



PMPSM
Programa de Mestrado Profissional
em Saúde da Mulher

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

ANTONINO NETO COELHO MOITA

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

TERESINA

2023

ANTONINO NETO COELHO MOITA

**EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Dissertação de Mestrado como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí-UFPI.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Luz Parente. Doutorado em Ciências Médicas pela Unicamp. Professor Associado de Gastroenterologia da UFPI.

TERESINA

2023

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

Ficha catalográfica

ANTONINO NETO COELHO MOITA

**EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Dissertação de Mestrado como requisito obrigatório
para obtenção do título de Mestre em Saúde da
Mulher do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Piauí-UFPI.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Luz Parente

DATA DE APROVAÇÃO: 21 DE JUNHO DE 2023

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. José Miguel Luz Parente - Orientador

Departamento de Clínica Geral /Universidade Federal do Piauí

Professor Dr. Mauricio Batista Paes Landim

Departamento de Clínica Geral/ Universidade Federal do Piauí

Professora Dra. Mírian Perpétua Palha Dias Parente

Faculdade de Ciências Médicas/ Universidade Estadual do Piauí

Dedico esta obra a todos que me ajudaram a andar com ela.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus – a ele que me concedeu vida e todas a graças nela. Aos meus pais, Deusdedito Coelho Moita e Maria da Paz Pessoa Moita, pela força, amor e ensinamentos. À minha esposa, Deianna, pela paciência e amor. À minha filha, Darlla, por ser sempre fonte de inspiração e amor. À minha irmã, Cristiane, pelo apoio e porto seguro. Aos meus tios e tias, outros familiares e amigos. Sem vocês, este sonho não seria possível.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças inflamatórias intestinais (DII) representam um grupo de doenças crônicas, de etiologia multifatorial, que afetam o trato gastrointestinal (TGI), podendo cursar com atividade contínua ou intercalando períodos de recidivas e acalmia. Este grupo de doenças inclui a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). As DII apresentam formas clínicas que variam de leve a grave intensidade, ocorrendo sintomas relacionados ao TGI, manifestações extraintestinais e sistêmicas. A ocorrência de tromboembolismo venoso é uma possível complicação de pacientes com DII, causando impactos para a recuperação dos pacientes. Recentemente, estudos e diretrizes vieram normatizar e promover a utilização de trombopprofilaxia para os pacientes com DII internados e que apresentam médio e baixo risco de fenômenos tromboembólicos, demonstrando intervenções capazes de reduzir de forma marcante o risco de tromboembolismo venoso. **OBJETIVOS:** Avaliar os eventos de tromboembolismo venoso e a realização da trombopprofilaxia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). **MÉTODOS:** A população do estudo foi composta de todos os usuários do HU-UFPI internados com DII, no período de janeiro de 2013 até junho de 2021. A amostra do estudo foi não probabilística por conveniência. Os dados foram coletados em planilha Microsoft Excel e importados para o programa SPSS 19.0, quando foram analisados, utilizando estatística descritiva. **RESULTADOS:** Foram incluídos 408 pacientes no estudo, cuja maioria era de adultos jovens, do sexo feminino e residente no interior do estado do Piauí. Houve predomínio de pacientes com doença de Crohn, tipo de internação clínica, sem comorbidades e, durante a internação, a maioria dos pacientes não recebeu trombopprofilaxia. Dentre os 408 pacientes analisados, 9 (2,2%) apresentaram tromboembolismo venoso, sem diferenças estatísticas entre idade, sexo, comorbidades, tabagismo e fenótipo clínico. Dos 399 pacientes internados e sem trombose, 114 (28,5%) usaram trombopprofilaxia, não havendo também diferença estatística entre idade, sexo, comorbidades, tabagismo e fenótipo clínico. Do grupo que usou trombopprofilaxia, 39 (34,2%) fizeram uso de “dose maior” e 75 (65,8%) com “dose menor” de heparina.

Conclusão: A maioria dos pacientes não realizou trombopprofilaxia durante a internação hospitalar; a maioria dos pacientes que fez trombopprofilaxia utilizou dose menor da medicação; e a taxa de tromboembolismo venoso foi alto em pacientes internados.

