



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARTA PATRÍCIA CALADO MARIANO

***FACTORES DE RISCO PARA FENÓMENOS
TROMBOEMBÓLICOS EM DOENTES
INTERNADOS NO SERVIÇO DE MEDICINA
INTENSIVA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR JORGE PIMENTEL**

FEVEREIRO/2015

**FACTORES DE RISCO PARA FENÓMENOS
TROMBOEMBÓLICOS EM DOENTES INTERNADOS NO
SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA**

Marta Patrícia Calado Mariano¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

marta_mariano@live.co.uk

Lista de Abreviaturas

ACCP — *American College of Chest Physicians*

AT III — Antitrombina III

AVC — Acidente Vascular Cerebral

CHUC — Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

ClCr — *Clearance* da Creatinina

CO — Contraceptivos orais

CVC — Catéter venoso central

DCPI — Dispositivos de compressão pneumática intermitente

DII — Doença inflamatória intestinal

DIQ — Distância interquartil

DP — Desvio-padrão

DPOC — Doença pulmonar obstrutiva crónica

EAM — Enfarte agudo do miocárdio

EUA — Estados Unidos da América

ESC — *European Society of Cardiology*

FT — Factor tecidual

FTEs — Fenómenos Tromboembólicos

HBPM — Heparinas de baixo peso molecular

HDFVVC — Hemodiafiltração venovenosa contínua

HNF — Heparina não fraccionada

HUC — Hospital Universitário de Coimbra

IC — Intervalo de confiança

IMC — Índice de massa corporal

MAR — Modelo de avaliação de risco

MCEG — Meias de compressão elástica graduada

MI — Membro inferior

PPS — *Padua Prediction Score*

QT — Quimioterapia sistêmica

SMI — Serviço de Medicina Intensiva

SRIS — Síndrome de resposta inflamatória sistêmica

SSC — *Surviving Sepsis Campaign*

TEP — Tromboembolia pulmonar

TEV — Tromboembolismo venoso

THS — Terapêutica hormonal de substituição

TIH — Trombocitopenia induzida pela heparina

TVP — Trombose venosa profunda

VMI — Ventilação mecânica invasiva

Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas

Figura 1 — Representação da Tríade de Virchow.	5
Gráfico 1 — Diagrama de caixa e bigodes para o número de factores de risco por doente nos doentes do sexo masculino e feminino.	25
Gráfico 2 — Diagrama de caixa e bigodes para o número de factores de risco por doente nos doentes do foro médico, cirúrgico e traumático.	25
Gráfico 3 — Prevalência dos diferentes factores de risco na amostra estudada.	28
Gráfico 4 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro médico.	29
Gráfico 5 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro cirúrgico.	30
Gráfico 6 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro traumático.	31
Gráfico 7 — Diagrama de caixa e bigodes para o <i>score</i> de risco nos doentes do sexo masculino e feminino.	34
Gráfico 8 — Diagrama de caixa e bigodes para o <i>score</i> de risco nos doentes do foro médico, cirúrgico e traumático.	34
Tabela 1 — Factores de Risco para FTEs de acordo com as <i>ESC Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2008</i> .	7
Tabela 2 — Métodos de trombopprofilaxia em doentes internados em SMIs.	11
Tabela 3 — Trombopprofilaxia de acordo com o MAR de Caprini.	14
Tabela 4 — MAR de Caprini.	17
Tabela 5 — Caracterização geral da amostra estudada.	22
Tabela 6 — Número de factores de risco encontrado em cada doente.	23
Tabela 7 — Número de factores de risco por doente e valores-p para a diferença entre cada grupo.	24
Tabela 8 — Prevalência dos factores de risco incluídos no MAR de Caprini na amostra estudada.	26
Tabela 9 — <i>Score</i> de risco de cada doente, segundo o MAR de Caprini.	32
Tabela 10 — <i>Score</i> de risco e valores-p para a diferença entre cada grupo.	33
Tabela 11 — Caracterização da trombopprofilaxia farmacológica.	36

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Métodos	16
Resultados	20
Discussão	37
Conclusão	53
Agradecimentos	54
Bibliografia	55
Anexo 1 — Tabela geral de registo dos dados recolhidos.	62
Anexo 2 — Registo da aplicação do MAR de Caprini aos doentes estudados.	64
Anexo 3 — Avaliação da normalidade da distribuição das variáveis contínuas.	65
Anexo 4 — Avaliação da presença de valores extremos (<i>outliers</i>) nas variáveis contínuas com distribuição considerada normal e da sua influência na discrepância entre a média e a mediana da variável.	66

Resumo

Introdução: Os fenómenos tromboembólicos venosos são entidades patológicas prevalentes e que continuam a associar-se a morbimortalidade elevada, apesar de existirem métodos preventivos eficazes e formalmente indicados. Múltiplos factores de risco associados ao tromboembolismo venoso têm sido descritos e a sua detecção segundo um modelo de avaliação de risco permite quantificar o risco individual de cada doente. Doentes internados em serviços de Medicina Intensiva são considerados como uma população particularmente susceptível a estes fenómenos.

Objectivos: Avaliar a prevalência de factores de risco para tromboembolismo venoso, o risco tromboembólico individual, mediante aplicação de um modelo de avaliação de risco, e as práticas tromboprolifáticas, num serviço de Medicina Intensiva.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional retrospectivo da população de 39 doentes internados no serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pólo do Hospital Universitário, no período temporal de um mês. Aplicou-se o modelo de avaliação de risco de Caprini. Foi utilizado o *software* estatístico SPSS v20® para Windows.

Resultados: Dos 39 doentes, 56,4% eram do sexo masculino e 43,6% do sexo feminino, com uma idade média de 61,38 anos [IC 95%(56,22;66,55)]. Determinou-se uma média de 9,18 factores de risco por doente [IC 95%(8,53;9,83)] e um *score* de risco tromboembólico médio de 13,97 pontos [IC 95%(12,70;15,24)]. O número de factores de risco por doente foi superior nos doentes médicos, face aos doentes cirúrgicos ($p = 0,002$) e traumáticos ($p = 0,043$). O *score* de risco foi superior nos doentes do sexo masculino, face aos doentes do sexo feminino ($p = 0,041$) e nos doentes médicos, face aos doentes cirúrgico ($p < 0,001$) e traumáticos ($p = 0,011$). Os factores de risco mais prevalentes foram a doença pulmonar grave, a previsão de que o doente ficaria confinado ao leito por mais de 72 horas e a presença de catéter venoso central, presentes em 100% dos doentes. A

tromboprofilaxia farmacológica foi utilizada em 94,6% dos doentes, com escolha de enoxaparina em 89,2% dos casos. Não se verificou qualquer fenómeno tromboembólico.

Discussão: Os doentes internados no serviço de Medicina Intensiva acumulam múltiplos factores de risco tromboembólico, com consequente *score* de risco muito elevado, posicionando-se acima do grupo do *cut-off* máximo determinado pelo modelo de Caprini, que assim se revelou inadequado a esta população. Os factores de risco mais prevalentes foram factores inerentes ao internamento no serviço de Medicina Intensiva e, isoladamente, conferiram um *score* de risco de 6 pontos. A tromboprofilaxia foi vastamente aplicada, sendo dominante a utilização de enoxaparina, apresentou concordância de 100% com as *guidelines* vigentes e foi eficaz na prevenção do tromboembolismo venoso.

Conclusão: O internamento no serviço de Medicina Intensiva constitui um factor de risco global que coloca todos os doentes no grupo de risco tromboembólico máximo do modelo de Caprini. Apesar disso, as práticas tromboproláticas aplicadas revelaram-se eficazes, bem como seguras. O risco tromboembólico muito elevado desta população de doentes justifica o recurso à combinação de métodos tromboproláticos farmacológicos e mecânicos sempre que não existam contra-indicações.

Palavras-chave: *Fenómenos Tromboembólicos Venosos, Trombose Venosa Profunda, Tromboembolia Pulmonar, Tromboprofilaxia, Modelos de Avaliação do Risco, Modelo de Caprini, Serviços de Medicina Intensiva.*

Abstract

Introduction: Venous thromboembolic events are common and remain associated with high morbidity and mortality, even though effective thromboprophylactic methods exist and are formally indicated. Multiple risk factors associated with venous thromboembolism have been described and its detection with a risk assessment model allows for the quantification of each patient's individual risk. Intensive Care patients are considered especially prone to such events.

Objectives: To evaluate the prevalence of venous thromboembolism risk factors, the individual thromboembolic risk, through the use of a risk assessment model, and the thromboprophylaxis practices in the Intensive Care Unit.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on 39 patients from the population of Intensive Care patients of the Coimbra University Hospital, using a one month span. Caprini's risk assessment model was used. Statistical procedures were performed using SPSS v20® for Windows.

Results: Out of the 39 patients, 56,4% were male and 43,6% were female with mean age of 61,38 years [CI 95%(56,22;66,55)]. An average of 9,18 risk factors per patient [CI 95%(8,53;9,83)] and an average risk score of 13,97 points [CI 95%(12,70;15,24)] were obtained. The number of risk factors per patient was higher in the medical patients when compared to the surgical ($p = 0,002$) and trauma ($p = 0,043$) ones. The thromboembolic risk score was higher in the male patients when compared to females ($p = 0,041$) and in the medical patients when compared to the surgical ($p < 0,001$) and trauma ($p = 0,011$) ones. The commonest risk factor were "serious lung disease", "patient previously confined to bed for more than 72 hours" and "central venous catheter", all with a prevalence of 100%. Pharmacological thromboprophylaxis was used in 94.6% of the patients, with enoxaparin being preferred in 89.2% of the cases. Venous thromboembolic events were not reported.

Discussion: Intensive care patients gather multiple thromboembolic risk factors, leading to very high risk scores which label them above the maximum risk group defined by Caprini's model. Thus, this model was revealed as inadequate for these patients. Thromboprophylaxis was widely used and it was effective in the prevention of venous thromboembolic events. Enoxaparin was the most frequent choice. Guideline concordance for pharmacological thromboprophylaxis was 100%.

Conclusion: Admission to the Intensive Care Unit is a global risk factor which places all the patients at the highest risk group defined by Caprini's model. Despite that, the applied thromboprophylaxis was considered both effective and safe. These patients' very high thromboembolic risk justifies the combined use of pharmacological and mechanical prophylactic methods in the absence of contraindications.

Keywords: *Venous Thromboembolic Events, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Thromboembolism, Thromboprophylaxis, Risk Assessment Model, Caprini's Model, Intensive Care Units.*

Introdução

Os fenómenos tromboembólicos venosos (FTEs) constituem uma causa significativa de morbimortalidade, apesar de se conhecer a sua fisiopatologia geral desde 1856, com a descrição da Tríade de Virchow (Figura 1) [1], e de existirem actualmente vários protocolos de trombopprofilaxia.[2–4] O tromboembolismo venoso (TEV) inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a tromboembolia pulmonar (TEP).

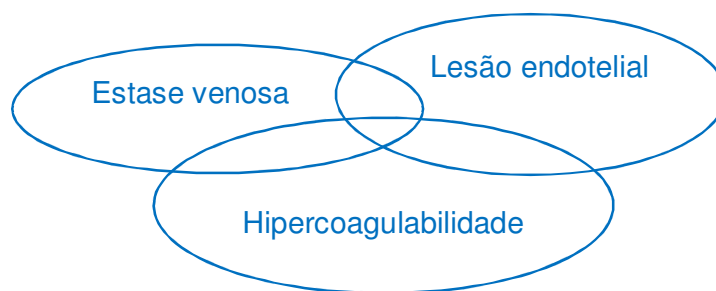


Figura 1 — Representação da Tríade de Virchow[1]. Fonte: autora.

De acordo com um estudo do grupo VITAE (*Venous Thromboembolism Impact Assessment Group in Europe*), o número anual estimado de FTEs na Europa é de 684.000 TVPs e 684.000 TEPs, estando-lhes relacionadas 543.353 mortes anuais.[5] Cook *et al.* descrevem não só estudos que determinaram incidências de TVP em Serviços de Medicina Intensiva (SMIs) polivalentes de 9% a 40%, em doentes com ou sem trombopprofilaxia submetidos a procura sistemática de TVP através de exames complementares, mas também investigações mais recentes que registaram, em doentes sujeitos a trombopprofilaxia, incidências de TVP sintomática de 18,4% e de TVP detectada por ecodoppler sistemático dos membros inferiores (MIs) de 26,6%.[6] Outros autores apontam para incidências de 28% a 32% em doentes do foro médico-cirúrgico e de 60% em doentes do foro traumático.[7] É de salientar o facto de alguns autores reportarem um risco tromboembólico em doentes intensivos médicos capaz de igualar o risco de doentes intensivos cirúrgicos.[8] A incidência da TEP em doentes hospitalizados é de cerca de 1% e a sua

incidência em SMIs não se encontra bem documentada.[9] Este facto deve-se, em parte, ao desafio que constitui este diagnóstico em doentes críticos, cuja sedação, ventilação mecânica invasiva (VMI) ou alterações do estado de consciência dificultam a percepção de sintomas, em que a existência de edema generalizado mascara os sintomas de TVP e cuja situação limita o uso de exames complementares de diagnóstico para a TEP (os D-dímeros carecem de significado, a VMI impede o esforço inspiratório necessário à cintigrafia de ventilação e perfusão e a presença ou risco de disfunção renal restringem o uso dos contrastes nefrotóxicos necessários à realização de AngioTC).[7] Além disso, a maioria dos estudos foca-se na avaliação da TVP, já que se sabe que 90% das TEPs têm origem em TVPs dos membros inferiores.[9] Ainda assim, a TEP é encontrada como causa de morte em 7% a 27% das autópsias de doentes que morreram em SMIs. É considerada a principal causa prevenível de mortalidade intra-hospitalar. De qualquer forma, estes dados epidemiológicos variam muito entre diferentes estudos e são significativamente influenciados pelas práticas trombotoproláticas e de diagnóstico de cada unidade.[9–12] Por outro lado, é provável que as incidências estejam subestimadas devido à dificuldade diagnóstica acrescida nesta população de doentes e tendo em conta os casos de TEP fatal não diagnosticada. Na verdade, até 95% das TVP em doentes internados em SMIs são assintomáticas.[7] Os FTEs associam-se ainda a complicações crónicas de síndrome pós-trombótica, em até 33% dos doentes com TVP, e de hipertensão pulmonar, em 4% a 5% dos doentes com TEP.[5] Economicamente, o impacto dos FTEs é também pesado. Nos Estados Unidos da América (EUA), foram calculados custos adicionais de \$11.862 e de \$14.722 associados ao prolongamento do internamento em SMIs devido à ocorrência de, respectivamente, TVP e TEP, em doentes submetidos a cirurgia ortopédica *major*. A estes custos somaram-se os gastos com fármacos e com necessidades futuras de tratamento de complicações crónicas.[7] Um estudo mais antigo realizado no Reino Unido registou custos anuais totais associados aos FTEs de £640 milhões.[5]

A maioria das referências a TVP reportam-se aos membros inferiores. A TVP dos membros superiores merece aqui breve referência, uma vez que pode surgir com maior frequência em SMIs, tendo em conta a ubiquidade do catéter venoso central (CVC). Contudo, esta não se associa à ocorrência de TEP.[13]

Encontra-se descrito na literatura um vasto conjunto de factores de risco para a ocorrência de FTEs. De acordo com as *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) relativas à TEP, pode ser atribuído diferente peso à contribuição de cada factor para a fisiopatologia destes fenómenos, o que se traduz nos valores de *odds ratio* presentes na Tabela 1.[14]

Tabela 1 — Factores de Risco para FTEs de acordo com as *ESC Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2008*. [14]

<i>Odds Ratio > 10</i>	<i>Odds Ratio 2-9</i>	<i>Odds ratio < 2</i>
Traumatismo <i>major</i>	Artroscopia do joelho	Idade
Cirurgia da anca ou do joelho	CVC	Obesidade
Fractura pélvica ou do MI	Quimioterapia (QT)	Acamamento > 3 dias
Cirurgia pélvica e abdominal <i>major</i>	Insuficiência cardíaca ou respiratória crónicas	Gravidez
Traumatismo vértebro-medular	Terapêutica hormonal de substituição (THS)	Cirurgia laparoscópica
	Contraceptivos orais (CO)	Veias varicosas
	Neoplasia	
	Acidente Vascular Cerebral (AVC) com paralisia	
	Puerpério	
	TEV prévio	
	Trombofilias	

Além destes, são também descritos como factores de risco tromboembólico a história familiar de TEV, o tabagismo, o enfarte agudo do miocárdio (EAM), a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), a desidratação, o síndrome nefrótico, sobretudo se associado a glomerulonefrite membranosa, as doenças inflamatórias sistémicas e, de destacar face à temática em discussão, a sépsis, a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS), a VMI, a sedação e as transfusões sanguíneas.[2,4,7,8,13,15,16]

Frequentemente, acumulam-se num mesmo doente vários factores de risco, considerando-se os FTEs doenças multifactoriais. Ainda, diferentes factores são descritos em diferentes estudos e não é totalmente conhecida a forma como podem interagir entre si.[8]

