

# Prevenção da Trombose Venosa Profunda em Pacientes Críticos

---

Mary Neide Romero, TSA-SBA \*

### Introdução

O tromboembolismo é a complicação embólica mais comum no pós-operatório. É raro no pré-operatório e durante a cirurgia. O tromboembolismo venoso (TVP) é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. Estima-se que mais de 250.000 pacientes são hospitalizados anualmente nos EEUU com TVP. Avalia-se que a mortalidade por tromboembolismo pulmonar seja 17.4%, ocorrendo em até 3 meses após a TVP. Apesar de a TVP ser geralmente silenciosa, a embolia pulmonar pode ser rapidamente fatal. A prevenção é a estratégia mais efetiva na redução de custos e de complicações fatais.

A doença venosa tromboembólica manifesta-se como TVP, embolia pulmonar (EP) ou ambas. Pode ocorrer espontaneamente ou como complicação de doenças ou intervenções cirúrgicas. A TVP assintomática está presente em cerca de 80% dos pacientes com EP. Devido à semelhança na etiologia, incidência, tratamento e prognóstico TVP e EP são consideradas uma simples unidade clínica usada para identificar estratégias de tratamento.

A doença tromboembólica é multifatorial, tendo como componentes de risco fatores clínicos, genéticos e outras interações. Sua incidência é de 1-2/1000 na população em geral. Homens e mulheres são igualmente afetados. É incomum antes dos 20 anos, mas após 40 anos, a incidência dobra a cada década de vida. Os fatores hereditários incluem mutação do fator Leiden, a mutação do gen G20210A da protrombina, deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina. Fatores adquiridos incluem doença maligna, hospitalização/imobilização, cirurgia, trauma venoso, terapia estrogênica, gravidez e anticorpos antifosfolípidos<sup>(1)</sup>.

---

\* Responsável pelo CET-HGF

## Fisiopatologia

O trombo venoso atravessa as veias, as câmaras cardíacas direitas e artérias pulmonares. Formam-se em 95% dos casos nas veias das extremidades inferiores. Raramente as veias da extremidade superior, renal e hepática são envolvidas.

O coração direito pode ser origem de trombos na presença de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, endocardite tricúspide e raramente na contusão miocárdica. A frequência de trombos é maior na panturrilha, mas raramente eles migram para a circulação pulmonar. Os trombos formados nas regiões proximais, como nas veias femoral, ilíaca e cava, com frequência migram para os pulmões. A incidência de EP em pacientes com TVP proximal é de 85%.

Existem fortes evidências que a trombose venosa pós-operatória seja iniciada por estase, injúria endotelial e estado de hipercoagulabilidade. A estase facilita a formação do trombo por prolongar a exposição dos fatores da coagulação, iniciando a formação do coágulo. A estase geralmente resulta de imobilização prolongada, que diminui o efeito da drenagem dos músculos nas veias das extremidades<sup>(2)</sup>.

## Classificação da TVP

- 1- EVITÁVEL - Quando a trombopprofilaxia é indicada, mas está administrada erroneamente ou omitida.
- 2- INEVITÁVEL - Ocorre mesmo com uso correto da terapêutica antitrombolítica
- 3- ESPONTÂNEA - Casos que ocorrem na ausência de indicação formal para a anticoagulação.
- 4- INELEGÍVEL - Casos em que eram inelegíveis para trombopprofilaxia, devido a uma contra-indicação, ou porque a TVP ocorreu em outra instituição e os detalhes da profilaxia não foram avaliados<sup>(3)</sup>.

## Estratificação de risco para trombose venosa profunda (TVP)

A profilaxia apropriada para a TVP deve ser baseada em grupos de risco e em condições individualizadas dos pacientes. Em muitos pacientes estão presentes múltiplos fatores e os riscos são cumulativos. O risco deve ser bem definido, utilizando estudos epidemiológicos para que a aplicação das recomendações profiláticas sejam eficazes.