DESCRITORES: Doenças Inflamatórias Intestinais; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa, Tromboprofilaxia; Trombose venosa, Tromboembolismo Venoso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inflammatory bowel diseases (IBD) represent a group of chronic diseases, of multifactorial etiology, that produce the gastrointestinal tract (GIT), it may occur with continuous activity or interspersing periods of relapses and calm. This group of diseases includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). IBD presents clinical forms that vary from mild to severe intensity, with symptoms related to the GIT, extraintestinal and systemic manifestations. The occurrence of venous thromboembolism is a possible complication of patients with IBD, impacting patients' recovery. Recently, studies and guidelines came to standardize and promote thromboprophylaxis in patients with medium and low-risk of thromboembolism, demonstrating interventions capable of markedly reducing the risk of venous thromboembolism for clinical patients. **OBJECTIVES:** The aims of this issue were to evaluate venous thromboembolism events and thromboprophylaxis in patients with inflammatory bowel diseases admitted to the University Hospital of the Federal University of Piauí (HU-UFPI). **METHODS:** The study population consisted of all users of the HU-UFPI hospitalized with IBD, from January 2013 to June 2021. The study sample was non-probabilistic for convenience. Data were collected in a Microsoft Excel spreadsheet and imported into the SPSS 19.0 program, where they were analyzed using descriptive statistics. **RESULTS:** In this study, data from 408 hospitalized patients were analyzed, most of them were young adults, female and living in the state of Piauí, Brazil. There was a predominance of patients with Crohn's disease, type of clinical hospitalization, without comorbidities and, during hospitalization, did not receive thromboprophylaxis. Among 408 patients, 9 (2.2%) had venous thromboembolism, with no statistical differences between age, sex, comorbidities, smoking and clinical phenotype. Among 399 hospitalized patients without thrombosis, 114 (28.5%) also used thromboprophylaxis, with no statistical difference between age, sex, comorbidities, smoking and clinical phenotype. Among the group that used thromboprophylaxis, 39(34.2%) used a “higher dose” and 75(65.8%) used a “lower dose” of the medication heparin. **CONCLUSION:** Most patients did not undergo thromboprophylaxis during hospitalization; most patients who underwent thromboprophylaxis used a lower dose of medication; and the rate of venous thromboembolism was high in hospitalized patients.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Diseases; Crohn's disease; Ulcerative Colitis, Thromboprophylaxis; Venous Thrombosis, Venous Thromboembolism.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”. (Marcel Proust)

LISTA DE SIGLAS

ACCP - American College of Chest Physicians
AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
ANVISA - Agência nacional de vigilância sanitária
AVC - Acidente Vascular Cerebral
CAG - Canadian Association of Gastroenterology
CAPP - Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa
CEP - Comitê de Ética e a Pesquisa
CONEP - Conselho Nacional de Ética e Pesquisa
DC - Doença de Crohn
DII - Doenças Inflamatórias Intestinais
EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ENDORSE - Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting
EP - Embolia Pulmonar
EUA - Estados Unidos da América
IAM - Infarto Agudo do Miocárdio
ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC - Índice de Massa Corpórea
Ho - Hipótese Nula
HBPM - Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF - Heparina não Fracionada
HU - Hospital Universitário
HU-UFPI - Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí
MMII - Membros Inferiores
MTHFR - Mutação do Gene Metilenotetra-hidrofolato Redutase
NICE - National Institute for Health and Care Excellence
NIR - Núcleo Interno de Regulação
PAI-1- Plasminogênio tipo 1

QV - Qualidade de Vida

RCU - Retocolite Ulcerativa

RRP- Resultados Relatados pelo Paciente

SARS-COV-2 - Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

STAC - Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort.

