

# Challenges of extended venous thromboembolism prophylaxis in medical and surgical patients

## *Desafios da profilaxia estendida do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos e cirúrgicos*

Maria Chiara Chindamo<sup>1,2</sup> , Edison Ferreira Paiva<sup>3</sup> , Plinio Resende do Carmo Jr<sup>1,2</sup> ,  
Ana Thereza Cavalcanti Rocha<sup>4</sup> , Marcos Arêas Marques<sup>5,6</sup> 

### Abstract

Patients hospitalized for acute medical and surgical illnesses are at risk of developing venous thromboembolism (VTE) during hospitalization and after discharge. Extended pharmacological prophylaxis beyond the hospital stay is recommended for patients undergoing surgeries at high risk for VTE and for selected groups of hospitalized medical patients. This practice involves several challenges, from identification of at-risk populations eligible for extended prophylaxis to choice of the most appropriate anticoagulant and definition of the ideal duration of use. This review will present the main VTE risk assessment models for hospitalized medical and surgical patients, the current recommendations for use of extended prophylaxis, and its limitations and benefits.

**Keywords:** venous thrombosis; disease prevention; pulmonary embolism; patient safety; clinical protocols; risk management.

### Resumo

Pacientes hospitalizados por doenças clínicas e cirúrgicas agudas estão sob risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) durante a hospitalização e após a alta. A profilaxia farmacológica estendida além do período da hospitalização é recomendada para pacientes submetidos a cirurgias de alto risco de TEV e para grupos selecionados de pacientes clínicos hospitalizados. Diversos desafios envolvem essa prática, desde o reconhecimento das populações de risco elegíveis para a extensão da profilaxia até a escolha do anticoagulante mais adequado e a definição do tempo ideal de utilização. Os principais modelos de avaliação de risco de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados, as recomendações atuais para uso da profilaxia estendida e suas limitações e benefícios serão apresentados nesta revisão.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; prevenção de doenças; embolia pulmonar; segurança do paciente; protocolos clínicos; gestão do risco.

**How to cite:** Chindamo MC, Paiva EF, Carmo Jr PR, Rocha ATC, Marques MA. Challenges of extended venous thromboembolism prophylaxis in medical and surgical patients. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210195. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101952>

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

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

<sup>3</sup> Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina – FM, Hospital das Clínicas – HC, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>6</sup> Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Financial support:** None.

**Conflicts of interest:** MCC, ATCR, EFP and MAM receive honoraria from the pharmaceutical industry for lectures on anticoagulation.

Submitted: October 31, 2021. Accepted: April 06, 2022.

The study was carried out at Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.



## ■ INTRODUCTION

Patients admitted to hospital for acute medical and surgical diseases are at risk of venous thromboembolism (VTE) during and after the hospital stay.<sup>1</sup> The main risk factors for development of VTE include active cancer, stroke, the prenatal to postnatal cycle, prior VTE, heart failure, trauma, major surgery, obesity, age over 60 years, immobility lasting more than 3 days, inflammatory diseases, sepsis, chronic renal failure, family history of VTE, and hereditary or acquired thrombophilias.<sup>2,3</sup>

Many healthcare institutions have made efforts to implement hospital protocols for VTE prevention because it is a potentially avoidable complication.<sup>1</sup> However, the risk of such events is not limited to the period when the patient is in hospital, but extends for up to 3 months after discharge.<sup>1</sup> Data show that 37% of patients who have VTE in outpatients settings had had a recent hospital admission, 23% had undergone major surgery during the 3 months preceding the event,<sup>4</sup> and around 67% of cases of VTE occurred during the first month after hospital discharge.<sup>4</sup> Another important finding is that the incidence of VTE within 100 days of hospital admission is proportional to the number of risk factors that a patient has at discharge: 6.1% in patients with three or more factors and 8.7% in those with four or more.<sup>5</sup> These data emphasize the opportunity for assessing risk of VTE at the time of discharge for defining the appropriate prophylaxis.

A large American population-based study found that approximately 75% of patients with VTE associated with hospital admissions in the United States are diagnosed around 19.5 days after discharge.<sup>6</sup> Failure to prevent VTE may be related to insufficient duration of prophylaxis, since the mean time of use of pharmacological prophylaxis found in the study was just 3 days and practically none of the patients were given prophylaxis after discharge.<sup>6</sup>

In the same context, hospitals considered highly effective in terms of VTE prevention did not demonstrate reduced incidence of symptomatic events during the first 90 days after hospitalization.<sup>7</sup> Institutions with high rates of use of pharmacological prophylaxis during the hospital stay (85.8%) had similar rates of VTE events to institutions with low rates of prophylaxis use (55.5%), at 1.27 and 1.15 events per 10,000 patient-days after hospital discharge, respectively.<sup>7</sup>

These results show the need to use VTE prophylaxis for the correct length of time in high-risk patients and emphasize the impact of this measure on the incidence of events after hospital discharge.<sup>6,7</sup> Institutional initiatives to promote awareness of the risk of VTE after discharge could help to guide appropriate use of prophylaxis in vulnerable patients.<sup>1</sup> Considering

human error and the difficulties faced in implementing recommendations for VTE prophylaxis at patient admission, it is important to seek technological strategies that incorporate electronic reminders into medical records at admission and at the time of discharge. One study reported significant increases in rates of pharmacological prophylaxis at hospital discharge when reminders were used (22.0% vs. 9.7%;  $p < 0.0001$ ), although it did not demonstrate differences in rates of symptomatic VTE at 90 days (4.5% vs. 4.0%; hazard ratio [HR] = 1.12; 95% confidence interval [95%CI] = 0.74–1.69).<sup>8</sup> The lack of specific recommendations on the type and duration of prophylaxis when the study was conducted may have interfered with correct prescription of long-term thromboprophylaxis after the reminder was sent.

This review will cover models for VTE risk assessment in hospitalized patients and the main strategies for use of extended prophylaxis in medical and surgical patients.

## ■ RECOMMENDED DURATION OF PROPHYLAXIS IN HIGH-RISK MEDICAL AND SURGICAL PATIENTS

The efficacy and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin, dalteparin, and fondaparinux in medical patients hospitalized for acute diseases was assessed in the MEDENOX,<sup>9</sup> PREVENT,<sup>10</sup> and ARTEMIS<sup>11</sup> studies respectively. The duration of pharmacological prophylaxis defined as safe and effective for these patients was from 6 to 14 days (mean duration of 7 days).<sup>9-11</sup>

The ninth version of the American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines recommends that hospitalized medical patients at high risk of VTE should be given pharmacological prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH), or fondaparinux for 6 to 14 days, which can be extended for up to 21 days.<sup>12</sup> Along similar lines, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommends pharmacological prophylaxis for a minimum of 7 days, if the risk of VTE outweighs the risk of bleeding, and recommends LMWH as the first-choice drug.<sup>13</sup> Extended prophylaxis is defined in the ninth version of the ACCP guidelines as that which is maintained beyond the duration of the standard initial course by 5 to 14 days, for approximately 35 days in total.<sup>12</sup>

Use of direct oral anticoagulants (DOACs) that act to inhibit factor Xa, such as betrixaban (not sold in Brazil until publication of this article) and rivaroxaban, has recently been suggested for extended VTE prophylaxis for up to 45 days in medical patients, after it was

approved by the U.S. Food and Drug Administration.<sup>14</sup> However, given the limitation to subsets of patients who have simultaneously extremely high risk of VTE and low risk of bleeding, the practice has not yet been incorporated into the majority of VTE prophylaxis guidelines, such as the most recent 2018 update by the American Society of Hematology.<sup>15</sup>

In surgical patients, recommendations for extended prophylaxis are better established for the subset of high risk orthopedic patients (varying from 10 to 35 days)<sup>16</sup> and for major abdominal and pelvic oncological surgeries (4 weeks),<sup>17,18</sup> compared with the standard duration of 7 to 10 days, recommended for high risk surgical patients in general.<sup>17</sup>

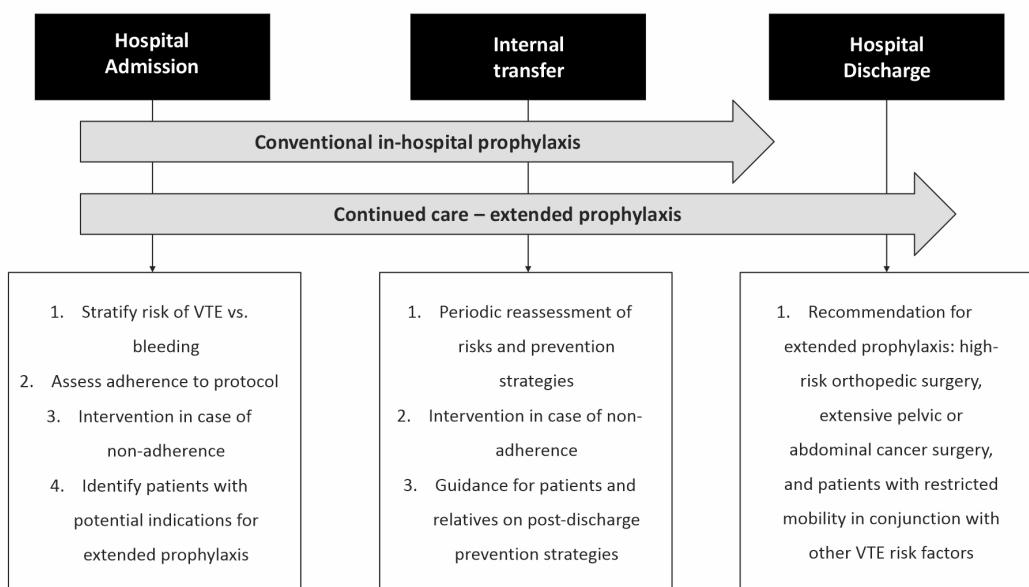
## ■ VTE AND BLEEDING RISK ASSESSMENT MODELS

Over the last two decades, countless VTE risk assessment models (RAMs) have been released, aiming to organize the most important thromboprophylaxis recommendations in hospitalized patients on the basis of risk stratification.<sup>19-25</sup> The RAMs most used globally for estimating risk of VTE in medical patients include the Padua,<sup>19</sup> IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism),<sup>20</sup> Geneva,<sup>21</sup> and IMPROVEDD scores (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism with D-dimer measurement),<sup>22</sup> the latter used to estimate the risk of post-discharge VTE. For assessment of risk in surgical patients, the Caprini<sup>23</sup> and Rogers

