



# Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand?

## *Papel da deambulação na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: onde estamos?*

Maria Chiara Chindamo<sup>1,2</sup> , Marcos Arêas Marques<sup>3,4</sup> 

### Abstract

Venous thromboembolism (VTE) encompasses the spectrum of manifestations of deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism and is a common, serious, and preventable complication in hospitalized patients. Although immobility plays an important role in determining VTE risk in medical patients, no clear and uniform criteria exist to guide clinicians in assessing immobility. The variation in the descriptions that do exist makes it difficult to interpret and compare the results of randomized clinical trials with respect to the influence of different levels of immobility on the magnitude of VTE risk and the role that early ambulation as an isolated factor plays in prevention of such events. Understanding these limitations is a prerequisite for the proper use and interpretation of VTE risk assessment tools and for indicating the best strategy for preventing venous thrombosis in hospitalized medical patients. The objective of this study was to review the main evidence reported in the literature on the role of ambulation in prevention of VTE.

**Keywords:** deep venous thrombosis; pulmonary embolism; thromboprophylaxis; patient safety; mobility limitation.

### Resumo

O tromboembolismo venoso (TEV), que compreende o espectro de manifestações de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, é uma complicação comum, grave e evitável em pacientes hospitalizados. Embora a perda da mobilidade recente ou continuada represente um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de TEV, não existem critérios claros e uniformes para a definição do conceito de imobilidade. A diversidade dessas descrições dificulta a interpretação e a comparação dos resultados de estudos clínicos randomizados no que se refere à influência dos diferentes níveis de imobilidade na magnitude do risco de TEV e ao papel da deambulação precoce, de forma isolada, na prevenção de tais eventos. O entendimento dessas limitações é mandatório para a utilização e interpretação adequadas das ferramentas de avaliação de risco de TEV, e para a indicação da melhor estratégia de prevenção de trombose em pacientes clínicos hospitalizados. O objetivo deste estudo é revisar as principais evidências da literatura quanto ao papel da deambulação na prevenção do TEV.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; embolia pulmonar; tromboprevenção; segurança do paciente; limitação da mobilidade.

**How to cite:** Chindamo MC, Marques MA. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand? *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180107. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180107>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Departamento de Clínica Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Rede D'Or São Luiz, Hospital Barra D'Or, Serviço de Clínica Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: January 08, 2019. Accepted: April 19, 2019.

The study was carried out at Serviço de Clínica Médica, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

## ■ INTRODUCTION

Venous thromboembolism (VTE) is the greatest cause of avoidable deaths among hospitalized patients.<sup>1,2</sup> Acquired and inherited risk factors involved in its genesis include obesity, prior thrombosis, thrombophilias, cancer, recent trauma or surgery, acute myocardial infarction, stroke, paresis or paralysis of lower limbs, advanced age, congestive heart failure, acute infection, hormone therapy, central venous catheters, and admission to intensive care units.<sup>3-6</sup> Loss of mobility, whether recent or longstanding, is a common acquired risk factor that is important in development of VTE, increasing incidence by two to five times when compared to patients with normal mobility.<sup>5</sup>

Medical patients tend to have a history of restricted mobility caused by the acute disease that prompted their admission and also because of comorbidities. While immobility is one of the risk factors used to indicate VTE prophylaxis in hospitalized medical patients, pharmacological prophylaxis is still underutilized and return to walking is often the only criterion considered when deciding on withdrawal of thromboprophylaxis.<sup>7</sup> Certain questions remain unanswered and this can make precise assessment of VTE risk difficult. Issues that are of particular importance include: a lack of consensus on the definitions of immobility used in large studies of thromboprophylaxis for medical patients, the degree to which immobility contributes to VTE risk, and the importance of early mobilization as a protective factor. The objective of this study was to review and evaluate the most important evidence in the medical literature related to the role of ambulation in VTE prophylaxis.

## ■ REDUCED MOBILITY AND VTE RISK

Several authors have suggested that there is a relationship between reduced mobility and increased risk of VTE, proportional to the degree to which and length of time for which the patient is confined to bed.<sup>8-10</sup> A prospective, multicenter, case-control study with hospitalized patients over the age of 65 years found that restriction of mobility was an independent risk factor for VTE (odds ratios: 1.73-5.64).<sup>5</sup> Risk was greater among those with more severe mobility restriction (bedridden vs. wheelchair) and with recent loss of mobility (< 15 days vs.  $\geq$  30 days). Similarly, prolonged hospitalization has been identified as an independent risk factor for development of VTE, increasing the occurrence of events by up to eight times compared with patients who are not hospitalized.<sup>11</sup>

## ■ DEFINITIONS OF IMMOBILITY

Different definitions have been employed in randomized clinical trials to describe immobility: 1) qualitative, described as a dichotomous variable (mobile or restricted mobility), or by levels (partial or total); or 2) quantitative, with descriptions of the time walked or the distance walked in 24 hours.<sup>12,13</sup> Synonyms of immobility include restricted mobility, prolonged immobility, confinement to bed, or bed rest with bathroom privileges.<sup>12,13</sup>

Recently, Ye et al.<sup>12</sup> published a systematic review of 21 randomized clinical trials highlighting the highly heterogeneous nature of definitions of immobility applied to hospitalized medical patients. Some definitions combine type and duration of immobility, as in the PRIME<sup>14</sup> (immobilization expected for more than half of the day for a period of 7 days), PRINCE<sup>15</sup> (bed confined for more than 2/3 of each day for 10 $\pm$ 2 days), ARTEMIS<sup>16</sup> (bed confined  $\geq$  4 days), PREVENT<sup>17</sup> (projected hospitalization  $\geq$  4 days and  $\leq$  3 days of immobilization before hospitalization), and EXCLAIM studies<sup>8</sup> (immobility classified in two levels: level 1, absolute bed rest or sedentary without bathroom privileges, and level 2, bed rest with bathroom privileges, considering  $\geq$  3 days projected hospital stay). The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in MEDical Patients With ENOXaparin (MEDENOX) study<sup>18</sup> employed quantitative parameters, defining immobility as an inability to walk > 10 meters unaided for a period of 10 $\pm$ 4 days.