TEV - Tromboembolismo Venoso

TGI - Trato Gastrointestinal

TM - Trombose da Veia Mesentérica

TP - Trombose da Veia Porta

TR - Trombose da Veia Renal

TV - Trombose Venosa

TVO - Trombose da Veia Ocular

TVP - Trombose Venosa Profunda

UFPI - Universidade Federal do Piauí

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Pacientes com DII internados que apresentaram e que não apresentaram trombose. N = 408. HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 - 2021. | 44 |
| Gráfico 2 - Pacientes com DII internados que apresentaram e que não apresentaram Tromboembolismo Venoso (TEV), de acordo com a faixa etária. HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 - 2021. | 46 |
| Gráfico 3 - Pacientes com DII internados que realizaram trombopprofilaxia no HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 - 2021. | 48 |
| Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com DII no HU-UFPI que utilizaram e aqueles que não utilizaram protocolo para trombopprofilaxia, de acordo com a faixa etária. Teresina (PI), 2013 - 2021. | 50 |
| Gráfico 5 - Relação entre pacientes internados no HU-UFPI com DII que realizaram o protocolo da trombopprofilaxia. Teresina (PI), 2022. N = 114. | 53 |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características sociodemográficas de acordo com os fenótipos clínicos dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408. 42
- Tabela 2** - Características demográficas dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) em relação à TEV. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408. 44
- Tabela 3** - Características demográficas dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) em relação à TEV. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408. 45
- Tabela 4** - Características e fenótipos clínicos dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) em relação à tromboembolismo venoso (TEV). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408. 47
- Tabela 5** - Características demográficas dos pacientes no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) que não tiveram tromboembolismo venoso (TEV) em relação à trombopprofilaxia. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 399. 49
- Tabela 6** - Características clínicas dos pacientes no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais que não apresentaram tromboembolismo venoso (TEV) em relação à trombopprofilaxia. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 399. 52
- Tabela 7** - Análise de associação entre dose maior e dose menor de medicamentos utilizados para trombopprofilaxia nos pacientes do HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 114. 54

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 | OBJETIVOS | 22 |
| | 2.1 Objetivo geral | 22 |
| | 2.2 Objetivos específicos | 22 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 23 |
| | 3.1 Doenças inflamatórias intestinais | 23 |
| | 3.2 Tromboembolismo Venoso | 26 |
| | 3.3 Doenças inflamatórias e Trombose Venosa | 28 |
| | 3.4 Trombose venosa no sexo feminino | 33 |
| | 3.5 Trombopprofilaxia | 34 |
| 4 | MÉTODOS | 37 |
| | 4.1 Tipo de estudo | 37 |
| | 4.2 Local de estudo | 37 |
| | 4.3 População e amostra | 37 |
| | 4.4 Procedimentos de coleta de dados | 37 |
| | 4.5 Procedimento de análise de dados e métodos estatísticos | 39 |
| | 4.6 Aspectos éticos | 39 |
| | 4.7 Riscos e benefícios | 39 |
| 5 | RESULTADOS | 41 |
| 6 | DISCUSSÃO | 55 |
| 7 | CONCLUSÃO | 64 |
| 8 | PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO | 65 |

| | |
|--|----|
| 8.1 Artigo | 66 |
| 8.2 Protocolo de Tromboprofilaxia | 77 |
| 9 REFERÊNCIAS | 79 |
| 10 APÊNDICE | 88 |
| 10.1 Apêndice A: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS | 88 |
| 10.2 Apêndice B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 90 |
| 10.3 Apêndice: TERMO DE DISPENSA DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TDCLE) | 92 |
| 11 ANEXOS | 93 |
| 11.1 Anexo A: APROVAÇÃO CAPP | 93 |
| 11.2 Anexo B: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 94 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização do problema

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) representam um grupo de doenças crônicas, de etiologia multifatorial, que afetam o trato gastrointestinal (TGI), podendo cursar com atividade contínua ou intercalando períodos de recidivas e acalmia. Este grupo de doenças inclui a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (ARANTES, 2017; TORRES, 2017).

A incidência e prevalência das DII têm aumentado rapidamente em todo o mundo, especialmente nos países ocidentais, como também nos países em franco desenvolvimento industrial. Pesquisas recentes sugerem que fatores genéticos e ambientais, microbiota e respostas imunes individuais estão envolvidos na patogênese das DII, embora outras causas subjacentes ainda não estejam muito claramente esclarecidas. Recentemente, a disbiose da microbiota intestinal, especialmente uma diminuição na abundância e na diversidade de gêneros específicos, foi sugerida como um gatilho para eventos iniciadores de DII. Neste sentido, uma melhor equalização da microbiota intestinal e a identificação de espécies bacterianas específicas que possam estar associados à iniciação e agravamento das DII são de fundamental importância para o entendimento da patogênese e para o tratamento adequado das DII. (HANEISHI, 2023).