Os factores de risco tromboembólicos tendem a surgir ou a ser agravados em doentes internados em SMIs. Em primeiro lugar, os doentes podem apresentar comorbilidades que constituem factor de risco. Por outro lado, pode o próprio motivo de internamento constituir um factor de risco. Finalmente, vários procedimentos e terapêuticas típicas neste contexto, como a colocação de CVC ou a VMI, constam, mais uma vez, da lista desses factores.[12] Sabe-se que, dos elementos da tríade de Virchow [1] (Figura 1), a estase venosa e os estados de hipercoagulabilidade têm um papel mais determinante na trombose venosa, sendo a lesão endotelial mais relacionada com a trombose arterial. Contudo, nestes doentes, a lesão endotelial pode assumir maior importância, tendo em conta que se torna significativa nos casos de sépsis, de presença de CVC, de trauma *major* ou de cirurgia *major*. [7] Embora igualmente predominante nos fenómenos de trombose arterial, a activação plaquetar passa também a contribuir para a trombose venosa em casos de lesão endotelial e de inflamação sistémica, por acção quer de endotoxinas quer de mediadores inflamatórios como o factor activador de plaquetas.[17] A inflamação aumenta os factores pró-coagulantes, como, por exemplo, o fibrinogénio, e diminui os factores anti-coagulantes, sobretudo a proteína C.[18] Na sépsis, ocorre sobre-expressão do factor tecidual (FT), activação endotelial e aumento das

micropartículas circulantes, bem como redução da síntese hepática de antitrombina III (AT III), proteína S e proteína C, da fibrinólise e dos níveis de ADAMTS13, aumentando a adesão plaquetar.[17,19] As micropartículas circulantes consistem em vesículas membranares com origem em células activadas ou apoptóticas que, por várias vias moleculares cuja natureza excede o âmbito desta revisão, causam lesão endotelial e exercem efeito pró-inflamatório e pró-trombótico. As células endoteliais danificadas e as plaquetas e leucócitos activados têm sido consideradas fontes de micropartículas no contexto de sépsis. Alguns efeitos fisiológicos e efeitos benéficos das micropartículas na sépsis têm sido igualmente descritos, pelo que o seu papel não se encontra ainda bem esclarecido.[17,20] A expressão do FT, um evento chave na iniciação do processo hemostático, encontra-se aumentada nos estados inflamatórios em geral; é promovida pela P-selectina proveniente da superfície plaquetar e pode também ser estimulada por efeito directo de microrganismos como o *Staphylococcus aureus*. Outros efeitos directos deste agente infeccioso, mediados por proteínas de superfície e que possivelmente podem ser desencadeados por outros microrganismos, incluem a lesão endotelial e a redução dos níveis de AT III e de inibidor da via do factor tecidual.[17,19] Já o trauma agudo, entre outras alterações referidas, é também capaz de aumentar os níveis plasmáticos de fibrinogénio, tendo sido demonstrado que esse aumento é, contudo, influenciado por polimorfismos no gene do fibrinogénio, demonstrando a complexidade do fenómeno hemostático.[21] Nos doentes com cancro, a incidência de FTEs é de cerca de 15%, predominando nas neoplasias localizadas aos ovários, útero, cérebro, rins, pulmão, pâncreas, estômago e cólon. A ocorrência desses fenómenos deve-se à produção de pró-coagulantes pelas células tumorais, nomeadamente o FT e um factor que activa o factor X.[18,22] A obesidade central, frequentemente acompanhada de outras alterações pertencentes à Síndrome Metabólica, associa-se a um estado pró-coagulante, sobretudo com aumento da concentração do inibidor do activador do plasminogénio 1, e

hipofibrinolítico.[13] Têm também sido documentados níveis elevados de micropartículas nos doentes com Síndrome Metabólica.[20] A imobilização prolongada, pela ausência da contração dos músculos da perna, leva a estase venosa, que, por sua vez, favorece a lesão endotelial e a acumulação de metabolitos que causam hipercoagulabilidade.[23] Finalmente, observa-se na população idosa aumento da concentração plasmática de fibrinogénio.[18]

Existem múltiplos métodos trombotrópicos, agrupáveis em métodos não farmacológicos e farmacológicos, estando listados na Tabela 2 aqueles que são referidos para administração em doentes internados em SMIs. A sua eficácia e segurança têm sido comprovadas em ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos, como os estudos MEDENOX (*Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin*) [24] e PREVENT (*Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial*) [25]. Encontram-se estabelecidas normas clínicas de aplicação da trombotrópica em diferentes doentes, nomeadamente em doentes intensivos. De acordo com as *2012 American College of Chest Physicians (ACCP) Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines*, todos os doentes internados em SMIs devem receber trombotrópica diária com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fraccionadas (HNF) (nível de evidência 2C).[26] O estudo PROTECT (*Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial*) e as *Surviving Sepsis Campaign (SSC) International Guidelines 2012* favorecem o uso de HBPM em relação ao uso da HNF.[27,28] Nos doentes com contra-indicações, deve ser aplicada trombotrópica mecânica com meias de compressão elástica graduada (MCEG) ou dispositivos de compressão pneumática intermitente (DCPI) (nível de evidência 2C).[26] As principais contra-indicações descritas para a trombotrópica farmacológica são (1) hipersensibilidade aos fármacos, (2) hemorragia activa incontrolável, (3) risco de hemorragia *major*, (4) coagulopatia, (5) hemorragia intraparenquimatosa cerebral, (6) punção lumbar ou anestesia epidural nas

últimas 12 horas, (7) trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) tipo II e (8) outras condições que se considera implicarem elevado risco hemorrágico, como hipertensão não controlada, alguns procedimentos cirúrgicos e insuficiência renal com *clearance* da creatinina (ClCr) inferior a 30 mL/min.[26,29] Os métodos mecânicos devem ser substituídos por métodos farmacológicos logo que a diminuição do risco hemorrágico o permita, já que os dados relativos à sua eficácia em doentes internados em SMIs são limitados.[7,26] Outros documentos referem indicações semelhantes.[3,7,11] Muitos autores defendem, na ausência de contra-indicação, o uso combinado dos métodos mecânicos e farmacológicos referidos em doentes com risco tromboembólico particularmente elevado.[11,23,30] Embora vários outros fármacos sejam utilizados como tromboprolifáticos, estes não apresentam indicação de primeira linha neste contexto.[7]

Tabela 2 — Métodos de tromboprolifaxia em doentes internados em SMIs.

Métodos não farmacológicos		Métodos farmacológicos
Medidas gerais	Métodos mecânicos	
Mobilização Hidratação Elevação dos membros	Meias de compressão elástica graduada Dispositivos de compressão pneumática intermitente	Heparinas de baixo peso molecular Heparina não fraccionada

Adaptado de *Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico 2010*. [4]

Os doentes internados em SMIs podem constituir um desafio na decisão de aplicar métodos tromboprolifáticos, na medida em que combinam elevado risco tromboembólico com elevada frequência de contra-indicações, quer para os métodos farmacológicos (previamente referidas) [26,29], quer para os métodos não farmacológicos, como lesões traumáticas dos MIs, doença arterial ou neuropatia periféricas.[2,31]. Além disso, não existem na literatura

diferenças significativas na terapêutica a aplicar a doentes críticos do foro médico, cirúrgico ou traumático, em parte devido à falta de ensaios clínicos randomizados e controlados neste âmbito.[11,30,32–34] Assim, a avaliação individualizada e a adequação das normas gerais a cada doente são indispensáveis.

Apesar de existirem indicações trombotoproláticas formais e de se conhecer o impacto dos FTEs e a importância da sua prevenção, o nível de aplicação de trombotoprolaxia é insuficiente na maioria dos ambientes intra-hospitalares. Vários estudos reportam a implementação da profilaxia farmacológica como sendo subótima, sobretudo em doentes médicos.[4,5,35–38] A taxa de aplicação da trombotoprolaxia recomendada pelas *guidelines* da ACCP é de 40% em doentes médicos, segundo Bergmann *et al.*[39], e de 58,5% em doentes cirúrgicos e 39,5% em doentes médicos, de acordo com Cohen *et al.*[40] No que diz respeito aos SMIs, um estudo que reuniu dados de 26 serviços canadianos e 2 serviços dos EUA registou 95,5% de concordância com as *guidelines*, variando de 81,3% a 100% consoante os serviços.[41] Outros autores afirmam que 90% dos doentes com risco tromboembólico internados em SMIs recebem a trombotoprolaxia adequada e que 83% dos intensivistas tomam decisões acertadas no que diz respeito à sua prescrição, o que pode revelar maior consciencialização acerca das implicações e necessidade de prevenção dos FTEs por parte deste grupo de profissionais médicos.[36]

Com o objectivo de calcular um *score* geral de risco tromboembólico, através da ponderação dos factores de risco, vários modelos de avaliação de risco (MARs) têm sido propostos, embora não exista evidência que suporte a utilização de um modelo em detrimento dos restantes.[38] Esses *scores* permitem conhecer a probabilidade de ocorrência de FTEs ou a magnitude do risco tromboembólico do doente em questão, fazendo-lhe corresponder um nível de risco e a profilaxia indicada [38,42,43], como se exemplifica na Tabela 3 para o MAR de Caprini [42,44]. Assim, oferecem ao médico uma noção mais objectiva da

necessidade de prescrever profilaxia. Outros MARs constituem um algoritmo dicotómico que permite colocar o doente num determinado grupo de risco, ao qual corresponde directamente uma indicação tromboprolifática.[29] A utilização de MARs na área do TEV tem sido recomendada por peritos, instituições e autoridades de saúde, numa tentativa de colmatar as falhas na aplicação de tromboprolifaxia.[4] Neste contexto, os MARs mais referidos na literatura são o de modelo de Caprini [23,42,44,45], o modelo de Cohen *et al.* [4,29], o modelo de Kucher *et al.* [43], o modelo de Khorana *et al.* [22,46] e o modelo *Padua Prediction Score* (PPS)[38]. O MAR de Caprini consiste num modelo de ponderação de uma vasta lista de factores de risco para obtenção de um *score* final, que classifica o doente segundo quatro níveis de risco tromboembólico (Tabela 3). Foi originalmente desenvolvido para doentes cirúrgicos, mas com a preocupação de avaliar todos os factores de risco que possam estar presentes nos doentes, razão pela qual é um modelo sensível que inclui a maioria dos factores descritos na literatura, mesmo aqueles de âmbito médico e traumático. Além disso, dá liberdade ao examinador para pontuar outros factores que detecte e que não constem da lista modelo. Este modelo tem sido frequentemente adoptado e foi já validado em vários estudos, quer em doentes médicos, quer em doentes cirúrgicos.[23,42,44,45,47,48] É também o modelo referido e utilizado pelas *2012 ACCP Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines* para doentes cirúrgicos.[32] O MAR de Cohen *et al.* é um modelo dicotómico desenvolvido exclusivamente para doentes médicos. Apesar de ser de utilização mais simples, não contempla quaisquer factores de risco cirúrgicos ou traumáticos.[4,29] O MAR de Kucher *et al.* é um modelo simplista e pouco sensível, na medida em que pondera apenas um total de oito factores de risco e define apenas dois níveis de risco (baixo risco/alto risco). A par do seu desenvolvimento, os seus autores conseguiram, contudo, documentar uma redução da incidência de FTEs mediante a utilização de um alerta electrónico quando se verificava uma classificação de alto risco num doente sem profilaxia.[43,47] O PPS foi

desenvolvido para doentes médicos mas contempla a existência de trauma ou cirurgia recentes. No entanto, define apenas dois níveis de risco (baixo risco/alto risco), não promove grande especificação acerca do trauma ou cirurgia em causa e considera a idade como factor de risco apenas a partir dos 70 anos, quando o risco tromboembólico duplica a cada década após os 40 anos.[23,38,42] É o modelo referido e utilizado pelas *2012 ACCP Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines* para doentes médicos.[26] O MAR de Khorana *et al.* foi desenvolvido para doentes oncológicos sob QT, abordando apenas factores especificamente ligados a esta situação clínica.[22,46] Finalmente, França *et al.* conduziram o estudo ARTE (Avaliação do Risco de Tromboembolismo Venoso) em Portugal, utilizando um modelo adaptado, resultante da junção do MAR de Caprini e do MAR de Khorana *et al.*. Este estudo incluiu, entre outros, doentes hospitalizados em serviços de oncologia, razão pela qual se justifica o uso de uma avaliação mais pormenorizada do risco tromboembólico associado à doença oncológica.[49] Noutros contextos, o MAR de Caprini inclui uma avaliação genérica do risco tromboembólico associado a doença oncológica activa ou pregressa.[42,44] A principal desvantagem da maioria destes MARs é a sua complexidade e consequente dificuldade de uso quotidiano, que pode contudo ser reduzida mediante o apoio de meios electrónicos.[45]

Tabela 3 — Tromboprofilaxia de acordo com o MAR de Caprini.[42]

Score de risco	Nível de risco	Incidência de TVP	Esquema de tromboprofilaxia
0-1	Baixo	<10%	Deambulação precoce; sem medidas específicas.
2	Moderado	10-20%	HBPM / HNF / MCEG / DCPI
3-4	Elevado	20-40%	HBPM / HNF / DCPI ± MCEG / DCPI
≥5	Muito elevado	40-80%	HBPM / HNF ± MCEG / DCPI

Tendo em conta o impacto dos FTEs, a particular tendência dos doentes internados em SMIs a apresentarem factores de risco tromboembólicos e a importância da trombopprofilaxia, pretende-se (1) determinar a prevalência dos vários factores de risco em doentes internados no SMI do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), pólo do Hospital Universitário (HUC); (2) avaliar o número de factores de risco por doente e o risco individual, mediante aplicação de um MAR; (3) avaliar a utilização e o tipo de trombopprofilaxia, sua eficácia e efeitos secundários e (4) determinar a incidência de FTEs. Espera-se com esta análise concluir acerca da importância da avaliação sistemática do risco tromboembólico e da eficácia e segurança do protocolo de trombopprofilaxia utilizado.

Métodos

Conduziu-se uma pesquisa bibliográfica, computadorizada e em língua inglesa, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Web of Knowledge, utilizando as expressões “*venous thromboembolism*”, “*deep vein thrombosis*”, “*pulmonar thromboembolism*”, “*thromboprophylaxis*”, “*risk assessment models*”, “*Caprini’s model*” e “*Intensive Care Units*”. Dos artigos obtidos, foram excluídos os anteriores ao ano 2000, salvo exceções com interesse particular, e preferidos os estudos mais recentes, conduzidos em SMIs e de grande porte, as revisões da literatura e as *guidelines* formais.

Selecionou-se a população dos 43 doentes internados no SMI do CHUC, pólo do HUC, de 24 de fevereiro a 24 de março de 2013. Não foi possível a consulta de 4 processos clínicos, razão pela qual 4 doentes foram excluídos da amostra, obtendo-se um número de casos (n) de 39. A recolha de dados foi feita observacional e retrospectivamente, mediante consulta dos processos clínicos e registos analíticos dos doentes seleccionados. Não se recorreu à utilização de consentimento informado na medida em que não existiu qualquer contacto directo com os doentes, tendo sido respeitadas as normas éticas em vigor.

Consideraram-se doentes do foro cirúrgico todos os doentes submetidos a cirurgia no presente internamento hospitalar, mesmo quando a admissão ao SMI foi motivada por complicações médicas, tendo em conta a manutenção de necessidades e a possibilidade de complicações relacionadas com a cirurgia prévia (por exemplo, vigilância de drenos e factores de risco tromboembólicos cirúrgicos, respectivamente).

Tendo em conta as limitações referidas dos restantes MARs e a grande importância dada à avaliação de um conjunto vasto de factores de risco e à possibilidade de adicionar outros factores de risco comuns em SMIs e ausentes na generalidade dos MARs, escolheu-se aplicar o MAR de Caprini, representado na Tabela 4. Os factores de risco adicionalmente considerados foram a sedação farmacológica, a SRIS, a assinalar apenas na ausência de

sépsis, e a transfusão sanguínea nos últimos 30 dias, tendo sido procurado um total de 42 factores de risco em cada doente.

Tabela 4 — MAR de Caprini.[23,35,42]

Cada um destes factores de risco representa 1 ponto
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Idade 41-60 anos<input type="checkbox"/> Cirurgia electiva <i>minor</i><input type="checkbox"/> Cirurgia <i>major</i> nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> Veias varicosas<input type="checkbox"/> Antecedentes de doença inflamatória intestinal (DII)<input type="checkbox"/> Presença de edema dos MIs<input type="checkbox"/> Obesidade (Índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/mm²)<input type="checkbox"/> EAM<input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca presente nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> Sépsis nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> Patologia pulmonar grave, incluindo pneumonia, nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> DPOC<input type="checkbox"/> Doente médico em repouso no leito<input type="checkbox"/> Outros factores de risco
Doentes do sexo feminino (1 ponto)
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> CO ou THS<input type="checkbox"/> Gravidez ou pós-parto nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> História de nado-morto, aborto espontâneo de repetição (≥ 3), parto prematuro com toxémia ou recém-nascido com restrição de crescimento intra-uterino
Cada um destes factores de risco representa 2 pontos
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Idade 61-74 anos<input type="checkbox"/> Cirurgia artroscópica<input type="checkbox"/> Neoplasia maligna (presente ou prévia)<input type="checkbox"/> Cirurgia <i>major</i> (> 45 minutos)<input type="checkbox"/> Cirurgia laparoscópica (> 45 minutos)<input type="checkbox"/> Previsão de doente confinado ao leito por mais de 72 horas<input type="checkbox"/> Imobilização gessada nos últimos 30 dias<input type="checkbox"/> CVC

Cada um destes factores de risco representa 3 pontos

- Idade ≥ 75 anos
- História pessoal de TVP/TEP
- História familiar de TVP/TEP
- Factor V de Leiden
- Protrombina 20210A
- Homocisteinémia elevada
- Anticoagulante lúpico
- Anticorpos anticardiolipina
- TIH tipo II
- Outra trombofilia

Cada um destes factores de risco representa 5 pontos

- Artroplastia *major* electiva do MI
- Fractura da pélvis ou do MI nos últimos 30 dias
- AVC nos últimos 30 dias
- Politraumatismo nos últimos 30 dias
- Lesão espinhal aguda com paralisia nos últimos 30 dias

Todos os doentes ventilados foram considerados portadores do factor de risco “doença pulmonar grave”, não tendo a VMI sido contabilizada como factor adicional, sob pena de sobrestimar o risco tromboembólico.

A história de nado-morto, aborto espontâneo de repetição (≥ 3), de parto prematuro com toxémia ou de recém-nascido com restrição de crescimento intra-uterino será referida como “história obstétrica significativa”.

