



CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ROBERTO SANTOS DE OLIVEIRA JÚNIOR

**IMPACTO DA IDADE NO MANEJO DE TROMBOEMBOLISMO
VENOSO (TEV) EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SALVADOR
PARTICIPANTE DO REGISTRO RIETE**

Salvador – BA

2020

ROBERTO SANTOS DE OLIVEIRA JÚNIOR

**IMPACTO DA IDADE NO MANEJO DE TROMBOEMBOLISMO
VENOSO (TEV) EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SALVADOR
PARTICIPANTE DO REGISTRO RIETE**

Projeto para elaboração de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Ana Thereza Cavalcanti Rocha

Salvador – BA

2020

RESUMO

Introdução: À despeito da taxa de mortalidade do Tromboembolismo Venoso (TEV) ser menor na população mais jovem, grande parte dos óbitos são potencialmente evitáveis haja vista que o TEV é uma patologia que apresenta vários fatores de risco modificáveis. Todavia, a literatura é escassa em estudos que objetivam avaliar o perfil de risco e a profilaxia do TEV nesta população. **Objetivos:** Avaliar o perfil clínico, as estratégias de diagnóstico e os tratamentos para TEV adotados na prática clínica de um hospital privado em Salvador, Bahia, buscando identificar diferenças nas condutas em pacientes jovens. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional de coorte prospectiva, descritivo, de pacientes consecutivos com TVP e/ou TEP avaliados entre Maio de 2018 e Dezembro de 2019, por meio de dados de prontuários eletrônicos, desde a admissão à alta hospitalar, comparando diferenças clínicas com pacientes > 40 e ≤ 40 anos. Os dados foram tratados e processados pelo Programa IBM® SPSS® Statistics 21 e apresentados na forma de números absolutos e percentuais. Diferenças entre variáveis contínuas foram analisadas utilizando teste-T de Student, enquanto as variáveis categóricas foram avaliadas a partir do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. **Resultados:** Dos 95 pacientes analisados, 25,3% (24) tinham idade < 40 anos; 67,4% eram mulheres, a idade média foi de $53,3 (\pm 19)$ e 32,8% das mulheres, vs. 9,6% dos homens tinham ≤ 40 anos ($p=0.01$). Entre os fatores de risco para TEV, 64,2% tinham sobrepeso, 31,6% obesidade, 23,2% câncer, 20% história de TEV, 28,1% das mulheres tiveram uso de hormônios, 17,9% cirurgia ≤ 2 meses e 5,3% comorbidades psiquiátricas. Apenas câncer foi mais frequente entre pacientes > 40 ($p<0.01$) e hormonoterapia mais frequente em ≤ 40 anos ($p<0.001$). Dos eventos, 64,2% foram TEP, 17,9% foram TVP/TEP e 17,9% TVP, sendo que mais pacientes > 40 anos tiveram TEP (64,8% vs 62,5%) e mais pacientes ≤ 40 anos tiveram a combinação TVP/TEP (20,8% vs 16,9%). Angio-TC foi o recurso diagnóstico mais empregado, em 85,3% dos pacientes; 32,6% foram admitidos em UTI, 67,4% tiveram avaliação por ecocardiograma e um terço deles tiveram PSAP > 30 mmHg, que sugere hipertensão pulmonar, sem diferenças entre idades; tempo médio de internação foi maior para pacientes > 40 anos ($10,2 \pm 14$ vs $5,8 \pm 3,7$ dias). A escolha inicial do anticoagulante foi enoxaparina em 89,4% dos pacientes, 7,3% rivaroxabana e 3,9% outros anticoagulantes diretos via oral (DOACs). A terapia anticoagulante na alta foi 37,9% com rivaroxabana, 21,1% apixabana, 16,8% varfarina, 4,2% edoxabana e 3,2% enoxaparina, sem diferenças entre os grupos etários. **Conclusões:** Essa coorte teve predominância de mulheres com TEV, altas taxas de TEP isolado e alta frequência de fatores de risco como

câncer, hormonoterapia e obesidade. Um terço dos pacientes utilizaram recursos de UTI e dois terços de ecocardiograma, independentemente da idade, embora com internações mais curtas para pacientes < 40 anos. Enoxaparina foi o anticoagulante inicial de escolha, mas os DOACs foram os mais prescritos para a terapia de manutenção, sendo rivaroxabana a principal escolha, permitindo alta hospitalar mais precoce particularmente em pacientes mais jovens.

Palavras-chave: Tromboembolismo venoso; embolia pulmonar; anticoagulação; enoxaparina, DOAC, Diagnóstico; Manejo.

ABSTRACT

Background: Although mortality rate of venous thromboembolism (VTE) is lower in younger patients, its incidence remains high even with various modifiable risk factors, principally in Brazil, where VTE management data is scarce. **Aims:** Evaluate the management of patients with deep venous thromboembolism (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) in private hospital in Salvador, participating in the RIETE registry. **Methods:** Prospective cohort which evaluated admitted patients due TEV at a tertiary care hospital in Brazil, from 5/2018-9/2019. Patients were compared based on differences between ages. We collected demographic, clinical and laboratorial, therapeutic, complications and outcomes data. Results were described using mean \pm standard deviation or frequency (percentage). Differences between continuous variables were analyzed using T-test, while categorical variables were assessed using Chi2 or Fisher exact test. This study was approved by the ethical and research committee. **Results:** Of the 95 patients, 25,3% (24) were <40 years-old; 67,4% were women, the mean age 53,3 years (± 19) and 32,8% of women, vs. 9,6% of men were ≤ 40 years ($p = 0.01$). Among risk factors for VTE, 64,2% were overweight, 31,6% had obesity, 23,2% cancer, 20% history of VTE, 28,1% of women used hormones, 17,9% surgery ≤ 2 months. Only cancer were higher at >40 years-old ($p < 0.01$) and hormone therapy higher for <40 years-old ($p < 0.001$). There were 64,2% PE, 17,9% DVT and 17,9% DVT/PE, with more patients >40 years-old having PE (64,8% vs 62,5%) and more patients ≤ 40 having combined DVT/PE (20,8% vs 16,9%). Diagnostic tool more utilized was angiotomography, used in 85,3% of patients; 32,6% were admitted to intensive care unit (ICU), 67,4% were assessed through echocardiogram and one third had PSAP >30 mmHg, which suggests pulmonary hypertension, with no difference between ages; mean length-of-stay was longer for patients >40 ($10,2 \pm 14$ vs $5,8 \pm 3,7$ days). The initial choice of anticoagulant was enoxaparin in 89,4%, rivaroxaban 7,3%, 3,9% others DOACS. The choice for maintenance was rivaroxaban 37,9%, apixaban 21,1%, 16,8% warfarin, 4,2% edoxaban and 3,2% enoxaparin, with no difference between ages. **Conclusions:** This cohort had more women with VTE, particularly the group of patients ≤ 40 years-old; high rates of PE and strong risk factors such as cancer, hormone use and obesity. One third of patients were admitted to ICU, and at least two thirds were assessed through echocardiogram, regardless of age, despite shorter hospitalization of patients ≤ 40 years-old. Enoxaparin was the main choice for initial treatment; DOACS were more common in the maintenance

of the coagulation, been rivaroxaban the main choice, allowing early discharge for younger patients.

Keywords: Venous thromboembolism; pulmonary embolism; anticoagulation; enoxaparin; DOAC; Diagnosis; Management.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes com TEV de acordo com a idade.....	19
Tabela 2. Diagnóstico de acordo com apresentações clínica e radiológica.....	21
Tabela 3. Primeiros sinais e sintomas identificados.....	21
Tabela 4. Uso de recursos hospitalares.....	22
Tabela 5. Escolha da terapia farmacológica na fase aguda.....	23
Tabela 6. Escolha da terapia anticoagulante na fase de manutenção do tratamento de TEV.....	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	5
4. METODOLOGIA.....	11
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSSÃO.....	19
7. CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICES	34
ANEXOS.....	36

1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são as mais comuns apresentações do tromboembolismo venoso (TEV), condição associada com significativa morbidade e mortalidade, representando a terceira causa mais frequente de doença cardiovascular no mundo, atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico¹. A patogênese dessa condição é representada pela Tríade de Virchow, que propõe que o TEV é resultado de estase venosa, lesão vascular e/ou estado de hipercoagulabilidade². Existem fatores pessoais, como idade, obesidade e comorbidades, outros genéticos, como algumas trombofilias, e outros ditos ambientais ou precipitantes, como cirurgias, trauma, adoecimentos clínicos agudos que levam ao TEV. Os fatores de risco são utilizados não só para o estabelecimento de escores para a profilaxia de TEV em pacientes internados, como também para escores que auxiliam no diagnóstico, como o Escore de Wells - que avalia a probabilidade pré-teste de o indivíduo ter TEV. Apesar da idade estar associada a outras condições que podem também predispor a um maior risco de TEV - tais como demais fatores de riscos e doenças cardiovasculares e metabólicas, maior imobilidade -, pode ocorrer desde recém natos até grandes idosos. A idade assume isoladamente um papel relevante no risco de TEV, havendo um aumento significativo da sua incidência a partir dos quarenta anos, tido como critério de inclusão nos estudos de profilaxia, e, se torna exponencial a partir da quinta década.^{3,4}

No Brasil, há poucos estudos que avaliam a epidemiologia do TEV e a maior parte deles é baseado em dados de autópsias, que estimam a prevalência entre 3.9-16.6% no país⁵. Um estudo de 2016 com dados do data SUS⁶ demonstrou que entre os anos de 1989 a 2010, houve 92.999 mortes por TEV no Brasil, o que pode ser subestimado já que o registro por código internacional de doenças, (CID), frequentemente é incompleto. Outros estudos de autópsias mostram que o TEP é suspeitado infrequentemente antemortem⁵. O diagnóstico de TEV ainda é um desafio na prática clínica, tendo em vista a variedade de apresentações, estendendo-se desde formas oligossintomáticas, a choque ou morte súbita em até 10% dos casos. Quando sintomático, as manifestações mais frequentes são dispneia, seguida de dor torácica do tipo pleurítica, tosse e sintomas de TVP. Além disso, a estratégia diagnóstica depende da elaboração da suspeita clínica pré-teste, seguida de exames laboratoriais - como o teste do D-dímero - e de imagem - como a angiotomografia computadorizada do tórax. No Brasil, não há disponibilidade de recursos

diagnósticos em muitas localidades, necessitando, portanto, do encaminhamento dos pacientes com suspeita clínica de TEV para centros terciários para a confirmação diagnóstica e subsequente conduta terapêutica⁷.