scores<sup>24</sup> are recommended, defining the risk of VTE according to the characteristics of the patients and the profile of each surgical procedure. In Brazil, an algorithm based on the Brazilian guidelines for VTE prophylaxis in hospitalized medical patients is frequently employed<sup>25</sup> as is the algorithm for VTE prevention in surgical patients created by the General Practice Service at the Universidade de São Paulo's Hospital das Clínicas, based on the seventh ACCP guidelines for VTE prevention and treatment.<sup>26</sup>

The IMPROVE Bleeding Risk Score is the RAM currently validated for assessment of the concomitant risk of bleeding in medical patients.<sup>27</sup> Patients with scores < 7 can safely be given pharmacological prophylaxis, whereas decisions on prophylaxis should be taken on a case-by-case basis for those with a higher risk of bleeding (scores ≥ 7) who are also at high risk of VTE.<sup>27</sup>

For patients undergoing surgery, it is necessary to consider the procedure's potential for risk of bleeding in conjunction with the patient's individual risk factors in order to define the best strategy for prevention of VTE.<sup>2</sup> All of the RAMs should be employed systematically and repeatedly at the main stages of care, including hospital admission, transition between sectors, and hospital discharge<sup>2</sup> (Figure 1). Although these RAMs were designed for stratification of in-hospital VTE risk, they may offer a guide to assessing persistent risk factors and an aid to decision-making on extended pharmacological prophylaxis.



**Figure 1.** Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis care flow.

Adaptations have been made to these scores with the objective of identifying potential benefits of extended prophylaxis at discharge. The IMPROVE<sup>20</sup> score included seven independent VTE risk factors present at admission and while in hospital. D dimer (DD) was added to these factors as a biomarker of additional risk of development of VTE. Patients with an IMPROVEDD score  $\geq 2$  exhibited greater risk of VTE than those with IMPROVEDD scores of 0 or 1 (HR: 2.73 [95%CI: 1.52–4.90];  $p = 0.0007$ ).<sup>22</sup> IMPROVEDD scores  $\geq 2$  identified a subset of hospitalized medical patients at increased risk of symptomatic VTE over a 77-day period, contributing to identification of patients who would potentially benefit from extended prophylaxis.<sup>22</sup> Additionally, patients with IMPROVE scores  $\geq 4$  or IMPROVE scores of 2 or 3 in conjunction with DD elevation to double the reference values or greater could benefit from extending prophylaxis for up to 45 days after discharge.<sup>28</sup>

## ■ EXTENDED PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS IN MEDICAL PATIENTS

There is still no consensus on the indications for extended pharmacological prophylaxis in medical patients. Both the ninth ACCP<sup>12</sup> and the 2018 American Society of Hematology<sup>15</sup> guidelines suggest that pharmacological prophylaxis should not be extended beyond the duration of immobilization or the acute hospital stay, whereas the International Union of Angiology guidelines<sup>29</sup> recommend pharmacological prophylaxis post-discharge in female patients, patients older than 75 years or severe immobility, but should be determined on an individual basis.

In the last decade, five large randomized blinded clinical trials assessed the efficacy and safety of extended VTE prophylaxis in hospitalized and acutely

ill medical patients<sup>30–34</sup> (Table 1). The first of these studies was the EXCLAIM trial (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization),<sup>30</sup> which compared use of enoxaparin to placebo. Studies were later conducted with DOACs: ADOPT (Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis),<sup>31</sup> MAGELLAN (Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients comparing Rivaroxaban with Enoxaparin),<sup>32</sup> APEX (Acute Medically Ill Venous Prevention with Extended Duration Betrixaban),<sup>33</sup> and MARINER (Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban vs. Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk).<sup>34</sup> All of these studies selected large numbers of medical patients who had significantly restricted mobility, defined as total bed rest because of the acute disease for 1 to 3 days or who at most could walk to the bathroom.<sup>30–34</sup> In the EXCLAIM,<sup>30</sup> ADOPT,<sup>31</sup> APEX,<sup>33</sup> and MARINER<sup>34</sup> studies, additional clinical criteria of VTE risk were also employed, such as age  $\geq 75$  years, prior VTE, or active cancer. In the APEX<sup>33</sup> and MARINER<sup>34</sup> studies, the biomarker of risk of VTE of DD  $\geq 2$  times the upper limit of normality was also used.

With relation to the designs of these studies, all of the patients were given pharmacological prophylaxis for the standard minimum period of 6 to 14 days, and were later randomized to continue on the anticoagulant studied or onto placebo for a total period varying from 28 to 45 days.<sup>30–34</sup> Patients were randomized to take the medications in analyses conducted from hospital admission onwards, with the exception of the MARINER study,<sup>34</sup> in which randomization for extended use of rivaroxaban was performed at hospital discharge.

**Table 1.** Characteristics of studies of extended prophylaxis in medical patients.

	EXCLAIM <sup>30</sup>	ADOPT <sup>31</sup>	MAGELLAN <sup>32</sup>	APEX <sup>33</sup>	MARINER <sup>34</sup>
<b>Drug</b>	Enoxaparin 40 mg/day	Apixaban 2.5 mg 2x/day	Rivaroxaban 10 mg/day	Betrixaban 80 mg/day	Rivaroxaban 10 mg/day*
<b>Patients included</b>	5,963	6,528	8,101	7,513	12,024
<b>Comparator</b>	Placebo	Enoxaparin for at least 6 days	Enoxaparin for 10±4 days	Enoxaparin for 10±4 days	Placebo
<b>Randomization</b>	In hospital	In hospital	In hospital	In hospital	At hospital discharge
<b>Risk assessment models</b>	Not used	Not used	Not used	Not used	IMPROVEDD <sup>22,28</sup>
<b>Included D dimer in eligibility criteria</b>	No	No	No	Yes	Yes
<b>Duration of treatment</b>	28±4 days	30 days	35±4 days	35 to 42 days	45 days

\*Reduction of rivaroxaban dose to 7.5 mg/day in patients with creatinine clearance  $> 30$  mL/min and  $< 50$  mL/min. NB: All of the studies listed in this table are multicenter, double-blind, randomized, parallel, clinical intervention trials with evidence level 1B (Oxford Center for Evidence-based Medicine). ADOPT = *Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis*; APEX = *Acute Medically Ill Venous Prevention with Extended Duration Betrixaban*; EXCLAIM = *Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization*; MAGELLAN = *Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin*; MARINER = *Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thromboembolic Risk*.

Since risk of bleeding is a factor that limits the overall benefit of extended VTE prophylaxis, the APEX<sup>33</sup> and MARINER<sup>34</sup> studies adopted stricter exclusion criteria. They excluded patients with characteristics that could increase the risk of bleeding, as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH),<sup>34</sup> such as presence of bronchiectasis, pulmonary cavitations, active cancer, active gastroduodenal ulcer, history of bleeding in the previous 3 months, and antiplatelet treatment.

The primary efficacy objectives were similar in these clinical trials. The EXCLAIM,<sup>30</sup> ADOPT,<sup>31</sup> MAGELLAN,<sup>32</sup> and APEX<sup>33</sup> studies evaluated incidence of deep venous thrombosis (DVT), symptomatic or not, associated with nonfatal pulmonary thromboembolism (PTE) and death from VTE, whereas the MARINER study<sup>34</sup> did not include asymptomatic events in its analysis. With regard to safety-related outcomes, the primary safety outcome in the EXCLAIM,<sup>30</sup> APEX,<sup>33</sup> and MARINER studies was rates of major bleeding, defined as a  $\geq 2$  g fall in hemoglobin, transfusion of  $\geq 2$  units of packed red blood cells, bleeding in a critical organ, or fatal bleeding.<sup>34</sup> The ADOPT<sup>31</sup> and MAGELLAN<sup>32</sup> studies assessed a combination of major bleeding and non-major clinically relevant (NMCR) bleeding, defined as general bleeding that did not fit the criteria for major bleeding, but was associated with a need for unplanned medical intervention, temporary suspension of treatment, or patient discomfort such as pain or compromised daily activities.<sup>32</sup>

The EXCLAIM study<sup>30</sup> assessed the risk of VTE associated with immobility defined at two levels (level 1: absolute bed rest; and level 2: bathroom privileges) in medical patients with acute diseases on enoxaparin for a period of  $28 \pm 4$  days. There was a reduction in VTE rate from 4.0% to 2.5% ( $p < 0.003$ ), but the benefit of extending pharmacological prophylaxis was limited to female patients over the age of 75 years who were in absolute bed rest. The rate of major bleeding was higher on enoxaparin than with placebo (0.8% vs. 0.3%;  $p = 0.02$ ).<sup>30</sup>

In the ADOPT study,<sup>31</sup> a prolonged course of pharmacological prophylaxis with apixaban in acutely ill medical patients was not superior to a shorter course of enoxaparin and was also associated with higher major bleeding rates than LMWH (0.47% vs. 0.19%;  $p = 0.04$ ).