### *Fatores de risco:*

- 1) Idade avançada;
- 2) Imobilidade prolongada;
- 3) AVC;
- 4) Paralisias;
- 5) TVP prévia;
- 6) Câncer e quimioterapia;
- 7) Grande cirurgias (principalmente envolvendo abdome, pelve e extremidade inferior);
- 8) Trauma (especialmente em pelve, quadril e perna);

- 9) Obesidade;
- 10) Varizes;
- 11) Disfunção cardíaca;
- 12) Cateter venoso central;
- 13) Doenças inflamatórias da bexiga;
- 14) Síndrome nefrótica;
- 15) Gravidez;
- 16) Uso de Estrógeno;

A combinação destes fatores está presente em alta proporção em pacientes hospitalizados<sup>(4,5,6,7)</sup>.

Fatores que contribuem para o maior risco em pacientes cirúrgicos incluem aqueles preexistentes associados ao sítio da operação, técnica cirúrgica, duração do procedimento, tipo de anestesia, presença de infecção, grau de imobilização no pós-operatório.

**Tabela 1** - Estratificação de risco para trombose venosa profunda em pacientes cirúrgicos<sup>(8)</sup>

BAIXO RISCO	RISCO MODERADO	ALTO RISCO
<p>Cirurgias em pacientes com menos de 40 anos sem outros fatores de risco.</p> <p>Cirurgias menores (duração menor que 30 minutos e sem necessidade de repouso prolongado) em pacientes de mais de 40 anos sem outro risco senão a idade.</p> <p>Trauma menor</p>	<p>Cirurgia maior (geral, urológica ou ginecológica) em pacientes de 40 a 60 anos sem fatores adicionais de risco.</p> <p>Cirurgia em pacientes com menos de 40 anos tomando estrógeno.</p>	<p>Cirurgia Geral em pacientes de mais de 60 anos</p> <p>Cirurgia geral em pacientes de 40 a 60 anos com fatores de risco adicionais</p> <p>Cirurgia maior em paciente com história de TVP ou EP pregressa ou trombofilia.</p> <p>Grandes amputações</p> <p>Cirurgias ortopédicas maiores.</p> <p>Cirurgias maiores em pacientes com neoplasia malignas.</p> <p>Cirurgias maiores em pacientes com outros estados de hipercoagulabilidade.</p> <p>Traumas múltiplos com fratura de pélvis, quadril ou membros inferiores.</p>



## Tromboprofilaxia

As pesquisas têm demonstrado que a incidência de tromboembolismo está diminuído, o que provavelmente reflete o sucesso do emprego da profilaxia e outros aspectos dos cuidados durante a cirurgia e no pós-operatório.

O diagnóstico da EP é realizado com frequência no *pos-mortem*. Nos países em que a autópsia é realizada com frequência, a EP continua sendo um problema significativo<sup>(9)</sup>. Os estudos epidemiológicos apontam uma maior vulnerabilidade nos idosos.

## Risco de Sangramento

Existe abundante documentação baseada em metanálises, estudos placebo-controle, duplo-cegos, randomizados, mostrando que a utilização de pequenas doses de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) não alteram ou causam somente discreto aumento na incidência de sangramento. Há, no entanto maior risco de hematoma com esses agentes, o que pode causar maior risco de infecção, deiscência e infecção de próteses cirúrgicas.

A trombocitopenia provocada pela heparina é rara, ocorrendo em 1 a 5% dos casos. A incidência de trombose vascular em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina é de 50%<sup>(10.11.12.13)</sup>. A HBPM oferece baixo risco para trombocitopenia<sup>(14)</sup>.

## Custos

Considerando a alta mortalidade da embolia pulmonar, a incidência de TVP em grupos de pacientes de risco, o custo e o baixo valor preditivo dos exames complementares no diagnóstico da TVP; os estudos demonstram que há benefício na utilização de prevenção de TVP em grupos de pacientes selecionados<sup>(15 16 17 18 19 20)</sup>.

## Profilaxia Individualizada

A dificuldade em individualizar a profilaxia deve-se a subjetividade para perceber a magnitude do problema. A TPV é silenciosa e o diagnóstico é feito raramente. Extrapolação de metanálise sugere que 0.5 a 0.8% dos casos de embolia pulmonar ocorrem pacientes com mais de 40 anos submetidos a grandes cirurgias abdominais, e em muitas destas cirurgias a causa de morte é desconhecida. No pós-operatório de grandes cirurgias abdominais, a TVP proximal ocorre em 6 a 7% dos casos, sendo a maioria sem manifestações clínicas ou estas não foram detectadas.