Quando há alta suspeita clínica e ausência de fatores de risco para sangramento, a anticoagulação empírica deve ser iniciada antes da comprovação diagnóstica por exames complementares confirmatórios para TEV. Uma vez confirmado o diagnóstico de TEV, a terapia padrão é a anticoagulação. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, é preconizado o uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM), enquanto em pacientes instáveis pode ser optado a heparina não fracionada (HNF), pela possibilidade de uso de trombolítico, apenas em casos de choque ou em casos seletos com alterações de biomarcadores, como a troponina I, e/ou evidências de disfunção do ventrículo direito por ecocardiograma. Na escolha da terapia inicial, seja com heparinas seguidas de antagonista da vitamina K, ou com os antagonistas diretos do fator Xa ou IIa (DOAC), diversas variáveis devem ser consideradas, tais como fatores de risco para sangramento, custo da medicação, acesso aos serviços de saúde, possibilidade de monitoração da medida do tempo de protrombina (TP)/ razão normatizada internacional (RNI) na manutenção e comorbidades associadas. Estes fatores são determinantes já que o tratamento de TEV contempla a terapia de antiacoagulação por no mínimo três meses, como forma de profilaxia secundária^{1,8}.

Em relação ao papel da idade, em uma coorte prospectiva³, foi demonstrado um aumento significativo da incidência de TEV a cada década de vida, após os 50 anos. Assim, os estudos clínicos randomizados sobre profilaxia de TEV apresentam idade acima de 40 anos como critério de inclusão. Apesar disso, em muitos casos o TEV apresenta-se também em pacientes com menos de 40 anos, sobretudo em mulheres em uso de estrogênio ou durante a gravidez, além daqueles portadores de trombofilias^{9,10}. À despeito da taxa de mortalidade ser menor nessa população do que em pacientes mais velhos, grande parte dos óbitos são potencialmente evitáveis haja vista que o TEV é uma patologia que apresenta vários fatores de risco modificáveis¹¹. Todavia, a literatura é escassa em estudos que objetivam avaliar o perfil e a profilaxia do TEV nesta população. Tendo isso em vista, o presente estudo visa avaliar o perfil clínico, as estratégias de diagnóstico e os tratamentos adotados na prática clínica de um hospital privado em Salvador, Bahia, buscando identificar diferenças nas condutas em pacientes jovens com TEV que possam impactar no seu tratamento e prognóstico.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar aspectos do diagnóstico de TEV (TVP e/ou TEP) e manejo clínico dos pacientes consecutivos recrutados entre aqueles com menos de 40 anos e aqueles ≥ 40 anos em um hospital de médio porte privado da cidade de Salvador.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tromboembolismo venoso e a Tríade de Virchow

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença de saúde pública a nível global, associado a elevada morbidade e mortalidade, e representa a terceira causa mais frequente de doença cardiovascular no mundo a despeito do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico⁵. As principais formas de TEV são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP), no entanto, há também outras classificações, tais como a trombose venosa superficial (TVS), trombose associada a cateter central e a trombose venosa cerebral¹². A teoria de patogênese do TEV mais aceita é a Tríade de Virchow, descrita por Rudolf Virchow em 1855, que atribui a trombose venosa a três componentes: estado de hipercoagulabilidade, lesão vascular e estase venosa². Porém, recentes contribuições da literatura afirmam que tal formulação teórica não explica totalmente o tromboembolismo venoso, sobretudo quanto a aspectos como recorrência dos eventos e a subsequente necessidade de anticoagulação estendida, vista em grande parte dos pacientes. Sugere-se que há também um componente de inflamação cardiovascular envolvidos, mas as bases desses mecanismos ainda não são bem entendidos^{13,14}.

3.2 Principais classificações do tromboembolismo venoso

Entre as formas do TEV, destacam-se a TVP e o TEP.

3.2.2 Trombose venosa profunda

Estima-se que 60-70% dos pacientes com TEV sintomático desenvolvem a TVP⁵. Esta ainda é dividida em TVP distal - quando os trombos ocorrem em veias profundas distal à trifurcação da veia poplítea, incluindo as veias tibiais anterior e posterior e também veias musculares contemplando a maior parte dos eventos dessa classificação – e proximal – quando a formação do trombo ocorre nas veias poplíteas, femoral e/ou ilíacas¹². Apesar disso, a TVP distal pode se estender para as veias poplíteas, femorais e outras veias proximais e a manifestação dos sintomas ocorrem quando há um envolvimento destes territórios venosos¹⁵. A TVP se apresenta clinicamente com dilatação das veias superficiais, além de sinais flogísticos de inflamação ao longo do curso

das veias envolvidas, edema unilateral com diferença nos diâmetros das pernas e coxas, sendo este o achado mais usual¹⁶. Uma metanálise¹⁷ demonstrou que este sinal clínico aumenta significamente a probabilidade de TVP. A presença de TVP aumenta significamente a probabilidade de TEP, sendo os sinais clínicos daquela patologia usado como critério com maior pontuação no Escore de Wells utilizado para estimar a probabilidade pré-teste desta enfermidade¹.

3.2.3 Tromboembolismo pulmonar

O TEP é uma forma comum de TEV, cujo trombo que obstrui a circulação pulmonar, na maioria das vezes, é oriundo de uma TVP em membros inferiores¹⁸. Pode ser ainda classificado a partir da sua localização e também quanto a sua gravidade. Em relação à localização, que reflete o amplo espectro de apresentações clínicas desde sintomas inespecíficos à morte súbita, o TEP pode ser maciço, lobar, segmentar e subsegmentar. TEP maciço é definido quando o trombo se aloja na bifurcação do tronco da artéria pulmonar e está usualmente associado com colapso hemodinâmico súbito. No entanto, a maioria dos eventos estão relacionados com o trombo se alojando para além da bifurcação, acometendo ramos lobares, segmentar e subsegmentares da artéria pulmonar¹⁹⁻²¹. O TEP ainda pode ser estratificado quanto à gravidade e risco de morte (no hospital ou em até 30 dias), sendo este importante para determinar a abordagem terapêutica. Dessa forma, são atribuídos 04 classificações: riscos baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto. Sinais e sintomas de instabilidade hemodinâmica reservam-se à atribuição de alto risco. Ao grupo de pacientes hemodinamicamente estáveis, a classificação de risco será realizada a partir de outros parâmetros clínicos, indicadores laboratoriais – em sua maior parte, relacionados à disfunção de ventrículo direito –, de exames de imagem além de comorbidades concomitantes¹.

3.4 Epidemiologia e fatores de risco do tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso representa uma doença de saúde pública de proporções globais. Estudos epidemiológicos indicam taxas de incidência que varia de 39-115 por 100.000 habitantes em diversas partes do mundo para o TEP, enquanto para a TVP a incidência varia de 53-162^{5,22,23}. A incidência de TEV aumenta significamente com a idade, um estudo observacional²⁴ realizado nos Estados Unidos demonstrou a estratificação da incidência com base na idade: para aqueles na faixa entre 40-49 anos, a incidência foi de 143 por 100.000 habitantes; enquanto que para aqueles com mais de 80 anos, foi de 1134 por 100.000 habitantes. Além disso, outro estudo observacional estimou maior incidência de TEV na população de etnia negra do que em demais etnias²⁵.

Considerando estas informações e tendo em vista o Brasil como um país de população majoritariamente negra e com significativo crescimento da população idosa, o TEV assume uma posição epidemiológica relevante, apesar das limitações dos poucos estudos epidemiológicos realizados no país basearem-se, sobretudo, em autópsias⁶. Sabe-se ainda que, entre as vertentes do TEV, o TEP é uma condição de difícil diagnóstico, o que limita também a estimativa da sua real prevalência.

Há uma extensa quantidade de fatores genéticos e ambientes que contemplam os fatores de risco para o TEV, o qual resulta da interação entre estes diversos componentes. Eles podem ser divididos em fatores de risco permanentes e temporários – sendo este último o foco quando se objetiva a prevenção secundária. Entre aqueles fatores de risco que aumentam significativamente a probabilidade do evento do TEV estão: fratura de membros inferiores, internação prévia de até 3 meses por fibrilação ou flutter atrial, cirurgias de joelho e de tornozelo, lesão na medula espinhal, infarto agudo do miocárdio em até 03 meses, politraumatismo e evento prévio de tromboembolismo^{3,26,27}.

3.5 Escores do tromboembolismo venoso

Mediante a combinação de achados clínicos para o TEV junto a fatores predisponentes para esta condição, é possível estimar a probabilidade pré-teste a partir de escores. O Escore de Wells é aquele que tem maior evidência que, a princípio, foi utilizado especificamente para o TEP, mas há também uma validação do escore modificado para a TVP²⁸.