The primary composite efficacy objective of the MAGELLAN study<sup>32</sup> was defined as noninferiority on the 10th day of the study and superiority on the 35th day. The primary safety endpoint was major bleeding or NMCR bleeding. The noninferiority efficacy result was observed on the 10th day (2.7% in both groups;  $p = 0.003$ ). There was a 23% reduction

in events related to the primary objective on the 35th day with rivaroxaban, compared to placebo (4.4% vs. 5.7%;  $p = 0.02$ ). However, there were increases in major bleeding (1.1% vs. 0.4%;  $p < 0.001$ ) and in NMCR bleeding (4.1% vs. 1.7%;  $p < 0.001$ ) on the 35th day. It should be pointed out that this study included patients at high risk of VTE and also with a high risk of bleeding, resulting in a reduction in VTE events, but at the expense of higher bleeding rates.

In the APEX study,<sup>33</sup> acutely ill medical patients with DD levels  $\geq 2$  times the upper limit of normality were randomized into three different betrixaban cohorts. The prespecified composite primary objective was asymptomatic proximal DVT, proximal symptomatic DVT, and fatal or nonfatal PTE, which was not achieved, with a statistical value that was borderline ( $p = 0.054$ ). However, the results for the secondary preestablished objectives were achieved. Extended prophylaxis with betrixaban reduced the risk of symptomatic VTE and hospital readmission and the incidence of stroke and cardiovascular events compared with standard prophylaxis with enoxaparin.<sup>1,33</sup> In contrast with what was observed in other clinical trials,<sup>30-34</sup> betrixaban was not associated with major bleeding in the comparison of the three cohorts, but there was approximately twice the rate of NMCR bleeding.<sup>33</sup> Based on these results, in 2017 the Food and Drug Administration approved betrixaban for extended VTE prophylaxis in patients with acute medical diseases;<sup>1,35</sup> but it was not approved by the European Medicine Agency.<sup>35</sup> This was the first study to establish similar efficacy for reduction of VTE rates between a DOAC and enoxaparin in medical patients put on extended prophylaxis, without causing increased rates of major bleeding.<sup>33</sup>

Next, the MARINER study<sup>34</sup> evaluated the efficacy and safety of rivaroxaban 10 mg/day, started at hospital discharge and maintained for 45 days, compared with placebo.<sup>34,36</sup> Patients were selected using the IMPROVEDD score.<sup>22,28</sup> Rivaroxaban, in prophylactic doses, administered after hospital discharge did not achieve the composite primary objective of reducing symptomatic VTE and death related to VTE.<sup>35</sup> However, there were significant reductions in nonfatal symptomatic VTE (HR: 0.44; 95%CI: 0.22–0.89) and all causes mortality (HR: 0.73; 95%CI: 0.54–0.97;  $p = 0.033$ ), without increased risk of major bleeding. A subanalysis of the MAGELLAN study<sup>32</sup> was conducted attempting to identify the population that would most benefit from extended prophylaxis, i.e., those with high risk of VTE but low risk of bleeding, applying the exclusion criteria described above for the MARINER study<sup>34</sup> (MARINER-like MAGELLAN subset).<sup>37</sup> In this subanalysis, the benefits

of extended prophylaxis were maintained and there was no increase in the rates of major bleeding compared with placebo, although the rates of NMCR bleeding were higher, enabling selection of a patient profile with potential benefit from extended prophylaxis.<sup>37</sup> Thus, in 2019, rivaroxaban was approved for use in hospital and extended prophylaxis in medical patients in the United States.<sup>1,35</sup>

A meta-analysis of five studies of extended pharmacological prophylaxis in medical patients was published recently.<sup>38</sup> Around 40,000 patients were analyzed (mean age ranged from 67 to 77 years, 48 to 54% of patients were female, and congestive heart failure was the main cause of hospital admission), demonstrating a reduction in symptomatic VTE events or VTE-related deaths compared with standard prophylaxis (0.8% vs. 1.2%; relative risk [RR]: 0.61; 95%CI: 0.44–0.83;  $p = 0.002$ ). However, there was an increased risk of major or fatal hemorrhage (0.6% vs. 0.3%; RR: 2.04; 95%CI: 1.42–2.91;  $p < 0.001$ ). The analysis demonstrated that the number needed to treat (NNT) to prevent one symptomatic VTE event or VTE-related death was 250, while the number needed to harm (NNH) to cause a primary or fatal hemorrhagic event was 333.<sup>38</sup> The analysis acknowledges the several limitations of the studies assessed, such as the variations in inclusion criteria and duration of extended pharmacological prophylaxis, beyond the protocols used to diagnose VTE.<sup>38</sup> The results of this meta-analysis present an important reflection of the need to balance the decision between the efficacy and desirable benefits of extended prophylaxis against the safety and potential damage of using it, since the NNT to avoid a symptomatic event (250) was very close to the NNH (333) to cause major bleeding.<sup>38</sup>

## ■ EXTENDED PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS IN SURGICAL PATIENTS

Recommendations for assessing the duration of pharmacological VTE prophylaxis in surgical patients have been proposed based on the Caprini score,<sup>23,39,40</sup> originally validated for general, pelvic,

vascular, bariatric, and reconstructive plastic surgery. For patients classified as at moderate risk (Caprini score of 3 or 4), only in-hospital pharmacological prophylaxis is recommended. Pharmacological prophylaxis is recommended for 7 to 10 days in high-risk patients (Caprini scores 5 to 8). In patients at very high risk (Caprini scores  $> 8$ ), prolonged prophylaxis should be prescribed for 30 days, unless there are contraindications<sup>39,40</sup> (Table 2). The very high risk group includes patients undergoing major orthopedic surgery, such as elective total hip replacement (THR) or total knee replacement (TKR), patients undergoing surgery for fractured pelvis or hips, and patients being treated for severe trauma or spine injuries, and those undergoing extensive abdominal or pelvic cancer surgery.<sup>16,17</sup>

All patients with malignant cancer undergoing major surgical interventions should be given pharmacological prophylaxis with UFH or LMWH, unless contraindicated because of active bleeding or high potential risk of bleeding.<sup>17,18</sup> Extended prophylaxis with LMWH for up to 4 weeks during the postoperative period is recommended for patients who undergo major open or laparoscopic abdominal or pelvic surgery for cancer.<sup>17</sup> The most recent American Society of Clinical Oncology guidelines recommend LMWH for up to 4 weeks during the postoperative period after major abdominal or pelvic surgery, in cancer patients who have the characteristics of high risk of VTE: restricted mobility, obesity, prior VTE, or additional risk factors. In lower risk situations the decision should be individualized.<sup>18</sup>

Other groups of surgical patients for whom extended prophylaxis is well-established include those undergoing elective TKR or THR and those having surgery to repair proximal femur fractures (PFF).<sup>16,41</sup> Pharmacological prophylaxis is recommended for a minimum of 10 to 14 days for TKR and 28 to 35 days for THR with LMWH, UFH, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin, or acetylsalicylic acid (ASA), or mechanical prophylaxis with intermittent pneumatic compression (IPC) for those at high risk

**Table 2.** Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis regimes and duration in surgical patients, based on the Caprini score.

Caprini score	Risk categories	Prophylaxis recommendation	Duration of prophylaxis
0	Very low	Early and frequent mobilization only or according to the surgical team's assessment: IPC or low dose of UFH or LMWH	During hospital stay
1-2	Low	IPC or low dose of UFH or LMWH	During hospital stay
3-4	Moderate	IPC and low dose of UFH or LMWH	During hospital stay
5-8	High	IPC and low dose of UFH or LMWH	7 to 10 days in total
$> 8$	Very high	IPC and low dose of UFH or LMWH	30 days in total

UFH = unfractionated heparin; LMWH = low molecular weight heparin; IPC = intermittent pneumatic compression. Adapted from: Cassidy et al.<sup>39</sup>

**Table 3.** Actions to facilitate implementation of safe discharge for prevention of venous thromboembolism (VTE).

Institutional VTE prophylaxis protocol including extended prophylaxis recommendations
Routine use of VTE RAMs
Technological strategies incorporating electronic reminders in patient records at admission and hospital discharge
Treatment plans that incorporate the main stages of institutional care
Active screening for patients eligible for extended pharmacological prophylaxis at admission
Use of a discharge planning checklist
Development of multidisciplinary discharge summaries
Training a multidisciplinary team to provide discharge guidance
Development of educational materials for patients and relatives
Creation of hospital discharge commissions

RAMs = risk assessment models. Adapted from: Barkoudah et al.<sup>1</sup>

of bleeding.<sup>16</sup> For patients undergoing TKR, the ninth ACCP guidelines recommend extending prophylaxis for up to 35 days after surgery, compared with use limited to 10 to 14 days. In patients who undergo PFF repair, the duration of prophylaxis should be from 28 to 35 days and UFH, LMWH, or fondaparinux should be used, since DOACs have not been approved for this purpose.<sup>16,41</sup> For patients undergoing THR, TKR, or PFF surgery, combined use of pharmacological prophylaxis and mechanical prophylaxis with IPC of the lower limbs is recommended during the hospital stay.<sup>16</sup>

### ■ STRATEGIES TO OPTIMIZE ADHERENCE TO VTE PROPHYLAXIS AT HOSPITAL DISCHARGE

Although the risk of VTE after hospital discharge is widely recognized among high-risk patients, studies demonstrate that extended prophylaxis is still underutilized.<sup>42,43</sup> Healthcare institutions should focus their efforts on identification of barriers that limit adherence to this safety practice and on implementation of facilitating strategies.

