teorias atuais dos episódios de TEV em neoplasia relacionam o episódio trombotico com um estágio mais avançado e pior prognóstico do paciente.¹⁶

A ativação extravascular da coagulação com moléculas como o fator tecidual e fosfolipídios de membranas (como a fosfatidilserina), encontradas nas células tumorais e em micropartículas circulantes, seria responsável por induzir fenômenos tromboembólicos.¹⁸

Segundo o estudo Endorse,¹⁷ apenas 50% dos pacientes com alto risco de trombose apresentam algum tipo de profilaxia prescrita. A profilaxia mecânica tem pouca evidência de ser totalmente eficaz de maneira isolada em pacientes oncológicos, devendo ser usada em associação

com a profilaxia farmacológica.¹⁶ Devido à hiperativação pós-operatória da coagulação no paciente com câncer, as cirurgias de médio e grande porte devem ter profilaxia estendida de quatro a seis semanas.¹⁹

A profilaxia ambulatorial deve ser feita nos pacientes em uso de talidomida. Atualmente, tem-se utilizado o Khorana Score (**Tabela 2**), que avalia o risco de trombose ambulatorial e que recomenda profilaxia em pacientes de alto risco (≥ 3 pontos deste escore).¹⁹

Profilaxia cirúrgica

Dos pacientes em pós-operatório oncológico ou ortopédico, 40% desenvolvem TEV. O maior risco é a partir da terceira semana pós-operatória.²⁰ Nesses casos, deve-se manter a profilaxia estendida, com duração de pelo menos quatro semanas.²¹ A profilaxia, se aplicada por uma semana, já é capaz de reduzir 60% dos casos.²¹ No caso dos pacientes oncológicos, apesar de possuírem alto risco de TEV, também apresentam grandes chances de sangramentos e de necessidade de transfusão.^{22,23} No entanto, o uso de heparina preventiva diminui quase três vezes as chances de TEV.²⁴

Há dois modos de se estratificar a necessidade de tromboprofilaxia, uma considera os riscos em cada paciente com suas predisposições para desenvolver TEV devido à doença ou ao procedimento, a outra implementa prevenção de rotina para todos os pacientes que pertencem a um determinado grupo de cirurgia.²⁵ Um exemplo desta última é a **Tabela 3**, que mostra o escore de prevenção de tromboembolismo da American College of Obstetricians and Gynecologists,²⁶ ou o consenso da American College of Chest Physicians (ACCP),²⁷ que descreve a estratificação de risco de TEV em cirurgias não ortopédicas. Como exemplo do primeiro modo de estratificação citado, temos os escores de Roger e cols.²⁸ e o de Caprini.²⁹ Além disso, são fatores de risco maiores: TEV prévio, câncer, idade maior que 60 anos, cirurgia de duração maior que 30 minutos e acamados, principalmente a partir do terceiro dia.²⁵

Existem duas modalidades de prevenção de TEV, os métodos mecânicos e os farmacológicos, utilizados variando de acordo com a cirurgia e com o paciente. Os métodos

mecânicos aumentam a velocidade do fluxo venoso dos membros inferiores, reduzindo estase venosa, e possuem efeito fibrinolítico sobre o endotélio vascular.³⁰ O método mecânico é mais efetivo em pacientes com risco baixo ou intermediário, para circunstâncias de impossibilidade de uso de anticoagulantes, ou em situações de muito alto risco, como reforço para os meios farmacológicos.³⁰

Dentre esses métodos, há a meia de compressão e a compressão pneumática intermitente. A meia pode ser até o joelho ou até a coxa, não se sabe exatamente qual delas é mais efetiva. Em uma revisão Cochrane, que avaliou 496 pacientes comparando meia até o joelho e até a coxa, não foram encontradas diferenças estatísticas entre as duas alturas, mas os resultados dessa revisão são considerados fracos, uma vez que os estudos incluídos eram muito heterogêneos.³¹ A meia aumenta 36% da velocidade de fluxo e pode ser classificada em suave, para descanso e prevenção de varizes, média, para prevenção de TVP, e alta, para síndrome pós-flebítica e insuficiência venosa crônica. Não beneficia pacientes de alto risco, mas reduz o TEV em 65% quando comparada a nenhuma profilaxia.³² No entanto, pode causar lesões de pele, como úlcera e necrose, e muitos pacientes referem incômodo ao usá-la.³³ Em estudo com 176 pacientes de cirurgia abdominal de grande porte, Willie-Jørgensen e colaboradores viram que os pacientes que usaram apenas heparina 5000 SC 12h-12h tiveram 12% de complicações tromboembólicas, enquanto aqueles que associaram a heparina o uso de meias elásticas tiveram apenas 2%.³⁴ A ação das meias em pacientes após acidente vascular encefálico (AVE) ainda não é bem especificada. Muir e colaboradores compararam pacientes de unidade de acidentes vasculares agudos em uso de meias elásticas (65) com pacientes na