3.5.1 Escore de Wells para trombose venosa profunda

Estudos demonstraram que a associação desse escore em associação com o exame laboratorial D-Dímero foram capazes de realizar o manejo do grupo de pacientes com suspeita de TVP de forma segura^{29,30}. Aos componentes do escore de Wells para TVP são atribuídos pontos que permitem estratificar a suspeita clínica em baixa (até 0 pontos), moderada (01-02 pontos) e alta (mais de 03 pontos) probabilidades. As características e suas atribuições são: câncer em atividade (01 ponto); paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores (01 ponto); imobilização maior que 3 dias ou cirurgia de maior complexidade em até 04 semanas (01 ponto); aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo (01 ponto); edema em todo o membro (01 ponto); edema da perna acometida maior que 3cm em relação à contralateral (01 ponto); edema depressível na perna afetada (01 ponto); veias colaterais superficiais evidentes (01 ponto); diagnóstico diferencial mais provável do que a TVP (-02 pontos)^{31,32}.

3.5.2 Escore de Wells para tromboembolismo pulmonar

Em virtude da inespecificidade dos sinais e sintomas, o TEP é uma condição de difícil diagnóstico e, muitas vezes, grave. Dessa forma, muitos recursos são recrutados na realização de exames diagnósticos dispendiosos e possivelmente danosos em pacientes que não são portadores desta enfermidade, como demonstrado por um estudo observacional³³ que descreveu os custos com a doença na Europa. Nesse sentido, o Escore de Wells associado ao exame do D-dímero é uma estratégia de triagem efetiva para o TEP, como demonstrado nesta metanálise³⁴. A partir deste escore, é possível estratificar a suspeita clínica em baixa (menor que 02 pontos), moderada (02-06 pontos) e alta (mais de 06 pontos). As características e suas atribuições são: sinais e sintomas clínicos de TVP (03 pontos); diagnóstico diferencial menos provável que TEP (03 pontos); frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minuto (1.5 pontos); imobilização ou cirurgia nas últimas 04 semanas (1.5 pontos); episódio prévio de TVP e/ou TEP (1.5 ponto); hemoptise (01 ponto); câncer em tratamento clínico, paliativo ou tratado nos últimos 06 meses (01 ponto)^{1,7,35}.

3.6. Diagnóstico do tromboembolismo venoso

O grupo de paciente com suspeita de TEV devem seguir um algoritmo diagnóstico validado que é consistente com as estratificações definidas pelo Escore de Wells, cuja abordagem ainda é dividida em pacientes estáveis ou com instabilidade hemodinâmica.¹⁸. No entanto, recentes estratégias diagnósticas mais simples tem sido propostas, como o algoritmo YEARS que também é embasado no Escore de Wells, apesar de que este utiliza apenas 03 critérios do escore: sinais e sintomas clínicos de TVP, hemoptise e diagnóstico diferencial menos provável que TEP³⁶. Um estudo retrospectivo³⁷ comparou ambos os escores e demonstrou que ambos foram eficazes na exclusão do TEP, apesar do algoritmo YEARS ter apresentado melhor valor preditivo negativo.

3.6.1 Suspeita em hemodinamicamente estáveis

3.6.1.1 Probabilidades baixa e moderada

No grupo de pacientes com suspeita clínica baixa (Escore de Wells menor que 2) e moderada (Escore de Wells entre 02-06 pontos), é aplicado o teste do D-dímero como forma de triagem devido ao seu alto valor preditivo negativo. Assim, em níveis menores que 500, nenhum teste adicional é necessário e a suspeita clínica de TEP torna-se muito menos provável. Em contrapartida, níveis maiores que 500 é dada a sequência no algoritmo diagnóstico com os exames subsequentes, tendo em vista à baixa especificidade do teste, limitando sua aplicação à triagem^{38,39}. Porém, no grupo de suspeita clínica baixa há pacientes na qual a probabilidade é tão baixa que o D-dímero talvez seja um exame

desnecessário, nesse sentido, foi proposto o The Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC) para estratificar esse grupo e identificá-los⁴⁰. No entanto, os estudos^{41,42} que testaram a validação do PERC apesar de demonstrarem exclusão segura de TEP apresentaram baixa prevalência do TEP, o que limita a validação externa destes trabalhos.

3.6.1.2 Probabilidade alta

No grupo de pacientes com suspeita clínica alta (Escore de Wells maior que 6), o D-dímero tem um baixo valor preditivo negativo não devendo, portanto, ser aplicado nessa população⁴³. Dessa forma, o próximo exame complementar a ser realizado com base no algoritmo diagnóstico neste grupo e no grupo com pacientes com altos níveis de D-dímero (maior que 500), é a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (CTPA), tendo demonstrado uma boa acurácia em estudo observacional⁴⁴. O resultado é positivo para TEP quando evidencia um trombo alojado na circulação arterial pulmonar; um resultado negativo indica uma probabilidade muito baixa para TEP^{18,44,45}. Resultados inconclusivos norteiam para métodos diagnósticos por imagem alternativos, como a cintilografia pulmonar ventilação-perfusão que é utilizada também quando existem contraindicações à CTPA⁴⁶. Há ainda a arteriografia pulmonar que, durante muitas décadas, foi considerada o padrão ouro diagnóstico do TEP permitindo a visualização de trombos de até 01mm. Porém, atualmente, é raramente indicada tendo em vista a acurácia equivalente da CTPA⁴⁷.

3.6.2 Suspeita em hemodinamicamente instáveis

Neste grupo de pacientes hemodinamicamente instáveis, a probabilidade clínica é usualmente alta, apesar da coexistência de potenciais diagnósticos diferenciais como tamponamento cardíaco, síndrome coronariana aguda, dissecção aguda de aorta, disfunção valvar aguda e hipovolemia. Nesse sentido, o exame a ser realizado embasado no algoritmo diagnóstico será o ecocardiograma transtorácico à beira do leito^{48,49}, caso evidencie disfunção aguda de ventrículo direito, isto indica que o TEP é o responsável pela descompensação pressórica. Em situações de instabilidade grave, apenas este exame indicando o TEP como causador do quadro é necessário para nortear a terapia de reperfusão^{50,51}.

3.7 Tratamento do tromboembolismo venoso

3.7.1 Tratamento agudo

Nos grupos de pacientes estáveis com suspeitas clínicas alta e moderada deve ser iniciada a anticoagulação enquanto são aguardados os resultados dos exames diagnósticos¹. A droga de escolha, na maioria dos casos do grupo de pacientes

hemodinamicamente estáveis, é a HBPM via subcutânea tendo em vista o menor risco de sangramento quando comparado a outros anticoagulantes⁵². O uso da heparina não fracionada, atualmente, está reservado para os pacientes hemodinamicamente instáveis, em iminente descompensação hemodinâmica na qual será necessária a adoção de terapia de reperfusão, diminuição da função renal e obesidade severa^{52,53}. Ambos necessitam de exames que avaliam a cascata de coagulação. Outras opções que podem ser usadas no tratamento na fase aguda do TEV em pacientes estáveis, são a fondaparinux e os DOAC (rivaroxabana e apixabana), sem necessidade de uso inicial da heparinas⁵⁴.

Apenas em pacientes com TEP hemodinamicamente instáveis, sem resposta ao tratamento inicial de suporte e anticoagulação, deverá ser instituída a terapia trombolítica cujo agente de escolha é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), salvo se presente contraindicações absolutas, tais como: história de acidente vascular cerebral hemorrágico, trombocitopenia severa, acidente vascular isquêmico ou trauma cranioencefálico nos últimos 03 meses, estupor ou coma, grande cirurgia ou hemorragia gastrointestinal recente (últimas 02-03 semanas), pressão arterial maior que 185x110mmHg, glicemia sérica menor que 50 ou maior que 400 e coagulopatias. Se há contraindicação absoluta para a trombólise, ou quando esta não foi eficiente e houver disponibilidade de equipe treinada, pode ser realizada a embolectomia a partir de um cateter ou via cirúrgica^{1,12,28,54,55}.

3.7.2 Profilaxia secundária

O objetivo da profilaxia secundária é complementar o tratamento da fase aguda e prevenir que ocorram novos eventos de tromboembolismo venoso a longo prazo, além de reduzir o risco de morte por TEV. A terapia de anticoagulação é realizada a um prazo de até 03 meses quando os fatores de risco para tromboembolismo venoso são transitórios, mas em alguns casos em que estes fatores são persistentes é estendida para até 06-12 meses. As opções para esta alternativa terapêutica a longo prazo são os anticoagulante orais (inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina, coletivamente chamados de DOACs (do inglês: *direct oral anticoagulants*), e a varfarina) e os anticoagulantes parenterais subcutâneos (HBPM e fondaparinux)^{56,57}.

3.7.2.1 Anticoagulantes orais

Os DOACs, inibidores do fator Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e os inibidores diretos da trombina (dabigatran), são as drogas de escolha para a maioria dos pacientes hemodinamicamente estáveis, não gestantes e que não tem insuficiência renal grave ou câncer ativo. Essa preferência se dá pela eficácia similar desses agentes, redução da

necessidade de monitorização e menor risco de sangramento quando comparado à varfarina⁵⁸. Já a varfarina é o anticoagulante de escolha quando os inibidores do fator Xa e da trombina não estão disponíveis e para os pacientes portadores de insuficiência renal grave. Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, são agentes que necessitam do acompanhamento do nível de TP/RNI em nível terapêutico (entre 2,0 e 3,0) e em ensaios clínicos randomizados, apresentam maior risco de sangramento quando comparado aos DOAC⁵⁹.

3.7.2.2 Anticoagulantes parenterais subcutâneos

As HBPM são produtos biológicos e são as medicações indicadas para pacientes gestantes, paciente oncológicos com risco de sangramento aumentado e em pacientes para os quais medicações orais não são factíveis em determinadas situações, como mal absorção. Além disso, para as HBPM, em condições normais, não é necessário monitorização laboratorial da atividade do fator Xa, embora devam ser usadas com cautela em pacientes com disfunção renal, e contra indicadas em disfunção renal grave^{60,61}. O Fondaparinux é o inibidor sintético do fator Xa, via subcutânea, não sendo necessária a monitorização laboratorial, mas contraindicado em pacientes com disfunção renal severa. É uma alternativa terapêutica à HBPM, quando apresentadas contraindicações para esta droga, como trombocitopenia induzida pela heparina (TIH)^{62,63}.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Estudo de coorte prospectiva observacional.