Considering that the length of hospital stay is often shorter than the total recommended duration of anticoagulation, thromboprophylaxis guidelines should be adapted to fit early hospital discharge strategies, avoiding events after discharge and readmission for VTE.<sup>1</sup> Therefore, planning of hospital discharge is an essential element in ensuring care transition and the overall efficacy of thromboprophylaxis in different clinical settings.<sup>1,41</sup> Several strategies can be incorporated into care routines to maintain the quality and safety of VTE prevention (Table 3).

### ■ CONCLUSIONS

The elevated incidence of VTE events after hospital discharge underscores the need for individualized

VTE risk assessment in medical and surgical patients at discharge. Reduction of the rate of late events is dependent on identification of groups of patients who can potentially benefit from pharmacological prophylaxis for longer periods, without increased risk of bleeding.<sup>38</sup> These definitions are clearer for high risk surgical orthopedic and cancer patients. In medical patients, extending prophylaxis confers benefits in terms of prevention of events,<sup>30-34</sup> but increases rates of major bleeding<sup>30-32</sup> and NMCR bleeding,<sup>32-34</sup> even in populations that meet more rigid criteria applied to exclude patients with greater hemorrhagic risk. Use of multiple strategies to increase adherence to thromboprophylaxis protocols and measurement of results with proposals for improvements are the most important institutional actions to guarantee adequate protection of patients.

### ■ REFERENCES

1. Barkoudah E, Piazza G, Hecht TEH, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: an NATF anticoagulation action initiative. *Am J Med.* 2020;133(Suppl 1):S1-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.001>. PMID:32362349.
2. Ortel TL. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med.* 2010;38(2, Suppl):S43-50. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9ccc8>. PMID:20083913.
3. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>. PMID:20103082.
4. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471-5. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.14.1471>. PMID:17646600.
5. 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.
6. Heit JA, Crusan DJ, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Effect of a near universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in

- the US. *Blood*. 2017;130(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-12-758995>. PMID:28483763.
7. Flanders SA, Greene MT, Grant P, et al. Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism: a cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1577-84. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3384>. PMID:25133488.
  8. Piazza G, Anderson FA, Ortel TL, et al. Randomized trial of physician alerts for thromboprophylaxis after discharge. *Am J Med*. 2013;126(5):435-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.020>. PMID:23510945.
  9. 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.
  10. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. 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.
  11. 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.
  12. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):E195S-E226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
  13. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [Internet]. London: NICE; 2019 [citado em 2021 jan 15]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
  14. MacDougall K, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in Acutely Ill medical patients: a New Era. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(2):308-15. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1723018>. PMID:33548931.
  15. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>. PMID:30482763.
  16. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):E278S-E325S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2404>.
  17. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, 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-277S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
  18. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01461>. PMID:31381464.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):915-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01818.x>. PMID:16634771.
  22. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-Dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56-65. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603929>. PMID:31249911.
  23. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51(2-3):70-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003>. PMID:15900257.
  24. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1211-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.072>. PMID:17544079.
  25. 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.
  26. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3, Suppl):338S-400S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3\\_suppl.338S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S). PMID:15383478.
  27. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-3081>. PMID:20453069.
  28. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1662-70. <http://dx.doi.org/10.1160/TH17-03-0168>. PMID:28640324.
  29. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111-260. PMID:24402349.
  30. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high



- risk of VTE. *Thromb Haemost.* 2016;115(6):1240-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-09-0756>. PMID:26842902.
35. Goldhaber SZ. Thromboembolism prophylaxis for patients discharged from the hospital: easier said than done. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3148-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.023>. PMID:32586588.
  36. 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.
  37. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619886022. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029619886022>. PMID:31746218.
  38. Bajaj NS, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002797. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002797>. PMID:31034476.
  39. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1095-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.061>. PMID:24768293.
  40. Hanh BM, Cuong LQ, Son NT, et al. Determination of risk factors for venous thromboembolism by an adapted Caprini scoring system in surgical patients. *J Pers Med.* 2019;9(3):36. <http://dx.doi.org/10.3390/jpm9030036>. PMID:31319527.
  41. Flevas DA, Megaloikononimos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018;3(4):136-48. <http://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.3.170018>. PMID:29780621.
  42. Heijkoop B, Parker N, Kiroff G, Spornat D. Effectiveness and safety of inpatient versus extended venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with heparin following major pelvic surgery for malignancy: protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2019;8(1):249. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-019-1179-1>. PMID:31666130.
  43. Laureano M, Ebraheem M, Crowther M. Extended venous thromboembolism prophylaxis after abdominopelvic cancer surgery: a retrospective review. *Curr Oncol.* 2019;26(1):e106-10. <http://dx.doi.org/10.3747/co.26.4339>. PMID:30853816.

**Correspondence**

Maria Chiara Chindamo  
 Av. Lucio Costa, 3602/1304, Bloco 2 - Bairro Barra da Tijuca  
 CEP 22630-010 - Rio de Janeiro (RJ), Brazil  
 Tel.: +55 21 2430-3846  
 E-mail: mchiara@terra.com.br

**Author information**

MCC - Adjunct professor, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Serviço de Clínica Médica coordenador, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz; MSc and PhD in Clínica Médica/ Hepatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
 EFP - Primary physician, Serviço de Clínica Geral, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Enfermaria de Hospitalistas medical coordinator, HC-FMUSP; PhD in Emergências, FMUSP.  
 PRCJ - Physician, Instituto de Cardiologia Edson Saad, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Medical director, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz; PhD in Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
 ATCR - Adjunct professor, Departamento de Saúde da Família, Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA) and, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Pneumologist and intensive care physician. Duke University (DU); PhD in Medicina e Saúde, UFBA; MSc in Health Sciences in Clinical Research, Duke Clinical Research Institute (DU); Fellow, American College of Chest Physicians.  
 MAM - Physician, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) and, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

**Author contributions**

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

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

# Desafios da profilaxia estendida do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos e cirúrgicos

## *Challenges of extended venous thromboembolism prophylaxis in medical and surgical patients*

Maria Chiara Chindamo<sup>1,2</sup> , Edison Ferreira Paiva<sup>3</sup> , Plinio Resende do Carmo Jr<sup>1,2</sup> ,  
Ana Thereza Cavalcanti Rocha<sup>4</sup> , Marcos Arêas Marques<sup>5,6</sup> 

### Resumo

Pacientes hospitalizados por doenças clínicas e cirúrgicas agudas estão sob risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) durante a hospitalização e após a alta. A profilaxia farmacológica estendida além do período da hospitalização é recomendada para pacientes submetidos a cirurgias de alto risco de TEV e para grupos selecionados de pacientes clínicos hospitalizados. Diversos desafios envolvem essa prática, desde o reconhecimento das populações de risco elegíveis para a extensão da profilaxia até a escolha do anticoagulante mais adequado e a definição do tempo ideal de utilização. Os principais modelos de avaliação de risco de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados, as recomendações atuais para uso da profilaxia estendida e suas limitações e benefícios serão apresentados nesta revisão.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; prevenção de doenças; embolia pulmonar; segurança do paciente; protocolos clínicos; gestão do risco.

### Abstract

Patients hospitalized for acute medical and surgical illnesses are at risk of developing venous thromboembolism (VTE) during hospitalization and after discharge. Extended pharmacological prophylaxis beyond the hospital stay is recommended for patients undergoing surgeries at high risk for VTE and for selected groups of hospitalized medical patients. This practice involves several challenges, from identification of at-risk populations eligible for extended prophylaxis to choice of the most appropriate anticoagulant and definition of the ideal duration of use. This review will present the main VTE risk assessment models for hospitalized medical and surgical patients, the current recommendations for use of extended prophylaxis, and its limitations and benefits.

**Keywords:** venous thrombosis; disease prevention; pulmonary embolism; patient safety; clinical protocols; risk management.

**Como citar:** Chindamo MC, Paiva EF, Carmo Jr PR, Rocha ATC, Marques MA. Desafios da profilaxia estendida do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos e cirúrgicos. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210195. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101951>

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

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

<sup>3</sup>Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina – FM, Hospital das Clínicas – HC, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>6</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Fonte de financiamento:** Nenhuma.

**Conflito de interesse:** MCC, ATCR, EFP e MAM recebem honorários da indústria farmacêutica para palestras em anticoagulação.

Submetido em: Outubro 31, 2021. Aceito em: Abril 06, 2022.

O estudo foi realizado no Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.