No âmbito planetário global, tem-se observado aumento da incidência e da prevalência das DII nas últimas décadas, possivelmente relacionadas a diversos fatores, tais como: industrialização, estresse, tabagismo, mudanças na dieta e no estilo de vida da população (ANANTHAKRISHNAN, 2022). Historicamente, o Brasil tinha baixa prevalência de DII, mas tem-se observado aumento significativo da incidência e prevalência nas últimas décadas do século XX e, sobretudo, nas duas primeiras décadas do século XXI. Em nosso país, já foram detectadas taxas de incidência para RCU e DC de 4,48 e 3,50 por 100.000 habitantes por ano, respectivamente, e taxas de prevalência de 14,81 e 5,65 por 100.000 habitantes para RCU e DC, respectivamente (SANTOS, 2015). Tais resultados indicam a fase incremento da incidência das DII em nosso país.

As DII apresentam formas clínicas que variam de leve a grave intensidade, acometendo indivíduos de ambos os sexos e qualquer faixa etária, mas com especial predileção por indivíduos jovens. Podem aparecer formas clínicas de bastante gravidade, levando a grande

comprometimento da qualidade de vida, absenteísmo ao trabalho, elevados custos de tratamento e, repetidas vezes, internações hospitalares (OLIVEIRA, 2018; VASCONCELOS, 2018). Os sintomas mais frequentes relacionados ao trato gastrointestinal se caracterizam por dor abdominal, diarreia e sangramento digestivo baixo, bem como pela apresentação de manifestações sistêmicas, caracterizadas por fadiga crônica, perda de peso, graus variados de desnutrição e aquelas relacionadas à anemia. Frequentemente também podem ocorrer manifestações extraintestinais que acometem a pele (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), articulações (artralgia, artrite periférica e artrite axial), fígado (colangite esclerosante primária e hepatite autoimune) e olhos (esclerite, episclerite e uveíte) (PEYRIN-BIROULET, 2010).

Em decorrência de sua cronicidade e sem perspectivas atuais para se alcançar terapia curativa para as DII, seus portadores devem se submeter a diversas formas de terapias que se estendem por toda a vida. Durante as crises de moderada a grave intensidade, podem ser necessários repetidos períodos de hospitalização. O objetivo primordial do tratamento é atingir o controle clínico da doença, definido como período de indução da remissão e, posteriormente, manutenção da remissão clínica. Ademais, deve-se ter como finalidade terapêutica a recuperação do estado nutricional, bem como proporcionar melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos com DII, visto que essas enfermidades crônicas também comprometem os domínios físico e psicológico dos pacientes (VASCONCELOS, 2018; PEYRIN-BIROULET, 2010).

A ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é uma possível complicação de pacientes com DII, causando impactos para a recuperação dos pacientes. TEV pode ocorrer durante os períodos de hospitalização bem como no período pós-alta. Internação hospitalar agrega maior morbidade e mortalidade, aumento da permanência hospitalar e aumento dos gastos com saúde. No pós-alta, nos pacientes que sobrevivem ao evento trombótico ou tromboembólico, podem ser encontrados casos de incapacitação física devido à evolução para síndrome pós-trombótica e insuficiência venosa crônica grave, que acarretam maior custo socioeconômico para os sistemas de saúde pública e privada (LOPES, 2017; BARCO, 2019).

Os pacientes com DII apresentam risco aumentado de TEV no período pós-operatório de cirurgia abdominal de grande porte. A patogênese é multifatorial, sendo atribuída a uma combinação de fatores, incluindo aqueles decorrentes da própria fisiopatologia da doença, determinando trombocitose e ativação de fatores da coagulação, bem como fatores de risco cirúrgicos e aqueles inerentes ao próprio indivíduo. Apesar deste risco aumentado para

complicações de TEV, nem sempre os pacientes com DII recebem tromboprofilaxia farmacológica prolongada regularmente após cirurgia do trato gastrointestinal (MCKECHNIE et al., 2019).

Recentemente, estudos e diretrizes vieram normatizar e recomendar a tromboprofilaxia naqueles pacientes de médio e baixo risco, demonstrando intervenções capazes de reduzir de forma marcante o risco de TEV para os pacientes clínicos. Assim, observa-se atualmente o esforço de diretrizes em apresentar recomendações de tromboprofilaxia para diversos grupos de pacientes internados (KERBAUY, 2013).