4.2 População de estudo

Pacientes consecutivos com o diagnóstico de TVP e/ou TEP avaliados no período de maio de 2018 até o setembro de 2019, no Hospital Jorge Valente (HJV) de acordo com o protocolo do *Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism* (RIETE). O RIETE é um banco de dados internacional iniciado em março de 2001 que tem como objetivo reunir registros consecutivos de pacientes com tromboembolismo venoso possibilitando comparações sobre o diagnóstico do TEV, seu manejo e desfechos agudos e de seguimento. Estes dados permitem inferências sobre grupos de pacientes específicos que não costumam ser incluídos em estudos randomizados sobre terapias específicas para o TEV

4.3 Amostra

Foi planejada a coleta de dados consecutivos de pacientes durante o período de 16 meses, sendo estimada uma amostra de conveniência com aproximadamente 60 a 100 pacientes no período, de acordo com base na taxa mensal de pacientes com diagnóstico de TEV no HJV

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de TVP e/ou TEP que concordaram em participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) segundo os critérios diagnósticos do RIETE, com confirmação da suspeita por exame objetivo para TEP, como: angiografia computadorizada de tórax, tomografia de tórax com contraste, cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar; ou para TVP, como doppler venoso ou tomografia contrastada do segmento de estudo.

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles que tinham participação em estudo de ensaio clínico sob utilização de fármaco não conhecido.

4.6 Recrutamento e Coleta de Dados

No período do estudo, os pacientes vistos na unidade de emergência ou hospitalizados que apresentem exame confirmatório de imagem para a suspeita clínica de TEV, foram convidados a participar do estudo. A equipe de enfermagem e médicos plantonistas da unidade de emergência para adultos, a equipe de médicos hospitalistas, os cirurgiões vasculares cadastrados no HJV e o serviço de bioimagem do HJV foram instruídos a sinalizar à equipe de pesquisa sobre pacientes potencialmente elegíveis para inclusão no registro. A equipe do estudo abordou o paciente e/ou seu responsável legal sobre a participação no registro, obtendo o TCLE. A partir disso, todos os dados obtidos como informações a respeito da apresentação inicial, diagnóstico e manejo clínico do paciente foram compilados na plataforma RIETE (www.riete.org) para análise. A coleta de dados ocorreu de 2018 e setembro de 2019.

4.7 Variáveis do estudo

As variáveis inseridas no registro fazem parte do cuidado usual dos pacientes e incluem: data de admissão, data de alta hospitalar, características dos pacientes (idade, sexo, peso corporal e altura); condições médicas coexistentes, fatores de risco para TEV: câncer (localização, estágio, tempo desde o diagnóstico, tratamento presente); cirurgia (tipo, data, tipo de profilaxia), imobilização anterior (razão, data de início, data final, tipo de profilaxia), história prévia de TVP ou TEP, uso de medicações e hormônios, gravidez ou

trombofilia previamente conhecida; sinais e sintomas clínicos (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, dor e/ou inchaço na perna, dispneia, dor torácica, hemoptise, síncope, febre); variáveis biológicas nos primeiros dias do diagnóstico (hemoglobina plasmática, leucócitos, plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, hemogasometria arterial, troponina I e dímero D); características da TVP ou TVS (método de diagnóstico, lado acometido, localização do trombo (proximal / distal)); características do TEP (método diagnóstico, localização, segmentos acometidos); achados de ECG: (frequência cardíaca, ritmo cardíaco, presença de alteração); achados de radiografia de tórax (atelectasia, derrame pleural, infarto pulmonar, imagem de redistribuição vascular, oliguemia ou perfusão em mosaico); dados sobre o local inicial do tratamento no hospital (em unidade aberta, unidade fechada) ou ambulatorial, medicação para tratamento na fase inicial, na alta hospitalar e para manutenção, tempo de administração e inserção de filtro de veia cava (data e a causa); fatores de risco para sangramento (sangramento nos últimos três meses, sangramento ativo, trombocitopenia (nível), desfechos importantes no seguimento (óbito, recorrência de TEV, sangramento; data e intensidade da complicação).

4.7 Plano de análise estatística

Todas as informações relativas aos resultados dos pacientes foram reunidas na plataforma RIETE (www.riete.org). As análises foram apresentadas como percentuais, médias (\pm desvios-padrão) e medianas (distâncias interquartílicas) quando apropriado. Foram apresentados dados descritivos sobre a população do estudo e realizadas análises de associação entre os pacientes com menos de 40 anos e aqueles ≥ 40 anos com o teste de chi-quadrado para variáveis categóricas e teste-T para variáveis contínuas.

4.8 Considerações bioéticas

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital da Bahia e pela Diretoria Clínica do Hospital Jorge Valente, CAAE número 89288218.0.0000.5606 (ANEXO A). Todos os pacientes preencheram o TCLE (APÊNDICE A), informando que concordavam em participar do estudo. Todos os dados foram imputados no banco específico do HJV, no site do Registro RIETE (www.riete.org). A confidencialidade dos pacientes, do médico e dos dados do hospital, permanece protegida através da atribuição de um único número para cada paciente no momento da inscrição, bem como suprimida ou codificada todas as outras informações que podem identificar um indivíduo ou instituição. Ademais, os dados eletrônicos confidenciais foram protegidos por senhas, e os relatórios são armazenadas de forma segura.

5. RESULTADOS

Foram avaliados durante a internação em emergência e/ou hospital, 95 pacientes com TVP e/ou TEP, no período de Maio de 2018 até Dezembro de 2019. A idade média foi de 53.3 ± 19 , sendo que 25.3% (24) tinham idade < 40 anos e 74.7% (71) ≥ 40 anos. A maioria dos pacientes foi do sexo feminino 67.4% (64). Houve significativamente mais mulheres no grupo < 40 anos, 87.5% (21) que no grupo ≥ 40 anos, 60.6% (43), ($p = 0,01$). O tempo médio de internamento do grupo em geral foi de $9,1 \pm 12,3$ dias, sendo de $5,8 \pm 3,7$ versus $10,2 \pm 14,0$ para pacientes ≥ 40 anos e < 40 anos, respectivamente. A permanência hospitalar > 48 horas ocorreu em 83.2% (79), sendo mais comuns no grupo de pacientes com ≥ 40 anos. As características dos pacientes com TEV de acordo com a idade são mostradas na tabela 1.

Os fatores de risco para TEV mais frequentes foram: sobrepeso (64.2%), obesidade (31.6%), câncer (23.2%), histórico prévio de TEV (20%), terapia hormonal (18.9%) e histórico de cirurgia nos últimos dois meses (17.9%), sem diferenças entre os grupos etários. Houve 4 pacientes gestantes no grupo < 40 anos e embora não diferente estatisticamente, houve mais pacientes com histórico pessoal de TEV (25% vs. 18,3) e histórico familiar de TEV (16,7 vs. 4,2%) entre grupo < 40 anos quando comparados com ≥ 40 anos. Houve mais pacientes com câncer no grupo ≥ 40 anos, 29,6% versus 4,2%, $p < 0,01$. Houve mais pacientes em uso de terapia hormonal ou contraceptivos orais no grupo < 40 anos, 11,3 versus 41,7%, $p < 0,001$.

As comorbidades concomitantes mais frequentes foram hipertensão arterial (45,3%), diabetes (18,9%), história prévia de AVC (10,5%), doença arterial periférica (10,5%), porém chama atenção o percentual de 5,3% de comorbidades mentais nos pacientes, sem diferenças entre os grupos.

Tabela 1. Características dos pacientes com TEV de acordo com a idade

Variáveis	Total	<40 anos	≥ 40 anos	Valor de p
	(%)	(%)	(%)	
	95 (100)	24 (25,3)	71 (74,7)	
Idade, média \pm D	$53,3 \pm 19$	$31,3 \pm 6,2$	$60,7 \pm 15,8$	0,001**
Sexo				0,01*
Feminino	64 (67,4)	21 (87,5)	43 (60,6)	
Masculino	31 (32,6)	03 (12,5)	28 (39,4)	

IMC, média ± DP	28,1 ± 6	27,5 ± 6,31	28,3 ± 5,9	0,59**
Peso, média ± DP	79,1 ± 19	81,7 ± 21,6	78,2 ± 18,1	0,44**
Tempo de internação (dias), média ± DP	9,1 ± 12,3	5,8 ± 3,7	10,2 ± 14,0	0,12**
Tempo de internação (horas)				
> 48 horas	79 (83,2)	20 (83,3)	59 (83,1)	0,97*
< 48 horas	16 (16,8)	04 (16,7)	12 (16,9)	0,62*
Fatores de risco para TEV				
Sobrepeso	61 (64,2)	13 (54,2)	48 (67,6)	0,23*
Obesidade	30 (31,6)	07 (29,2)	23 (32,4)	0,76*
Tabagismo	07 (7,4)	01 (4,2)	06 (8,5)	0,48*
Câncer	22 (23,2)	01 (4,2)	21 (29,6)	0,01*
Imobilidade ≥ 4 dias	09 (9,5)	0 (0,0)	09 (12,7)	0,06*
Histórico de TEV	19 (20,0)	06 (25)	13 (18,3)	0,47*
Histórico familiar de TEV	07 (7,4)	04 (16,7)	03 (4,2)	0,06*
Viagem > 6 horas, passado de 3 meses	02 (2,1)	0 (0,0)	02 (2,8)	0,55*
Terapia hormonal	18 (18,9)	10 (41,7)	08 (11,3)	0,001*
Gravidez	01 (1,0)	01 (4,2)	0 (0,0)	0,25*
Cirurgia, últimos 02 meses	17 (17,9)	04 (16,7)	13 (18,3)	0,85*
Comorbidades concomitantes				
Hipertensão arterial	43 (45,3)	01 (4,2)	42 (59,2)	0,001*
Diabetes	18 (18,9)	01 (4,2)	17 (23,9)	0,03*
Histórico de AVC	10 (10,5)	01 (4,2)	09 (12,7)	0,44*
Doença arterial coronariana (IAM/Angina)	08 (8,4)	02 (8,3)	06 (8,5)	0,99*
Doença arterial periférica	10 (10,5)	04 (16,7)	06 (8,5)	0,25*
Insuficiência cardíaca	08 (8,4)	01 (4,2)	07 (9,9)	0,38*
Fibrilação atrial	07 (7,4)	0 (0,0)	07 (9,9)	0,11*
Doença pulmonar obstrutiva crônica	06 (6,3)	01 (4,2)	05 (7,0)	0,52*
Comorbidades psiquiátricas	05 (5,3)	01 (4,2)	04 (5,6)	0,78*