In that review, the authors concluded that, despite the established efficacy of VTE pharmacological prophylaxis in patients with acute clinical disease, there is still no consensus on the definition of immobility.<sup>12</sup> The diversity of definitions and the predominantly qualitative descriptions make comparison of results problematic and make it impossible to precisely determine the levels or mobilization/ambulation that may contribute to reducing the incidence of VTE events.<sup>19,20</sup>

## ■ IMMOBILITY AND VTE RISK STRATIFICATION MODELS IN CLINICAL PATIENTS

The best VTE risk stratification model for acutely ill medical patients has not yet been defined.<sup>21-23</sup> Notwithstanding, these tools are very important for identifying patients who are eligible for pharmacological or mechanical prophylaxis while in hospital. Since rates of compliance with thromboprophylaxis protocols are low all over the world, many VTE risk stratification models have been developed to support clinical

decision-making, improving use of pharmaceutical prophylaxis in at-risk populations.<sup>21-23</sup>

All validated stratification models include reduced mobility as a risk factor for VTE. The most recent update to the American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines<sup>3</sup> recommends using the Padua score as a VTE risk assessment tool in hospitalized medical patients. This model is made up of 11 risk factors, scored from one to three (with a maximum score of 20 points), for identifying clinical patients at high risk of VTE (score  $\geq 4$ ).<sup>22</sup> Reduced mobility alone scores three points. A quantitative model that has also been validated externally is the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE), which employs a wider-ranging definition of immobility.<sup>23</sup> In Brazil, a group of specialists published the Brazilian VTE prophylaxis guidelines for hospitalized patients (Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV em Paciente Clínico Internado) in 2007, which precedes the scores described above. In these guidelines, age over 40 years and immobility combined with at least one other risk factor for VTE are sufficient grounds to prescribe pharmacological prophylaxis.<sup>24</sup> Table 1 presents the definitions of immobility from these three risk assessment models.

## ■ IMMOBILITY AND DETERMINATION OF PROPHYLAXIS DURATION

In clinical practice, the relationship between duration of VTE risk, duration of pharmacological prophylaxis, and early mobilization in hospitalized clinical patients remains a challenge. In addition to known limitations related to the divergent definitions of immobility, there are also no measurable standards for mobilization that can be correlated with reduction in VTE risk.

While the duration established for safe and effective prophylaxis in hospitalized clinical patients is from 6 to 14 days (mean of 7 days), as defined by the PREVENT, ARTEMIS, and MEDENOX studies,<sup>16-18</sup> mobilization has often been used as the only criterion

for withdrawal of prophylaxis.<sup>7</sup> Considering the universal tendency to reduce the length of hospital stays, it has become unlikely in current practice that clinical patients will be given pharmacological prophylaxis for the recommended length of time while in hospital. Less than 2% of patients continue to receive pharmacological prophylaxis after hospital discharge, which causes an increase in the incidence of events out of hospital.<sup>25,26</sup>

In a real-life study, Amin et al.<sup>26</sup> conducted a retrospective analysis of occurrence of symptomatic VTE within 180 days of admission in 11,139 patients with diagnoses of cancer, heart failure, severe lung disease, or infectious disease. The rate of VTE was 3.3%, after receiving pharmacological prophylaxis with a mean duration of 5 days, which is a shorter period than is recommended for patients considered high risk. The majority of events (56.6%) occurred after discharge, peaking on the eighth day. However, the study did not analyze the relationship between mobility status and risk of VTE development. A subanalysis as part of the MEDENOX study<sup>18</sup> analyzed the effect of thromboprophylaxis and of mobility while in hospital, which was defined as the ability to walk more than 10 meters unaided on 10 $\pm$ 4 days. Although the basic VTE rates were lower among patients who could walk, when compared with those who were immobile (10.6% vs. 19.7%;  $p = 0.03$ ), administration of 40 mg/day of enoxaparin significantly reduced the VTE risk of patients who were mobile early, compared with placebo (3.3% vs. 10.6%; RR = 0.31;  $p = 0.008$ ) and also of patients who were immobile (9.0% vs. 19.7%; RR = 0.46;  $p = 0.02$ ), with no differences related to major bleeding. Thromboprophylaxis was administered for 7.3 and 7.7 days to the group who were mobilized (a mean of 4.4 days after admission) and those who were not, respectively. This study found evidence that clinical patients with initial immobility who walked early were still at risk of thrombotic events and that this risk was reduced by administration of enoxaparin at 40 mg/day.<sup>7,26</sup>

Table 1. Definitions of immobility in VTE risk assessment models.