## Métodos de diagnóstico da TVP

### 1) ANAMENESE E EXAME CLÍNICO

Considerar :

- Confinamento no leito por mais de 3 dias;
- Paralisia ou paresia/ Imobilização recente do membro inferior;
- História prévia de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar;
- Grande cirurgia há menos de quatro semanas;
- Sensação dolorosa ao longo do sistema venoso;



- Edema de membro inferior;
- Edema da panturrilha;
- Dilatação das veias superficiais.

## 2) EXAMES COMPLEMENTARES

- Dosagem de D-dímero no plasma – alta sensibilidade e baixa especificidade.
- Ultra-sonografia é o exame de escolha – baixa sensibilidade em pacientes assintomáticos.
- Flebografia em casos duvidosos – alto índice de falso negativo

## Métodos de Prevenção

### *PROFILAXIA MECÂNICA*

Especial atenção deve ser dirigida para a redução dos riscos com esses métodos por 3 razões:

- 1) Os estudos não foram bem controlados,
- 2) O D-dímero apresenta resultados falso-positivos em 10-30% quando usado para diagnóstico da TVP.
- 3) A baixa compreensão do mecanismo não encoraja seu uso na prática clínica.

### *MEIAS ELÁSTICAS*

Meia elástica especial para prevenção da trombose venosa profunda pode ser utilizada nos doentes com risco moderado e alto em associação com o uso de medicamentos.

A meia para ser útil deve ter compressão graduada (30 a 40mmHg) e ser ajustada ao tamanho do membro inferior do paciente.<sup>(26)</sup>

### *FILTRO DA VEIA CAVA*

Não deve ser usado como profilaxia primária, estando indicado:

- 1) Em pacientes com tromboembolismos que ocorrem apesar da anticoagulação adequada,
- 2) Pacientes com tromboembolismo proximal nos quais é contra-indicado o uso de anticoagulante.

### *DECISÃO PARA PROFILAXIA* <sup>(21,22,23)</sup>

Ela deve ser tomada observando:

- 1) Conhecimentos da literatura (grupos de recomendações)
- 2) Avaliação clínica do paciente (conhecimento do risco particular do paciente de desenvolver trombose)
- 3) Efeitos adversos potenciais
- 4) Avaliar o melhor método.



## Drogas anticoagulantes

### 1) *HEPARINA*

A heparina é indiscutível na redução do tromboembolismo, no entanto seu uso em doses plenas leva ao aumento do sangramento e risco de hematoma, por isso seu uso é limitado.

É um produto solúvel em água com peso molecular médio de 15000 daltons. A droga apresenta forma um complexo com a antitrombina III (AT-III) e pequena ação inibitória sobre a alfa-2 globulina protease encontrada no plasma. Forma rapidamente um complexo heparina-AT-III e em menor extensão com os fatores IX, XI e XII, bloqueando suas ações.

O complexo heparina-AT-III impede a formação do trombo inibindo o fator Xa e impedindo o feedback para a formação dos fatores V e VIII.

A heparina pode induzir trombocitopenia em 5 a 28% dos pacientes. Ocorre após 4 a 5 dias do início da administração e parece ser imuno-mediada. O diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina é baseado na contagem de plaquetas menos que 50% dos valores iniciais ou contagem inferior a 100.000/ $\mu$ L. A trombocitopenia induzida pela heparina permanece por dois dias após a interrupção do tratamento.

#### 1.1) *HEPARINA ENDOVENOSA*

A infusão de heparina venosa para prevenir TVP tem sido usada desde sua descoberta. Os primeiros estudos não eram controlados e a relação TVP e EP era determinada clinicamente ou *pos-mortem*. Os trabalhos eram imprecisos quando comparados com os controles.

Quando administrada por via venosa, a heparina tem uma meia vida de 60 minutos, com biodisponibilidade de no máximo 30%. Tem eliminação renal e degradação pelo sistema reticuloendotelial. Seu efeito é completamente reversível pela administração de protamina.