Legenda: DP = desvio padrão; IMC = índice de massa corporal; * Teste Qui-quadrado; ** Teste t de Student

Foram diagnosticados 64.2% pacientes com TEP, 17.9% pacientes com TVP e 17.9% com TVP/TEP. Não houve diferenças significativas entre os tipos de eventos, TVP, TEP ou TVP/TEP entre os grupos ≥ 40 e < 40 anos (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnóstico de acordo com apresentações clínica e radiológica

Diagnóstico	Total	<40 anos	≥40 anos	Valor de p
	(%)	(%)	(%)	
TVP	17 (17,9)	04 (16,7)	13 (18,3)	0,84*
TEP	61 (64,2)	15 (62,5)	46 (64,8)	0,85*
TEP/TVP	17 (17,9)	05 (20,8)	12 (16,9)	0,66*
Total	95 (100)	24 (100)	71 (100)	

Legenda: * Teste Qui-quadrado

No que tange à apresentação clínica no momento do diagnóstico, foi verificado que, na amostra geral, dispneia (68,4%) foi o sintoma mais frequente e edema em membros inferiores (35,8%) o sinal mais comum, sem diferenças entre os grupos etários. A frequência dos demais sinais e sintomas são descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Primeiros sinais e sintomas identificados

Sinal/Sintoma	Total	<40 anos	≥40 anos	Valor de p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Dor em MMII	28 (29,5)	09 (37,5)	19 (26,8)	0,31*
Tosse	28 (29,5)	04 (16,7)	24 (33,8)	0,11*
Edema em MMII	34 (35,8)	09 (37,5)	25 (35,2)	0,84*
Hemoptise	04 (4,2)	0 (0,0)	04 (5,6)	0,12*
Dispneia	65 (68,4)	13 (54,2)	52 (73,2)	0,08*
Síncope	09 (9,5)	01 (4,2)	08 (11,3)	0,28*
Dor torácica	56 (58,9)	18 (75)	38 (53,5)	0,06*
Febre	14 (14,7)	03 (12,5)	11 (15,5)	0,50*
Dor abdominal	09 (9,5)	03 (12,5)	06 (8,5)	0,40*
Sintoma neurológico focal	06 (6,3)	01 (4,2)	05 (7)	0,52*
Estado mental alterado	05 (5,3)	01 (4,2)	04 (5,6)	0,62*

Legenda: * Teste Qui-quadrado

Em relação à utilização de recursos hospitalares, 32,6% dos pacientes foram internados em unidade de terapia intensiva, sem diferenças entre os grupos etários.

Quanto aos exames complementares de imagem, a angiotomografia computadorizada (Angio-TC) foi o recurso diagnóstico mais empregado, tendo sido realizado por 85,3% dos pacientes, com frequência semelhante entre os grupos. O ecocardiograma (ECO) foi realizado em 67,4% dos pacientes, sendo 75% daqueles com < 40 anos e 64,8% daqueles com ≥ 40 anos. A medida da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), como marcador de sobrecarga de ventrículo direito, foi registrada em 52,6% dos pacientes e em 78,1% daqueles que tiveram ECO realizado. A medida foi elevada (maior que 30mmHg) em 29,5% dos pacientes. A ultrassonografia com doppler de membros inferiores (USG MMII) foi realizada em 68,5% dos pacientes. Cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar foi realizada em apenas 6,1% dos pacientes e angiografia pulmonar em apenas 2,1% dos pacientes, sem diferenças entre os grupos, conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Uso de recursos hospitalares

Sinal/Sintoma	Total	<40 anos	≥40 anos	Valor de p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Internamento em UTI	31 (32,6)	07 (29,2)	24 (33,8)	0,67*
Angio-TC	81 (85,3)	20 (83,3)	61 (85,9)	0,76*
ECO	64 (67,4)	18 (75)	46 (64,8)	0,35*
PSAP mensuração	50 (52,6)	13 (54,2)	37 (52,1)	0,86*
PSAP >30mmHg	28 (29,5)	07 (29,2)	21 (29,6)	0,97*
Cintilografia	06 (6,3)	02 (8,3)	04 (5,6)	0,65*
Angiografia	02 (2,1)	0 (0,0)	02 (2,8)	0,27*
USG MMII	65 (68,4)	18 (75)	47 (66,2)	0,42*
TC MMII	05 (5,3)	02 (8,3)	03 (4,2)	0,45*
Venografia	02 (2,1)	0 (0,0)	02 (2,8)	0,28*

Legenda: * Teste Qui-quadrado; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar

A terapia anticoagulante inicial foi baseada na escolha do médico plantonista em acordo com o médico assistente. No grupo de 16 pacientes que permaneceu hospitalizado por < 48 horas (16,8%), a droga de escolha foi a enoxaparina (87,5%), seguida da rivaroxabana (12,5%), sem diferenças entre os grupos. Para os 79 pacientes com tempo de internação >48 horas (83,2%), a enoxaparina também foi a medicação selecionada para 71 pacientes (89,8%), seguida da rivaroxabana para 5 (6,3%), heparina não fracionada,

apixabana e edoxabana para um paciente cada (1,3%). Houve apenas uma diferença significativa entre os grupos etários com escolha da enoxaparina para fase inicial para mais pacientes ≥ 40 anos que < 40 anos, 91,5% versus 81,3%, respectivamente, $p = 0.03$.

Tabela 5. Escolha da terapia farmacológica na fase aguda

Anticoagulantes	Total	<40 anos	≥ 40 anos	Valor de p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Internação <48h	16 (16,8)	04 (16,7)	12 (16,9)	0,62*
Enoxaparina	14 (87,5)	03 (75)	11 (91,7)	0,47*
Rivaroxabana	02 (12,5)	01 (25)	01 (8,3)	0,74*
Internação >48h	79 (83,2)	20 (83,3)	59 (83,1)	0,97*
Enoxaparina	71 (89,8)	17 (85)	54 (91,5)	0,03*
Rivaroxabana	05 (6,3)	03 (15)	02 (3,3)	0,77*
Heparina não fracionada	01 (1,3)	0 (0,0)	01 (1,7)	0,43*
Apixabana	01 (1,3)	0 (0,0)	01 (1,7)	0,43*
Edoxabana	01 (1,3)	0 (0,0)	01 (1,7)	0,43*
Total	95 (100)	24 (100)	71 (100)	

Legenda: * Teste Qui-quadrado

Quanto a escolha para a manutenção de anticoagulação na alta, as principais drogas foram rivaroxabana (37,9%), seguida da apixabana (21,1%), varfarina (16,8%), edoxabana (4,2%) e enoxaparina (3,2%), sem diferenças significativas entre os grupos de ≥ 40 ou < 40 anos (Tabela 6).

Tabela 6. Escolha da terapia anticoagulante na fase de manutenção do tratamento de TEV

Anticoagulantes	Total	<40 anos	≥ 40 anos	Valor de p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Enoxaparina	03 (3,2)	01 (4,2)	02 (2,8)	0,74*
Rivaroxabana	36 (37,9)	11 (45,8)	25 (35,2)	0,35*
Varfarina	16 (16,8)	05 (20,8)	11 (15,5)	0,54*
Apixabana	20 (21,1)	05 (20,8)	15 (21,1)	0,97*

Edoxabana	04 (4,2)	0 (0,0)	04 (5,6)	0,12*
Total	95 (100)	24 (100)	71 (100)	

Legenda: * Teste Qui-quadrado

6. DISCUSSÃO

Este estudo é uma coorte prospectiva de pacientes consecutivos com diagnósticos de TEV admitidos em emergência de um hospital brasileiro, participante do registro RIETE. O serviço assistencial do estudo é do setor privado e dispõe de 105 leitos de adultos, sendo 16 destes de UTI, com emergência por demanda espontânea e ativa por 24 horas, além de disponibilidade em tempo integral para a realização de exames diagnósticos para TEV. No período de 16 meses, foram avaliados dados de 95 pacientes admitidos no hospital.

Neste estudo, a média de idade dos participantes foi inferior àquela observada na amostra populacional de ensaios clínicos recentes acerca do tratamento de TEV com DOACs⁶⁴⁻⁶⁶. É válido ressaltar que, como demonstrado em estudos observacionais prospectivos^{3,4,67,68}, há um aumento significativo da incidência de TEV de acordo com a idade, constituindo um fator de risco importante para pacientes acima de 40 anos e o risco dobra a cada década, de forma que a chance de desenvolver TEV se torna exponencial a partir dos 75 anos. Porém, há peculiaridades nos pacientes mais jovens (< 40 anos) no que tange ao espectro de fatores de risco e que podem impactar sobre as decisões terapêuticas quanto à escolha das medicações, como por exemplo de mulheres em idade fértil e gestantes para as quais os DOAC são contraindicados. Neste estudo, mostrou-se que obesidade ocorre em um terço dos pacientes e sobrepeso em 65% o que reitera a importância deste fator, principalmente por ser potencialmente modificável, independente da idade.