Risk assessment models	Definition of immobility	Indications for pharmacological prophylaxis
Padua score <sup>22</sup>	Probability of immobility because of limitations caused by disease or treatment or medical indications for at least 3 days	Immobility: 3 points. Pharmacological prophylaxis of benefit if score $\geq 4$
IMPROVE <sup>23</sup>	Bed or chair rest > 24 hours for $\geq 7$ days	Immobility: 1 point. Pharmacological prophylaxis of benefit if score $\geq 2$
Brazilian Prophylaxis Guidelines for Hospitalized Clinical Patients <sup>24</sup>	Spends at least half of the day lying down or sitting on the edge of the bed (excluding time spent asleep) because of disease	Prophylaxis is indicated if immobility is present, age $\geq 40$ years, and at least one risk factor is present

IMPROVE = *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*.

In current practice, many clinical patients at risk of VTE who begin to walk have their pharmacological prophylaxis withdrawn at discharge and do not complete the minimum period considered effective in clinical studies.<sup>7</sup> Therefore, mobilization should not be a reason for early withdrawal of prophylaxis and each patient's risk factors should be analyzed individually. It is important to point out that, in the above study, the subset that achieved early mobilization and still exhibited additional benefits from use of enoxaparin was at high risk of VTE: advanced age (mean of 72 years), more than two VTE risk factors (65%), respiratory failure (53%), infection (50%), NYHA III heart failure (30%), cancer (9%), and history of previous VTE (8%). Another relevant point is that, although early mobilization was defined as the ability to walk more than ten meters per day unaided, the study does not provide the mean distance actually walked per patient. There is therefore no basis on which to determine whether early mobilization, walking longer distances with elderly patients at high risk of VTE or with younger people with fewer risk factors could reduce the incidence of events, requiring a shorter duration of prophylaxis. The ideal period of pharmacological prophylaxis for clinical patients who manage to walk early on during their hospital stay remains undefined.

Another very important element is that high risk patients can still be at risk of VTE for up to 100 days after their hospital discharge.<sup>27</sup> Strategies to reduce late events are dependent on identification of populations who will potentially benefit from prolonged pharmacological prophylaxis. The ideal duration of extended pharmacological prophylaxis is also unknown in these situations. The EXCLAIM study was the first to conduct a systematic analysis of immobility level and VTE risk, identifying patients who would benefit from prophylaxis with enoxaparin for a period of 28±4 days on the basis of different levels of immobility: level 1 – absolute bed rest or sedentary without bathroom privileges; level 2- total bed rest or sedentary with bathroom privileges.<sup>8</sup> The benefit of extending prophylaxis was limited to patients who were female, over the age of 75 years, and classified as immobility level 1, although there was a greater risk of major bleeding when compared to placebo (0.8% vs. 0.3%; 0.51 [95% confidence interval, 0.12-0.89]). Studies of extended prophylaxis using direct action oral anticoagulants such as rivaroxaban<sup>28</sup> and apixaban<sup>29</sup> observed higher rates of bleeding. More recently, the Acute medically ill venous thromboembolism Prevention with EXtended duration betrixaban (APEX)<sup>30</sup> and Medically ill patient Assessment of Rivaroxaban vs. placebo IN reducing

post-discharge venous thrombo-Embolism Risk (MARINER) studies<sup>31,32</sup> included baseline D dimer levels in their evaluations of duration of pharmacological prophylaxis after discharge (35 to 42 days, and 45 days, respectively). In the APEX study, acutely ill clinical patients with elevated D dimer levels who had been given betrixaban did not exhibit a significant difference compared with the standard regimen with enoxaparin in terms of the pre-specified primary efficacy outcome.<sup>30</sup> The MARINER study did not demonstrate a benefit from use of 10 mg rivaroxaban vs. placebo in the highest risk clinical patients for 35 days after discharge, in terms of the composite outcome of fatal or symptomatic VTE.<sup>31,32</sup> Therefore, the subset of clinical patients at higher risk of VTE after discharge that would benefit from extended prophylaxis has not been identified and neither has the ideal treatment strategy.

## ■ BENEFITS OF EARLY MOBILIZATION

While immobility can lead to a series of intercurrent medial conditions, early mobilization contributes to preventing functional deterioration and the complications associated with longer hospital stays. Early mobilization protocols are associated with better outcomes in terms of DVT incidence, shorter length of hospital stay among patients with community acquired pneumonia, improvement or maintenance of functional status of elderly hospitalized patients, and better postoperative recovery after major surgery.<sup>33-35</sup> Guidelines for VTE prevention emphasize early mobilization as one of the most important components of prophylaxis and as the only prophylactic measure necessary in patients at low risk of VTE.<sup>3,24</sup>

## ■ CONCLUSIONS

Current evidence is insufficient to categorically support the claim that early mobilization, in isolation, reduces the risk of events in clinical patients at high risk of VTE. Nevertheless, taking into consideration the fact that acquired restricted mobility is an independent risk factor for VTE, it is of fundamental importance that institutions implement programs to encourage early mobilization and walking. This practice does not only lead to benefits during the hospital stay, but also prepares patients for post-discharge recovery. It is very important that the multidisciplinary treating team work together in an integrated and dynamic manner to define patients' mobility status at admission, to flag up changes as the hospital stay progresses, and to implement the interventions needed, in order to achieve a precise definition of each patient's pharmacological prophylaxis needs. Although it



can be stated that immobility increases VTE risk, to date there are no quantitative definitions for the measurements of distance or duration of ambulation that are independently correlated with reduction of VTE risk.