Tabela 2. Escore de Khorana

Características do paciente	Pontuação
Muito alto risco (estômago, pâncreas)	2
Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga ou testículos)	1
Contagem de plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dL}$	1
Leucócitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

IMC = índice de massa corpórea

Tabela 3. Classificação de risco TVP/TEV

Risco	Definição
Baixo	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em pacientes com menos de 40 anos sem fatores de riscos.
Moderado	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em paciente com fator de risco adicional; cirurgia com duração maior que 30 minutos em paciente entre 40 e 60 anos sem fatores de risco; cirurgia maior em paciente com menos de 40 anos sem fatores de risco adicionais.
Alto	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em pacientes com mais de 60 anos ou com algum fator de risco adicional; cirurgia maior em paciente com mais de 40 anos ou com fator de risco adicional.
Muito alto	Cirurgia maior em paciente com mais de 60 anos, com TVP/TEV prévio, ou estado de hipercoagulabilidade diagnosticado.

TVP = trombose venosa profunda; TEV = tromboembolismo venoso.

mesma unidade apenas com cuidados gerais (32). No grupo com meias, o risco absoluto de TVP proximal foi de 4,6%, enquanto no grupo controle, 6,25%, com número necessário pra tratar (NNT) para benefício de 61. Apesar do estudo, para mostrar alguma evidência em favor da meia na prevenção de TEV em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), é necessário um estudo maior de confirmação.³⁵

A compressão intermitente diminui a estase por comprimir repetidamente o membro.³⁰ Ocorre de maneira rítmica, a cada 10 ou 20 minutos, a uma pressão de inflação de 35-40 mmHg, e a velocidade de fluxo aumenta de 180% a 240%. Reduz 50% o risco de TVP e em cirurgias ginecológicas oncológicas, reduz três vezes o risco.³⁶ Em uma revisão sistemática Cochrane, foi avaliada a efetividade de dois tipos de compressão intermitente. Não houve diferença quanto à prevenção de TVP entre a compressão plantar e a da coxa, mas esta última diminui o inchaço pós-operatório das coxas em cirurgias de quadril. A revisão, entretanto, só incluiu um ensaio clínico, sendo, portanto, com alto risco de viés.³⁷ Em cirurgias de alto risco, a eficácia do uso das botas pneumáticas é comparável ao uso de heparina fracionada e de baixo peso molecular (HFBPM). É uma forma de prevenção com custo elevado e baixa adesão.³⁸⁻⁴⁰

Os métodos farmacológicos previnem a formação de coágulos ao agirem em diferentes etapas da cascata de coagulação.³⁰ A heparina não fracionada é um fármaco muito efetivo na prevenção de TEV e é de baixo custo.³⁰ Estudos mostraram que a prevenção com heparina não fracionada é mais efetiva quando administrada duas horas antes da cirurgia e novamente a cada 8 horas ou 12 horas após a operação.^{30,41} Em metanálise, foi verificado que o uso da heparina não fracionada (HFN) reduziu em 18% as mortes por qualquer causa, 47% as mortes por TEP fatal e 41% o risco de TEP não fatal, no entanto, aumentou em 57% os riscos de sangramento maior não fatal.³³

Em metanálise, para avaliar a eficácia da heparina de baixo peso molecular (HBPM) na prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas (excetuando-se as cirurgias maiores), 4.726 pacientes com mobilidade diminuída transitoriamente foram incluídos. Houve redução de 68% do risco de TEV naqueles com profilaxia por HBPM em comparação com aqueles sem profilaxia. Houve aumento de sangramentos maiores no grupo com HBPM, mas esse aumento não teve significância estatística. Uma limitação desse estudo, no entanto, foi o fato de algumas variáveis interferirem na eficácia da HBPM e não estarem descritas nos estudos, como o tipo de anestesia e tratamentos adjuvantes.²⁵ Em metanálise anterior, observou-se ligeira superioridade da HBPM quando comparada à heparina fracionada em cirurgias no geral, porém, o mesmo ou maior risco de sangramento.⁴² A HBPM é mais eficiente se administrada 2 horas antes da

cirurgia e depois a cada 8 horas ou 12 horas.⁴¹ O fondaparinux, mostra-se mais eficaz que HBPM quando utilizado em cirurgias ortopédicas maiores uma vez ao dia na dose de 2,5 mg subcutâneo, com início de 6 horas a 24 horas após a cirurgia.⁴³ Não deve ser usado, entretanto, em pacientes com *clearance* menor que 30 ml/min.⁷