Outro ponto importante que foi evidenciado por este estudo foi que, embora não diferente estatisticamente, houve mais pacientes com histórico pessoal de TEV (25% vs. 18,3) e histórico familiar de TEV (16,7 vs. 4,2%) entre grupo <40 anos quando comparados com \geq 40 anos. A coleta da história prévia de TEV tanto pessoal quanto familiar assumem grande importância quanto à possibilidade de recorrência, possivelmente pela presença de alguma trombofilia, mesmo que sem diagnóstico (ou sem necessidade de confirmação laboratorial). Outros dois fatores que se mostraram frequentes na população < 40 anos foram a submissão a procedimento cirúrgico nos últimos 2 meses e o uso de medicações contraceptivas (ACOs). Estes achados reforçam

a importância da avaliação sistemática de risco de TEV antecedendo procedimentos cirúrgicos diversos, inclusive com perspectiva de internação por menos de dois dias, mas com duração > 45 minutos ou > 60 minutos, como em procedimentos estéticos. De acordo com escores de avaliação do risco de TEV para procedimentos cirúrgicos, como o escore de Caprini, que poderia ser acessado por profissionais ou pelo próprio paciente, mesmo para pacientes jovens, o uso de contraceptivos orais, obesidade e/ou histórico de TEV adicionam risco e podem culminar na orientação para profilaxia de TEV no perioperatório⁶⁹.

Estes fatores de risco mais prevalentes em população mais jovem, vistos no presente estudo, estão em consonância com os achados da literatura acerca do perfil de risco para TEV destes pacientes⁷⁰⁻⁷³. Dessa forma, é valorosa a investigação destes fatores de risco na história clínica destes pacientes não só para a condução diagnóstica e manejo terapêutico, mas também para avaliar o risco de recorrência de TEV nesta população, com plano de extensão da anticoagulação em alguns casos.

Apesar de, no hospital do estudo, não existir um protocolo específico para avaliação da suspeita clínica pré-teste a partir de escores de risco, como Wells, moldado na forma de uma etapa de preenchimento incorporada ao prontuário eletrônico, a realização dessa estimativa de suspeita de TEV é imprescindível para a investigação e elaboração do raciocínio diagnóstico. À medida que é realizada a estratificação da suspeita em baixa, moderada ou alta, há o norteamento de condutas na condução e manejo. Em pacientes com elevada suspeita a partir do escore, por exemplo, é prescindível a realização de exames complementares, colaborando para o uso racional de recursos.³⁴. Ademais, o registro destes escores em prontuários é interessante para elaboração de estudos observacionais à medida que demonstra o espectro de apresentação dos pacientes de forma sistematizada, possibilitando o controle de determinados vieses. No contexto da população jovem, essa abordagem sistemática assume ainda maior importância, haja vista as peculiaridades inerentes deste espectro de pacientes no que tange a aspectos da história clínica prévia e da apresentação sintomática, assim como a importância de evitar exames de imagem desnecessários com radiação para o pescoço e mamas, como no caso da angio TC de tórax. Em geral, esta população apresenta melhor reserva cardiovascular e poucas comorbidades, o que é corroborado por este estudo: poucos pacientes deste recorte amostral apresentavam doenças concomitantes. Portanto, sinais clínicos e dados da história avaliados sistematicamente por esses escores como

história de cirurgia ou internação prévia, hemoptise, frequência cardíaca superior a 100 bpm devem ser valorizados, sobretudo na população mais jovem.

No que concerne à apresentação clínica de pacientes diagnosticados com TEV, a literatura demonstra um percentual maior de ocorrência da TVP isolada ou associada ao TEP frente ao TEP isolado⁷⁴. Isso está associado ao fato de que, na maioria dos casos, a patogênese do TEP é decorrência da embolização do trombo nos membros inferiores⁷⁵. Todavia, no presente estudo foram constatadas maiores frequências de TEP isolado do que a de TVP isolado ou associado ao TEP. Essa incompatibilidade pode refletir o perfil de pacientes que recorrem às emergências, visto que aqueles admitidos com TVP isolada podem não ter sido internados. Uma hipótese é que pacientes com quadros menos sintomáticos de TVP tenham recebido alta para tratamento domiciliar e, assim, não sendo recrutados para o estudo no qual predominou pacientes com quadros potencialmente mais graves de TEP ou TVP associada ao TEP. Além disso, a maioria dos casos de TVP isolada são diagnosticados em cenário ambulatorial em clínicas de angiologia tendo em vista a sintomatologia inespecífica ou até mesmo a não apresentação de sintomas o que implica que, raramente, culminam em internações⁷⁶.

Houve maior número de mulheres no estudo e de forma mais expressiva na população mais jovem (87.5%), o que é compatível com a literatura que demonstra incidência de TEV um pouco maior no sexo feminino durante a idade fértil, de modo relacionado à exposição ao estrogênio e à gravidez⁷⁷.

Evidências recentes tem estabelecido uma associação entre desordens mentais e drogas psiquiátricas com o aumento de risco de TEV, principalmente antipsicóticos e antidepressivos⁷⁸⁻⁸⁰. Apesar de existirem controvérsias quanto ao estabelecimento do uso dessas medicações como fator de risco para TEV e os mecanismos não estarem bem esclarecidos, é interessante a investigação dessa associação, sobretudo devido a alta incidência de doenças psiquiátricas no Brasil⁸¹. Neste estudo, foi constatada prevalência de 5,3% de comorbidades mentais nos pacientes diagnosticados com TEV.

Neste estudo, pouco mais de um terço dos pacientes foram internados em UTI, não diferindo significativamente entre os grupos analisados. Quanto à utilização de recursos diagnósticos, a angio-TC e o USG de MMI foram os mais empregados para os diagnósticos de TEP e TVP, respectivamente. A elevada acurácia desses exames para o diagnóstico de TEV justificam sua maior utilização neste e demais estudos, além de suas inclusões em algoritmos diagnósticos^{82,83}. Há um embate na literatura quanto à necessidade de realizar investigação dos membros inferiores com USG MMII, quando há

um diagnóstico estabelecido de TEP, tendo em vista que o tratamento anticoagulante não seria alterado, independentemente do resultado do exame. No entanto, há circunstâncias em que a angio-TC pode ser tecnicamente inadequada – como a falha na opacificação de ramos subsegmentares, ou falha de enchimento destes ramos - não fornecendo informações suficientes que poderiam contribuir para o tratamento dos pacientes, existindo o risco, por exemplo, de indicar profilaxia secundária para TEV por um período menor do que o ideal para aqueles com determinados espectros de fatores de risco para recorrência da doença⁸⁴. Assim, a ponderação de que há uma TVP proximal associada, auxiliaria na decisão clínica de anticoagulação, inclusive na seleção de terapias adicionais como a indicação de filtro de veia cava inferior; além disso, oportunizaria também a discussão com o paciente acerca da sua doença no que tange à necessidade de realizar o tratamento de forma correta, potencial recorrência de eventos trombóticos, possíveis complicações e necessidade de seguimento clínico.

A maioria dos pacientes realizou ecocardiograma, exame que assume importância no contexto do TEV não somente pelo seu já reconhecido valor prognóstico quanto à presença de disfunção de ventrículo direito (VD) ou na instabilidade, mas também por possivelmente orientar o manejo do paciente^{85,86}. A partir da estimativa de gravidade dos pacientes pelo ECO (sobrecarga de VD como índice do diâmetro do ventrículo direito sobre ventrículo esquerdo [VD/VE > 0,9] ou índice TAPSE < 16 mm) e mensuração da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), é possível estratificar aqueles de mais alto risco de mortalidade para alocação em unidades de terapia intensiva, além de auxiliar na escolha e tempo de manutenção da terapia anticoagulante, como manter a HBPM por maior período, antes de transicionar para anticoagulante oral em casos de risco moderado a alto para mortalidade¹.

A avaliação prognóstica dos pacientes também pode ser estimada a partir de escores que traçam o perfil de gravidade, como o *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) – sendo a idade um dos critérios para classificação de menor risco -, que são úteis para consideração de alta precoce e tratamento à nível ambulatorial dos pacientes, permitindo, inclusive, racionamento de recursos hospitalares. No sPESI, a presença de pelo menos uma das seis variáveis: idade > 80 anos, história de câncer, história de doença crônica cardiopulmonar, frequência cardíaca \geq 110 bpm, pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou saturação periférica de oxigênio < 90% na apresentação inicial estão associadas ao risco de morte de 8,9% em 30 dias, enquanto que a ausência de qualquer dos fatores está associada a baixo risco de morte (1,1%), baixo risco de

recorrência ou sangramento grave não fatal (1,5%)⁸⁷. Vários estudos respaldam a adoção dessa abordagem de alta precoce quanto a sua segurança, quando é identificado um baixo risco de mortalidade⁸⁸⁻⁹¹. Contudo, a realidade social e da saúde de alguns estudos difere da brasileira, principalmente quanto à disponibilidade de seguimento ambulatorial por médico assistente nos casos de alta precoce para monitorização de sintomas e/ou complicações da doença ou do tratamento. Por exemplo, no estudo de validação dos critérios de Hestia^{92,93} para plano de alta precoce após TVP ou TEP, os pacientes faziam parte do sistema Kaiser Permanente nos Estados Unidos da América, onde 93,1% dos avaliados recebiam uma visita de seguimento dentro de uma semana do atendimento na emergência com o diagnóstico. Este tipo de cuidado raramente seria factível em muitas regiões do Brasil. Ao mesmo tempo, muitos pacientes jovens poderiam receber alta precoce em uso de DOACs e talvez até prescindir de exames adicionais como ECO para estimar o risco de morte, caso escores prognósticos fossem consistentemente registrados em prontuários pelos médicos plantonistas.