## ■ REFERENCES

- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302(6778):709-11. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.302.6778.709>. PMID:2021744.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1254-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.013581>. PMID:15563663.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2, Suppl 2):e195S-226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>. PMID:22315261.
- Dobesh P. The importance of appropriate prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism in at-risk medical patients. *Int J Clin Pract*. 2010;64(11):1554-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02447.x>. PMID:20846203.
- Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1299-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52359.x>. PMID:15271117.
- Oliveira ALML, Marques MA. Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy. *J Vasc Bras*. 2016;15(4):293-301. PMID:29930607.
- Amin AN, Girard F, Samama MM. Does ambulation modify venous thromboembolism risk in acutely ill medical patients? *Thromb Haemost*. 2010;104(5):955-61. PMID:20838741.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004>. PMID:20621900.
- Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JJ, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol*. 2000;19(1):47-51. PMID:10853685.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.22.3415>. PMID:11112234.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>. PMID:10737280.
- Ye F, Bell LN, Mazza J, Lee A, Yale SH. Variation in definitions of immobility in pharmacological thromboprophylaxis clinical trials in medical inpatients: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):13-21. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616677802>. PMID:28301904.
- Hull RD. Relevance of immobility and importance of risk assessment management for medically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(3):268-76. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612452781>. PMID:22826444.
- Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis*. 1996;26(Suppl 2):49-56. PMID:8707167.
- Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21. <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2003.189>. PMID:12679756.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>. PMID:16439370.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24>. PMID:15289368.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909093411103>. PMID:10477777.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60202-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0). PMID:18242412.
- Kerbaui MN, Moraes FY, Kerbaui LN, Conterno LO, El-Fakhouri S. Venous thromboprophylaxis in medical patients: an application review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(3):258-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.008>. PMID:23680273.
- Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):801-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-08-0631>. PMID:28150851.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>. PMID:20738765.
- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1944>. PMID:21436241.
- Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):533-53. PMID:17969384.
- Amin A, Lin J, Ryan A. Lack of thromboprophylaxis across the care continuum in US medical patients. *Hosp Pract*. 2010;38(3):17-25. <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2010.06.311>. PMID:20499769.
- Amin AN, Varker H, Princin N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012;7(3):231-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.1002>. PMID:22190427.
- Hull RD, Merali T, Mills A, Stevenson AL, Liang J. Venous thromboembolism in elderly high-risk medical patients: time course of events and influence of risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(4):357-62. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029613481105>. PMID:23610237.

28. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):407-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-011-0549-x>. PMID:21359646.
29. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110899>. PMID:22077144.
30. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>. PMID:27232649.
31. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zurbek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE: design, rationale, and clinical implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1240-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-09-0756>. PMID:26842902.
32. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805090>. PMID:30145946.
33. Zomorodi M, Topley D, McAnaw M. Developing a mobility protocol for early mobilization of patients in a surgical/trauma ICU. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:964547. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/964547>. PMID:23320154.
34. Talec P, Gaujoux S, Samama CM. Early ambulation and prevention of post-operative thromboembolic risk. *J Vasc Surg*. 2016;153(6S):S11-4. PMID:27789264.
35. Pashikanti L, Von Ah D. Impact of early mobilization protocol on the medical-surgical inpatient population: an integrated review

of literature. *Clin Nurse Spec*. 2012;26(2):87-94. <http://dx.doi.org/10.1097/NUR.0b013e31824590e6>. PMID:22336934.

---

**Correspondence**

Maria Chiara Chindamo  
 Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Departamento de  
 Clínica Médica  
 Rua Prof. Rodolpho Rocco, 255 - Ilha do Fundão  
 CEP 21941-590 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
 Tel.: +55 (21) 3938-2708  
 E-mail: mchiara@terra.com.br

**Author information**

MCC - Adjunct professor, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); PhD in Internal Medicine, UFRJ; Coordinator, Serviço de Clínica Médica, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or.  
 MAM - Physician, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Angiologist, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

**Author contributions**

Conception and design: MCC  
 Analysis and interpretation: MCC, MAM  
 Data collection: MCC  
 Writing the article: MCC, MAM  
 Critical revision of the article: MCC, MAM  
 Final approval of the article\*: MCC, MAM  
 Statistical analysis: MCC  
 Overall responsibility: MCC

\*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras*.



# Papel da deambulação na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: onde estamos?

*Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand?*

Maria Chiara Chindamo<sup>1,2</sup> , Marcos Arêas Marques<sup>3,4</sup> 

## Resumo

O tromboembolismo venoso (TEV), que compreende o espectro de manifestações de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, é uma complicação comum, grave e evitável em pacientes hospitalizados. Embora a perda da mobilidade recente ou continuada represente um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de TEV, não existem critérios claros e uniformes para a definição do conceito de imobilidade. A diversidade dessas descrições dificulta a interpretação e a comparação dos resultados de estudos clínicos randomizados no que se refere à influência dos diferentes níveis de imobilidade na magnitude do risco de TEV e ao papel da deambulação precoce, de forma isolada, na prevenção de tais eventos. O entendimento dessas limitações é mandatório para a utilização e interpretação adequadas das ferramentas de avaliação de risco de TEV, e para a indicação da melhor estratégia de prevenção de trombose em pacientes clínicos hospitalizados. O objetivo deste estudo é revisar as principais evidências da literatura quanto ao papel da deambulação na prevenção do TEV.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; embolia pulmonar; trombopprofilaxia; segurança do paciente; limitação da mobilidade.