Hemorragias localizadas ao interior do crânio foram designadas “hemorragia intracraniana” [50], tendo em conta a possibilidade de compromisso vital associado a todas elas e as implicações sobreponíveis no uso de tromboprolaxia farmacológica.

A hemorragia *major* foi definida por 1) presença de hemorragia potencialmente fatal devido a choque hipovolémico ou a localização crítica (por exemplo, hemorragia intracranina), 2) necessidade de intervenção invasiva e 3) presença de hemorragia clinicamente importante e seguida, dentro de 24 horas, por redução dos níveis de

hemoglobina superior a 2 g/dL, necessidade de transfusão de mais de 2 unidades de glóbulos vermelhos, redução na tensão arterial sistólica superior a 20 mmHg ou aumento da frequência cardíaca superior a 20 bpm (na ausência de outras causas identificáveis).[41] Toda a hemorragia que não preencheu estes critérios foi considerada hemorragia *minor*.

Foi considerada cirurgia *major* qualquer cirurgia com anestesia geral, acesso a grandes cavidades corporais e potencial de resultar em hemorragia grave ou morte.[51]

A presença de SIRS foi afirmada quando estiveram presente pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) temperatura superior a 38°C ou inferior a 36°C; 2) frequência cardíaca superior a 90 bpm; 3) frequência respiratória superior a 20 ciclos/minuto ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg; 4) contagem de leucócitos superior a 12 G/L ou inferior a 4 G/L ou presença de mais de 10% de formas imaturas.[52]

A análise estatística foi conduzida com recurso ao *software* SPSS v20® para Windows. Em termos de análise descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de proporções e as variáveis contínuas sob a forma de média \pm desvio-padrão (DP), quando assumiam uma distribuição normal, ou de medianas e distância interquartil (DIQ), se assumiam uma distribuição não normal. Foram determinados intervalos de confiança a 95%. A normalidade das distribuições das variáveis contínuas foi determinada através da análise visual da sua distribuição, da determinação dos valores z para a assimetria e para a curtose (com normalidade sugerida quando o módulo de z é inferior a 1,96) e através dos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk. A comparação entre dois grupos de doentes foi feita utilizando o teste t para amostras não relacionadas, para variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney, para variáveis com distribuição não normal. As comparações entre três grupos de doentes foram feitas utilizando o teste de Kruskal-Wallis, já que envolveram sempre variáveis com distribuição não normal. Em todas as análises estatísticas, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram avaliados 39 doentes internados no SMIs do CHUC, pólo do HUC, desde 24 de fevereiro a 24 de março de 2013. Foi procurado um total de 42 factores de risco em cada doente. Os Anexos 1 a 3 contêm as tabelas de registo dos dados recolhidos.

As variáveis contínuas “idade”, “IMC”, “*score* de risco” e “número de factores de risco” foram classificadas como tendo uma distribuição aproximadamente normal, o que não aconteceu com as variáveis contínuas “tempo de internamento” e “dose de enoxaparina” (Anexo 4). As variáveis “*score* de risco” e “número de factores de risco” apresentaram também uma distribuição aproximadamente normal nos grupos de doentes médicos, cirúrgicos e traumatizados e nos sexos masculino e feminino (Anexo 4).

O Anexo 3 apresenta a avaliação da presença de valores extremos nas variáveis com distribuição aproximadamente normal. As variáveis “IMC” e “*score* de risco no sexo masculino” têm um valor extremo, mas são caracterizadas em termos de média, DP e IC da média, uma vez que estes valores não causam distorção significativa das médias.

A média das idades dos doentes avaliados foi de $61,38 \pm 15,95$ anos com IC 95% (56,22;66,55) para a média, variando as idades de 21 a 87 anos. Vinte e dois (56,4%) doentes eram do sexo masculino e 17 (43,6%) do sexo feminino. Foram internados 19 (48,7%) doentes do foro médico, 17 (43,6%) doentes do foro cirúrgico e 3 (7,7%) doentes do foro traumático. A média das idades no sexo masculino foi de $60,86 \pm 15,29$ anos com IC 95% (54,09;67,64) e no sexo feminino foi de $62,06 \pm 17,22$ anos com IC 95% (53,21;70,91). Não existiu diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades nos sexos masculino e feminino ($p = 0,820$). Por grupo de patologia, a média das idades foi de $58,95 \pm 17,69$ anos com IC 95% (50,42;67,48), nos doentes do foro médico, e de $65,29 \pm 11,46$ anos com IC 95% (59,40;71,19), nos doentes do foro cirúrgico. Nos doentes do foro traumático, a mediana das idades foi de 68,00 anos, com uma DIQ de 0,00 e

IC 95% (24,00;72,00) para a mediana. A diferença das medianas das idades por grupo de patologia não foi estatisticamente significativa ($p = 0,526$).

A média do IMC dos doentes avaliados foi de $28,90 \pm 5,51 \text{ kg/m}^2$ com IC 95% (27,10;30,67), variando entre 17,30 e 44,08 kg/m^2 .

A mediana do tempo de internamento foi de 9,00 dias, com DIQ de 10,00 e IC 95% (7,00;12,00) para a mediana, variando entre 1 e 41 dias.

Foi aplicada VMI em 38 (97,4%) doentes.

A taxa de mortalidade foi de 23,1% (9 doentes), durante o internamento no SMI, e de 30,8% (12 doentes), até 7 dias após a alta.

A Tabela 5 resume a caracterização geral da amostra estudada.

Tabela 5 — Caracterização geral da amostra estudada (n = 39).

Grupo de patologia, n (%)	
Médico	19 (48,7)
Cirúrgico	17 (43,6)
Traumático	3 (7,7)
Idade, média±DP (IC 95% para a média)	
Masculino,	61,38±15,95 (56,22;66,55)
média±DP (IC 95% para a média)	60,86±15,29 (54,09;67,64)
Feminino,	62,06±17,22 (53,21;70,91)
média±DP (IC 95% para a média)	62,06±17,22 (53,21;70,91)
Médico,	58,95±17,69 (50,42;67,48)
média±DP (IC 95% para a média)	58,95±17,69 (50,42;67,48)
Cirúrgico,	65,29±11,46 (59,40;71,19)
média±DP (IC 95% para a média)	65,29±11,46 (59,40;71,19)
Traumático,	68,00/0,00 (24,00;72,00)
mediana/DIQ, (IC 95% para a mediana)	68,00/0,00 (24,00;72,00)
Sexo, n (%)	
Masculino	22 (56,4)
Feminino	17 (43,6)
IMC, média±DP (IC 95% para a média)	
	28,90±5,51 (27,10;30,67)
Tempo de internamento,	
mediana/DIQ (IC 95% para a mediana)	9,00/10 (7;12)
Mínimo	41
Máximo	1
VMI	
	38 (97,4)
Mortalidade no SMI, n (%)	
	9 (23,1)
Mortalidade até 7 dias após a alta, n (%)	
	12 (30,8)

A Tabela 6 contabiliza o número de factores de risco encontrado em cada doente, por grupo de patologia.

Tabela 6 — Número de factores de risco encontrado em cada doente (n = 42), n (%).

Doentes médicos (n = 19)	Doentes cirúrgicos (n = 17)	Doentes traumatizados (n = 3)
5 (11,9)	8 (19,0)	10 (23,8)
5 (11,9)	8 (19,0)	10 (23,8)
6 (14,3)	9 (21,4)	12 (28,6)
6 (14,3)	9 (21,4)	
7 (16,7)	9 (21,4)	
7 (16,7)	9 (21,4)	
7 (16,7)	9 (21,4)	
7 (16,7)	10 (23,8)	
8 (19,0)	10 (23,8)	
8 (19,0)	10 (23,8)	
8 (19,0)	11 (26,2)	
9 (21,4)	11 (26,2)	
9 (21,4)	11 (26,2)	
9 (21,4)	11 (26,2)	
9 (21,4)	11 (26,2)	
10 (23,8)	13 (31,0)	
11 (26,2)	13 (31,0)	
11 (26,2)		
12 (28,6)		

A média do número de factores de risco por doente foi de $9,18 \pm 2,01$ factores/doente com IC 95% (8,53;9,83), acumulando cada doente 5 a 13 factores de risco (Tabela 7).

Agrupando os doentes por sexo e por grupo de patologia, obtiveram-se os valores presentes

na Tabela 7. As distribuições do número de factores de risco por doente para os grupos definidos podem ser observadas e comparadas nos Gráficos 1 e 2. Verificou-se que não existe diferença estatisticamente significativa entre as médias do número de factores de risco dos doentes do sexo masculino e dos doentes do sexo feminino ($p = 0,338$). Quando os doentes são agrupados por grupo de patologia, existe diferença estatisticamente significativa entre a distribuição do número de factores de risco por doente de cada grupo ($p = 0,005$). Esta diferença foi detectada devido à diferença entre o grupo de doentes do foro médico e o grupo de doentes do foro traumático ($p = 0,043$) e entre o grupo de doentes do foro médico e o grupo de doentes do foro cirúrgico ($p = 0,002$). Os doentes cirúrgicos apresentam, em relação aos doentes médicos, uma diferença média de 2,02 factores/doente com IC 95% (0,81;3,22). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo do foro traumático e o grupo do foro cirúrgico ($p = 0,481$).

Tabela 7 — Número de factores de risco por doente e valores-p para a diferença entre cada grupo.

Número de factores de risco/doente, média±DP (IC 95% para a média)	9,18±2,01 (8,53;9,83)
Masculino, média±DP (IC 95% para a média)	9,45±1,87 (0,63;10,28)
Feminino, média±DP (IC 95% para a média)	8,82±2,19 (7,70;9,95)
Médico, média±DP (IC 95% para a média)	8,11±2,00 (7,14;9,07)
Cirúrgico, média±DP (IC 95% para a média)	10,12±1,50 (9,35;10,89)
Traumático, mediana/DIQ (IC 95% para a mediana)	10,00/0,00 (10,00;12,00)
Masculino/feminino	$p = 0,338$
Médico/cirúrgico/traumático	$p = 0,005^*$
Médico/cirúrgico	$p = 0,002^*$
Médico/traumático	$p = 0,043^*$
Cirúrgico/traumático	$p = 0,481$

Legenda: *Diferença estatisticamente significativa.

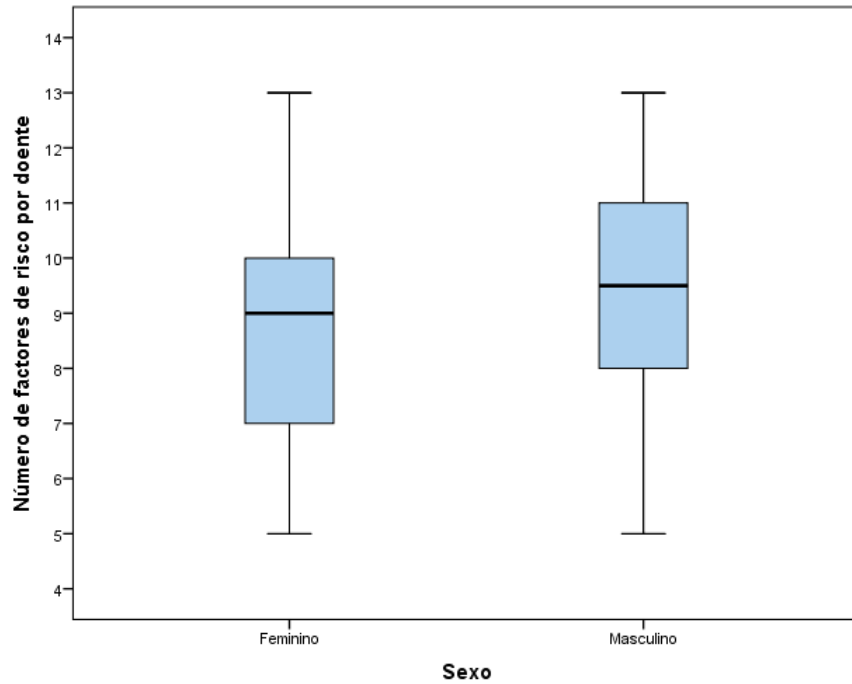


Gráfico 1 — Diagrama de caixa e bigodes para o número de factores de risco por doente nos doentes do sexo masculino e feminino.

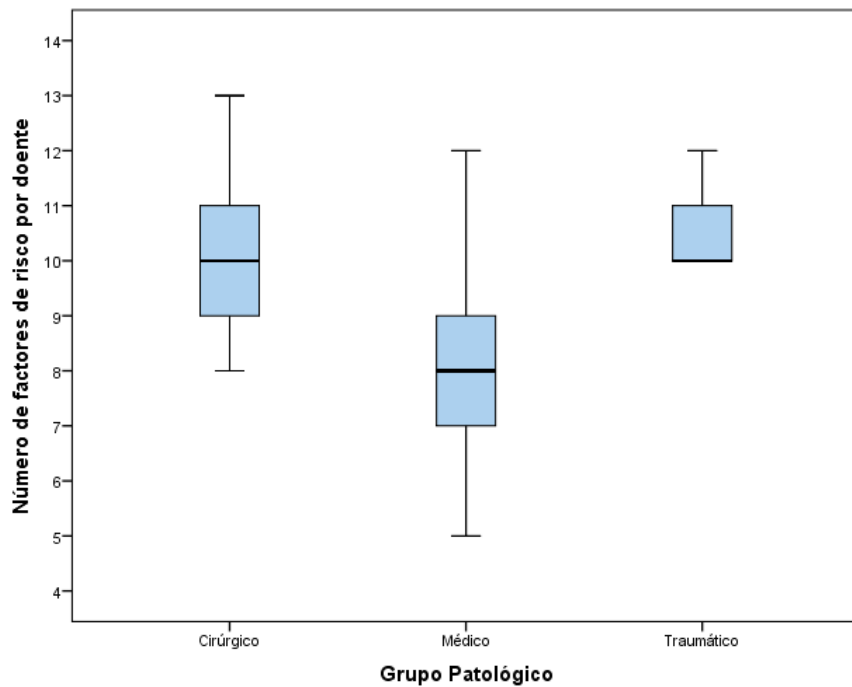


Gráfico 2 — Diagrama de caixa e bigodes para o número de factores de risco por doente nos doentes do foro médico, cirúrgico e traumático.

A prevalência obtida para cada um dos factores de risco incluídos no MAR de Caprini na amostra estudada e em cada grupo de patologia encontra-se na Tabela 8 e nos Gráficos 3 a 6. Os factores de risco mais prevalentes foram a doença pulmonar grave, a previsão de que o doente ficará confinado ao leito por mais de 72 horas e a presença de CVC, presentes em 39 (100%) doentes, seguidos da sedação, presente em 38 doentes (97,4%), da sépsis, em 33 (84,6%) doentes, e do IMC acima de 25 kg/m², em 29 (74,4%) doentes. Na análise por grupo de patologia, passou também a destacar-se, no grupo de doentes do foro cirúrgico, a prevalência de 100% (17 doentes) da cirurgia *major*/laparoscópica e, no grupo de doentes do foro traumático, a prevalência de 100% (3 doentes) do politraumatismo e da transfusão sanguínea.

Tabela 8 — Prevalência dos factores de risco incluídos no MAR de Caprini na amostra estudada, n (%).

	Geral, (n = 39)	Doentes médicos, (n = 19)	Doentes cirúrgicos, (n = 17)	Doentes traumatizados, (n = 3)
Idade 41-49 anos	13 (33,3)	7 (36,8)	6 (35,3)	0 (0)
Cirurgia electiva <i>minor</i>	1 (2,6)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)
Cirurgia <i>major</i> (últimos 30 d)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Veias varicosas	1 (2,6)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)
DII	1 (2,6)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)
Presença de edema dos MIs	22 (56,4)	9 (47,4)	11 (64,7)	2 (66,7)
IMC > 25 kg/m ²	29 (74,4)	12 (63,2)	14 (82,4)	3 (100)
EAM (últimos 30 d)	1 (2,6)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)
IC (últimos 30 d)	8 (20,5)	6 (31,6)	2 (11,8)	0 (0)
Sépsis (últimos 30 d)	33 (84,6)	16 (84,2)	15 (88,2)	2 (66,7)
Doença pulmonar grave (últimos 30 d)	39 (100)	19 (100)	17 (100)	3 (100)
DPOC	4 (10,3)	2 (10,5)	2 (11,8)	0 (0)
Doente médico em repouso no leito	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sedação	38 (97,4)	19 (100)	16 (94,2)	3 (100)

	Geral, (n = 39)	Doentes médicos, (n = 19)	Doentes cirúrgicos, (n = 17)	Doentes traumatizado s, (n = 3)
SIRS (na ausência de sépsis)	4 (10,3)	2 (10,5)	1 (5,9)	1 (33,3)
Transusão sanguínea (últimos 30 d)	19 (48,7)	4 (21,1)	12 (70,6)	3 (100)
CO ou THS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gravidez ou puerpério (últimos 30 d)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antecedentes obstétricos significativos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Idade 60 a 74 anos	13 (33,3)	6 (31,6)	5 (29,4)	2 (66,7)
Cirurgia <i>major</i> (> 45min)	18 (46,2)	0 (0)	16 (94,2)	2 (66,7)
Cirurgia laparoscópica (> 45min)	1 (2,56)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)
Cirurgia artroscópica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasia maligna (presente/prévia)	10 (25,6)	3 (15,8)	7 (41,2)	0 (0)
Imobilização gessada (últimos 30 d)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
CVC	39 (100)	19 (100)	17 (100)	3 (100)
Previsão de doente confinado ao leito (> 72h)	39 (100)	19 (100)	17 (100)	3 (100)
Idade ≥ 75 anos	11 (28,2)	5 (26,3)	6 (35,3)	0 (0)
Antecedentes pessoais de TVP/TEP	3 7,7	1 5,3	2 11,8	0 0
Antecedentes familiares de TVP/TEP	0 0	0 0	0 0	0 0
Factor V de Leiden	0 0	0 0	0 0	0 0
Protrombina 20210A	0 0	0 0	0 0	0 0
Hiperhomocisteinémia	0 0	0 0	0 0	0 0
Anticoagulante lúpico	0 0	0 0	0 0	0 0
Anticorpos anti-cardiolipina	0 0	0 0	0 0	0 0
TIH tipo II	1 2,6	1 5,3	0 0	0 0
Outra trombofilia	0 0	0 0	0 0	0 0
Fractura pélvica ou do MI (últimos 30 d)	1 2,6	0 0	0 0	1 33,3
AVC (últimos 30 d)	5 (12,8)	1 5,3	4 23,5	0 0
Politraumatismo (últimos 30 d)	3 7,7	0 0	0 0	3 100
Artroplastia <i>major</i> do MI	0 0	0 0	0 0	0 0
Lesão espinhal aguda com paralisia (últimos 30 d)	0 0	0 0	0 0	0 0