A incidência e recorrência do TEV nos Estados Unidos da América são estimadas em aproximadamente 900.000 casos por ano, com taxa de mortalidade estimada em 300.000 por ano, dentre os quais, um terço apresenta morte súbita. No Brasil, acredita-se que a prevalência possa chegar a 16,6% dos casos de pacientes internados. Entretanto, os estudos epidemiológicos neste campo ainda são escassos em nosso país, acreditando-se que a ocorrência de TEV esteja subestimada devido aos eventos não diagnosticados (LOPES, 2017).

Estudo analítico realizado no Japão, no período de 2009 a 2013, com o objetivo de determinar o número de pacientes com tromboembolismo que faziam uso de hormônios femininos, os principais resultados apontaram que o número total de pacientes com tromboembolismo ocorreu em cerca de 3.211, dentre os quais 750 (645 mulheres e 105 homens). Este estudo corroborou as evidências de que tromboembolismo é um evento adverso frequentemente observado em associação às terapias hormonais femininas. Conjectura-se, por outro lado, que a incidência de tromboembolismo difere de país para país devido a diferenças na predisposição hereditária e na taxa de exposição a outros fatores de risco (SUGIURA, 2020).

As mulheres apresentam risco mais elevado de fenômenos tromboembólicos devido a fatores hormonais, obesidade, predisposição genética, tabagismo e o período pós-parto. No Brasil, entre janeiro de 2011 e junho de 2016, a ANVISA recebeu 267 notificações de eventos adversos relacionados à utilização de anticoncepcionais orais, dos quais 177 eram de ocorrências graves no sistema circulatório (OLIVEIRA, 2020).

O escopo deste estudo tem expressiva relevância para a saúde pública, tendo em vista o aumento crescente das DII no nosso meio, bem como pelo potencial risco de os pacientes apresentarem TEV durante o curso de atividade de doença. Assim, os resultados alcançados poderão proporcionar maior conhecimento teórico sobre a frequência de TEV neste grupo de

pacientes, bem como a necessidade de instituir métodos profiláticos pelos profissionais da área de saúde.

Esta pesquisa tem ainda o intuito de disponibilizar insumos teóricos que venham verificar e esclarecer as estratégias preventivas, com a profilaxia do tromboembolismo venoso, possibilitando o conhecimento de medidas farmacológicas, aplicadas por profissionais em unidades hospitalares, de forma a compreender o potencial de redução de morbidade e a importância das práticas profiláticas como ferramenta preventiva. Os resultados poderão evidenciar a realidade do serviço e proporcionar subsídios para planejamento mais direcionado com intuito de melhorar e aperfeiçoar a qualidade da assistência no domínio que obtiver resultados menos favoráveis.

O pioneirismo desta pesquisa no contexto local, no estado do Piauí, também representará significativo avanço para os pesquisadores e para as instituições envolvidas, pois oportunizará a divulgação de evidências científicas e contribuirá para a implementação de novos protocolos de vigilância epidemiológica e trombopprofilaxia dirigidas para esta complicação em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar os eventos de tromboembolismo venoso e a realização da trombopprofilaxia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características sociodemográficas e fenótipos clínicos de pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no HU-UFPI.
- Identificar a frequência de eventos tromboembólicos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no HU-UFPI, verificando se existe diferença de ocorrência em mulheres.
- Identificar os pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no HU-UFPI que receberam trombopprofilaxia.
- Avaliar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais internados no HU-UFPI que receberam trombopprofilaxia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doenças inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais são condições crônicas que afetam o trato gastrointestinal e, secundariamente, podem apresentar manifestações extraintestinais associadas. Três domínios principais são relevantes para a avaliação da gravidade das DII: (1) impacto da doença no paciente: sintomas clínicos, resultados relatados pelo paciente (PROs), qualidade de vida (QV) e incapacidade; (2) carga inflamatória: extensão, localização e gravidade do envolvimento intestinal em um determinado momento; e (3) curso da doença, incluindo danos estruturais. Essas medidas não são mutuamente exclusivas e as correlações e interações entre elas não são necessariamente proporcionais (LAURENT PEYRIN-BIROULET, 2016).