#### 1.2) *BAIXA DOSE DE HEPARINA SUBCUTANEA*

Estudos demonstraram que o uso de heparina subcutânea em baixas doses reduz na incidência de TVP proximais, embolia pulmonar diagnosticadas e embolia pulmonar diagnosticada em autópsia. Esses estudos também mostraram redução em 50% nas embolias fatais com a profilaxia. Há incidência aumentada de hematoma, mas sangramento é uma ocorrência rara. A heparina em baixas doses é menos efetiva em prevenir TVP em fraturas e artroplastia do quadril e em pacientes com neoplasia.

#### 1.3) *HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR*

Heparina de baixo peso molecular (HBPM) é composta por fragmentos de heparina não fracionada com peso molecular médio de 5000 daltons. Liga-se AT-III resultando em menor atividade do fator IIa.

Os benefícios da HBPM são:

- 1) Biodisponibilidade mais alta e previsível,
- 2) Meia vida longa,
- 3) Redução ou ausência de influência nas plaquetas,
- 4) Sensibilidade reduzida aos inibidores plasmáticos da heparina.

O tempo de sangramento e tempo de tromboplastina parcial ativada não são afetados.

As vantagens e desvantagens da HBPM em cirurgia geral tem sido bem documentadas por um grande numero de estudos e metanálise onde a heparina não-fracionada é comparada com HBPM. O balanço entre as duas apresenta igual eficácia em prevenir a TVP em pacientes submetidos a cirurgia geral. A discrepância encontrada entre os pesquisadores parece ser relacionada com a dose.

## 2) *ANTICOAGULANTES ORAIS*

### **WARFARIN**

Inibe a enzima Vitamina K redutase, com conseqüente deficiência da vitamina K, resultando em alteração nos fatores II, VI, IX e X, impedindo a quelação do Ca necessária para sua ligação na membrana fosfolipídica e formação do coágulo. Essas deficiências atuam diretamente na diminuição da ativação da protrombina.

Tem rápida absorção no trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática entre 1 a 4 horas. Após sua ingestão os efeitos serão atingidos somente quando os níveis de fatores da coagulação dependente de vitamina K diminuïrem em quantidade suficiente.

É metabolizado pelo fígado e depois excretado pelo rim. Após sua interrupção, o efeito anticoagulante desaparece lentamente, sendo necessário vários dias para o término de sua ação.

Vitamina K de longo efeito, plasma fresco congelado, concentrado de protrombina são meios que o anestesilogista dispõe para reverter ação do warfarin.

### 3) *ASPIRINA*

A aspirina é um antiinflamatório não esteróide que inibe a ciclo-oxigenase das plaquetas e evita a síntese do tromboxane A2. O tromboxane é um potente vasoconstrictor, facilita a agregação plaquetária e libera fatores que ampliam a coagulação. Não tem indicação na profolaxia..

### **Anestesia regional e drogas anticoagulantes**

O hematoma periespinhal após bloqueio neurológico, após bloqueio espinhal ou peridural é uma complicação rara da profilaxia ou terapia anticoagulante. As complicações apesar de raras são graves e merecem a devida atenção quando os dois procedimentos são necessários.

Em 1997 a US Food and Drug Administration Public Health Advisory chamou atenção pelo fato que 43 pacientes que desenvolveram hematoma peridural após receber heparina de baixo peso molecular (enoxparina) associados a bloqueio espinhal. Muitos destes pacientes sofreram lesões neurológicas incluindo paralisias permanente apesar da laminectomia descompressiva em 65% dos casos. A média de idade era de 78 anos e 78% dos pacientes eram do sexo feminino. Alguns pacientes apresentavam anormalidades e um quarto deles tinham recebido medicação inibidora da hemostasia. Cerca de 90% destas complicações ocorreram em pacientes em uso de enoxparina profilática antes da cirurgia, principalmente artroplastia de joelho, quadril ou cirurgia na coluna.