Em pacientes com alto risco de TEV, a combinação de métodos mecânicos e farmacológicos aumenta a eficácia clínica da prevenção.^{44,45} Uma revisão sistemática Cochrane, que continha 19 estudos, mostrou que a prevenção combinada de métodos mecânicos e farmacológicos é quatro vezes mais efetiva que cada método sozinho e, por isso, em casos de altíssimo risco, a terapia combinada é sempre feita.²¹

Adesão à trombopprofilaxia

Mais de 12 milhões de norte-americanos estão em risco de desenvolver TEV, já que têm pelo menos um grande fator de risco.⁴ O desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP) aumenta o custo de internação em 10 mil dólares e o desenvolvimento de embolia pulmonar eleva este custo em 20 mil dólares.⁴ Os esforços para reduzir esses eventos podem ter um grande impacto nos custos e no cuidado dos pacientes.⁴

A profilaxia farmacológica adequada é realizada em apenas 34% a 42% dos pacientes clínicos internados com indicação de fazê-la.^{46,47} Em relação aos pacientes cirúrgicos com o alto risco para o desenvolvimento de TEV, essa taxa varia de 43% a 71%.⁴⁷ As principais causas de baixa aderência aos protocolos são o receio de sangramento, e conhecimento inadequado sobre TEV.²

Várias intervenções podem ser feitas para melhorar a aderência a protocolos de prevenção de TEV. Elas variam desde campanhas educativas até ferramentas na prescrição eletrônica, como a presença de um alerta, e tornar o preenchimento do escore de risco para TEV uma etapa intransponível.

CONCLUSÃO

O tromboembolismo venoso é uma manifestação muito prevalente, que está associada a grande morbimortalidade, de modo que é a causa de morte mais evitável nos pacientes internados.

Com relação aos pacientes ambulatoriais, mais estudos são necessários para estabelecer o papel da profilaxia de TEV. Nos pacientes cirúrgicos, a trombopprofilaxia é melhor estabelecida. No entanto, a adesão a ela ainda é de cerca de 50%. A trombopprofilaxia deve ser estimulada por meio de processos educativos e ferramentas na prescrição médica.

REFERÊNCIAS

- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78(7):849-52.
- Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):666-71.
- Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA*. 1986;255(15):2039-42.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-7.
- Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002;120(4):105-8.
- Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero [Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):4-12.
- 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.
- Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):353-66.
- Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(3):123-9.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-8.
- Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol*. 2008;141(5):587-97.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):750-9.
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risk and outcomes. *Circulation*. 2003;107:I-17-I-21. Disponível em: http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/I-17.full.pdf+html. Acessado em 2015 (11 dez.)
- Sørensen HT, Mellempkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
- Zwicker JL, Liebman HA, Neuberg D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6830-40.
- Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2515-9.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
- Siegal DM, Garcia D. Anticoagulants in cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2230-41.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):867-71.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208(2):227-40.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Committee on Practice Bulletins--Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):429-40.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
- Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1211-21.
- Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010;251(2):344-50.
- Shaw HA, Shaw JA. Thromboembolism Prophylaxis in Gynecologic Surgery. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/2098556-overview#a1>. Acessado em 2015 (11 dez).
- Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD007162.
- Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD001484.

33. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
34. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
35. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323-33.
36. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):278-88.
37. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, et al. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009543.
38. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1146-53; discussion 1153-4.
39. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001;98(6):989-95.
40. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*. 2003;90(11):1338-44.
41. Chapelle C, Rosencher N, Jacques Zufferey P, et al. Prevention of venous thromboembolic events with low-molecular-weight heparin in the non-major orthopaedic setting: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2014;30(8):987-96.
42. Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, et al. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):684-9.
43. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1298-304.
44. Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, et al. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost*. 2013;11(10):1833-43.
45. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80-5.
46. Rocha AT, Braga P, Ritt G, Lopes AA. Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(6):441-6.
47. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WD, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1266-70.