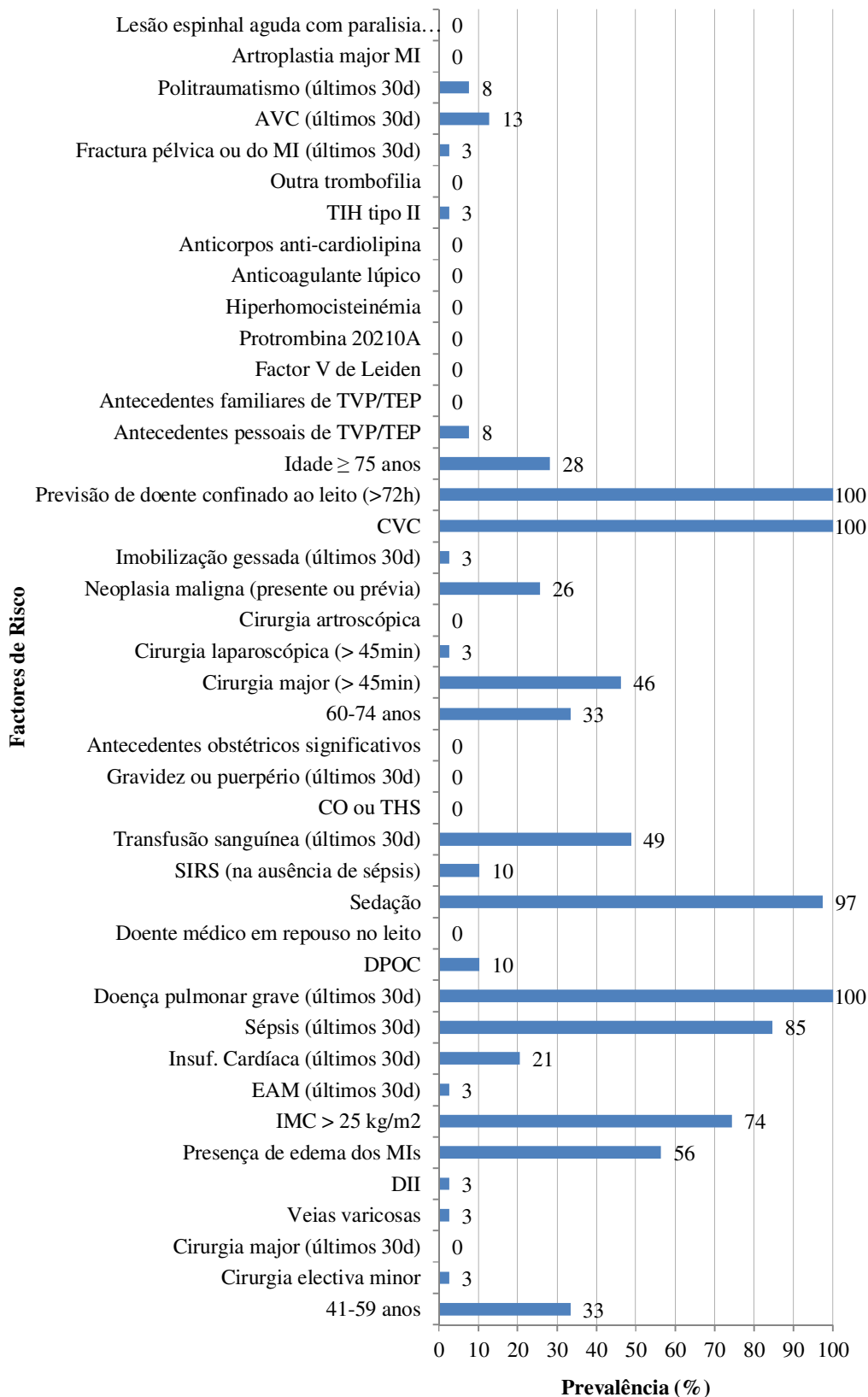


Gráfico 3 — Prevalência dos diferentes factores de risco na amostra estudada.

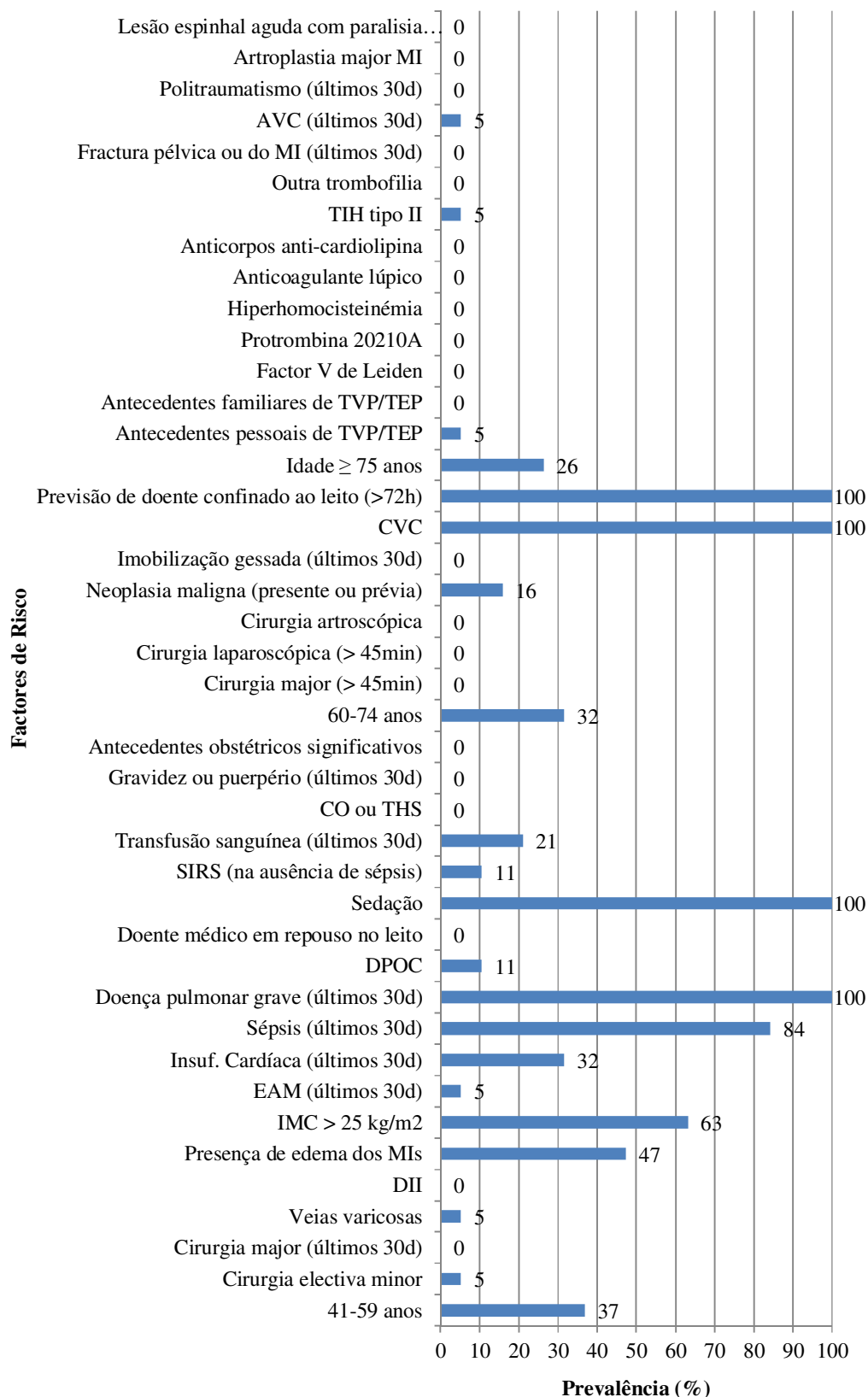


Gráfico 4 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro médico.

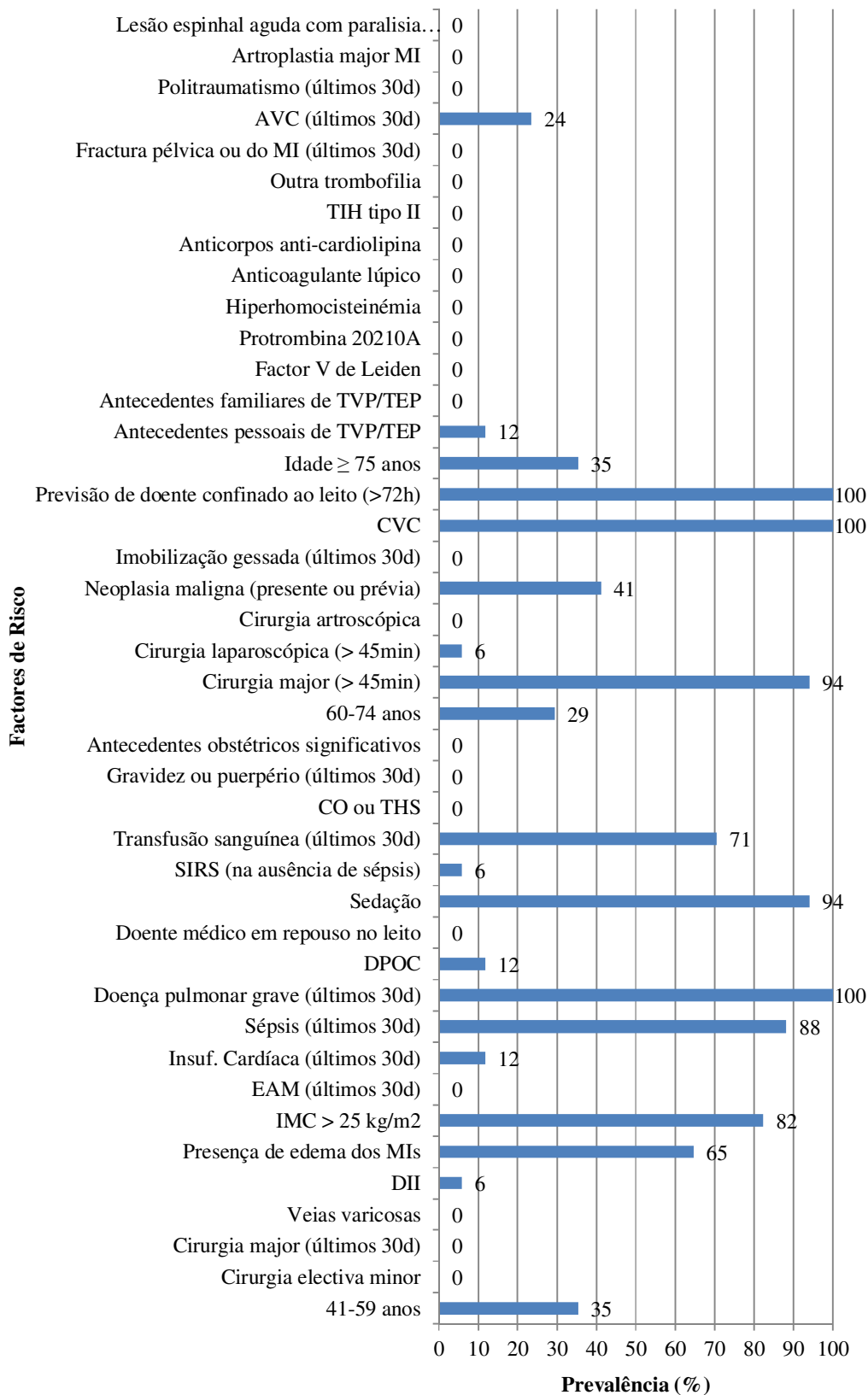


Gráfico 5 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro cirúrgico.

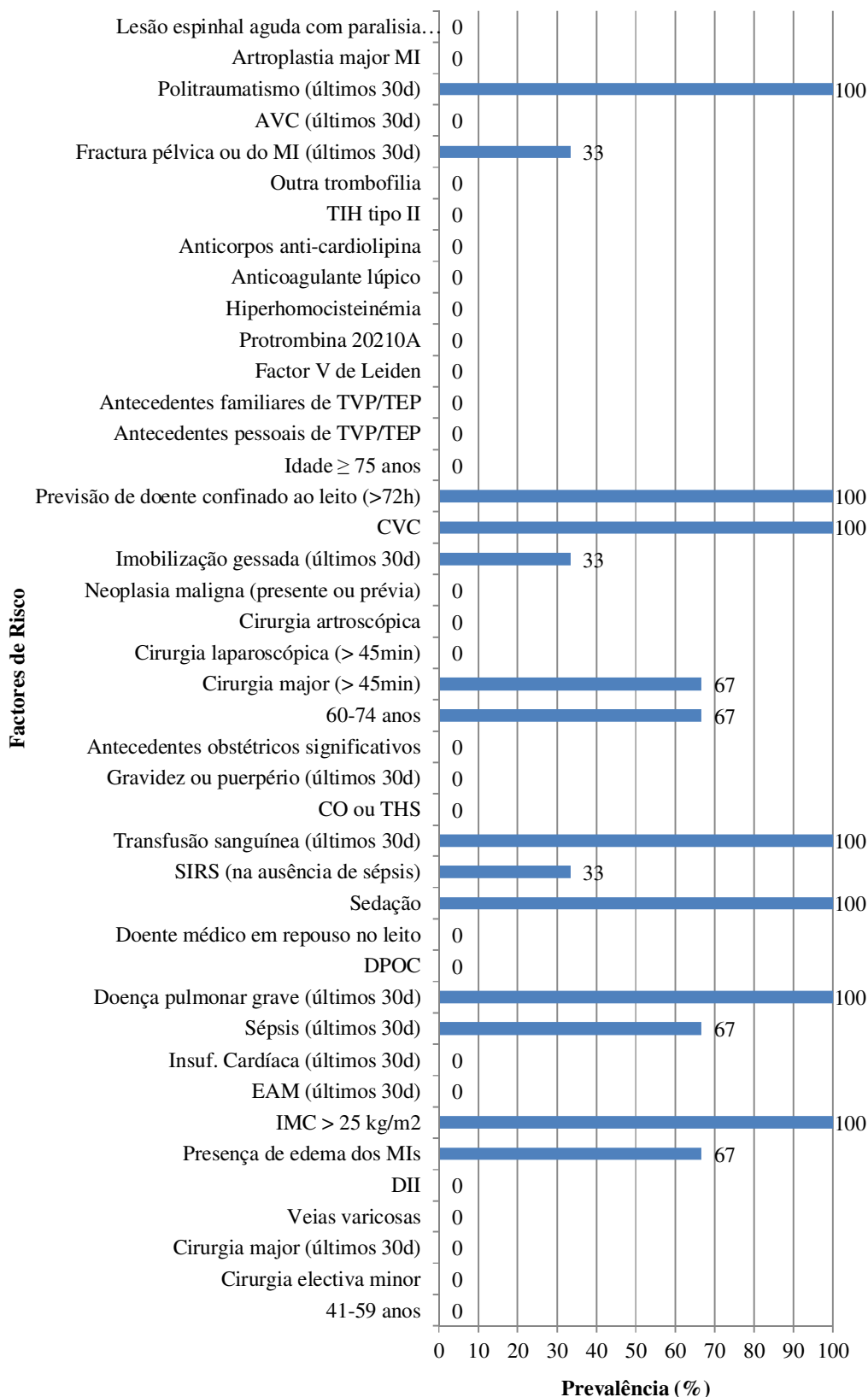


Gráfico 6 — Prevalência dos diferentes factores de risco nos doentes do foro traumático.

O *score* de risco tromboembólico de cada doente, calculado a partir da ponderação dos seus factores de risco de acordo com o MAR de Caprini, encontra-se registado na Tabela 9. O *score* obtido variou entre 7 e 25 pontos, o que classifica todos os doentes como tendo alto risco tromboembólico (≥ 5 pontos).

Tabela 9 — *Score* de risco de cada doente, segundo o MAR de Caprini (N = 39).

Doentes médicos (n = 19)	Doentes cirúrgicos (n = 17)	Doentes traumatizados (n = 3)
7	12	17
7	13	17
8	13	25
9	14	
9	14	
9	15	
9	15	
10	15	
10	15	
11	15	
12	17	
13	17	
13	17	
13	18	
14	18	
15	19	
15	20	
16		
19		

A média do *score* de risco foi de $13,97 \pm 3,92$ pontos com IC 95% (12,70;15,24) para a média (Tabela 10). Agrupando os doentes por sexo e por grupo de patologia, obtiveram-se os valores presentes na Tabela 10. As distribuições do *score* de risco para os grupos definidos podem ser observadas e comparadas nos Gráficos 7 e 8. Verificou-se que existe diferença estatisticamente significativa entre a média do *score* de risco dos doentes do sexo masculino e dos doentes do sexo feminino ($p = 0,041$). Os doentes do sexo masculino apresentaram, em relação aos do sexo feminino, uma diferença média de 2,56 pontos com IC 95% (0,11;5,02). Agrupando os doentes por grupo de patologia, existiu diferença estatisticamente significativa entre o *score* de risco de cada grupo ($p < 0,001$). Esta diferença foi detectada devido à diferença entre o grupo do foro médico e o grupo do foro traumático ($p = 0,011$) e entre o grupo do foro médico e o grupo do foro cirúrgico ($p < 0,001$). Os doentes cirúrgicos apresentaram, em relação aos doentes médicos, uma diferença média de 4,18 pontos com IC 95% (2,24;6,12). A diferença entre o grupo do foro cirúrgico e o grupo do foro traumático não foi estatisticamente significativa ($p = 0,119$).