Fatores que podem aumentar a incidência de hematoma incluem:

- 1) Alterações hemostáticas;
- 2) Traumatismo provocado pela agulha ou inserção do cateter;
- 3) Repetidas punções com sangramento;
- 4) Inserção de cateter ou remoção na presença de níveis significativos de anticoagulante;
- 5) Uso de cateter epidural contínuo;

- 6) Dose do anticoagulante;
- 7) Administração concomitante de drogas que provoquem sangramento;
- 8) Anormalidades da coluna vertebral;
- 9) Idade avançada;
- 10) Sexo feminino.

A prevalência e os fatores preditivos dos potenciais fatores de risco são desconhecidos. Tem sido descrito que a heparina não fracionada oferece menor risco. A relação risco do paciente em uso de profilaxia ou terapia anticoagulante com subdural ou peridural anestesia é difícil de assegurar.

Várias revisões do problema propuseram guidelines para o uso de heparina de baixo peso molecular associada a anestesia espinal ou epidural.

Os bloqueios neuroaxial e a profilaxia antitrombótica podem ser usadas associadas se forem observadas as determinações indicadas.<sup>(24)</sup>

**Tabela 2** - Consenso da Sociedade Americana de anestesia regional sobre anticoagulação e bloqueio neuroaxial

AGENTE	RISCO PARA HEMATOMA ESPINHAL E EPIDURAL
Drogas antiplaquetárias	Não oferecem risco. Quando associados com heparina não fracionada ou HBPM aumentam o risco de sangramento.
Heparina não fracionada	Mini - dose subcutânea não oferece risco Anticoagulação para cirurgia vascular: risco aceitável observando as seguintes precauções: - Evitar em pacientes com outras coagulopatias. - Fazer heparina 1 hora após a punção. - Remover o cateter 1 hora antes da próxima dose ou 2 a 4 horas após a última dose. - Monitorar o paciente no pós-operatório para o aparecimento de hematoma. Anticoagulação para cirurgia cardíaca sem dados suficientes. O uso concomitante de agentes antiplaquetários, dextran pode aumentar o risco de sangramento.
HBPM	HBPM no pré-operatório aumenta o risco de sangramento e devem se seguidas as seguintes precauções: - O bloqueio deve ser realizado 10 a 12 horas da última dose. - A dose de HBPM deve ser administrada em pelo menos 2 horas após a realização do bloqueio.
	HBPM no pós-operatório: Se a HBPM foi usada no transoperatório, observar as seguintes precauções: - Remover o catéter 10 a 12 horas da última dose - Iniciar a trombopprofilaxia 2 horas após a remoção do cateter. - Monitorar alterações neurológicas.
Drogas trombolíticas	São de alto risco A anestesia espinal e epidural devem ser evitadas exceto em circunstâncias muito especiais.





## Conclusão

A TVP é um importante problema medico que resulta em alto índices de morbimortalidade.

Existem evidências que o uso de trombotoprofilaxia deve ser realizada para muitos grupos de pacientes, isso inclui pacientes submetidos a grandes cirurgias gerais, ginecológicas, urológicas, cirurgias de extremidade inferior, artroplastias e fraturas de quadril, neurocirurgias, grandes traumatizados ou lesões de medula e em pacientes com patologias clinicas com alto risco para tromboembolismo.

## Recomendações<sup>(25)</sup>

### GERAIS

- 1 - Todo Hospital deve desenvolver estratégias para prevenção de tromboembolismo.
- 2 - A aspirina não é recomendada porque existem outros métodos mais eficazes.
- 3 - Se houver necessidade de punção espinal ou subdural as precauções adequadas devem ser observadas.