## ■ INTRODUÇÃO

Pacientes hospitalizados por doenças clínicas e cirúrgicas agudas apresentam risco de tromboembolismo venoso (TEV) durante e após a internação hospitalar<sup>1</sup>. Os fatores de risco para o desenvolvimento de TEV incluem principalmente a presença de câncer ativo, acidente vascular cerebral, ciclo gravídico puerperal, TEV prévio, insuficiência cardíaca, traumas, cirurgias maiores, obesidade, idade maior que 60 anos, imobilidade superior a 3 dias, doenças inflamatórias, sepse, insuficiência renal crônica, história familiar de TEV e trombofilias hereditárias ou adquiridas<sup>2,3</sup>.

Esforços na implementação de protocolos de prevenção do TEV hospitalar têm sido o foco de muitas instituições de saúde por tratar-se de uma complicação potencialmente evitável<sup>1</sup>. O risco de eventos, no entanto, não está limitado apenas ao período da hospitalização, estendendo-se por até 3 meses após a alta<sup>1</sup>. Dados apontam que 37% dos pacientes que apresentaram TEV ambulatorialmente tiveram hospitalização recente, 23% foram submetidos a cirurgias de grande porte nos 3 meses que antecederam o evento<sup>4</sup> e em torno de 67% dos casos de TEV ocorreram no primeiro mês após a alta hospitalar<sup>4</sup>. Outro aspecto importante é o fato de que a incidência de TEV em até 100 dias após a hospitalização é proporcional ao número de fatores de risco que o paciente apresenta na alta: 6,1% naqueles com três ou mais fatores e 8,7% naqueles com quatro ou mais<sup>5</sup>. Esses dados reforçam a oportunidade de avaliação do risco de TEV no momento da desospitalização para definição da profilaxia adequada.

Um grande estudo populacional americano documentou que aproximadamente 75% dos pacientes com TEV associado à hospitalização nos Estados Unidos são diagnosticados cerca de 19,5 dias após a alta<sup>6</sup>. A falha na prevenção do TEV pode estar relacionada à duração inadequada da profilaxia, uma vez que o tempo médio de utilização de farmacoprofilaxia avaliada no estudo foi de apenas 3 dias e praticamente nenhum paciente recebeu profilaxia após a alta<sup>6</sup>.

Ainda nesse contexto, hospitais considerados de alta eficiência com relação à prevenção de TEV não demonstraram queda na incidência de eventos sintomáticos no período de 90 dias após a hospitalização<sup>7</sup>. Taxas semelhantes de eventos de TEV de 1,27 e 1,15 por 10.000 pacientes-dia após a alta hospitalar foram encontradas, respectivamente, em instituições com adesão alta do uso de farmacoprofilaxia durante a internação (85,8%) comparadas a instituições com baixa aderência ao seu uso (55,5%)<sup>7</sup>.

Esses resultados apontam a necessidade do uso da profilaxia de TEV pelo tempo correto em pacientes de alto risco e enfatizam o impacto dessa medida na

incidência de eventos após a alta hospitalar<sup>6,7</sup>. Iniciativas institucionais para promover a conscientização sobre o risco de TEV após a alta podem ajudar a direcionar o uso apropriado da profilaxia em pacientes vulneráveis<sup>1</sup>. Dadas as falhas humanas e dificuldades de implementar recomendações de profilaxia de TEV na admissão de pacientes, é importante buscar estratégias de tecnologia que incorporem alertas eletrônicos aos prontuários médicos na admissão e no momento da desospitalização. Um estudo revelou significativo aumento das taxas de farmacoprofilaxia na alta hospitalar com o uso de alertas (22,0% vs. 9,7%;  $p < 0,0001$ ), embora não tenha demonstrado diferenças nas taxas de TEV sintomático em 90 dias (4,5% vs. 4,0%; *hazard ratio* [HR] = 1,12; intervalo de confiança de 95% [IC95%] = 0,74–1,69)<sup>8</sup>. A falta de recomendações específicas na ocasião sobre o tipo e a duração da profilaxia poderia ter dificultado a prescrição adequada de trombotoprofilaxia de longa duração após o alerta.

Nesta revisão, serão abordados os modelos de avaliação de risco de TEV em pacientes hospitalizados e as principais estratégias de uso da profilaxia estendida em pacientes clínicos e cirúrgicos.

## ■ TEMPO RECOMENDADO DE PROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DE ALTO RISCO

A eficácia e a segurança da trombotoprofilaxia com enoxaparina, dalteparina e fondaparinux em pacientes clínicos hospitalizados por doença aguda foram avaliadas nos estudos MEDENOX<sup>9</sup>, PREVENT<sup>10</sup> e ARTEMIS<sup>11</sup>, respectivamente. O período de utilização de farmacoprofilaxia definido como eficaz e seguro para esses pacientes foi de 6 a 14 dias (média de 7 dias)<sup>9-11</sup>.

A nona versão da diretriz do *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomenda que os pacientes clínicos hospitalizados com alto risco de TEV recebam farmacoprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux por 6 a 14 dias, podendo ser estendida por até 21 dias<sup>12</sup>. Da mesma forma, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) indica a farmacoprofilaxia pelo período mínimo de 7 dias, se o risco de TEV ultrapassar o risco de sangramento, e recomenda a HBPM como o medicamento de primeira escolha<sup>13</sup>. A profilaxia estendida é definida na nona versão da diretriz do ACCP como aquela mantida após o curso inicial padrão de 5 a 14 dias por até aproximadamente 35 dias, no total<sup>12</sup>.

O uso de anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) que atuam na inibição do fator Xa, como betrixabana (não comercializada no Brasil até a publicação deste artigo) e rivaroxabana, vem sendo recentemente pleiteado para a profilaxia estendida de TEV por até 45 dias em pacientes clínicos, após aprovação pela agência regulatória americana<sup>14</sup>. No entanto, dadas as limitações dos subgrupos de pacientes que apresentam concomitantemente altíssimo risco de TEV e baixo risco de sangramento, essa prática ainda não foi incorporada pela maioria das diretrizes de profilaxia de TEV, como a última atualização de 2018 da *American Society of Hematology*<sup>15</sup>.

Nos pacientes cirúrgicos, as recomendações de profilaxia estendida estão melhor estabelecidas para o grupo de pacientes ortopédicos de alto risco (variando de 10 a 35 dias)<sup>16</sup> e nas cirurgias oncológicas abdominais e pélvicas maiores (4 semanas)<sup>17,18</sup> em comparação ao período padrão de 7 a 10 dias recomendado para pacientes cirúrgicos de alto risco em geral<sup>17</sup>.

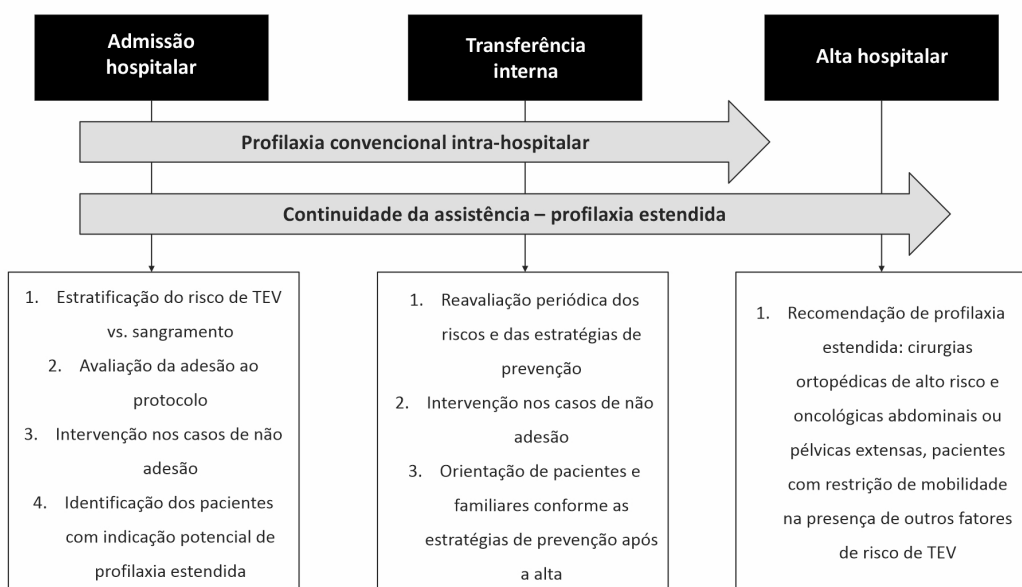
## ■ MODELOS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE TEV E SANGRAMENTO

Ao longo das últimas duas décadas, inúmeros modelos de avaliação de risco (MARs) de TEV foram disponibilizados com o objetivo de direcionar as principais recomendações de tromboprofilaxia hospitalar com base na estratificação de risco<sup>19-25</sup>. Entre os mais utilizados em pacientes clínicos em todo o mundo, estão os escores de Padua<sup>19</sup>, IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous*

*Thromboembolism*)<sup>20</sup>, de Genebra<sup>21</sup> e IMPROVEDD (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism with D-dimer measurement*), este último utilizado para estimativa do risco de TEV pós-alta<sup>22</sup>. Para avaliação de risco em pacientes cirúrgicos, são recomendados o escore de Caprini<sup>23</sup> e o de Rogers<sup>24</sup>, que definem o risco de TEV de acordo com as características dos pacientes e do perfil de cada cirurgia. No Brasil, são frequentemente empregados o algoritmo da diretriz brasileira de profilaxia de TEV em pacientes clínicos hospitalizados<sup>25</sup> e o algoritmo de prevenção de TEV em pacientes cirúrgicos, criado no Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e baseado na sétima diretriz do ACCP de prevenção e tratamento do TEV<sup>26</sup>.