Tabela 10 — *Score* de risco e valores-p para a diferença entre cada grupo.

<i>Score</i> de risco tromboembólico,	
média±DP (IC 95% para a média)	13,97±3,92 (12,70;15,24)
Masculino, média±DP (IC 95% para a média)	15,09±3,85 (13,38;16,80)
Feminino, média±DP (IC 95% para a média)	12,53±3,61 (10,67;14,38)
Médico, média±DP (IC 95% para a média)	11,53±3,31 (9,93;13,12)
Cirúrgico, média±DP (IC 95% para a média)	15,71±2,26 (14,55;16,87)
Traumático, mediana/DIQ (IC 95% para a mediana)	17,00/0,00 (17,00;25,00)
Masculino/feminino	$p = 0,041^*$
Médico/cirúrgico/traumático	$p < 0,001^*$
Médico/cirúrgico	$p < 0,001^*$
Médico/traumático	$p = 0,011^*$
Cirúrgico/traumático	$p = 0,119$

Legenda: *Diferença estatisticamente significativa.

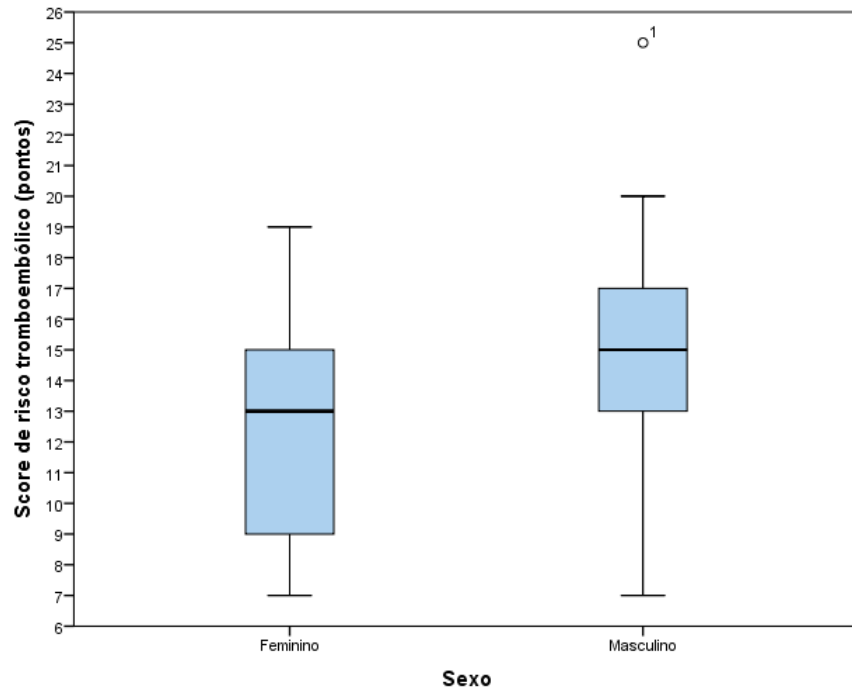


Gráfico 7 — Diagrama de caixa e bigodes para o *score* de risco nos doentes do sexo masculino e feminino.

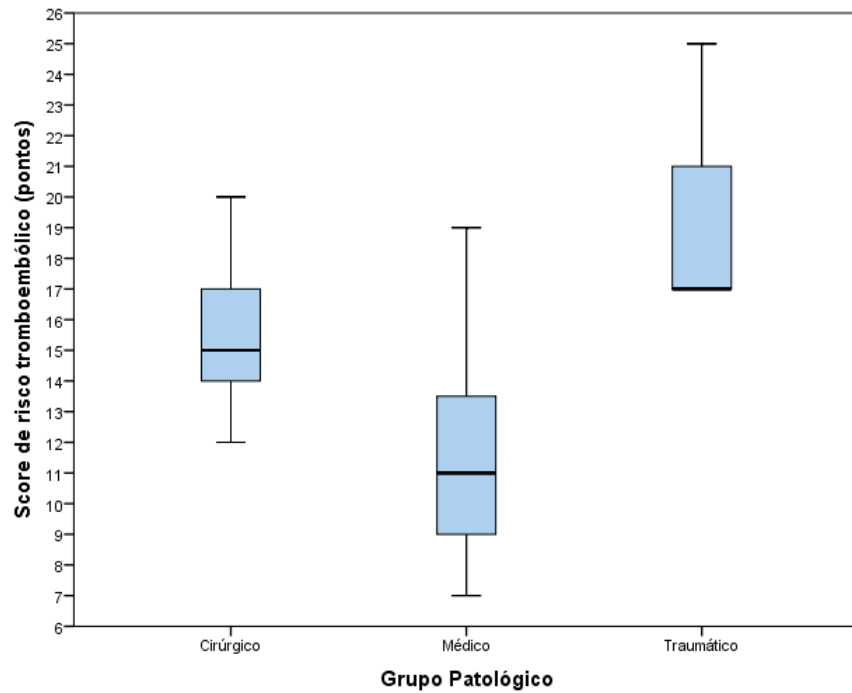


Gráfico 8 — Diagrama de caixa e bigodes para o *score* de risco nos doentes do foro médico, cirúrgico e traumático.

Desconheceu-se a presença ou ausência de veias varicosas em 38 (97,4%) doentes, de se tratar de um doente que estava em repouso no leito em 24 (61,5%) doentes, de toma de CO ou THS em 2 (11,8%) doentes do sexo feminino, de antecedentes obstétricos significativos em 15 (88,2%) doentes do sexo feminino, de antecedentes familiares de TVP ou TEP em 38 (97,4%) doentes e da presença de trombofilias em 39 (100%) doentes, excepto TIH tipo II.

Em relação à aplicação de trombopprofilaxia farmacológica, considerou-se $n = 37$, por se terem excluído 2 doentes submetidos a anticoagulação terapêutica. Destes 37 doentes, 35 (94,6%) receberam trombopprofilaxia farmacológica, 33 (89,2%) com enoxaparina, 1 (2,7%) com HNF em contexto de hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC) e 1 (2,7%) com HNF em contexto de HDFVVC substituída por enoxaparina aquando da cessação da necessidade de terapêutica de substituição renal. A contra-indicação à administração de qualquer fármaco trombopprofilático a 2 (5,4%) doentes foi a presença de coagulopatia adquirida. A dose de enoxaparina variou de 0,20 mg/kg/dia a 2,00 mg/kg/dia, tendo uma mediana de 0,50 mg/kg/dia, DIQ de 0,22 e IC 95% (0,47;0,57) para a mediana. A dose de HNF foi de 500 UI/mL, com velocidades de perfusão contínua de 2,5 a 4,0 mL/h. Dos 35 doentes que receberam trombopprofilaxia química, 27 (77,1%) receberam-na desde o primeiro dia de internamento. O início da sua administração foi adiado em 8 (22,9%) doentes, por um mínimo de 2 dias e um máximo de 13 dias. As contra-indicações para o início imediato foram presença de hemorragia intracraniana, hemorragia activa intra-abdominal, coagulopatia adquirida e repetição de intervenções cirúrgicas. O esquema de enoxaparina foi alterado em 10 (29,4%) dos 34 doentes a receber este fármaco, com interrupção do tratamento em 9 (26,5%) e redução da dose em 1 (2,9%). A interrupção da administração durou de 1 a 3 dias e foi devida à realização de cirurgias, à realização de procedimentos invasivos (medulograma e colocação de dreno torácico), a hemorragia activa de feridas cirúrgicas, a

hemorragia activa por sonda nasogástrica e por dreno torácico, a coagulopatia adquirida e a diminuição dos valores de hemoglobina. A redução da dose foi feita de 0,57 mg/kg/d para 0,29 mg/kg/d, devido a uma redução dos valores de hemoglobina. Observaram-se complicações da trombotoprofilaxia farmacológica em 5 (14,29%) doentes, todas elas complicações hemorrágicas *minor*, motivadoras de interrupção da administração em 4 (11,4%) doentes. Estes dados encontram-se resumidos na Tabela 11.

Foram utilizadas mobilização passiva e enfaixamento dos MIs como métodos trombotoprofiláticos mecânicos sempre que a situação clínica, a estabilidade do doente e as suas comorbilidades o permitiram.

Não ocorreu qualquer FTE sintomático na amostra estudada.

Tabela 11 — Caracterização da trombotoprofilaxia farmacológica.

Trombotoprofilaxia farmacológica, N = 37	
Sem trombotoprofilaxia, n (%)	2 (5,4)
Com trombotoprofilaxia, n (%)	35 (94,6)
Enoxaparina, n (%)	33 (89,2)
HNF, n (%)	1 (2,7)
Enoxaparina/HNF, n (%)	1 (2,7)
Dose de enoxaparina (mg/kg/dia), N = 34,	
mediana/DIQ (IC 95% para a mediana)	0,50/0,22 (0,47;0,57)
Mínimo	0,20
Máximo	2,00
Início no 1º dia de internamento, N = 35, n (%)	27 (77,1)
Alteração do esquema de enoxaparina,	
N = 34, n (%)	10 (29,4)
Interrupção, n (%)	9 (26,5)
Redução da dose, n (%)	1 (2,9)
Complicações da trombotoprofilaxia, N = 35, n (%)	5 (14,29)

Discussão

Neste estudo observacional retrospectivo, avaliaram-se 39 doentes internados no SMI do CHUC, pólo do HUC, no período temporal de um mês.

Nenhum doente apresentou um factor de risco tromboembólico isolado. Embora a presença de um único factor de risco num doente que desenvolve um FTE seja considerada um acontecimento raro [4,16], verificou-se que todos os doentes estudados foram grandes acumuladores de factores de risco, com uma média de 9,18 factores/doente [IC 95%(8,53;9,83)]. Schaden *et al.* detectaram uma mediana de 4 factores por doente em 59 SMIs austríacos.[53] Lacherade *et al.* identificaram, em 142 SMIs, um ou mais factores de risco tromboembólico em 83,7% dos doentes, com uma mediana de 2 factores/doente.[12] Contudo, este último dado foi referente apenas a doentes médicos e considerou apenas factores de risco prévios, avaliando separadamente factores relacionados com o motivo de internamento e adquiridos no serviço. Ainda assim, e tendo em conta que a incidência da TVP se correlaciona positivamente com o total de factores de risco por doente [23], todos estes dados justificam grande preocupação acerca da possibilidade de doentes intensivos sofrerem FTEs, eventualmente ampliada pelo desconhecimento da forma como os diferentes factores interagem entre si.[4] O *score* de risco médio obtido foi de 13,97 pontos [IC 95% (12,70;15,24)], com um mínimo de 8 pontos e máximo de 25 pontos. Logo, todos os doentes se enquadram no grupo de risco tromboembólico muito elevado (≥ 5 pontos), definido pelo MAR de Caprini, associado a probabilidades de ocorrência de TVP de 40% a 80% e que indica a utilização simultânea de métodos farmacológicos e mecânicos.[42,44,45] Esta classificação permite concluir que 1) o carácter generalista das *guidelines* referentes à trombopprofilaxia farmacológica em SMIs, que indicam o seu uso invariável na ausência de contra-indicação [3,7,11,26–28], é adequado à mesma generalidade com que o risco tromboembólico muito elevado afecta este tipo de doentes; e que 2) o MAR de Caprini não se adequa a populações de doentes internados em SMIs, uma

vez que resultou numa classificação final homogénea dos doentes, sem colocar o doentes em diferentes grupos de risco. Ainda assim, o *score* obtido permitiu detectar diferenças estatisticamente significativas entre os *scores* de grupos distintos de doentes. Portanto, apesar da ausência de diferença na classificação por grupo de risco, o *score* obtido é adequado à detecção dos doentes com risco menor ou maior. A utilidade desta distinção não pôde, contudo, ser inferida da presente análise, já que não se detectou qualquer FTE e, logo, não pôde ser estabelecida qualquer correlação positiva entre um *score* mais elevado e um risco superior de FTE, que justificasse um maior investimento profilático nos doentes com *score* mais elevado.

Encontraram-se diferenças significativas entre o número de factores de risco e, como já foi referido, entre o *score* de risco de alguns dos grupos estabelecidos. A diferença entre os grupos foi melhor caracterizada entre os doentes do foro médico e cirúrgico, uma vez que no grupo de doentes do foro traumático as variáveis contínuas referidas não seguiram uma distribuição normal.

No que diz respeito à média de factores de risco por doente, esta foi significativamente superior nos doente cirúrgicos [média de 10,12 factores/doentes com IC 95% (9,35;10,89)] face aos doentes médicos [média de 8,11 factores/doentes com IC 95% (7,14;9,07)] ($p = 0,002$), com uma diferença média de 2,02 factores [IC 95% (0,81;3,22)]. Os factores de risco por doente traumatizado [mediana 10,00 com IC 95% (10,00;12,00)] foram também significativamente mais numerosos do que nos doentes médicos ($p = 0,043$). Encontrou-se justificação provável para estas diferenças na observação de que os doentes médicos apresentaram maioritariamente os factores de risco adquiridos com o internamento no SMI (doença pulmonar grave com necessidade de VMI, sedação, colocação de CVC e imobilização previsivelmente prolongada). Enquanto isso, os doentes cirúrgicos apresentaram antecedentes de cirurgia *major*/laparoscópica (100% face a 0%), AVC (24% face a 5%),

neoplasia (41% face a 16%) e necessidade transfusional (71% face a 21%), acrescentando a estes, aquando do internamento no SMI, os factores de risco mais prevalentes no grupo médico, e com prevalência igualmente elevada. Uma situação semelhante ocorreu na comparação entre os doentes do foro traumático e do foro médico, sendo que, neste caso, os factores adicionais relacionados com a sua situação clínica específica foram o politraumatismo (100% face a 0%), a fractura pélvica ou do MI e a imobilização gessada (33% face a 0%), os antecedentes de cirurgia *major* (67% face a 0%) e a necessidade transfusional (100% face a 21%).

Quanto às diferenças significativas na média do *score* de risco tromboembólico, esta foi superior nos doentes do sexo masculino [15,09; IC 95% (13,38;16,80)], em relação aos doentes do sexo feminino [12,53; IC 95% (10,67;14,38)] ($p = 0,041$), com uma diferença média de 2,56 pontos [IC 95% (0,11;5,02)]. A média do *score* de risco foi também superior nos doentes cirúrgicos [15,71; IC 95% (14,55;16,87)], quando comparados com os doentes médicos [11,53; IC 95% (9,93;13,12)] ($p < 0,001$), com um excesso médio de 4,18 pontos [IC 95% (2,24;6,12)]. O *score* de risco foi também significativamente mais elevado nos doentes traumatizados [mediana 17,00; IC 95% (17,00;25,00)] em relação aos doentes médicos ($p = 0,011$). A diferença detectada entre sexos foi ligeira e foi independente de eventuais diferenças entre as idades e o número de factores de risco nos doentes masculinos e femininos, que se verificou não existirem ($p = 0,820$ e $p = 0,338$, respectivamente). Deste modo, interpretou-se esta diferença como consequência de um enviesamento causado pelo facto de todos os doentes traumatizados e neurocirúrgicos serem do sexo masculino e apresentarem *scores* de risco dos mais elevados (*scores* de 17 ou 25, nos doentes traumatizados, e de 17 ou 18, nos doentes neurocirúrgicos). Se este enviesamento se deveu ao acaso ou se corresponde a uma real tendência a que estas patologias sejam mais frequentes no sexo masculino não pôde ser concluído a partir desta análise e está para além do

seu âmbito. Já a diferença encontrada entre o grupo de doentes do foro médico e os grupos de doentes do foro cirúrgico e traumático é muito significativa e é dependente das diferenças que estes dois últimos apresentaram no número de factores de risco por doente, discutidas atrás. Além destes dois grupos apresentarem, então, mais factores por doente, é atribuída a esses factores uma ponderação superior no MAR de Caprini. Aos antecedentes de cirurgia *major*/laparoscópica, à presença de neoplasia e à imobilização gessada são atribuídos 2 pontos, enquanto que o politraumatismo, a fractura pélvica ou do MI e o AVC são valorizados com 5 pontos. Um risco tromboembólico superior em doentes cirúrgicos também foi encontrado por outros autores [37,40] e parece ser a situação que mais se aproxima da realidade dos doentes intensivos, apesar de existirem autores que sugerem que o risco tromboembólico de doentes médicos se possa assemelhar ao risco de doentes cirúrgicos [8].