### Cirurgia Geral

- 1 - CIRURGIA DE BAIXO RISCO - Pacientes com baixo risco, com menos de 40 anos, sem fatores de riscos adicionais.
  - Sem profilaxia especifica, aconselha-se somente deambulação precoce.
- 2 - CIRURGIA DE MODERADO RISCO - Programado para pequeno procedimento, com fatores de risco para trombose, idade entre 40 e 60 anos, sem riscos adicionais. Grandes cirurgias com menos de 40 anos sem fatores de riscos adicionais.
  - Recomenda-se: heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, meias elásticas e IPC.
- 3 - CIRURGIA DE ALTO RISCO - Cirurgias em pacientes com mais de 60 anos com fatores adicionais de risco. Grandes cirurgias em pacientes com mais de 40 anos ou com fatores adicionais de risco.
  - Recomenda-se: heparina fracionada, heparina de baixo peso ou IPC
- 4 - CIRURGIA DE ALTO RISCO com risco usual ou aumentado de sangramento
  - Recomendação: profilaxia mecânica.
- 5 - CIRURGIA DE ALTO RISCO com múltiplos fatores de risco para tromboembolismo
  - Recomendação: heparina fracionada ou HBPM mais meios mecânicos.
- 6 - CIRURGIA DE ALTO RISCO dependendo das condições clinicas.
  - Recomendações: escolha individualizada entre HBPM ou warfarin mantendo o INR entre 2.0-3.0.



## Cirurgia Ginecológica

- 1 - PEQUENA CIRURGIA para procedimento benignos
  - Recomendações: deambulação precoce
- 2 - GRANDES CIRURGIAS para procedimento benigno sem fatores de risco.
  - Recomendações: duas doses de HBPM ao dia. Alternativamente pode-se fazer uma dose antes da cirurgia e continuar por alguns dias no pós-operatório.
- 3 - GRANDES CIRURGIAS em procedimento maligno.
  - Recomenda-se: três doses diárias de heparina não-fracionada ou heparina não-fracionada associado a meios mecânicos ou altas doses de HBPM

## Cirurgia Urológica

- 1 - CIRURGIA URETRAL OU PEQUENA CIRURGIA sem outros fatores de risco.
  - Recomendações: deambulação precoce.
- 2 - GRANDES CIRURGIAS ABERTAS
  - Recomendações: heparina de baixo peso associada a medidas mecânicas ou HBPM.
- 3- PACIENTES DE ALTO RISCO
  - Recomendações: heparina fracionada associada a medidas mecânicas HBPM

## Grandes Cirurgias Ortopédicas

### ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL (ELETIVA)

- Recomendações:
  - HBPM subcutânea 12 horas antes e de 12-24 horas após a cirurgia ou metade da dose 4-6 horas após a cirurgia e continuar com doses altas nos próximos dias ou;
  - warfarin INR=2.5 ou entre 2 e 3 começando no pré-operatório ou imediatamente após a cirurgia.
  - Heparina não fracionada iniciando antes da cirurgia é aceitável, mas é uma alternativa complexa.
  - Medidas mecânicas devem ser adicionadas.
  - Apesar da heparina de baixo peso molecular, aspirina, dextran e medidas mecânicas isoladas reduzirem o risco de TVP, elas são menos efetivas e não devem ser usadas nestes casos.

### ARTROPLASTIA DE JOELHO

- 1 - Recomenda-se HBPM ou warfarin em doses ajustadas.
- 2 - A heparina pode ser uma opção, mas não é considerada profilaxia de primeira linha.
- 3 - A aspirina não é recomendada devido a sua baixa eficácia.

## Neurocirurgia

- 1 - Há recomendações para medidas mecânicas em todos os pacientes neurocirúrgicos.
- 2 - Heparina de baixo peso e HBPM são alternativas aceitáveis. Não desprezando o risco de sangramento e sua importância clínica.
- 3 - PACIENTES DE ALTO RISCO para tromboembolismo - medidas mecânicas associadas a heparina fracionada ou HBPM.

## Trauma

- 1 - Se o paciente com trauma tem fatores de risco para o tromboembolismo, recomenda-se a utilização de HBPM. Iniciar somente se o tratamento é considerado seguro.
- 2 - A profilaxia mecânica deve ser usada se há contra-indicação ao uso de HBPM.
- 3 - Em pacientes com alto risco de tromboembolismo que receberam sub doses profiláticas, considerar o controle com Doppler.
- 4 - Se há contra-indicação à profilaxia e se há tromboembolismo proximal recomenda-se o uso de Filtro de Veia Cava
- 5 - O filtro de Veia cava NÃO deve ser usado como profilaxia primária.