Quanto à escolha terapêutica, a anticoagulação é a base do tratamento clínico. Na fase aguda, a enoxaparina predominou como primeira escolha para os pacientes do estudo. Quanto à terapia de longo prazo, os pacientes receberam alta utilizando DOACs, sobretudo, Rivaroxaban (37.9%) e Apixabana (21.1%), drogas estas que tem como vantagem não requererem monitorização laboratorial, ao contrário da Varfarina (16.8%), que demanda ajuste do RNI antes de uma desospitalização segura. Tais condutas estão em consonância com as orientações da diretriz internacional de 2019 de tratamento e profilaxia para TEV que preconizam o tratamento com anticoagulantes orais para a terapia de manutenção e a preferência dos DOACs sobre a Varfarina quanto à menor necessidade de monitoração laboratorial e menor risco de sangramento, quando conveniente com a condição econômica do paciente^{1,55}.

No que concerne às limitações do estudo, destaca-se a amostra populacional pequena, além do fato de em determinados períodos, como aos fins de semana, podem não ter sido avaliados pacientes que receberam alta diretamente da unidade de emergência para inclusão no estudo, estes potencialmente com quadros menos importantes do ponto de vista sintomático para TEV e, conseqüentemente, com menor gravidade. Ademais, em virtude da vigente pandemia do Sars-CoV-2, houve dificuldade na coleta de dados de seguimento dos pacientes, limitando a análise de desfechos clínicos a longo prazo.

7. CONCLUSÕES

Essa coorte prospectiva identificou uma maior prevalência de mulheres com tromboembolismo venoso, de forma mais significativa na população < 40 anos, o que pode refletir a maior exposição ao estrogênio e à gravidez, durante a idade fértil. Os fatores de risco que se mostraram mais importantes no grupo mais jovem foram obesidade, históricos pessoal e familiar de TEV, submissão a procedimento cirúrgico e uso de ACOs. Nesse sentido, a sistematização a partir da implementação de protocolos de diagnóstico e manejo, assim como a estimativa de risco a partir de escores prognósticos são de suma importância para orientar a escolhas para o tratamento anticoagulante mais adequado com alta precoce, ou hospitalização com transferência do paciente para unidade de terapia intensiva quando realmente necessário.

Ademais, foram constatadas maiores frequências de TEP isolado do que a de TVP isolado ou associado ao TEP. Um terço dos pacientes independentemente da idade tiveram internação em UTI, o que talvez fosse desnecessário caso um escore de gravidade de TEP como o PESI simplificado, tivesse sido empregado sistematicamente na avaliação da emergência.

Dois terços dos pacientes tiveram avaliação por ecocardiograma e um terço deles tiveram PSAP > 30mmHg, que sugere hipertensão pulmonar. A importância deste achado ecocardiográfico, particularmente na população mais jovem e com maiores chances de recorrência de TEV e possivelmente de desenvolver hipertensão pulmonar crônica tromboembólica ao longo dos anos, precisa ser investigada em registros prospectivos a longo prazo.

Os DOACs foram a estratégia terapêutica mais prescrita, refletindo o que a literatura já demonstra com clareza que, mediante adesão e condições financeiras adequadas, são a melhor opção quando considerado a promoção de tratamento ambulatorial e/ou alta precoce, com eficácia, segurança, conveniência e redução dos custos das internações hospitalares, particularmente em paciente jovens.

A importância deste trabalho é incentivar o conhecimento sobre o tema do TEV, tendo em vista a escassez de dados brasileiros publicados e propor a implementação de protocolos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos de modo sistemático em emergências para auxiliar o uso racional de recursos, proporcionando melhores desfechos para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
2. Kumar DR, Hanlin ER, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3–4):168–72.
3. Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93–102.
4. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(5):933–8.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(SUPPL. 23):4–8.
6. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Pulmonary embolism mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and regional disparities. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):4–12.
7. Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H, Buller HR, Chenevert TL, Dalen JE, et al. Challenges in the Diagnosis Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2008;121(7):565–71.
8. Brien L. Anticoagulant medications for the prevention and treatment of thromboembolism. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(2):126–38.
9. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: Results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013;163(5):655–65.
10. Villani M, Agno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2017;15(5):397–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2017.1319279>
11. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bikdeli B, Hirmerova J, et al. Venous

- thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2019;63(February):27–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.02.007>
12. Moheimani F, Jackson DE. Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *ISRN Hematol*. 2011;2011:1–7.
 13. Piazza G. Beyond Virchow’s Triad: Does cardiovascular inflammation explain the recurrent nature of venous thromboembolism? *Vasc Med (United Kingdom)*. 2015;20(2):102–4.
 14. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow’s triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275–85.
 15. Ho WK. Deep vein thrombosis Risks and diagnosis. 2010;39(7).
 16. Kearon C, Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. 2003;
 17. Thrombosis DV. Review Meta-Analysis : The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of. *Ann Intern Med*. 2005;
 18. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of The PIOPED II Investigators. *Am J Med*. 2006;119(12):1048–55.
 19. Deniz MA, Deniz ZT, Adin ME, Akıl F, Turmak M, Urakcı Z, et al. Detection of incidental pulmonary embolism with multi-slice computed tomography in cancer patients. *Clin Imaging*. 2017;41:106–11.
 20. Sane MA, Laukkanen JA, Granér MA, Piirilä PL, Harjola VP, Mustonen PE. Pulmonary embolism location is associated with the co-existence of the deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(5):188–92.
 21. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: Frequency, clinical features and outcome. *Respir Med*. 2007;101(7):1537–42.
 22. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis Epidemiologic Aspects. 2016;1340–8.
 23. Lange T, Hold C, Olsen PS. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort : Increasing Incidence and Decreasing Mortality. 2017;
 24. Report MW. Venous Thromboembolism in Adult Hospitalizations — United States , 2007 – 2009. 2012;61(22):2007–9.
 25. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Publ Gr* [Internet].

- 2015;12(8):464–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.83>
26. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. 2003;
 27. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Epidemiology and Prevention Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. 2015;
 28. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients: A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):801–8.
 29. Velde EF Van Der, Toll DB, Oudega R, Stoffers HEJH, Bossuyt PM, Prins MH, et al. Comparing the Diagnostic Performance of 2 Clinical Decision Rules to Rule Out Deep Vein Thrombosis in Primary Care Patients. 2011;31–6.
 30. Subramaniam RM, Snyder B, Heath R. Diagnosis of Lower Limb Deep Venous Thrombosis in Emergency Department Patients : Performance of Hamilton and Modified Wells Scores.
 31. Sermsathanasawadi N, Suparatchatpun P, Pumpuang T, Hongku K, Chinsakchai K, Wongwanit C, et al. Comparison of clinical prediction scores for the diagnosis of deep vein thrombosis in unselected population of outpatients and inpatients. 2014;0(0):1–6.
 32. Technologies N, Tools D. Ruling out deep venous thrombosis in primary care A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. 2005;0–5.
 33. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28 : An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. 2016;800–8.
 34. Lucassen W, Geersing G, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Bu H, et al. Review *Annals of Internal Medicine* Clinical Decision Rules for Excluding Pulmonary Embolism : 2017;
 35. Probability CC, Page P. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm. 2015;295(2).
 36. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289–97.
 37. Abdelaal A, Mahmoud A, Donnelly M, Snyman L, Conroy P, Hamza MK, et al. YEARS Algorithm Versus Wells' Score: Predictive Accuracies in Pulmonary

- Embolism Based on the Gold Standard CT Pulmonary Angiography*. 2020;48(5):704–8.
38. Investigation O. Value of D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism in Patients With Previous Venous Thromboembolism. 2015;166.
 39. Bass AR, Fields KG, Russell LA. Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients : A Systematic Literature Review and Meta-analysis. 2017;0–5.
 40. Focus IN. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. 2004;(March):1247–55.
 41. Outcomes M, Registration T. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients The PROPER Randomized Clinical Trial. 2018;319(6):559–66.
 42. Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, Kouri D El, et al. Articles Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre , prospective , observational study. :6–8.
 43. Investigation O. Clinical Usefulness of D-Dimer Depending on Clinical Probability and Cutoff Value in Outpatients With Suspected Pulmonary Embolism. 2016;164:2483–7.
 44. Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, et al. new england journal. 2006;2317–27.
 45. Wittram C. How I Do It : CT Pulmonary. 2007;(May):1255–61.
 46. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, et al. Appropriate Use Criteria for Ventilation – Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism : Summary and Excerpts. :13–5.
 47. Hajjam M El, Barre O, Joseph T, Vieillard-baron A, Dubourg O. Pulmonary Embolism Detection : Prospective Evaluation of Dual-Section Helical CT versus Selective Pulmonary Arteriography. (10):11–8.
 48. Goldhaber SZ. Perspective. Ann Intern Med. 2002;136(9):691–700.
 49. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism : A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.004>

50. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, Rosa M De, Goldhaber SZ, et al. Right Heart Thrombi in Pulmonary Embolism Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. 2003;41(12).
51. Ko M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi : the Right Heart Thrombi European Registry. 2016;6–12.
52. Cossette B, Pelletier M-ève, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of Bleeding Risk in Patients Exposed to Therapeutic Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin : A Cohort Study in the Context of a Quality Improvement Initiative BACKGROUND : 2010;44.
53. Agm VDB, Mh P, Awa L, Aa C, Oac C, An A, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Review). 2004;(4).
54. Report EP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. :315–52.
55. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):380–6.
56. Therapy A, Guidelines ECP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis , 9th ed : American College of Chest Physicians. 2013;419–96.
57. Israel B, Medical D, Nadu T. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis : guidance from the SSC of the ISTH. 2012;(December 2011):698–702.
58. Trujillo-santos J, Micco P Di, Dentali F, Douketis J, Díaz-peromingo JA, Núñez MJ, et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants : The influence of recommended dosing and regimens. 2017;382–9.
59. Guidelines ECP. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists *. 2008;
60. Andras A, A ST, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Review). 2017;(7).
61. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. CLINICAL RESEARCH STUDY AJM Theme Issue : Cardiology Therapy : The Balance of Benefits and Harms. 2007;72–82.

62. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(4):407–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.037>
63. Nijkeuter M, Huisman M V. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism : a systematic review.
64. Hokusai-VTE Investigators; Harry R Büller, Hervé Décousus, Michael A Grosso, Michele Mercuri, Saskia Middeldorp, Martin H Prins, Gary E Raskob, Sebastian M Schellong, Lee Schwocho, Annelise Segers, Minggao Shi, Peter Verhamme PW. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15.
65. Scott D, Brenner B, Buller HR, Gallus AS, Anthonie W, Misselwitz F, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
66. Liakishev AA. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Results of the RE-COVER study. *Kardiologija*. 2010;50(3):80–1.
67. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res* [Internet]. 2017;151:74–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.008>
68. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous Thromboembolism According to Age. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2260.
69. Cronin MA, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb*. 2019;25.
70. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):446–55.
71. Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(7925):1–12.
72. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415–20.

73. Prandoni P, Anthonie WA, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1–7.
74. Palareti G, Antonucci E, Dentali F, Mastroiacovo D, Mumoli N, Pengo V, et al. Patients with isolated pulmonary embolism in comparison to those with deep venous thrombosis. Differences in characteristics and clinical evolution. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2019;69(August):64–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.023>
75. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PWJ, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309–15.
76. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e351S-e418S.
77. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: Thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.* 2004;126(4):443–54.
78. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence. *Ann Med* [Internet]. 2018;50(6):529–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2018.1500703>
79. Parkin L, Balkwill A, Sweetland S, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. Antidepressants, depression, and venous thromboembolism risk: Large prospective study of UK women. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):1–9.
80. Delluc A, Montavon S, Canceil O, Carpentier M, Nowak E, Mercier B, et al. Incidence of venous thromboembolism in psychiatric units. *Thromb Res* [Internet]. 2012;130(6):e283–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.10.002>
81. de Souza IM, Machado-De-Sousa JP. Brazil: World leader in anxiety and depression rates. *Rev Bras Psiquiatr.* 2017;39(4):384.
82. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: A statement from the Fleischner Society. *Radiology.*

- 2007;245(2):315–29.
83. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: Multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505–15.
 84. Perelas A, Dimou A, Saenz A, Rhee JH, Teerapuncharoen K, Rowden A, et al. Incidental Findings on Computed Tomography Angiography in Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. :689–95.
 85. Investigation O. Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism. 2015;164:1685–9.
 86. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. 2013;681–8.
 87. Jime D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. 2015;170(15):1383–9.
 88. Zondag W, Mos ICM, Hoogerbrugge ADM, Dolsma J, Faber LM, Hofstee HMA, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism : the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(April):1500–7.
 89. Erkens PMG, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Gal GLE, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2412–7.
 90. Focus IN. Ambulatory management of pulmonary embolism : a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2406–11.
 91. Aujesky D, Roy P, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism : an international , open-label , randomised , non-inferiority trial. *Lancet [Internet]*. 378(9785):41–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6)
 92. Zondag W, Vingerhoets LMA, Durian MF, Dolsma A, Faber LM, Hiddinga BI, et al. Hestia criteria can safely select patients with pulmonary embolism for outpatient treatment irrespective of right ventricular function. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):686–92.

93. Vinson DR, Ballard DW, Huang J, Rauchwerger AS, Reed ME, Mark DG. Timing of discharge follow-up for acute pulmonary embolism: Retrospective cohort study. *West J Emerg Med.* 2015;16(1):55–61.

APÊNDICES

Apêndice A

<p style="text-align: center;">TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO REGISTRO DE PACIENTES COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO - RIETE (<i>RIETE REGISTRY</i>) no HOSPITAL JORGE VALENTE</p>

Confirmando que fui informado pelo meu médico sobre a existência do banco de dados RIETE REGISTRY, “Registro informatizado de pacientes com tromboembolismo venoso”, que é um registro internacional e multicêntrico de dados da doença chamada, tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Este pretende contribuir com informações para ajudar os médicos a avaliar opções de tratamento para a minha doença, bem como para melhorar o conhecimento sobre a mesma. Autorizo assim que toda informação relacionada com esta doença (data do diagnóstico, testes realizados, dados laboratoriais, gestão do cuidado e evolução clínica) podem ser introduzidos na base de dados e que serei contatado por telefone por um membro da equipe de na alta hospitalar, ao final de um, dois e três meses do meu diagnóstico de TEV a respeito da minha condição de saúde.

Riscos e Benefícios: não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo. O estudo é observacional, portanto, os cuidados médicos e a escolha do tratamento não serão de nenhuma forma alterados em função da participação no estudo. Acreditamos que os conhecimentos gerados com estes estudos, ajudarão a estabelecer melhores condições para a assistência médica aos pacientes dentro desta instituição de saúde.

Participação Voluntária: a sua decisão de participar deste estudo é completamente voluntária. Se em qualquer momento ou por qualquer razão o Sr.(a) decidir não mais participar do estudo, deverá entrar em contato com a Dra. Ana Thereza Rocha do Serviço de Pneumologia do Hospital Jorge Valente, telefone (71) 3203-4333 / 99121-9583 e sua participação será imediatamente encerrada.

Confidencialidade: as informações médicas obtidas a seu respeito serão confidenciais e estarão disponíveis apenas aos coordenadores do estudo, a quem caberá o armazenamento seguro dos dados. Qualquer informação que seja obtida em ligação com esta base de dados e que pode ser identificado comigo, permanecerão confidenciais de acordo com lei em vigor.

Declaração Voluntária de Entendimento e Anuência: eu li ou me foram explicadas as informações sobre este termo de consentimento informado; tive a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas para todas elas, e recebi uma cópia deste termo de

consentimento. Sou livre para sair deste estudo a qualquer momento e esta decisão não irá afetar minha futura assistência médica nesta instituição.

Salvador, ____ de _____ de 20 ____

Nome do indivíduo (por extenso)

Assinatura do indivíduo (ou responsável legal)

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Nome da pessoa que obteve o consentimento

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DA BAHIA S/A -
ASSISTÊNCIA MÉDICA E
HOSPITALAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REGISTRO DE PACIENTES COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO - RIETE no HOSPITAL JORGE VALENTE

Pesquisador: ANA THEREZA CAVALCANTI ROCHA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89288218.0.0000.5808

Instituição Proponente: PROMEDICA PATRIMONIAL S A PROPAT

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.654.526

Apresentação do Projeto:

REGISTRO DE PACIENTES COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO - RIETE no HOSPITAL JORGE

Objetivo da Pesquisa:

Destacado e apresentado de forma clara.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pesquisa descritiva observacional o que minimiza os riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa não apresenta questões éticas que a reprove.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Com comentários.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado na reunião do dia 09/05/2018.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado pelo colegiado.

Segundo a Resolução 466/12 do CNS é dever do pesquisador reportar ao CEP por meio de

Endereço: Av. Professor Megalides Neto, 1541

Bairro: PITUBA

CEP: 41.810-011

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2109-1328

Fax: (71)2109-1622

E-mail: cep@hospitalbahia.com.br

COORDENADOR
CEP-HBA

HOSPITAL DA BAHIA S/A -
ASSISTÊNCIA MÉDICA E
HOSPITALAR



Continuação do Parecer: 2.654.526

relatórios o andamento do projeto na sua instituição.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1103954.pdf	30/03/2018 19:09:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RIETE_BRASIL_HJV_29032018.pdf	30/03/2018 19:09:06	ANA THEREZA CAVALCANTI ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_REGISTRO_DE_PACIENTES_COM_TROMBOEMBOLISMO_VENOSO_29032018.pdf	30/03/2018 19:08:54	ANA THEREZA CAVALCANTI ROCHA	Aceito
Brochura Pesquisa	RIETE_BROCHURE.pdf	30/03/2018 19:07:22	ANA THEREZA CAVALCANTI ROCHA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_RIETE_BRASIL_2018_ASSINADA.pdf	29/03/2018 18:56:29	ANA THEREZA CAVALCANTI ROCHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Maio de 2018

Assinado por:

Juarez Andrade
(Coordenador)

COORDENADOR
CEP-HBA

Endereço: Av. Professor Magalhães Neto, 1541

Bairro: PITUBA

CEP: 41.810-011

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2109-1226

Fax: (71)2109-1622

E-mail: cep@hospitalbahia.com.br



Hospital
da Bahia

Salvador, 15 de maio de 2018.

Dra. Ana Thereza Rocha,

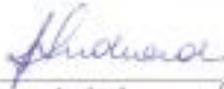
Protocolo

"Registro de Pacientes com Tromboembolismo Venoso – RIETE no Hospital Jorge Valente".

Prezada Pesquisadora,

O projeto citado foi considerado **Aprovado** por este Comitê de Ética em Pesquisa na reunião do dia 09 de maio de 2018.

Emitir relatório semestral, conforme resolução vigente 466/12. Segundo a Resolução 466/12 do CNS é dever do pesquisador reportar ao CEP por meio de relatórios o andamento do projeto na sua instituição.



Dr. Juarez Andrade
Coordenador do CEP-HIBA

COORDENADOR
CEP-HIBA