A discussão prévia deixou já patente que, quando se considera o conjunto de toda a amostra estudada, foram mais prevalentes os factores de risco adquiridos no internamento no SMI. Esta noção não só confirma que os doentes intensivos são doentes de risco elevado, como introduz a ideia de que “ser internado num SMI” pode em si ser interpretado como um factor de risco tromboembólico. Efectivamente, o estudo ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) considerou o internamento num SMI um factor de risco independente numa avaliação de risco tromboembólico em doentes agudos hospitalizados.[40] Os factores de risco tromboembólico mais descritos por outros autores estão em relativa sobreposição com os encontrados no presente estudo, sendo eles a imobilização, a VMI, a sedação, a presença de CVC, os antecedentes de intervenção cirúrgica, a obesidade, a insuficiência cardíaca, a idade avançada, a sépsis e a presença de neoplasia.[12,16,53] Da análise dos factores de risco mais prevalentes, pôde extrapolar-se que todos os doentes internados no SMI terão previsão de confinamento ao leito superior a

72 horas e colocação de CVC, e que quase todos estarão sedados e sob VMI (portanto portadores de doença pulmonar grave), percebendo-se um padrão segundo o qual a maioria dos doentes terá um risco tromboembólico de base, inerente às características do internamento, de 6 pontos, segundo o MAR de Caprini. Ou seja, a maioria dos doentes poderá ser classificada como sendo de alto risco tromboembólico e terá indicação para trombopprofilaxia farmacológica e mecânica, apenas pelo factor de risco geral “ser internado num SMI”. Outros autores haviam já afirmado que todo o doente intensivo deve ser considerado um doente com risco tromboembólico.[16] Se, assim sendo, se conhece *a priori* que “ser internado num SMI” acarreta um risco superior ao *cut-off* máximo do *score* de Caprini, então regressa-se à conclusão de que este MAR é inadequado a este tipo de doentes. Outros MARs referidos apresentam também *cut-offs* máximos que seriam prevesivelmente inferiores ao risco determinado para a maioria dos doentes, pelo que também não seriam adequados. Laporte *et al.* sugerem um método segundo o qual qualquer doente internado num SMI 1) hemodinamicamente instável ou com necessidade de VMI ou 2) com insuficiência cardíaca ou pulmonar tem indicação imediata para receber trombopprofilaxia, porque é portador de risco elevado de TEP fatal; os doentes que não encaixem nos pontos 1 e 2 devem ser submetidos a avaliação de risco tromboembólico, mediante aplicação de um MAR, cujo resultado indicará se o doente deve ou não receber profilaxia.[8] Dos dados analisados até aqui conclui-se que serão extremamente raros os doentes que passem além da avaliação dos primeiros dois pontos e que ainda mais raro será um doente que, não cumprindo nenhum desses pontos, obtenha um *score* de risco que não indique um qualquer método profilático. As vantagens relatadas do uso de MARs prendem-se com a melhoria da atenção dos clínicos para a presença de factores de risco, a sinalização de doentes com risco particularmente elevado e a objectividade na definição de quais os doentes que beneficiam de profilaxia.[29,44] As principais desvantagens dos MARs são a sua heterogeneidade e complexidade e os *cut-offs*

arbitrários em que se baseiam.[8,54] Esta limitação pode ser ultrapassada através do raciocínio clínico baseado mas não dominado por modelos e *guidelines*, livre para decidir quais as situações limite que devem ser mais ou menos valorizadas.[54] A complexidade pode ser minorada com recurso a meios electrónicos que tornem o uso do MAR mais simples e que permitem também desenvolver sistemas de alerta electrónico que sinalizem doentes de risco anormalmente elevado e discrepâncias entre o *score* de risco e a trombopprofilaxia aplicada, prática cujo eficácia na redução da incidência de FTEs já foi comprovada[47]. Uma outra limitação, mais difícil de contornar, é o desconhecimento da forma como o “poder trombótico” de determinados factores pode aumentar à medida que a exposição a esse factor se mantém ao longo de mais tempo. Factores como a sedação e a VMI são categoricamente avaliados em termos de presença ou ausência, não sendo possível medir se existe aumento do risco à medida que estes factores estão presentes mais tempo. Em relação ao CVC, por exemplo, foi já determinado que por cada dia em que está presente existe um aumento de risco tromboembólico relativo de 1,04.[6] A avaliação individual do risco tromboembólico, para a qual os MARs são úteis, é actualmente recomendada para todos os doentes em geral, embora não seja frequentemente praticada [53]. Contudo, as características dos doentes intensivos parecem tornar mais adequada uma avaliação inicial do risco associado a um grupo de patologias, como a proposta por Laporte *et al.*[8] A aplicação do MAR de Caprini aos doentes intensivos permitiu objectivar o seu risco tromboembólico muito elevado, estudar os factores que para tal contribuem com maior frequência e analisar a forma como o risco varia entre grupos de doentes. Porém, além de inadequado, este modelo revelou-se pouco útil em termos de impacto prático no paradigma de prevenção de FTEs nestes doentes. A aplicação de MARs poderá certamente ser mais proveitosa em serviços em que os doentes não sejam homogeneamente de alto risco tromboembólico e em que a prática trombopprofilática não esteja tão bem definida e tão enraizada nos profissionais.

A ausência de FTEs na amostra estudada, conjugada com o risco tromboembólico muito elevado que se determinou para estes doentes, permitiu inferir que as técnicas tromboprolifáticas utilizadas foram adequadas e efectivas. Por outro lado, é importante compreender que o que se verificou foi a ausência de FTEs sintomáticos. Os FTEs são muitas vezes assintomáticos e subdiagnosticados, além de frequentemente não serem reconhecidos como causa de morte.[4,10] De acordo com Cook *et al.*, 10% a 100% das TVPs em doentes internados em SMIs podem ser clinicamente silenciosas. [6] Por outro lado, o *score* de risco tromboembólico de todos os doentes estudados corresponde a um risco de TVP de 40% a 80%.[42,44,45] Outros autores reportam taxas de FTEs em SMIs de 0,3% [10], 6% [53] e 14% [55], taxas de TVP de 4,9% [41] e de 20-30% [16] e de TEP de 1,9% [41]. Assim, verifica-se que, infelizmente, FTEs continuam a ocorrer apesar da elevada disseminação da tromboprolifaxia em SMIs, não se encontrando diferença significativa na utilização de tromboprolifaxia entre os doentes que sofrem FTEs e os que não têm qualquer evento.[10] O internamento em SMI e a presença de CVC foram, aliás, identificados num estudo caso-controlo como factores preditores da ocorrência de FTEs em doentes hospitalizados apesar do uso de tromboprolifaxia.[56] Todos estes dados levaram à suspeita de que parte dos doentes estudados sofreu FTEs assintomáticos, sobretudo TVPs dos MIs. Em contexto de investigação clínica, é frequente o uso sistemático de exames complementares de diagnóstico para detectar estas TVPs assintomáticas.[6] Em 44 SMIs canadianos, 24,1% recorreram a procura sistemática de TVP, mas apenas em populações específicas de doentes, nomeadamente em casos de trauma, neurocirurgia e ausência de tromboprolifaxia.[9] No geral, essa procura sistemática é desaconselhada, por não ser considerada custo-efectiva, podendo, contudo, ser ponderada em doentes com risco extremamente elevado ou que não possam receber a profilaxia adequada.[16,26,57] Tendo em conta que a ocorrência de FTEs

sintomáticos foi eficientemente evitada pela profilaxia aplicada, concluiu-se também que esta procura sistemática não é indispensável à obtenção de bons resultados.

Uma outra prática não sistemática é a determinação da presença de trombofilias. Várias destas condições estão incluídas no MAR de Caprini, recebendo uma ponderação de 3 pontos cada.[42,44,45] Em relação às trombofilias congénitas, as duas situações mais frequentes são o Factor V de Leiden, com uma prevalência de 5%, e a Protrombina 20210A, com uma prevalência de 2%, o que significa que numa amostra de 39 doentes estas patologias poderiam estar representadas. Cerca de 33% a 35% dos doentes com um FTE confirmado são portadores de uma trombofilia congénita.[29] Nos doentes hospitalizados, os portadores de trombofilia congénita têm risco acrescido de desenvolver FTEs.[6,42] A gestão do risco tromboembólico associado a estes estados hipercoagulantes é feita através da tromboprofilaxia [6], que, como vimos, já tem indicação em todos os doentes intensivos sem contra-indicação, conheça-se ou não a presença de trombofilia. Assim sendo, pode questionar-se se vale a pena testar essa presença. Efectivamente, foi já reportado que testes à presença de trombofilias congénitas não tiveram impacto na previsão quer da presença de TVP no momento de admissão a um SMIs, quer da sua ocorrência ao longo do internamento.[6] Apesar disso, é importante ter em mente estas entidades patológicas, uma vez que são factores de risco muito pesados em termos da gravidade potencial das suas consequências. Casanova *et al.* descreveram um caso de Síndrome Antifosfolípido primária catastrófica numa doente de 23 anos internada num SMI, que culminou na morte da doente 10 dias após alta para a enfermaria.[58] Assim sendo, é importante estar alerta para a suspeita destas situações, sobretudo em doentes com clínica sugestiva e com FTEs em contexto de risco tromboembólico considerado baixo.

Cook *et al.* escreveram, em 2005, que o risco tromboembólico dos doentes internados em SMIs aumentaria, em virtude do aumento da gravidade das suas patologias, esperando que

tal fosse atenuado pelo aumento da atenção dada à trombopprofilaxia e pelo conhecimento de estratégias profiláticas mais eficazes.[6] Apesar de não haver termo de comparação com o passado, o que se verificou em termos de factores que contribuam para aumento do risco tromboembólico, é que a população de doentes internados no SMI é uma população envelhecida [média das idades 61,38 anos com IC 95%(56,22;66,55)] e com grande prevalência de factores de risco epidémicos na era moderna, especificamente o IMC indicador de excesso de peso ou obesidade [média 28,90 kg/m² com IC 95%(27,10;30,67)], presente em 74,4% dos doentes. Geerts *et al.* listaram a idade avançada como um dos factores de risco tromboembólicos mais detectado em doentes intensivos[16]; outros autores descrevem idades médias de doentes internados em SMIs de 59,2 anos,[55] 59,5 anos[10], 64,0 anos[53] e 62,3 anos[41] e médias de IMC de 25,3 kg/m² a 30,6 kg/m²[55] e de 26,8 kg/m²[53], compatíveis com os resultados obtidos e revelando estas características populacionais como muito frequentes. Quase dois terços dos dias de internamento em SMIs estão afectos a doentes com idade superior a 65 anos.[59] Além disso, uma população com estas características tem maior probabilidade de acumular comorbilidades que constituem factores de risco tromboembólicos, como sejam a insuficiência cardíaca, o EAM, o AVC ou as neoplasias. Ainda, a idade e as comorbilidades podem tornar mais desafiante a prescrição de trombopprofilaxia farmacológica, na medida em que podem ser causadoras de aumento do risco hemorrágico, e mecânica, já que pode haver mais limitações à sua aplicação. Apesar de tudo, os resultados em termos de ocorrência de FTEs e de mortalidade foram bons, o que revela que mesmo nestas condições existe sucesso da Medicina Intensiva. Num estudo que envolveu 361 SMIs em 20 países, foi avaliado o resultado do uso de VMI em doentes com idade superior a 70 anos, face a doentes com idades entre 43 anos e 70 anos. A idade avançada não se associou a prolongamento da duração ou do desmame da VMI e do internamento, mas a sobrevivência do grupo de doentes mais velho foi significativamente

inferior (45% face a 55%), devido a complicações que surgiram durante a VMI, nomeadamente, lesão renal aguda e choque.[59] Contudo, ao contrário do esperado pela análise destes dados, no estudo efectuado, 33,3% dos doentes tinham mais de 70 anos de idade e a taxa de mortalidade neste grupo etário foi de 15,4% no SMI e de 23,1% até 7 dias após a alta para a enfermaria, valores inferiores ao verificados no total da amostra.

A trombopprofilaxia farmacológica, aplicada em 94,6% dos doentes estudados, teve uma concordância de 100% com as *guidelines* vigentes [3,7,11,26–28], na medida em que foi aplicada a 100% dos doentes sem contra-indicação. Na maioria das investigações em SMIs, as taxas de aplicação de trombopprofilaxia são elevadas. Vários autores registam taxas de utilização em SMIs de 83,7% [41], 87,6%[10], 91,0%[53] e 91,7% em doentes sem contra-indicação.[12] A taxa de profilaxia em doentes hospitalizados fora de SMIs é inferior às encontradas em SMIs, sendo, de acordo com o estudo ENDORSE, cerca de 60% em Portugal, superada, no total dos 32 países mundiais avaliados, ligeiramente superior em França, nos EUA, na República Checa e na Eslováquia e bastante superior em Espanha, na Suíça e na Alemanha.[40] As taxas de utilização de trombopprofilaxia nos SMIs têm também melhorado ao longo do tempo, com taxas registadas de 33% a 99% nos anos de 1994 a 2001 e de 63% a 99% em 2000 e 2001.[16] Esta evolução e as taxas actualmente elevadas de utilização de trombopprofilaxia farmacológica relacionam-se provavelmente com a sua eficácia comprovada, com a consciência crescente da grande acumulação de factores de risco para FTEs em doentes intensivos, da existência de *guidelines* formais que a recomendam perentoriamente e da sua inclusão nas avaliações de qualidade hospitalar.[12,41] Diferentes estudos em SMIs canadianos demonstram uma utilização maioritária de HNF (foi preferida em 100% dos serviços avaliados e, noutras avaliações, foi escolhida 42,1% e 54,0% das vezes face a 11,2% e 27,6% de uso de HBPM, respectivamente).[9,10,41] Um estudo franco-canadiano detectou como principal preditor do tipo de heparina escolhido o país, sendo que a

prescrição de HNF era significativamente mais provável no Canadá (58,6% serviços com uso exclusivo), enquanto que a prescrição de HBPM era significativamente mais provável em França (83,2% serviços com uso exclusivo).[12] Em 59 SMIs austríacos, a HBPM foi escolhida em 80% dos casos face a uma utilização de 10% de HNF.[53] Esta situação é compatível com os resultados encontrados neste estudo, em que a enoxaparina é também preferencialmente utilizada (89,2%), tendo sido usada a HNF apenas durante a utilização de HDFVVC. A explicação encontrada para estas disparidades entre continentes prende-se com o facto da HBPM ter sido desenvolvida e mais precocemente utilizada na Europa.[12,41] A escolha preferencial da HBPM é considerada adequada, na medida em que esta já deu provas de maior eficácia em relação à HNF em doentes traumatizados e com lesões medulares [55] e no estudo PROTECT [27] e é preferencialmente indicadas pelas *guidelines* da SSC 2012 [28]. A baixa adesão a estas indicações em SMIs da América do Norte é referida como alvo potencial de melhoria futura [41] e é justificada pelos seus directores com o custo mais elevado das HBPM, o receio da hemorragia, a falta de formação dos médicos residentes acerca do assunto, a preocupação com a bioacumulação nos doentes com disfunção renal e o hábito de preferir a HNF.[60] Vários autores estudaram a eventual bioacumulação das HBPM em doentes com ClCr inferior a 30 mL/min, tendo concluído que existe bioacumulação com a enoxaparina, mas não com heparinas com menor metabolismo renal, como a dalteparina e a tinzaparina.[41,55] A dalteparina é, a par da HNF, recomendada para doentes com estes valores de ClCr nas *guidelines* da SSC 2013.[28] A mediana da dose profilática de enoxaparina utilizada foi de 0,50 mg/kg/dia (DIQ 0,22), variando entre 0,20 mg/kg/dia e 2,00 mg/kg/dia. As doses menores foram todas administradas a doentes considerados portadores de disfunção renal. A dose profilática de HBPM adequada aos SMIs tem sido discutida e evidências sugerem que uma dose superior às doses padrão indicadas para a generalidade dos doentes sejam necessárias, já que vários estudos detectaram níveis de

anti-Xa infraterapêuticos quando essas doses padrão são administradas a doentes intensivos.[12,53,55] A farmacocinética das HBPMs é modificada pela redução da absorção subcutânea, secundária à presença de edema e ao uso de fármacos vasoactivos, e eventualmente por alterações metabólicas relacionadas com as insuficiências de órgão comumente encontradas nestes doentes.[12,55] A relação entre os níveis infraterapêuticos de anti-Xa e o uso de vasoactivos já foi estabelecida, mas não foi comprovado que esta relação se estabeleça com a presença de edema.[55] Efectivamente, o uso de vasoactivos tem sido associado a um aumento do risco tromboembólico, mas persiste a dúvida se tal se deve à alteração da farmacocinética da HBPM ou se se relaciona com os estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos graves que existem nestes doentes.[41] Assim sendo, o campo da dose apropriada de HBPM a administrar a doentes internados em SMIs é, sem dúvida, uma área de investigação futura importante e necessária. As principais limitações ao uso de trombopprofilaxia farmacológica encontradas foram coagulopatias adquiridas, hemorragia intracraniana, hemorragia activa, intervenção cirúrgica, procedimento invasivo e redução dos valores de hemoglobina, compatíveis com as reportadas por outros autores, que referem sobretudo o risco hemorrágico elevado, a hemorragia activa, a coagulopatia severa e a necessidade de executar procedimentos invasivos.[12,41] A única complicação da trombopprofilaxia farmacológica encontrada foram hemorragias *minor*, com uma frequência de 14,29%, resultados muito semelhantes aos de Lauzier *et al.*, que registaram 13,9% de hemorragias *minor*, embora tenham também observado 9,7% de hemorragias *major*.[41]

A profilaxia mecânica foi utilizada no SMI, sob a forma de mobilização passiva e de enfaixamento dos MIs, sempre que a situação clínica, a estabilidade do doentes e as suas comorbilidades o permitiam. A sua aplicação é prática comum da equipa prestadora de cuidados e não foi alvo de registos objectivos que permitissem a quantificação da sua aplicação. De qualquer forma, esta prática vai de encontro à indicação de utilização de

métodos trombotrópicos mecânicos sempre que exista contra-indicação aos métodos farmacológicos ou em combinação com eles em doentes com risco tromboembólico muito elevado.[7,26] Apesar de não existirem ensaios que comprovem a eficácia da sua utilização isolada em doentes intensivos, a eficácia superior da sua combinação com métodos farmacológicos já demonstrou redução da incidência de TEP em doentes submetidos a cirurgia cardíaca.[12,61] Vários autores reportam taxas de utilização isolada de métodos mecânicos de 14,7% a 86% em SMIs.[10,12,41,53,61] No estudo franco-canadiano já referido, o uso de métodos mecânicos era significativamente mais provável no Canadá (29,3% face a 12,2%) [12], contudo, um estudo austríaco mais recente reporta 52% de utilização de métodos mecânicos.[53] Em SMIs do Canadá, existiu combinação de métodos em 15,6% doentes (12,5% com DCPI e 3,1% com MCEG), no pós-operatório de cirurgia cardíaca e em doentes traumáticos, provavelmente percebidos como doentes de risco particularmente elevado.[6,12,61] As taxas de uso combinado descritas são muito variáveis, existindo registos que de 8,9% a 39%, e referidas como potencial alvo de melhoria.[12,41,53] Todavia, os métodos mecânicos são mais caros, de utilização mais complexa e menos disponíveis do que os farmacológicos e a sua aplicação é muito afectada por factores educacionais, económicos e logísticos.[12,53,61] Todas estas limitações e questões associadas ao seu uso justificam as taxas de utilização relativamente baixas e, sobretudo, muito variáveis.