## Contraindicações para Tromboprofilaxia:

- Sangramento ativo,
- Úlcera péptica ativa,
- HAS não controlada >180 X110mmHg,
- Coagulopatia (plaquetopenia ou INR >1.5),
- Alergia ou plaquetopenia por heparina,
- Insuficiência renal (clearance <30mL/min),
- Cirurgia craniana com menos de 2 semanas,
- Coleta de LCR com menos de 24 horas.

## Nestes Casos Utilizar Meios Mecânicos

## Referências Bibliográficas

1. Motsh J, Walther, Andréas, Bock, Matthias, Bottger, Bernd W - Update in the Prevention and Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism *Anesthesiology*. 2006;19: 52-58
2. Lavon MC, Sanford MM - Perioperative Embolic Complications, em, *Anesthesia & Perioperative Complications*. Segunda Edição Philadelphia Lippincott-Raven.1996;29: 690-691.
3. Donald M, Arnoul MD, Susan R Kahn Ian S- Missed Opportunities for Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. 2001;120:1964-1971.
4. Coon, WW VTE: prevalence, risk factors, and prevention-1984 *Clin Chest Med* 5:91-401
5. Carter, CJ The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36:23-438
6. Gallus, AS, Salzman, EW, Hirsh, J Prevention of VTE. Colman, RW Hirsh, J Marder, VJet al eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice* 3rd ed. , 1994; 1331-1345 JB Lippincott Philadelphia, PA
7. Hansson, P-O, Eriksson, H, Welin, L, et al (1999) Smoking and abdominal obesity. Risk factors for VTE



- among middle-aged men: "The Study of Men Born in 1913." *Arch Intern Med* 1999; **159**:886-1890
8. Rosendaal, FR (1999) Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; **82**:10-619
  9. Lindblad, B, Eriksson, A, Bergqvist, D Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; **78**:49-852
  10. Rasmussen, MS, Wille-Jorgensen, P, Jorgensen, LN (1995) Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995; **16**:214-226.
  11. Stratton, MA, Anderson, FA, Bussey, HI, et al Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physicians Consensus Guidelines for Surgical Patients. *Arch Intern Med* 2000; **160**:34-340
  12. Bergqvist, D, Lindblad, B (1985) A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1,274 surgical patients. *Br J Surg* 1985; **72**:05-10
  13. Warkentin, TE, Levine, MN, Hirsh, J- Heparin- induced Thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin- *N Engl J Med* .1995;332:1330-1335.
  14. Thomas, DP Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb Haemost* 1997; **78**,1422-1425
  15. Hauch, O, Khattar, SC, Jorgensen, LN Cost-benefit analysis of prophylaxis against deep vein thrombosis in surgery. *Semin Thromb Hemost* 1991; **17(suppl 3)**,280-283
  16. Ergqvist, D, Lindgren, B, Matzsch, T Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996; **83**:548-1552
  17. Salzman, EW, Davies, GC Prophylaxis of VTE: analysis of cost-effectiveness. *Ann Surg*.1980; 191:207-218
  18. Hull, RD, Hirsh, J, Sackett, DL, et al Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *Can Med Assoc J* .1982; **127**:990-999.
  19. Oster, G, Tuden, RL, Colditz, GA-Prevention of VTE after general surgery: cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *Am J Med* .1987; **82**:889-899.
  20. Paiement, GD, Wessinger, SJ, Harris, WH Cost-effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Am J Surg*1991; **161**,519-524
  21. Clagett, GP, Reisch, JS Prevention of VTE in general surgical patients: results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1988;22:208-227
  22. Collins, R, Scrimgeour, A, Yusuf, S, et al - Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;**318**:1162-1173.
  23. James E D, Master FCCP- Pulmonary Embolism:What Have We Learned Since Virchow? *Chest*.2002;122:1801-1817.
  24. Majed A H, Anthony J M- The Pharmacology of Antithrombotic and Antiplatelet agents em *Anesthesiology Clinics of North America* .1999;17:749-786.
  25. William H G, Chair, John A H. Patrick C, Grarha- F P, Clifford W C , Frederick A Brownell W- Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119: 132-175.
  26. Agu O, Hami8lton G, Baker D, Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism.*Br J surg*.1999;86:992-1004
  27. Anonymous:neuaxial anaesthesia and anticoagulation. *Consensus Statements. Reg Anesth Pain* 1998 ;23(2).