Para avaliação concomitante do risco de sangramento de pacientes clínicos, o MAR validado até o momento é o IMPROVE *Bleeding Risk Score*<sup>27</sup>. Os pacientes com pontuação < 7 podem receber farmacoprofilaxia com segurança, enquanto as decisões relativas à profilaxia devem ser tomadas de forma individualizada para aqueles com alto risco de sangramento (pontuação ≥ 7) e alto risco de TEV<sup>27</sup>.

Nos pacientes submetidos à cirurgia, é necessário considerar o potencial risco de sangramento do procedimento em conjunto com os fatores de risco individuais para definir a melhor estratégia de prevenção de TEV<sup>2</sup>. Todos os MARs devem ser utilizados de forma sistemática e repetida nas principais etapas da assistência, incluindo admissão hospitalar, transição entre setores e desospitalização<sup>2</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxo de assistência na profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV).

Apesar de esses MARs terem sido desenhados para estratificação do risco de TEV durante a internação, podem representar um norteador para avaliação da persistência de fatores de risco e auxiliar na tomada de decisão sobre a farmacoprofilaxia estendida.

Adaptações de escores foram realizadas com o objetivo de identificar potenciais benefícios da profilaxia estendida na alta. Ao escore IMPROVE<sup>20</sup>, que inclui sete fatores de risco independentes de TEV presentes na admissão e durante a internação, foi adicionado o dímero D (DD) como um biomarcador de risco adicional para o desenvolvimento de TEV. Pacientes com uma pontuação de IMPROVEDD  $\geq 2$  apresentaram um risco maior de TEV em comparação àqueles com valores de IMPROVEDD de 0 a 1 (HR: 2,73 [IC95%: 1,52–4,90];  $p = 0,0007$ )<sup>22</sup>. A pontuação do IMPROVEDD  $\geq 2$  identificou um subgrupo de pacientes clínicos hospitalizados com risco aumentado de TEV sintomático ao longo de 77 dias, contribuindo para a identificação de pacientes com potencial benefício da profilaxia estendida<sup>22</sup>. Adicionalmente, pacientes com escore IMPROVE  $\geq 4$  ou escore IMPROVE 2 ou 3 associado a elevação de duas ou mais vezes dos valores de referência do DD poderiam beneficiar-se da extensão da profilaxia por até 45 dias após a alta<sup>28</sup>.

## ■ FARMACOPROFILAXIA ESTENDIDA EM PACIENTES CLÍNICOS

Ainda não há um consenso quanto à indicação de farmacoprofilaxia estendida em pacientes clínicos. Tanto a nona ACCP<sup>12</sup> quanto a diretriz da *American Society of Hematology* publicada em 2018<sup>15</sup> sugerem contra a extensão de farmacoprofilaxia além do período de imobilização ou do período agudo de hospitalização, enquanto a diretriz da *International*

*Union of Angiology*<sup>29</sup> considera a farmacoprofilaxia pós-alta em mulheres, em pacientes com mais de 75 anos de idade ou em pacientes com imobilidade significativa, mas deve ser determinada individualmente.

Na última década, cinco grandes ensaios clínicos cegos e randomizados avaliaram a eficácia e a segurança da profilaxia estendida de TEV em pacientes clínicos hospitalizados e agudamente doentes<sup>30-34</sup> (Tabela 1). O primeiro estudo foi o EXCLAIM (*Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization*)<sup>30</sup>, que comparou o uso de enoxaparina ao placebo. Na sequência, foram realizados estudos com DOACs: ADOPT (*Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis*)<sup>31</sup>, MAGELLAN (*Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin*)<sup>32</sup>, APEX (*Acute Medically Ill Venous Prevention with Extended Duration Betrixaban*)<sup>33</sup> e MARINER (*Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk*)<sup>34</sup>. Todos esses estudos selecionaram um número expressivo de pacientes clínicos que apresentavam perda significativa de mobilidade definida como restrição total ao leito decorrente de doença aguda por período de 1 a 3 dias ou que, no máximo, conseguiam locomover-se até o banheiro<sup>30-34</sup>. Nos estudos EXCLAIM<sup>30</sup>, ADOPT<sup>31</sup>, APEX<sup>33</sup> e MARINER<sup>34</sup>, critérios clínicos adicionais de risco de TEV, como idade  $\geq 75$  anos, TEV prévio e câncer em atividade, também foram empregados. O biomarcador de risco de TEV, representado pelo DD  $\geq 2$  vezes o limite superior de normalidade, também foi utilizado nos estudos APEX<sup>33</sup> e MARINER<sup>34</sup>.

Com relação ao desenho dos estudos, todos os pacientes receberam farmacoprofilaxia pelo período

**Tabela 1.** Características dos estudos de profilaxia estendida em pacientes clínicos.

	EXCLAIM <sup>30</sup>	ADOPT <sup>31</sup>	MAGELLAN <sup>32</sup>	APEX <sup>33</sup>	MARINER <sup>34</sup>
<b>Droga</b>	Enoxaparina 40 mg/dia	Apixabana 2,5 mg 2x/dia	Rivaroxabana 10 mg/dia	Betrixabana 80 mg/dia	Rivaroxabana 10 mg/dia*
<b>Pacientes incluídos</b>	5.963	6.528	8.101	7.513	12.024
<b>Comparador</b>	Placebo	Enoxaparina por pelo menos 6 dias	Enoxaparina por 10±4 dias	Enoxaparina por 10±4 dias	Placebo
<b>Randomização</b>	No hospital	No hospital	No hospital	No hospital	Na alta hospitalar
<b>Modelos de avaliação de risco</b>	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado	IMPROVEDD <sup>22,28</sup>
<b>Inclusão do dímero D para elegibilidade</b>	Não	Não	Não	Sim	Sim
<b>Duração do tratamento</b>	28±4 dias	30 dias	35±4 dias	35 a 42 dias	45 dias

\* Redução da dose de rivaroxabana para 7,5 mg/dia em pacientes com *clearance* de creatinina  $> 30$  mL/min e  $< 50$  mL/min. Obs: Todos estudos referenciados nesta tabela são ensaios clínicos intervencionistas, randomizados, duplo-cegos, paralelos e multicêntricos, com nível de evidência 1B (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*). ADOPT = *Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis*; APEX = *Acute Medically Ill Venous Prevention with Extended Duration Betrixaban*; EXCLAIM = *Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization*; MAGELLAN = *Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin*; MARINER = *Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thromboembolism Risk*.

mínimo padrão de 6 a 14 dias, tendo sido posteriormente randomizados para continuar com o anticoagulante estudado ou com placebo por um período total que variou de 28 a 45 dias<sup>30-34</sup>. Os pacientes foram randomizados para utilização do medicamento em análise a partir da internação hospitalar, com exceção do estudo MARINER<sup>34</sup>, cuja randomização para o uso estendido de rivaroxabana ocorreu a partir da alta hospitalar.

Como o risco de sangramento é um fator limitante quanto ao benefício global da profilaxia estendida de TEV, os estudos APEX<sup>33</sup> e MARINER<sup>34</sup> adotaram critérios mais rígidos de exclusão. Foram excluídos dos estudos pacientes com características que pudessem aumentar o risco de sangramento, conforme definido pela International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)<sup>34</sup>, como a presença de bronquiectasias, cavitações pulmonares, câncer ativo, úlcera gastroduodenal ativa, história de sangramento nos últimos 3 meses e uso de terapia antiplaquetária.

Os objetivos primários de eficácia dos ensaios clínicos foram semelhantes. Os estudos EXCLAIM<sup>30</sup>, ADOPT<sup>31</sup>, MAGELLAN<sup>32</sup> e APEX<sup>33</sup> avaliaram a incidência de trombose venosa profunda (TVP), sintomática ou não, associada a tromboembolismo pulmonar (TEP) não fatal e a morte por TEV, enquanto o estudo MARINER<sup>34</sup> não incluiu a avaliação de eventos assintomáticos. Com relação aos desfechos de segurança, as taxas de sangramento maior, definidas como queda  $\geq 2$  g de hemoglobina, transfusão  $\geq 2$  concentrados de hemácias e sangramento em órgão crítico ou fatal, foram o objetivo primário de segurança dos estudos EXCLAIM<sup>30</sup>, APEX<sup>33</sup> e MARINER<sup>34</sup>. Os estudos ADOPT<sup>31</sup> e MAGELLAN<sup>32</sup> avaliaram a combinação de sangramento maior com sangramento não maior clinicamente relevante (NMCR). Este último foi definido como sangramento geral que não atende aos critérios de sangramento maior, mas está associado à necessidade de intervenção médica não programada, cessação temporária do tratamento ou desconforto para o paciente, como dor ou prejuízo das atividades de vida diária<sup>32</sup>.