## Abstract

Venous thromboembolism (VTE) encompasses the spectrum of manifestations of deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism and is a common, serious, and preventable complication in hospitalized patients. Although immobility plays an important role in determining VTE risk in medical patients, no clear and uniform criteria exist to guide clinicians in assessing immobility. The variation in the descriptions that do exist makes it difficult to interpret and compare the results of randomized clinical trials with respect to the influence of different levels of immobility on the magnitude of VTE risk and the role that early ambulation as an isolated factor plays in prevention of such events. Understanding these limitations is a prerequisite for the proper use and interpretation of VTE risk assessment tools and for indicating the best strategy for preventing venous thrombosis in hospitalized medical patients. The objective of this study was to review the main evidence reported in the literature on the role of ambulation in prevention of VTE.

**Keywords:** deep venous thrombosis; pulmonary embolism; thromboprophylaxis; patient safety; mobility limitation.

**Como citar:** Chindamo MC, Marques MA. Papel da deambulação na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: onde estamos? J Vasc Bras. 2019;18:e20180107. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180107>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Departamento de Clínica Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Rede D'Or São Luiz, Hospital Barra D'Or, Serviço de Clínica Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Janeiro 08, 2019. Aceito em: Abril 19, 2019.

O estudo foi realizado no Serviço de Clínica Médica, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## ■ INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) representa a principal causa de morte evitável em pacientes hospitalizados<sup>1,2</sup>. Fatores de risco adquiridos ou hereditários estão envolvidos em sua gênese e incluem obesidade, trombose prévia, trombofilias, câncer, história recente de trauma ou de cirurgia, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, paresia ou paralisia de membros inferiores, idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva, infecção aguda, terapia hormonal, cateter venoso central e admissão em unidades de terapia intensiva<sup>3-6</sup>. A perda da mobilidade, recente ou continuada, é um fator de risco adquirido comum e importante no desenvolvimento de TEV, aumentando a sua incidência entre duas a cinco vezes quando comparada à incidência dos pacientes com deambulação normal<sup>5</sup>.

Os pacientes clínicos usualmente têm histórico de redução de mobilidade devido à doença aguda que motivou a internação e à presença de comorbidades. Embora a imobilidade represente um fator de risco para indicação de profilaxia do TEV em pacientes clínicos internados, a profilaxia farmacológica ainda é subutilizada, e a deambulação é frequentemente considerada como único critério para descontinuação da trombopprofilaxia<sup>7</sup>. Algumas questões permanecem indefinidas e podem dificultar a avaliação precisa do risco de TEV, destacando-se: falta de consenso nas definições de imobilidade utilizadas nos grandes estudos de trombopprofilaxia em pacientes clínicos, grau de contribuição da imobilidade no risco de TEV e importância da deambulação precoce como fator de proteção. O objetivo deste estudo é revisar e avaliar as principais evidências da literatura médica quanto ao papel da deambulação na profilaxia do TEV.

## ■ REDUÇÃO DE MOBILIDADE E RISCO DE TEV

Uma relação entre redução de mobilidade e risco aumentado de TEV, proporcional ao nível e ao tempo de restrição do paciente ao leito, foi sugerida por vários autores<sup>8-10</sup>. Em estudo multicêntrico caso-controle prospectivo de pacientes com idade maior que 65 anos hospitalizados, a redução da mobilidade representou um fator de risco independente de TEV (*odds ratio*: 1,73-5,64)<sup>5</sup>. O risco foi maior naqueles pacientes com limitação mais severa de mobilidade (repouso no leito *versus* cadeira de rodas) e com perda de mobilidade recente (< 15 dias *versus* ≥ 30 dias). Da mesma forma, a hospitalização prolongada foi considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV, aumentando em até oito vezes a ocorrência de eventos em comparação aos pacientes não hospitalizados<sup>11</sup>.

## ■ DEFINIÇÕES DE IMOBILIDADE

Diferentes definições foram empregadas em estudos clínicos randomizados para a caracterização da imobilidade: 1) qualitativas, descritas como variável dicotômica (móvel ou restrito), ou em níveis (parcial ou total); 2) quantitativas, com descrições do tempo de deambulação ou distância percorrida em 24 horas<sup>12,13</sup>. São utilizados como sinônimos de imobilidade os termos mobilidade reduzida, imobilidade prolongada, confinamento ao leito ou repouso com privilégio de ir ao banheiro<sup>12,13</sup>.

Recentemente, Ye et al.<sup>12</sup> publicaram uma revisão sistemática de 21 estudos clínicos randomizados ressaltando a grande heterogeneidade na caracterização de imobilidade aplicada a pacientes clínicos hospitalizados. Algumas definições agregaram o tipo e a duração da imobilidade, como nos estudos PRIME<sup>14</sup> (imobilização esperada por mais da metade do dia por período de 7 dias), PRINCE<sup>15</sup> (confinamento no leito por mais de 2/3 de cada dia por 10±2 dias), ARTEMIS<sup>16</sup> (confinamento ao leito ≥ 4 dias), PREVENT<sup>17</sup> (hospitalização projetada por ≥ 4 dias e ≤ 3 dias de imobilização antes da hospitalização) e *Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients* (EXCLAIM)<sup>8</sup> (classificação da imobilidade em dois níveis: nível 1, repouso absoluto ou sedentário sem privilégio de ir ao banheiro e nível 2, repouso com privilégio de ir ao banheiro, considerando ≥ 3 dias previstos de hospitalização). O estudo *Prophylaxis of Venous Thromboembolism in MEDical Patients With ENOXaparin* (MEDENOX)<sup>18</sup> utilizou parâmetros quantitativos, definindo imobilidade como incapacidade de atingir distância de caminhada autônoma > 10 metros no período de 10±4 dias.