Dois doentes pertencentes à amostra estudada não foram incluídos na avaliação da trombotrópica por se encontrarem sob anticoagulação terapêutica. O primeiro caso foi o de um doente do sexo masculino, com 65 anos, internado por hipoxémia refractária, após TEP bilateral no dia anterior, sem critérios para fibrinólise. Tratava-se de um doente submetido, 20 dias antes, a reconstrução do trânsito intestinal, após colostomia há três anos atrás, seguida de hemicolecomia esquerda com colostomia terminal por colite pseudomembranosa fulminante, 13 dias antes, e com diagnóstico de TVP do MI direito, 8 dias antes. O seu *score*

de risco, de acordo com o MAR de Caprini, anterior à ocorrência da TEP, era de 11 pontos, correspondente a risco tromboembólico muito elevado. Encontrava-se sob anticoagulação terapêutica com 80 mg de enoxaparina duas vezes por dia. No SMI, foi submetido a anticoagulação com perfusão contínua de HNF 500 UI/mL com ritmo de perfusão entre 1,5 mL/h e 5,4 mL/h. Ao longo do internamento, a evolução foi desfavorável, com múltiplos episódios de taquidistritmia com necessidade de cardioversão eléctrica e desenvolvimento de hipotensão, hipoxémia e hipertermia, apesar de suporte aminérgico, parâmetros ventilatórios agressivos e medidas antipiréticas, tendo falecido ao 24º dia de internamento. O segundo caso foi o de uma doente do sexo feminino, com 61 anos, internada no SMI por *status* pós-paragem cardiorrespiratória intra-dialítica em contexto de TEP esquerda, sem critérios para fibrinólise, e insuficiência cardíaca descompensada. Tratava-se de uma doente com doença renal crónica e com antecedentes de TVP do eixo fémoro-poplíteo e crossa da safena à direita, 19 dias antes, local onde havia sido colocado CVC tunelizado para início de hemodiálise. Iniciou enoxaparina 40 mg uma vez por dia, passando para HNF 5000 UI três vezes por dia ao 3º dia de internamento, e para enoxaparina 80 mg duas vezes por dia ao 5º dia de internamento. Ao 7º dia de internamento iniciou fondaparinux 5 mg uma vez por dia, por TIH tipo II diagnosticada mediante detecção de anticorpos anti-heparina/factor plaquetário 4 (PF4). O seu *score* de risco, de acordo com o MAR de Caprini, anterior à ocorrência da TEP, era de 19 pontos, correspondente a risco tromboembólico muito elevado. No SMI, recebeu metilprednisolona 40 mg duas vezes por dia e, a partir do 9º dia de internamento, dalteparina 30,12 UI/kg/dia, com manutenção dos valores plaquetários e sem eventos adversos. Teve alta após 15 dias de internamento, tendo passado a anticoagulação com argatrobano em perfusão. A TIH tipo II consiste numa reacção adversa da terapêutica com heparinas, mais comum com a HNF, tratando-se de um evento imunomediado em que se formam anticorpos contra o complexo heparina/PF4, geralmente IgG, que se ligam a esse

complexo e aos receptores Fc das plaquetas, levando à sua activação e consequente exposição dos fosfolípidos, com activação do processo de formação da trombina. A trombocitopenia ocorre não só devido ao consumo plaquetar, mas também devido à remoção, pelo sistema retículo-endotelial, das plaquetas ligadas a anticorpos. Este evento imunomediado e eventualmente associado a FTEs difere da HIT tipo I, uma diminuição da contagem plaquetar durante a terapêutica com heparinas, mas de forma não imune e sem se associar a risco superior de ocorrência de FTEs.[6,62,63] O risco tromboembólico aumenta 40 vezes na presença de TIH tipo II, correspondendo a um risco trombótico de 25-60%, sendo por isso considerada um factor de risco tromboembólico. O estudo ENDORSE detectou TIH tipo II em 0-2% do total de 68.183 doentes hospitalizados incluídos no estudo.[40] Prevalências reportadas em doentes intensivos variam de 0,002% a 1,0%.[6,41,64] O diagnóstico de HIT tipo II é suspeito pela presença de trombocitopenia de $100 \times 10^9/L$ ou inferior ou de uma diminuição de 50% ou mais na contagem plaquetar, após 5 a 10 dias de terapêutica com heparinas, num indivíduo sem exposição prévia, podendo manifestar-se nas primeiras 24h a 48h nos indivíduos previamente expostos. O diagnóstico laboratorial é possível pela detecção por imunoensaio enzimático dos anticorpos anti-heparina/PF4 ou por testes de libertação de serotonina por plaquetas expostas ao soro do doente com estes anticorpos, na presença de heparina. Na presença de TIH tipo II, inibidores directos da trombina, como o argatrobano, a lepirudina ou a bivalirudina, ou um inibidor do factor Xa, o danaparóide, são substitutos adequados para a heparina.[13,62,63] O espectro da TIH tipo II é relativamente amplo, sendo que apenas 30% a 50% dos doentes que apresenta seroconversão desenvolvem trombocitopenia e que, destes, só 30% a 80% desenvolvem FTEs.[62] Assim, a positividade da detecção de anticorpos não confirma a activação plaquetar, sendo necessários os testes de libertação da serotonina.[6,62,63] Portanto, é possível que na doente em causa os FTEs não fossem secundários a uma TIH tipo II, uma vez que o seu *score* de risco, na ausência desta

condição, seria de 17 pontos (muito elevado) e estaria presente a principal causa de TEP: a TVP proximal dos MIs.[13] De qualquer modo, os dois casos relatados são exemplos paradigmáticos da acumulação sucessiva de factores de risco culminando na ocorrência de FTEs potencialmente fatais, mesmo na presença de terapêutica anticoagulante.

As limitações deste estudo foram o tamanho da amostra, o desconhecimento da presença ou ausência de alguns factores de risco e o seu carácter retrospectivo. O tamanho reduzido da amostra relaciona-se sobretudo com o contexto de realização deste estudo, mas permitiu obter várias análises com significância estatística, excepto em relação ao grupo de doente do foro traumático, do qual apenas fizeram parte três doentes. O desconhecimento da existência de factores de risco foi muito frequente para alguns factores e deveu-se quer à inexistência de registos pregressos do doente no CHUC (doentes sem contactos prévios com os serviços de saúde ou provenientes de outras instituições de saúde), quer à ausência de registo explícito de algumas características dos doentes no processo clínico (por exemplo, história familiar ou presença de veias varicosas). Ainda assim, esta limitação é atenuada quando se considera que esta é a realidade do quotidiano dos SMIs, nos quais doentes tipicamente desconhecidos são internados em contextos agudos graves que requerem decisões céleres. O carácter retrospectivo do estudo levou a que houvesse informação presumida a partir dos registos clínicos e analíticos, sobretudo no que diz respeito à escolha e ao doseamento da tromboprolifaxia farmacológica e aos motivos do seu adiamento ou interrupção, e cuja real fundamentação se desconheceu, uma vez que foi impossível apurar o raciocínio clínico que motivou as decisões em cada doente e a cada momento.

Conclusão

O internamento no SMI constitui um factor de risco global que coloca todos os doentes no grupo de risco tromboembólico máximo do modelo de Caprini, que, por isso, se revelou inadequado para esta população de doentes. Considerou-se apropriada a abordagem por três etapas proposta por Laporte *et al.* [8], de acordo com a qual a maioria dos doentes preencherá critérios para receber tromboprolaxia mecânica devido a instabilidade hemodinâmica ou VMI (etapa 1) ou a insuficiência respiratória ou cardíaca (etapa 2). Poucos doentes passarão à terceira etapa, de avaliação de risco individual mediante a aplicação de um MAR.

Doentes do foro cirúrgico e traumático tiveram maior número de factores de risco por doente, acumulando factores prévios com os factores inerentes ao internamento no SMI, bem como *scores* de risco superiores, tendo em conta não só o maior número de factores de risco, mas também a ponderação mais elevada, no MAR de Caprini, dos factores relacionados com intervenções cirúrgicas e com politraumatismos.

As práticas tromboproláticas foram bem sucedidas, apresentando alta taxa de aplicação, concordância total com as *guidelines* em vigor, eficácia na prevenção de FTEs, mesmo perante o risco tromboembólico muito elevado, e segurança.

O risco tromboembólico muito elevado desta população de doentes justifica o recurso à combinação de métodos tromboproláticos farmacológicos e mecânicos sempre que não existam contra-indicações, eventualmente intensificados na população de doentes do foro cirúrgico e traumático, que demonstraram ter risco superior.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Jorge Pimentel o tempo dispendido e os ensinamentos transmitidos.

Agradeço ao secretariado clínico do SMI do CHUC, pólo HUC, pelo auxílio na obtenção dos processos analisados.

Agradeço a todas as pessoas que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225–9.
2. Fenner LB, Oliver C. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolus. *Anaesth Intensive Care Med.* 2012;13(12):609–12.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE clinical guideline 92. London 2010.
4. Reis A, Rocha N. Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico. *Med Interna* 2010;17:37–58.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, *et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756–64.
6. Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, Douketis J. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005;20(4):309–13.
7. Chan CM, Shorr AF. Venous Thromboembolic Disease in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;1(212):39–46.
8. Laporte S, Mismetti P. Epidemiology of thrombotic risk factors: the difficulty in using clinical trials to develop a risk assessment model. *Crit Care Med.* 2010; 38(2 Suppl):S10–7.
9. Cook D, McMullin J, Hodder R, Heule M, Pinilla J, Dodek P, *et al.* Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit Care* 2001;5(6):336–42.
10. Muscedere JG, Heyland DK, Cook D. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit. *J Crit Care* 2007;22(4):285–9.
11. Nicolaidis A, Fareed J, Kakkar A, Breddin H, Goldhaber S, Hull R, *et al.* Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 2006;25:101–61.
12. Lacherade JC, Cook D, Heyland D, Chrusch C, Brochard L, Brun-Buisson C. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: a Franco-Canadian cross-sectional study. *J Crit Care* 2003;18(4):228–37.
13. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*, 18^a ed. McGraw Hill, 2013, p. 983-1003, 2170-2177.

14. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276–315.
15. Cook D, Douketis J, Meade M, Guyatt G, Zytaruk N, Granton J, *et al.* Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008;12(2):32.
16. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002;17(2):95–104.
17. Levi M, van der Poll T. Endothelial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39(10):1839–42.
18. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology*. 6th ed. Wiley-Blackwell, 2011, p. 362-396.
19. Martin E, Cevik C, Nugent K. The role of hypervirulent *Staphylococcus aureus* infections in the development of deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2012; 130(3):302–8.
20. Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth.* 2012; 109(4):503–13.
21. Ferrer-Antunes C, Maat MPM de, Palmeiro A, Pimentel J, Fernandes V. Association between Polymorphisms in the Fibrinogen α - and β -Genes on the Post-trauma Fibrinogen Increase. *Thromb Res.* 1998;92:207–12.
22. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–47.
23. 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.
24. Samama M, Cohen A, Darmon J, 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. *N Engl J Med.* 1999; 341(11):793–800.
25. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874–9.

26. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, *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*. American College of Chest Physicians 2012;141(2 Suppl):e195S – 226S.
27. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W, Heels-Ansdell D, Gould MK, Guyatt G, *et al.* Cost-effectiveness of Dalteparin vs Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients. *JAMA* 2014;312(20):2135–45.
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
29. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann J-F, Haas S, Merli GJ, *et al.* Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):750–9.
30. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):7S – 47S.
31. Bendinelli C, Balogh Z. Postinjury thromboprophylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14(6):673–8.
32. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, *et al.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e227S–77S.
33. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. *Thrombosis* 2011.
34. Raslan A, Fields J, Bhardwaj A. Prophylaxis for Venous Thrombo-Embolicism in Neurocritical Care: A Critical Appraisal. *Neurocrit Care* 2010;12(2):297–309.
35. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010; 251(2):344–50.
36. Bikdeli B, Sharif-Kashani B. Prophylaxis for venous thromboembolism: A great global divide between expert guidelines and clinical practice? *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(2):144–55.

37. Soomro Q, Yousuf N, Bhutto A, Abro H, Memon A. Venous Thromboembolism (VTE): Risk Assessment in Hospitalized Patients. *J Coll Physicians Surg Pakistan* 2014;24(7):455–8.
38. 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;8(11):2450–7.
39. Bergmann J-F, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):736–48.
40. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387–94.
41. Lauzier F, Muscedere J, Deland E, Kutsogiannis DJ, Jacka M, Heels-Ansdell D, *et al.* Thromboprophylaxis patterns and determinants in critically ill patients: a multicenter audit. *Crit Care* 2014;18(2):R82.
42. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70–8.
43. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, *et al.* Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2005;352(10):969–77.
44. Caprini JA. Why Thrombosis Prophylaxis Fails. *Vasc Dis Manag.* 2009;6(2):47–51.
45. Caprini JA. Individual risk assessment is the best strategy for thromboembolic prophylaxis. *Dis Mon.* 2010;56(10):552–9.
46. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10):4902–8.
47. Kumar HR, Vavra AK, Kibbe MR. The utility of venous thromboembolism risk assessment models in general and vascular surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2014;2(3):335–41.
48. Zhou H, Wang L, Wu X, Tang Y, Yang J, Wang B, *et al.* Validation of a Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Hospitalized Chinese Patients: A Case-Control Study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;261–72.

49. França A, Sousa J, Felicíssimo P, Ferreira D. Avaliação do risco de tromboembolismo venoso: racional, objetivos e metodologia: estudo ARTE. *Acta Med Port.* 2011; 24(S2):575-582.
50. Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41(12):2860–6.
51. Earl R. Definition of major and minor surgery: a question and a answer. *Ann Surg.* 1917;65(6):799.
52. Bone RC. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest J.* 1992;101(6):1644.
53. Schaden E, Metnitz PG, Pfanner G, Heil S, Pernerstorfer T, Perger P, *et al.* Coagulation Day 2010: An Austrian survey on the routine of thromboprophylaxis in intensive care. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):984–90.
54. Sepehrvand N, Pakdel FG, Rahimi-Rad MH, Moosavi-Toomatari B, Bazargan-Hejazi S. Practice guidelines and clinical risk assessment models: is it time to reform? *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:63.
55. Ribic C, Lim W, Cook D, Crowther M. Low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review. *J Crit Care* 2009;24(2):197–205.
56. Wang TF, Wong CA, Milligan PE, Thoenke MS, Woeltje KF, Gage BF. Risk factors for inpatient venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Thromb Res.* 2014;133(1):25–9.
57. Ribeiro MA, Netto PG, Lage SG. Desafios na profilaxia do tromboembolismo venoso: abordagem do paciente crítico. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(3):316–9.
58. Casanova P, Baptista JP, Andrade MJ, Martins P, Sousa JPA, Fernandes V, *et al.* Síndrome antifosfolípido primária catastrófica. *Acta Med Port.* 2003;16:289–94.
59. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, Alía I, Ely EW, Brochard L, *et al.* Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):639–46.
60. Cook D, Duffett M, Lauzier F, Ye C, Dodek P, Paunovic B, *et al.* Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical-surgical intensive care unit patients: A multicenter survey. *J Crit Care* 2014;29(3):471.e1–9.
61. Cook D, Crowther MA, Douketis J. Thromboprophylaxis in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005;20(4):320–3.

62. Thong CL, Kam PC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Anaesth Crit Care* 2005;16(3):143–50.
63. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S – 530S.
64. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10(4):222.

ANEXOS

Anexo 1 — Tabela geral de registo dos dados recolhidos.