No estudo EXCLAIM<sup>30</sup>, foi avaliado o risco de TEV associado à imobilidade definida em dois níveis (nível 1: repouso absoluto no leito; e nível 2: privilégio de ir ao banheiro) em pacientes clínicos com doenças agudas sob uso de enoxaparina por um período de  $28 \pm 4$  dias. Houve redução das taxas de TEV de 4,0% para 2,5% ( $p < 0,003$ ); no entanto, o benefício da extensão da farmacoprofilaxia foi limitado a pacientes do sexo feminino com idade superior a 75 anos que se encontravam em repouso absoluto no leito. A taxa de sangramento maior foi superior com

o uso de enoxaparina em comparação com placebo (0,8% vs. 0,3%;  $p = 0,02$ )<sup>30</sup>.

No estudo ADOPT<sup>31</sup>, um curso prolongado de farmacoprofilaxia com apixabana em pacientes clínicos agudamente enfermos não foi superior a um curso mais curto de enoxaparina, além de apresentar taxas de sangramento maior superiores às da HBPM (0,47% vs. 0,19%;  $p = 0,04$ ).

No estudo MAGELLAN<sup>32</sup>, o objetivo primário composto de eficácia foi definido como de não inferioridade no 10º dia do estudo e de superioridade no 35º dia. O objetivo primário de segurança foi sangramento maior ou sangramento NMCR. O resultado de não inferioridade para eficácia foi encontrado no 10º dia (2,7% em ambos os grupos;  $p = 0,003$ ). Houve redução de 23% dos eventos relacionados ao objetivo primário no 35º dia com uso da rivaroxabana, em comparação com placebo (4,4% vs. 5,7%;  $p = 0,02$ ). No entanto, houve aumento de sangramento maior (1,1% vs. 0,4%;  $p < 0,001$ ) e de sangramento NMCR (4,1% vs. 1,7%;  $p < 0,001$ ) no 35º dia. Cabe ressaltar que esse estudo incluiu pacientes de alto risco de TEV e também de alto risco de sangramento, resultando em redução dos eventos de TEV, porém às custas de maiores taxas de sangramento.

No estudo APEX<sup>33</sup>, os pacientes clínicos agudamente doentes e com valores de DD  $\geq 2$  vezes o limite superior de normalidade foram randomizados em três coortes distintas para o uso da betrixabana. O objetivo primário composto de eficácia pré-especificada, definido como TVP proximal assintomática, TVP proximal sintomática, TEP fatal ou não fatal, não foi alcançado, apresentando valor estatístico limítrofe ( $p = 0,054$ ). No entanto, os resultados dos objetivos secundários pré-especificados foram obtidos. A profilaxia estendida com betrixabana reduziu o risco de TEV sintomático, a readmissão hospitalar e a incidência de acidente vascular encefálico e de eventos cardiovasculares em comparação com a profilaxia padrão com enoxaparina<sup>1,33</sup>. Ao contrário do observado em outros ensaios clínicos<sup>30-34</sup>, o uso de betrixabana não foi associado a sangramento maior na comparação das três coortes, mas houve frequência aproximadamente duas vezes maior de sangramento NMCR<sup>33</sup>. Com base nesses resultados, a *Food and Drug Administration* aprovou a betrixabana em 2017 para profilaxia estendida de TEV em pacientes com doenças clínicas agudas<sup>1,35</sup>; no entanto, não houve aprovação pela agência regulatória europeia (*European Medicine Agency*)<sup>35</sup>. Esse foi o primeiro estudo a estabelecer semelhança de eficácia na redução de taxas de TEV entre um DOAC e a enoxaparina em pacientes clínicos submetidos a profilaxia estendida, sem causar aumento das taxas de sangramento maior<sup>33</sup>.

Em sequência, o estudo MARINER<sup>34</sup> avaliou a eficácia e a segurança da rivaroxabana 10 mg/dia, iniciada na alta hospitalar e continuada por 45 dias, em comparação com placebo<sup>34,36</sup>. Os pacientes foram selecionados a partir da utilização do escore IMPROVEDD<sup>22,28</sup>. A rivaroxabana, em dose profilática, administrada após a alta hospitalar não atingiu o objetivo primário composto de redução de TEV sintomático e morte relacionada ao TEV<sup>35</sup>. No entanto, houve redução significativa de TEV sintomático não fatal (HR: 0,44; IC95%: 0,22–0,89) e mortalidade por todas as causas (HR: 0,73; IC95%: 0,54–0,97;  $p = 0,033$ ), sem aumento do risco de sangramento maior. Buscando identificar a população com maior benefício da profilaxia estendida, ou seja, com alto risco de TEV e baixo risco de sangramento, foi realizada uma subanálise do estudo MAGELLAN<sup>32</sup> aplicando-se os critérios de exclusão do estudo MARINER<sup>34</sup> acima descritos (subgrupo MAGELLAN MARINER-like)<sup>37</sup>. Nessa subanálise, os benefícios da profilaxia estendida foram mantidos, e não houve aumento das taxas de sangramento maior em comparação com placebo, embora as taxas de sangramento NMCR ainda tivessem sido superiores, permitindo selecionar um perfil de pacientes com benefício potencial para a profilaxia estendida<sup>37</sup>. Dessa forma, a rivaroxabana recebeu aprovação para uso na profilaxia hospitalar e estendida em pacientes clínicos nos Estados Unidos a partir de 2019<sup>1,35</sup>.

Uma metanálise dos cinco estudos de farmacoprofilaxia estendida em pacientes clínicos foi publicada recentemente<sup>38</sup>. Em cerca de 40.000 pacientes avaliados (variação da média de idade de 67 a 77 anos, 48 a 54% dos pacientes do sexo feminino e insuficiência cardíaca congestiva como o principal motivo da admissão hospitalar), foi demonstrada a redução de eventos de TEV sintomático ou de morte relacionada ao TEV em comparação à profilaxia padrão (0,8% vs. 1,2%; risco relativo [RR]: 0,61; IC95%: 0,44–0,83;  $p = 0,002$ ). No entanto, houve aumento do risco de hemorragia maior ou fatal (0,6% vs. 0,3%; RR: 2,04; IC95%: 1,42–2,91;  $p < 0,001$ ). A análise demonstrou

que o número necessário para prevenir um evento sintomático de TEV (NNT, do inglês *number needed to treat*) ou morte relacionada ao TEV foi de 250, enquanto o número necessário para causar um evento hemorrágico principal ou fatal (NNH, do inglês *number needed to harm*) foi de 333<sup>38</sup>. São reconhecidas as diversas limitações dos estudos avaliados, como a variabilidade dos critérios de inclusão e da duração da farmacoprofilaxia estendida, além dos protocolos de diagnóstico de TEV utilizados<sup>38</sup>. O resultado dessa metanálise traz uma importante reflexão sobre a necessidade de equilibrar a decisão entre eficácia e benefícios desejáveis da profilaxia estendida com a segurança e danos potenciais de seu uso, uma vez que o valor do NNT para evitar um evento sintomático (250) é muito próximo ao valor do NNH (333) necessário para causar um sangramento maior<sup>38</sup>.

## ■ FARMACOPROFILAXIA ESTENDIDA EM PACIENTES CIRÚRGICOS

Para a avaliação da farmacoprofilaxia para TEV em pacientes cirúrgicos, foram propostas recomendações quanto ao tempo de duração baseadas na pontuação do escore de Caprini<sup>23,39,40</sup>, originalmente validado para cirurgia geral abdominal e pélvica, vascular, bariátrica e plástica reconstrutora. Naqueles pacientes classificados como de risco moderado (escore de Caprini 3 ou 4), sugere-se a farmacoprofilaxia exclusivamente hospitalar. A farmacoprofilaxia por 7 a 10 dias está recomendada para pacientes de alto risco (escore de Caprini 5 a 8). Naqueles com risco altíssimo (escore de Caprini > 8), deve ser orientada a profilaxia prolongada por 30 dias, salvo contraindicações<sup>39,40</sup> (Tabela 2). Estão incluídos no grupo de altíssimo risco os indivíduos submetidos a cirurgias ortopédicas maiores, como artroplastia eletiva total de quadril (ATQ) ou de joelho (ATJ) e cirurgia de fratura pélvica ou de quadril, assim como trauma grave, lesão medular e cirurgia oncológica abdominal ou pélvica extensas<sup>16,17</sup>.

**Tabela 2.** Recomendações de regimes e tempo de profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos com base no escore de Caprini.

Escore de Caprini	Risco categorizado	Recomendação de profilaxia	Duração da profilaxia
0	Muito baixo	Deambulação precoce e frequente isolada ou de acordo com a avaliação da equipe cirúrgica: CPI ou baixa dose de HNF ou HBPM	Durante a hospitalização
1-2	Baixo	CPI ou baixa dose de HNF ou HBPM	Durante a hospitalização
3-4	Moderado	CPI e baixa dose de HNF ou HBPM	Durante a hospitalização
5-8	Alto	CPI e baixa dose de HNF ou HBPM	7 a 10 dias no total
> 8	Muito alto	CPI e baixa dose de HNF ou HBPM	30 dias no total

HNF = heparina não fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; CPI = compressão pneumática intermitente. Adaptada de: Cassidy et al.<sup>39</sup>.

**Tabela 3.** Ações facilitadoras da implementação da alta segura na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV).