Nesta revisão, os autores concluíram que, apesar da eficácia estabelecida da farmacoprofilaxia do TEV em pacientes portadores de doença clínica aguda, ainda não há consenso sobre a definição de imobilidade<sup>12</sup>. A diversidade de definições e as descrições predominantemente qualitativas dificultam a comparação de resultados e impossibilitam determinar, de forma precisa, níveis de mobilização/deambulação que possam contribuir para a redução da incidência de eventos de TEV<sup>19,20</sup>.

## ■ IMOBILIDADE E MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE TEV EM PACIENTES CLÍNICOS

Ainda não foi definido o modelo mais adequado de estratificação de risco de TEV em pacientes clínicos agudamente doentes<sup>21-23</sup>. Essas ferramentas são muito importantes na identificação dos pacientes elegíveis para profilaxia farmacológica ou mecânica



durante a hospitalização. Uma vez que protocolos de tromboprolifaxia são pouco implementados em todo mundo, diversos modelos de estratificação de risco de TEV foram desenvolvidos para embasar a decisão clínica, melhorando o uso da profilaxia medicamentosa na população de risco<sup>21-23</sup>.

Todos os modelos de estratificação validados incluem a redução da mobilidade como fator de risco para o TEV. Em sua última atualização, a diretriz do *American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>3</sup> recomenda o uso do escore de Padua como ferramenta de avaliação do risco de TEV em pacientes clínicos hospitalizados. Este consiste em um modelo composto de 11 fatores de risco, pontuados de um a três (escore máximo de 20 pontos), para identificar pacientes clínicos de alto risco de TEV (escore  $\geq 4$ )<sup>22</sup>. Nesse escore, a redução de mobilidade já confere três pontos. Outro modelo quantitativo também validado externamente é o *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism* (IMPROVE), que apresenta uma definição mais abrangente de imobilidade<sup>23</sup>. No Brasil, um grupo de especialistas publicou em 2007 a Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV em Paciente Clínico Internado, que precedeu a publicação dos escores acima descritos. Nessa diretriz, idade superior a 40 anos e imobilidade, associadas à presença de pelo menos um fator de risco para TEV, indicam a utilização de farmacoprofilaxia<sup>24</sup>. As definições de imobilidade desses três modelos de avaliação de risco estão discriminadas na Tabela 1.

## ■ IMOBILIDADE E DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE PROFILAXIA

Definir a relação entre a duração do risco de TEV, tempo de utilização da farmacoprofilaxia e deambulação precoce em pacientes clínicos hospitalizados permanece um desafio na prática clínica. Além das conhecidas limitações relacionadas às diversas definições de imobilidade, também não existem padrões mensuráveis de deambulação que se correlacionem com a redução do risco de TEV.

Embora o tempo estabelecido para profilaxia eficaz e segura em pacientes clínicos hospitalizados seja de 6 a 14 dias (média de 7 dias), conforme definição dos estudos PREVENT, ARTEMIS e MEDENOX<sup>16-18</sup>, a deambulação tem sido frequentemente utilizada como critério único para descontinuação da profilaxia<sup>7</sup>. Considerando a tendência universal de diminuição do tempo de permanência hospitalar, torna-se improvável, na prática atual, que pacientes clínicos recebam a farmacoprofilaxia pela duração preconizada enquanto internados. Menos de 2% dos pacientes continuam a receber farmacoprofilaxia após a alta hospitalar, o que provoca um aumento da incidência de eventos fora do hospital<sup>25,26</sup>.

Em estudo de vida real, Amin et al.<sup>26</sup> avaliaram retrospectivamente a ocorrência de TEV sintomático em até 180 dias após admissão em 11.139 pacientes com diagnóstico de câncer, insuficiência cardíaca, doença pulmonar grave ou doença infecciosa. A taxa de TEV foi de 3,3% após receber farmacoprofilaxia em média por 5 dias, período inferior ao recomendado para pacientes considerados de alto risco. A maioria dos eventos (56,6%) ocorreu após a alta, com o pico no oitavo dia; no entanto, não foi estudada a relação do *status* de mobilidade com o risco de desenvolvimento do TEV. Em subanálise do estudo MEDENOX<sup>18</sup>, foi analisado o efeito da tromboprolifaxia e da deambulação durante a internação, definida como a capacidade de atingir uma distância de caminhada autônoma superior a dez metros em 10 $\pm$ 4 dias. Embora as taxas basais de TEV tenham sido menores em pacientes que deambularam, quando comparadas aos que não deambularam (10,6% *versus* 19,7%;  $p = 0,03$ ), a administração de enoxaparina 40 mg/dia reduziu significativamente o risco de TEV nos pacientes que caminharam precocemente em comparação ao uso de placebo (3,3% *versus* 10,6%; RR = 0,31;  $p = 0,008$ ), como também nos pacientes com imobilidade (9,0% *versus* 19,7%; RR = 0,46;  $p = 0,02$ ), sem diferenças relacionadas a sangramento maior. A tromboprolifaxia foi fornecida respectivamente por 7,3 e 7,7 dias no grupo que passou a deambular (em média 4,4 dias

Tabela 1. Definição de imobilidade nos modelos de avaliação de risco de TEV.