Doente	Sexo	Idade	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Proveniência	Diagnóstico de admissão	Motivo de Internamento SMI	Tempo (dias)	Grupo de patologia	Morte no SMI	Morte até 7d após alta	Serviço de destino	Trombopprofilaxia
1	M	68	100,0	1,80	30,86	UICD	Politraumatizado, TCE	Coma	16	Traumático	N	N	Neurocirurgia A	S
2	M	77	60,0	1,60	23,44	UCCI	Neoplasia retroperitoneal	Pneumonia nosocomial com insuf. respiratória	1	Cirúrgico	S	NA		S
3	F	48	52,0	1,66	18,87	Urgência	Hipotermia	Hipotermia	2	Médico	N	N	Medicina B	S
4	M	79	90,0	1,70	31,14	Urgência-BO	Pós op. megacólon tóxico	Choque séptico	2	Cirúrgico	S	NA		S
5	M	52	86,0	1,70	29,76	Urgência	PAC (H1N1)	PAC (H1N1)	19	Médico	N	N	Dças Infecciosas	S
6	F	82	90,0	1,60	35,16	Recobro-BO	Pós op. ventre agudo	Sépsis / pneumonia	14	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
7	F	53	80,0	1,60	31,25	Urgência	PAC (H1N1)	PAC com insuf. respiratória	6	Médico	S	NA		S
8	F	80	70,0	1,55	29,14	Cirurgia B	PAC	Pneumonia / sépsis grave	5	Médico	N	N	UCCI	S
9	F	87	70,0	1,59	27,69	Urgência	Hematoma nadegueiro pós traumático	Pneumonia nosocomial com insuf. respiratoria	41	Médico	N	N	Medicina B	S
10	M	33	70,0	1,75	22,86	Urgência	PAC	PAC grave	1	Médico	S	NA		S
11	F	57	82,0	1,70	28,37	Urgência	Sépsis colite isquémica pós-op. colectomia parcial (neoplasia ângulo esplénico)	Sépsis	11	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
12	F	50	85,0	1,60	33,20	Urgência	PAC (H1N1)	PAC	8	Médico	N	N	Medicina C	S
13	M	73	70,0	1,65	25,71	Urgência	PAC; ICC descompensada	PAC	7	Médico	N	N	Medicina A	S
14	F	64	55,0	1,60	21,48	Urgência	PAC (H1N1)	Pneumonia / Choque séptico	5	Cirúrgico	S	NA		S
15	F	78	100,0	1,60	39,06	Ginecologia B	Pós op. recidiva local de carcinoma vulvar	Choque séptico	24	Cirúrgico	N	S	Ginecologia B	S
16	M	65	75,0	1,70	25,95	UICD	TEP	TEP	24	Cirúrgico	S	NA		NA
17	M	53	80,0	1,70	27,68	UICD	Pneumonia nosocomial; abscesso pulmonar	Pneumonia	10	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
18	M	63	50,0	1,70	17,30	UICD	Pneumonia nosocomial	Pneumonia / Choque séptico	9	Médico	S	NA		N
19	F	43	60,0	1,55	24,97	Urgência	PAC	PAC com insuf. respiratória	7	Médico	N	N	Pneumologia B	S
20	M	24	110,0	1,80	33,95	Urgência-BO	Politraumatizado, TCE	TCE	29	Traumático	N	N	Neurocirurgia B	S
21	F	21	72,0	1,75	23,51	Urgência	Status pós PCR	Status pós PCR	4	Médico	N	N	UCIC	S
22	F	75	75,0	1,55	31,22	Urgência	Sépsis colecistite aguda	Sépsis grave	6	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
23	M	60	80,0	1,70	27,68	Neurocirurgia B	Hemorragia subaracnóide	Coma	10	Médico	N	N	Neurocirurgia B	S
24	F	65	85,0	1,60	33,20	Urgência	PAC (H1N1)	PAC com insuf. respiratória	17	Médico	N	N	Dças Infecciosas	S
25	M	44	95,0	1,85	27,76	Recobro-BO	Hemorragia cerebral	Coma	4	Cirúrgico	N	S	Neurocirurgia B	N
26	M	67	97,0	1,80	29,94	Urgência-BO	Hemorragia cerebral espontânea	Coma	8	Cirúrgico	N	S	Neurologia A	S
27	M	63	85,0	1,78	26,83	Recobro-BO	Rotura aneurisma aorta	Pós-op. aneurisma aorta	14	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
28	F	61	83,0	1,55	34,55	Cirurgia Vascular	Pós-PCR; TEP; ICC	TEP	15	Médico	N	N	Nefrologia	NA
29	F	81	79,0	1,65	29,02	Urgência	PAC; ICC	PAC com insuf. respiratória	12	Médico	N	N	Medicina C	S
30	M	72	95,0	1,75	31,02	Urgência	Politraumatizado	Trauma torácico; TCE	25	Traumático	N	N	UCCI	S
31	M	48	110,0	1,70	38,06	Recobro-BO	Choque séptico pós-op. laparotomia exploradora (peritonite estercoral pós perfuração intestinal; neoplasia da transição recto-sigmoideia)	Choque séptico	29	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
32	F	57	85,0	1,60	33,20	Recobro-BO	Pós op. deiscência anastomose íleo-cólica (pós colite isquémica; neoplasia oclusiva do cólon)	Sépsis	11	Cirúrgico	N	N	UCCI	S
33	M	78	70,0	1,75	22,86	Urgência	PAC	PAC com insuf. respiratória	3	Médico	N	N	Medicina D	S
34	F	53	64,0	1,60	25,00	Medicina B	Pneumonia nosocomial	Pneumonia nosocomial com insuf. respiratória	9	Médico	N	N	Medicina C	S
35	M	68	60,0	1,70	20,76	Neurologia A	Pneumonia bilateral	Pneumonia / Choque séptico	7	Cirúrgico	S	NA		S
36	M	76	90,0	1,70	31,14	Recobro-BO	Hemorragia intra-craniana	Coma	14	Cirúrgico	N	N	Neurocirurgia B	S
37	M	77	90,0	1,70	31,14	Medicina D	DPOC; EAM	DPOC agudizada	3	Médico	N	N	Medicina A	S
38	M	42	85,0	1,75	27,76	Unidade de Transplantes	Sépsis	Choque séptico	2	Médico	S	NA		S
39	M	57	120,0	1,65	44,08	Recobro-BO	Pós op. neoplasia sigmóide	Choque séptico	8	Cirúrgico	N	N	Cirurgia B	S

Anexo 1 — Tabela geral de registo dos dados recolhidos (continuação).

Doente	Tipo de trombo profilaxia	Dose (mg ou UI)	Dose (mg/kg)	Tomas diárias	Via	Duração	Início no 1º dia de internamento	Contra-indicação trombo profilaxia	Alteração da dose	Motivo de interrupção ou alteração	Complicação trombo profilaxia	TVP	TEP	HIT	FTE após alta
1	Enoxaparina	40,00	0,40	1	SC	11	N	Hemorragia intracraniana	S	Intervenção cirúrgica	N	N	N	N	N
2	Enoxaparina	60,00	2,00	2	SC	1	S		N		N	N	N	N	F
3	Enoxaparina	40,00	0,77	1	SC	2	S		N		N	N	N	N	N
4	Enoxaparina	20,00	0,22	1	SC	2	S		N		Hemorragia <i>minor</i>	N	N	N	F
5	Enoxaparina	40,00	0,47	1	SC	19	S		N		N	N	N	N	N
6	Enoxaparina	40,00	0,44	1	SC	12	S		S	Coagulopatia adquirida	N	N	N	N	N
7	Enoxaparina	20,00	0,25	1	SC	5	S		S	Medulograma	N	N	N	N	F
8	Enoxaparina	60,00	0,86	1	SC	5	S		N		N	N	N	N	N
9	Enoxaparina	40,00	0,57	1	SC	41	S		N		N	N	N	N	N
10	Enoxaparina	40,00	0,57	1	SC	1	S		N		N	N	N	N	F
11	Enoxaparina	40,00	0,49	1	SC	10	S		S	Queda do valor hemoglobina	N	N	N	N	N
12	Enoxaparina	40,00	0,47	1	SC	8	S		N		N	N	N	N	N
13	Enoxaparina	40,00	0,57	1	SC	7	S		R	Queda do valor hemoglobina	N	N	N	N	N
14	Enoxaparina	40,00	0,73	1	SC	3	S		S	Intervenção cirúrgica + Coagulopatia adquirida	N	N	N	N	F
15	HNF + enoxaparina	20,00	0,20	1	SC	11	S		S	Hemorragia activa	Hemorragia <i>minor</i>	N	N	N	N
16												N	N	N	F
17	Enoxaparina	40,00	0,50	1	SC	10	S		N		N	N	N	N	N
18								Coagulopatia adquirida				N	N	N	F
19	Enoxaparina	40,00	0,67	1	SC	7	S		N		N	N	N	N	N
20	Enoxaparina	40,00	0,36	1	SC	23	N	Hemorragia intracraniana	S	Hemorragia activa	Hemorragia <i>minor</i>	N	N	N	N
21	Enoxaparina	40,00	0,56	1	SC	4	S		N		N	N	N	N	N
22	Enoxaparina	40,00	0,53	1	SC	6	S		N		N	N	N	N	N
23	Enoxaparina	40,00	0,50	1	SC	8	N	Hemorragia intracraniana	N		N	N	N	N	N
24	Enoxaparina	40,00	0,47	1	SC	17	S		N		N	N	N	N	N
25								Coagulopatia adquirida				N	N	N	N
26	Enoxaparina	40,00	0,41	1	SC	4	N	Hemorragia intracraniana	N		N	N	N	N	N
27	Enoxaparina	40,00	0,47	1	SC	13	S		S	Hemorragia activa	Hemorragia <i>minor</i>	N	N	N	N
28												N	N	Prévia	N
29	Enoxaparina	40,00	0,51	1	SC	11	S		S	Colocação de dreno torácico + Hemorragia activa	Hemorragia <i>minor</i>	N	N	N	N
30	Enoxaparina	40,00	0,42	1	SC	25	S	Hemorragia intracraniana	N		N	N	N	N	N
31	Enoxaparina	40,00	0,36	1	SC	26	N	Intervenções cirúrgicas	N		N	N	N	N	N
32	Enoxaparina	40,00	0,47	1	SC	11	S		N		N	N	N	N	N
33	Enoxaparina	40,00	1,14	2	SC	3	S		N		N	N	N	N	N
34	Enoxaparina	40,00	0,63	1	SC	9	S		N		N	N	N	N	N
35	Enoxaparina	40,00	0,67	1	SC	7	S		N		N	N	N	N	F
36	Enoxaparina	20,00	0,22	1	SC	2	N	Hemorragia intracraniana	N		N	N	N	N	N
37	Enoxaparina	60,00	0,67	1	SC	3	S		N		N	N	N	N	N
38	HNF	NA	NA	NA	IV	NA	N	Coagulopatia adquirida	N		N	N	N	N	F
39	Enoxaparina	60,00	0,50	1	SC	1	N	Hemorragia activa	N		N	N	N	N	N

Anexo 2 — Registo da aplicação do MAR de Caprini aos doentes estudados. (S: sim; N: não; D: desconhecido; NA: não aplicável)

		Doente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39				
TORES DE RISCO	1 PONTO	41-59 anos	N	N	S	N	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	S	S				
		Cirurgia electiva <i>minor</i>	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Cirurgia <i>major</i> nos últimos 30 dias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Veias varicosas	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	S	D			
		Doença inflamatória intestinal	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Presença de edema dos membros inferiores	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	S	S			
		Índice de massa corporal > 25 kg.m ⁻²	S	N	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S			
		Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 30 dias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N		
		Insuficiência cardíaca nos últimos 30 dias	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N		
		Sépsis nos últimos 30 dias	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	
		Doença pulmonar grave (incluindo pneumonia) nos últimos 30 dias	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
		Doença pulmonar obstrutiva crónica	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	
		Doente médico em repouso no leito	N	N	N	D	D	D	D	N	D	D	D	D	D	D	N	N	N	D	D	N	N	D	N	D	D	D	D	D	N	D	D	N	D	D	N	D	D	N	D	D	N	N	
		Sedação	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
		Síndrome de resposta inflamatório sistémica (ausência de sépsis)	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	
		Transfusão sanguínea nos últimos 30 dias	S	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	N	S
		Contraceção oral ou terapêutica hormonal de substituição	NA	NA	N	NA	NA	N	N	N	N	NA	N	N	NA	N	N	NA	NA	NA	NA	N	NA	D	N	NA	N	NA	NA	NA	NA	N	NA	NA	N	NA	NA	N	NA	D	NA	NA	NA	NA	NA
		Gravidez ou puerpério nos últimos 30 dias	NA	NA	N	NA	NA	N	N	N	N	NA	N	N	NA	N	N	NA	NA	NA	N	NA	D	N	NA	N	NA	NA	NA	NA	N	NA	NA	N	NA	NA	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Antecedentes de nado-morto, aborto de repetição, parto prematuro com toxémia ou RCIU não explicados	NA	NA	D	NA	NA	D	N	D	D	NA	D	D	NA	D	N	NA	NA	NA	D	NA	D	D	NA	D	NA	NA	NA	NA	D	D	NA	NA	D	NA	D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
TORES DE RISCO	2 PONTOS	60-74 anos	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S	N	N			
		Cirurgia <i>major</i> (> 45 min)	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	N	S				
		Cirurgia laparoscópica (> 45 min)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Cirurgia artroscópica	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Neoplasia maligna (presente ou prévia)	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	
		Imobilização gessada nos últimos 30 dias	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Catéter venoso central	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S		
Previsão de doente confinado ao leito por mais de 72 horas	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S				
TORES DE RISCO	3 PONTOS	Idade ≥ 75 anos	N	S	N	S	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N			
		Antecedentes pessoais de TVP ou TEP	N	N	N	S	D	D	D	D	N	N	N	N	N	N	D	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
		Antecedentes familiares de TVP ou TEP	D	D	N	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	N	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Factor V de Leiden	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Protrombina 20210A	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Hiperhomocisteinémia	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Anticoagulante lúpico	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Anticorpos anti-cardiolipina	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
		Trombocitopenia induzida pela heparina tipo II	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
		Outra trombofilia	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
TORES DE RISCO	5 PONTOS	Fractura pélvica ou do membro inferior nos últimos 30 dias	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N			
		Acidente vascular cerebral nos últimos 30 dias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	
		Politraumatismo nos últimos 30 dias	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
		Artroplastia <i>major</i> MI	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
		Lesão espinhal aguda com paralisia nos últimos 30 dias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Score de risco tromboembólico		25	14	9	20	10	15	9	14	13	7	13	8	13	12	19	17	15	12	9	17	7	14	15	15	17	17	13	19	13	17	15	15	10	9	18	18	16	11	15					

Anexo 3 — Avaliação da normalidade da distribuição das variáveis contínuas.

Variável	Teste de Kolmogorov-Smirnov	Teste de Shapiro-Wilk	Assimetria	EP _{assimetria}	Z _{assimetria}	Curtose	EP _{curtose}	Z _{curtose}	Classificação da distribuição
Idade	p = 0,200	p = 0,144	-0,669	0,378	1,770	0,121	0,741	0,163	Normal
IMC	p = 0,200	p = 0,851	0,291	0,378	0,770	0,615	0,741	0,830	Normal
Duração do internamento	p = 0,018	p = 0,001	1,370	0,378	3,624	1,898	0,741	2,561	Não normal
Dose de enoxaparina	p < 0,001	p < 0,001	3,095	0,403	7,680	13,030	0,788	16,536	Não normal
Número de factores de risco	p = 0,200	p = 0,337	-0,198	0,378	0,524	-0,340	0,741	0,459	Normal
Score de risco	p = 0,089	p = 0,301	0,250	0,378	0,661	0,337	0,741	0,455	Normal
Idade no grupo médico	p = 0,200	p = 0,776	-0,289	0,524	0,552	-0,381	1,014	0,376	Normal
Idade no grupo cirúrgico	p = 0,200	p = 0,447	-0,252	0,550	0,458	-0,953	1,063	0,897	Normal
Idade no grupo traumático	----	p = 0,144	-1,688	1,225	1,378	----	----	----	Não normal
Idade no sexo masculino	p = 0,200	p = 0,394	-0,873	0,491	1,778	0,144	0,953	0,151	Normal
Idade no sexo feminino	p = 0,200	p = 0,083	-0,557	0,550	1,049	0,405	1,063	0,381	Normal
Nº de factores de risco nos doentes médicos	p = 0,200	p = 0,563	0,260	0,524	0,496	-0,562	1,014	0,554	Normal
Nº de factores de risco nos doentes cirúrgicos	p = 0,128	p = 0,093	0,537	0,550	0,976	-0,210	1,063	0,198	Normal
Nº de factores de risco nos doentes traumatizados	----	p < 0,001	1,732	1,225	1,414	----	----	----	Não normal
Nº de factores de risco no sexo masculino	p = 0,200	p = 0,816	-0,498	0,491	1,014	0,577	0,953	0,605	Normal
Nº de factores de risco no sexo feminino	p = 0,200	p = 0,376	0,173	0,550	0,315	-0,560	1,063	0,527	Normal
Score de risco nos doentes médicos	p = 0,200	p = 0,357	0,541	0,524	1,032	-0,305	1,014	0,301	Normal
Score de risco nos doentes cirúrgicos	p = 0,043	p = 0,551	0,267	0,550	0,485	-0,726	1,063	0,683	Normal
Score de risco nos doentes traumatizados	----	p < 0,001	1,732	1,225	1,414	----	----	----	Não normal
Score de risco no sexo masculino	p = 0,200	p = 0,515	0,243	0,491	0,495	1,256	0,953	1,318	Normal
Score de risco no sexo feminino	p = 0,108	p = 0,194	0,235	0,550	0,427	-0,644	1,063	0,606	Normal

Anexo 4 — Avaliação da presença de valores extremos (*outliers*) nas variáveis contínuas com distribuição considerada normal e da sua influência na discrepância entre a média e a mediana da variável.

Variável	Limite inferior $Q_1 - 1,5 \times DIQ$	Limite superior $Q_3 + 1,5 \times DIQ$	Valor mínimo	Valor máximo	Valores extremos	Média	Mediana	Conclusão
Idade	16	112	21	87	Não	----	----	----
IMC	15,63	40,63	17,30	44,08	Sim	28,89	29,02	Sem influência
Número de factores de risco	3,5	15,5	5	13	Não	----	----	----
Score de risco	2	26	7	25	Não	----	----	----
Idade no grupo médico	4,5	120,5	21	87	Não	----	----	----
Idade no grupo cirúrgico	27	106,5	44	82	Não	----	----	----
Idade no sexo masculino	16,5	108,25	24	79	Não	----	----	----
Idade no sexo feminino	9,5	121	21	87	Não	----	----	----
Nº de factores de risco no grupo médico	4	12	5	12	Não	----	----	----
Nº de factores de risco no grupo cirúrgico	6	14	8	13	Não	----	----	----
Nº de factores de risco no sexo masculino	3,5	15,5	5	13	Não	----	----	----
Nº de factores de risco no sexo feminino	1	16,5	5	13	Não	----	----	----
Score de risco no grupo médico	1,5	21,5	7	19	Não	----	----	----
Score de risco no grupo cirúrgico	8	23,5	12	20	Não	----	----	----
Score de risco no sexo masculino	6,75	23	7	25	Sim	15,09	15,00	Sem influência
Score de risco no sexo feminino	0	24	7	19	Não	----	----	----

Legenda:

Q_1 : Primeiro quartil

Q_3 : Terceiro quartil

DIQ : Distância interquartis