---

Protocolo institucional para profilaxia de TEV que inclua recomendações de profilaxia estendida
Utilização regular de MARs para TEV
Estratégias de tecnologia que incorporem alertas eletrônicos aos prontuários na admissão e no momento da desospitalização
Planos terapêuticos que contemplem as principais linhas de cuidados institucionais
Busca ativa de pacientes elegíveis à farmacoprofilaxia estendida na internação
Utilização de <i>checklist</i> para o planejamento da alta
Elaboração de sumários multidisciplinares de alta
Treinamento da equipe multidisciplinar para fornecer orientações de alta
Elaboração de materiais educativos para pacientes e familiares
Criação de comissões de desospitalização

---

MARs = modelos de avaliação de risco. Adaptada de: Barkoudah<sup>1</sup>.

Todos os pacientes com neoplasia maligna submetidos a grandes intervenções cirúrgicas devem receber farmacoprofilaxia com HNF ou HBPM, a menos que contraindicado por causa de sangramento ativo ou alto risco potencial de sangramento<sup>17,18</sup>. A profilaxia estendida com HBPM por até 4 semanas no pós-operatório está recomendada para pacientes submetidos à cirurgia oncológica abdominal ou pélvica maior, aberta ou laparoscópica<sup>17</sup>. A última diretriz da *American Society of Clinical Oncology* recomenda o uso de HBPM por até 4 semanas no pós-operatório de grandes cirurgias abdominais ou pélvicas, em pacientes oncológicos que apresentam características de alto risco de TEV: mobilidade restrita, obesidade, TEV prévio ou com fatores de risco adicionais. Em situações de menor risco, a decisão deve ser individualizada<sup>18</sup>.

Outros pacientes cirúrgicos para os quais a profilaxia estendida está bem estabelecida são aqueles submetidos a ATJ ou ATQ eletivas e os submetidos a cirurgia para correção de fratura proximal do fêmur (FPF)<sup>16,41</sup>. Recomenda-se o uso de farmacoprofilaxia por no mínimo 10 a 14 dias para ATJ e 28 a 35 dias para ATQ com HBPM, HNF, fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, varfarina ou ácido acetilsalicílico (AAS), ou ainda profilaxia mecânica com compressão pneumática intermitente (CPI) para aqueles com alto risco de sangramento<sup>16</sup>. Para pacientes submetidos à ATJ, a nona ACCP recomenda estender a profilaxia por até 35 dias a partir da cirurgia, em comparação ao uso limitado por 10 a 14 dias. Nos pacientes submetidos à correção de FPF, o tempo de profilaxia deve ser de 28 a 35 dias, devendo-se utilizar HNF, HBPM ou fondaparinux, uma vez que os DOACs não foram aprovados para essa indicação<sup>16,41</sup>. Para pacientes submetidos a ATQ, ATJ ou cirurgia de FPF, sugere-se o uso combinado de profilaxia farmacológica e mecânica com CPI de membros inferiores durante a hospitalização<sup>16</sup>.

## ■ ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAR A ADEÇÃO À PROFILAXIA DE TEV NA ALTA HOSPITALAR

Embora o risco de TEV após a alta hospitalar seja amplamente reconhecido entre pacientes de alto risco, estudos demonstram que a profilaxia estendida ainda é subutilizada<sup>42,43</sup>. A identificação de barreiras que limitem a adesão a essa prática de segurança e a implementação de estratégias facilitadoras devem representar um dos focos de atuação das instituições de saúde.

Considerando-se que o tempo de hospitalização é frequentemente inferior ao tempo total recomendado de uso dos anticoagulantes, as orientações de tromboprofilaxia devem ser ajustadas às estratégias de desospitalização precoce para evitar os eventos após a alta e as readmissões por TEV<sup>1</sup>. Assim, o planejamento da alta hospitalar é uma etapa essencial para assegurar a transição dos cuidados e a eficácia global da tromboprofilaxia nos diferentes cenários clínicos<sup>1,41</sup>. Algumas estratégias podem ser incorporadas na prática assistencial para manter a qualidade e a segurança na prevenção do TEV (Tabela 3).

## ■ CONCLUSÃO

A elevada incidência de eventos de TEV após a desospitalização reforça a necessidade da avaliação individualizada de risco de TEV dos pacientes clínicos e cirúrgicos na alta. A redução dos eventos tardios depende do reconhecimento de grupos de pacientes com potencial benefício da farmacoprofilaxia por tempo prolongado, sem aumento do risco de sangramento<sup>38</sup>. Essas definições são mais claras para pacientes cirúrgicos ortopédicos e oncológicos de alto risco. Em pacientes clínicos, a extensão da profilaxia confere benefício à prevenção de eventos<sup>30-34</sup>, mas aumenta as taxas de sangramento maior<sup>30-32</sup> e de sangramento NMCR<sup>32-34</sup>, mesmo em populações em que foram aplicados critérios mais rígidos de exclusão de pacientes com maior risco hemorrágico. A utilização de múltiplas



estratégias para aumentar a adesão ao protocolo de tromboprofilaxia e a mensuração dos resultados com propostas de melhorias são as principais ações institucionais para garantir a adequada proteção dos pacientes.

## ■ REFERÊNCIAS

- Barkoudah E, Piazza G, Hecht TEH, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: an NATF anticoagulation action initiative. *Am J Med.* 2020;133(Suppl 1):S1-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.001>. PMID:32362349.
- Ortel TL. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med.* 2010;38(2, Suppl):S43-50. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9ccc8>. PMID:20083913.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>. PMID:20103082.
- Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471-5. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.14.1471>. PMID:17646600.
- 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.
- Heit JA, Crusan DJ, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Effect of a near universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US. *Blood.* 2017;130(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-12-758995>. PMID:28483763.
- Flanders SA, Greene MT, Grant P, et al. Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism: a cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1577-84. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3384>. PMID:25133488.
- Piazza G, Anderson FA, Ortel TL, et al. Randomized trial of physician alerts for thromboprofilaxia after discharge. *Am J Med.* 2013;126(5):435-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.020>. PMID:23510945.
- 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.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. 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.
- 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.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):E195S-E226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [Internet]. London: NICE; 2019 [citado em 2021 jan 15]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
- MacDougall K, Spyropoulos AC. Prevention of venous thromboembolism in Acutely Ill medical patients: a New Era. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(2):308-15. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1723018>. PMID:33548931.
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>. PMID:30482763.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):E278S-E325S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2404>.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, 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-277S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01461>. PMID:31381464.
- 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.
- Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprofilaxia. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):915-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01818.x>. PMID:16634771.
- Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-Dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open.* 2017;1(1):e56-65. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603929>. PMID:31249911.
- Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003>. PMID:15900257.
- Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007;204(6):1211-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.02.072>. PMID:17544079.
- 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.

26. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3, Suppl):338S-400S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3\\_suppl.338S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S). PMID:15383478.
27. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-3081>. PMID:20453069.
28. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1662-70. <http://dx.doi.org/10.1160/TH17-03-0168>. PMID:28640324.
29. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111-260. PMID:24402349.
30. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study, 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1240-8. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-09-0756>. PMID:26842902.
35. Goldhaber SZ. Thromboembolism prophylaxis for patients discharged from the hospital: easier said than done. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3148-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.023>. PMID:32586588.
36. 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.
37. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619886022. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029619886022>. PMID:31746218.
38. Bajaj NS, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002797. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002797>. PMID:31034476.
39. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1095-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.061>. PMID:24768293.
40. Hanh BM, Cuong LQ, Son NT, et al. Determination of risk factors for venous thromboembolism by an adapted Caprini scoring system in surgical patients. *J Pers Med*. 2019;9(3):36. <http://dx.doi.org/10.3390/jpm9030036>. PMID:31319527.
41. Flevas DA, Megaloikonon PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018;3(4):136-48. <http://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.3.170018>. PMID:29780621.
42. Heijkoop B, Parker N, Kiroff G, Spertan D. Effectiveness and safety of inpatient versus extended venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with heparin following major pelvic surgery for malignancy: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8(1):249. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-019-1179-1>. PMID:31666130.
43. Laureano M, Ebraheem M, Crowther M. Extended venous thromboembolism prophylaxis after abdominopelvic cancer surgery: a retrospective review. *Curr Oncol*. 2019;26(1):e106-10. <http://dx.doi.org/10.3747/co.26.4339>. PMID:30853816.

## Correspondência

Maria Chiara Chindamo  
Av. Lucio Costa, 3602/1304, Bloco 2 - Bairro Barra da Tijuca  
CEP 22630-010 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
Tel.: +55 21 2430-3846  
E-mail: mchiara@terra.com.br

## Informações sobre os autores

MCC - Professora adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Coordenadora, Serviço de Clínica Médica, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz; Mestre e doutora em Clínica Médica/Hepatologia, UFRJ.  
EFP - Médico assistente, Serviço de Clínica Geral, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Coordenador médico, Enfermaria de Hospitalistas, HC-FMUSP; Doutor em Emergências, FMUSP.  
PRCJ - Médico, Instituto de Cardiologia Edson Saad, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Diretor, Hospital Barra D'Or, Rede D'Or São Luiz; Doutor em Cardiologia, UFRJ.  
ATCR - Professora adjunta, Departamento de Saúde, Família da Faculdade, Medicina da Bahia (UFBA) e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Pneumologista e intensivista, Duke University (DU); Doutora em Medicina e Saúde, UFBA; Mestre em Health Sciences in Clinical Research, Duke Clinical Research Institute (DU); Fellow, American College of Chest Physicians.  
MAM - Médico, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

## Contribuição dos autores

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

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