Modelos de avaliação de risco	Definição de imobilidade	Indicação de profilaxia farmacológica
Escore de Padua <sup>22</sup>	Probabilidade de imobilidade por limitações causadas por doença ou tratamento ou por indicação médica durante pelo menos 3 dias	Imobilidade: 3 pontos. Benefício de profilaxia farmacológica: escore $\geq 4$
IMPROVE <sup>23</sup>	Confinamento em leito ou cadeira > 24 horas por $\geq 7$ dias	Imobilidade: 1 ponto. Benefício de profilaxia farmacológica: escore $\geq 2$
Diretriz Brasileira de Profilaxia em Paciente Clínico Internado <sup>24</sup>	Devido à doença passa pelo menos a metade do dia deitado ou sentado na beira do leito (excluindo-se o período de sono)	Profilaxia indicada em caso de imobilidade e idade $\geq 40$ anos + pelo menos um fator de risco

IMPROVE = *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*.

após a admissão) e nos que não deambularam. Esse estudo forneceu evidências de que pacientes clínicos com imobilidade inicial e que passaram a deambular precocemente ainda permaneceram sob risco de eventos de trombose, que foi reduzido com o uso de enoxaparina 40 mg/dia<sup>7,26</sup>.

Na prática atual, muitos pacientes clínicos sob risco de TEV que começam a deambular têm a farmacoprofilaxia suspensa na alta e não completam o período mínimo considerado eficaz nos estudos clínicos<sup>7</sup>. Dessa forma, a deambulação não deve ser motivo para interromper precocemente a profilaxia, devendo-se considerar os fatores de risco individuais de cada paciente. É importante ressaltar que, no estudo acima, a população que deambulou e apresentou benefício adicional com uso de enoxaparina era de alto risco de TEV: idade avançada (média 72 anos), presença de mais de dois fatores de risco para TEV (65%), insuficiência respiratória (53%), infecção (50%), insuficiência cardíaca NYHA III (30%), câncer (9%) e história de TEV prévio (8%). Outro ponto relevante é que, apesar da deambulação precoce ter sido definida como a capacidade de atingir caminhada autônoma superior a dez metros por dia, não há referência no estudo sobre a distância média percorrida por paciente. Portanto, não existem evidências para determinar se a deambulação precoce por distâncias maiores em idosos com alto risco para TEV, ou em indivíduos jovens com menos fatores de risco, poderia reduzir a incidência de eventos, implicando em um tempo menor de profilaxia. O tempo ideal de farmacoprofilaxia nos pacientes clínicos que deambulam precocemente durante a internação ainda permanece indefinido.

Outro aspecto fundamental é que o risco de TEV pode se manter por até 100 dias após a hospitalização nos pacientes de alto risco<sup>27</sup>. Estratégias para redução dos eventos tardios dependem do reconhecimento das populações com potencial benefício da farmacoprofilaxia por tempo prolongado. A duração ideal da profilaxia farmacológica estendida nesse contexto ainda é incerta. O estudo EXCLAIM foi o primeiro a avaliar sistematicamente o nível de imobilidade e o risco de TEV, identificando pacientes que se beneficiariam da profilaxia com enoxaparina por período de 28±4 dias considerando níveis distintos de imobilidade: nível 1- repouso absoluto ou sedentário sem privilégios de ir ao banheiro; nível 2- repouso total ou sedentário com privilégios de ir ao banheiro<sup>8</sup>. O benefício da extensão da profilaxia foi limitado a pacientes do sexo feminino com idade superior a 75 anos e imobilidade nível 1, incorrendo, no entanto, em risco de sangramento maior quando comparado ao placebo (0,8% *versus* 0,3%; 0,51 [IC95%, 0,12-0,89]). Estudos de profilaxia estendida utilizando anticoagulantes orais

de ação direta como rivaroxabana<sup>28</sup> e apixabana<sup>29</sup> demonstraram maiores taxas de sangramento. Mais recentemente, os estudos *Acute medically Ill venous thromboembolism Prevention with EXtended duration betrixaban* (APEX) (betrixabana)<sup>30</sup> e *Medically ill patient Assessment of Rivaroxaban versus placebo IN reducing post-discharge venous thrombo-Embolism Risk* (MARINER) (rivaroxabana)<sup>31,32</sup> incorporaram a dosagem do d-dímero basal na avaliação da extensão da farmacoprofilaxia após a alta (35 a 42 dias e 45 dias, respectivamente). No estudo APEX, pacientes clínicos agudamente doentes com valor elevado de d-dímero que utilizaram betrixabana não apresentaram diferença significativa comparada ao regime padrão com enoxaparina no resultado primário de eficácia pré-especificado<sup>30</sup>. O estudo MARINER não demonstrou benefício do uso de rivaroxabana 10 mg *versus* placebo em pacientes clínicos de mais alto risco por 35 dias após alta, relacionado ao desfecho composto de TEV fatal ou sintomático<sup>31,32</sup>. Portanto, não está ainda estabelecido o subgrupo de pacientes clínicos sob maior risco de TEV após a alta que possa se beneficiar da profilaxia estendida, nem a estratégia terapêutica mais adequada.

## ■ BENEFÍCIOS DA MOBILIZAÇÃO PRECOCE

Enquanto a imobilidade pode levar a uma série de intercorrências médicas, a mobilização precoce contribui para a prevenção do declínio funcional e de complicações associadas a um maior período de hospitalização. Protocolos de mobilização precoce estão associados a melhores desfechos quanto à incidência de TVP, menor tempo de internação de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, melhora ou manutenção do estado funcional na alta de pacientes idosos hospitalizados e melhor recuperação em pós-operatório de grandes cirurgias<sup>33-35</sup>. As diretrizes de prevenção de TEV enfatizam a mobilização precoce como um dos componentes principais da profilaxia e como a única medida profilática necessária em pacientes de baixo risco para TEV<sup>3,24</sup>.

## ■ CONCLUSÃO

As evidências atuais não permitem afirmar de forma categórica que a deambulação precoce, isoladamente, reduz o risco de eventos em pacientes clínicos com alto risco para o desenvolvimento do TEV. No entanto, levando em consideração que a redução adquirida da mobilidade constitui um fator de risco independente para TEV, é fundamental que as instituições estabeleçam programas de incentivo à mobilização e à deambulação precoce dos pacientes. Essa prática traz benefícios não só durante a hospitalização, mas

também prepara o paciente para a recuperação após a alta. O trabalho integrado e dinâmico da equipe multidisciplinar para definir o *status* de mobilidade do paciente na admissão, sinalizar mudanças ao longo da hospitalização e realizar as intervenções necessárias é fundamental para a definição precisa da necessidade de profilaxia farmacológica. Embora possamos afirmar que a imobilidade aumenta o risco de TEV, não existem até o momento definições quantitativas de medidas de distância ou tempo de deambulação que se correlacionem de forma independente com a redução do risco de TEV.

## REFERÊNCIAS

- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991;302(6778):709-11. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.302.6778.709>. PMID:2021744.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1254-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.013581>. PMID:15563663.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2, Suppl 2):e195S-226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>. PMID:22315261.
- Dobesh P. The importance of appropriate prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism in at-risk medical patients. *Int J Clin Pract*. 2010;64(11):1554-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02447.x>. PMID:20846203.
- Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1299-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52359.x>. PMID:15271117.
- Oliveira ALML, Marques MA. Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy. *J Vasc Bras*. 2016;15(4):293-301. PMID:29930607.
- Amin AN, Girard F, Samama MM. Does ambulation modify venous thromboembolism risk in acutely ill medical patients? *Thromb Haemost*. 2010;104(5):955-61. PMID:20838741.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004>. PMID:20621900.
- Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JL, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol*. 2000;19(1):47-51. PMID:10853685.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.22.3415>. PMID:11112234.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>. PMID:10737280.
- Ye F, Bell LN, Mazza J, Lee A, Yale SH. Variation in definitions of immobility in pharmacological thromboprophylaxis clinical trials in medical inpatients: a systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):13-21. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029616677802>. PMID:28301904.
- Hull RD. Relevance of immobility and importance of risk assessment management for medically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(3):268-76. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612452781>. PMID:22826444.
- Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis*. 1996;26(Suppl 2):49-56. PMID:8707167.
- Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21. <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2003.189>. PMID:12679756.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>. PMID:16439370.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24>. PMID:15289368.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909093411103>. PMID:10477777.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60202-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0). PMID:18242412.
- Kerbaux MN, Moraes FY, Kerbaux LN, Conterno LO, El-Fakhouri S. Venous thromboprophylaxis in medical patients: an application review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(3):258-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.008>. PMID:23680273.
- Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):801-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-08-0631>. PMID:28150851.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>. PMID:20738765.
- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1944>. PMID:21436241.
- Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):533-53. PMID:17969384.
- Amin A, Lin J, Ryan A. Lack of thromboprophylaxis across the care continuum in US medical patients. *Hosp Pract*. 2010;38(3):17-25. <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2010.06.311>. PMID:20499769.

26. Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med.* 2012;7(3):231-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.1002>. PMID:22190427.
27. Hull RD, Merali T, Mills A, Stevenson AL, Liang J. Venous thromboembolism in elderly high-risk medical patients: time course of events and influence of risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(4):357-62. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029613481105>. PMID:23610237.
28. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):407-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-011-0549-x>. PMID:21359646.
29. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110899>. PMID:22077144.
30. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>. PMID:27232649.
31. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zurbek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE: design, rationale, and clinical implications. *Thromb Haemost.* 2016;115(6):1240-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-09-0756>. PMID:26842902.
32. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1118-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805090>. PMID:30145946.
33. Zomorodi M, Topley D, McAnaw M. Developing a mobility protocol for early mobilization of patients in a surgical/trauma ICU. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:964547. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/964547>. PMID:23320154.
34. Talec P, Gaujoux S, Samama CM. Early ambulation and prevention of post-operative thromboembolic risk. *J Vasc Surg.* 2016;153(6S):S11-4. PMID:27789264.
35. Pashikanti L, Von Ah D. Impact of early mobilization protocol on the medical-surgical inpatient population: an integrated review of literature. *Clin Nurse Spec.* 2012;26(2):87-94. <http://dx.doi.org/10.1097/NUR.0b013e31824590e6>. PMID:22336934.

---

#### Correspondência

Maria Chiara Chindamo  
 Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Departamento de  
 Clínica Médica  
 Rua Prof. Rodolpho Rocco, 255 - Ilha do Fundão  
 CEP 21941-590 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
 Tel: (21) 3938-2708  
 E-mail: mchiara@terra.com.br

#### Informações sobre os autores

MCC - Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Doutorado em Clínica Médica, UFRJ; Coordenadora, Serviço de Clínica Médica, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz.  
 MAM - Médico, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Médico Angiologista, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

#### Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: MCC  
 Análise e interpretação dos dados: MCC, MAM  
 Coleta de dados: MCC  
 Redação do artigo: MCC, MAM  
 Revisão crítica do texto: MCC, MAM  
 Aprovação final do artigo\*: MCC, MAM  
 Análise estatística: MCC  
 Responsabilidade geral pelo estudo: MCC

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras.*