As DII compartilham uma etiologia multifatorial de suscetibilidade genética, fatores ambientais e desregulação imunológica. Essas doenças são caracterizadas por inflamação intestinal que compromete a integridade da barreira epitelial, levando ao aumento da permeabilidade intestinal e infiltração de patógenos. Tanto a doença de Crohn (DC) quanto a retocolite ulcerativa (RCU) compartilham características comuns, como rupturas epiteliais, redução de cordões de junção apertados e atrofia glandular.

Em relação à epidemiologia, há maior prevalência de DII em pessoas brancas, entre 20 e 40 anos, com um segundo pico da doença a partir dos 55 anos, e distribuição semelhante em ambos os sexos (ARANTES, 2017).

Pacientes com DC clinicamente ativa apresentam permeabilidade intestinal aumentada. É provável que a disfunção de barreira seja causada por dano epitelial, incluindo apoptose, erosão e ulceração, características da inflamação intestinal. As citocinas inflamatórias associadas à inflamação intestinal alteram a permeabilidade epitelial através de seus efeitos nos complexos juncionais (LANDY, 2016).

Alguns dos sintomas mais comuns das doenças inflamatórias intestinais são dor abdominal, diarreia e perda de peso. O curso clínico das DII varia com o tempo de evolução, o local de acometimento e outros fatores. Ambas as doenças geralmente apresentam períodos de exacerbação e remissão de intensidade variável. Podem apresentar complicações pela má

absorção intestinal, como anemia e doenças metabólicas ósseas, além do risco aumentado de carcinoma intestinal (SANTOS, 2015).

Acredita-se que a etiopatogenia da doença esteja relacionada à resposta imune anormal à microbiota bacteriana do lúmen intestinal, fato este que estaria associado a alterações da função da barreira mucosa. Existem fatores genéticos, socioambientais, microbiológicos e imunológicos que também estariam envolvidos como fatores de risco para o início e para a manutenção da doença (ARANTES et al., 2017).

Estudo descritivo e transversal de todos os pacientes com DII que faziam seguimento clínico em serviços especializados de hospitais universitários em todas as capitais do Nordeste do Brasil. Foram avaliados 913 indivíduos com DII, sendo 486 (52,1%) com RCUI, 412 (44,2%) com DC e 35 (3,7%) com colite não classificada (CNC). Em todo o período estudado (1975 - 2013), o atraso na confirmação diagnóstica foi de 31,0 meses. A idade dos pacientes variou de 8 anos a 83 anos, média de 37,9 (DP = 14,4) anos, sendo 469 (50,3%) mulheres. As características preponderantes dos pacientes com DC foram a idade entre 17 e 40 anos. Para os pacientes com RCUI, houve predomínio de pacientes com idade entre 17 e 40 anos. Concluíram que houve expressivo aumento na frequência de DC e RCUI na região Nordeste do Brasil nos últimos trinta anos. (PARENTE, 2014).

A doença de Crohn e a colite ulcerativa, fenotipicamente compreendendo um espectro de doenças inflamatórias intestinais (DII), se espalharam globalmente durante a ocidentalização do estilo de vida e hábitos alimentares nas últimas décadas. Foi avaliado as evidências experimentais e clínicas da natureza metabólica da inflamação intestinal na DII e delineamos paralelos distintos com o estado inflamatório nas doenças metabólicas. Evidências experimentais indicam que a ingestão excessiva de macronutrientes específicos em uma dieta ocidental alimenta uma resposta inflamatória no intestino, explorando sensores de imunidade inata e perturbação do metabolismo microbiano intestinal. O risco de DII genética afeta parcialmente o metabolismo e a sinalização de estresse da imunidade inata, e o imunometabolismo controla a suscetibilidade à inflamação intestinal. Estudos epidemiológicos e clínicos indicam que nutrientes específicos na dieta ocidental representam um risco para o desenvolvimento de DII e um curso ruim da doença. Estudos translacionais em DII indicam perturbação do metabolismo energético nas células imunes e perturbação do metabolismo microbiano intestinal, que pode ser moldado pela dieta. Por sua vez, a restrição alimentar por nutrição enteral exclusiva induz remissão em pacientes com DII. Coletivamente, esses estudos

apóiam uma base metabólica da inflamação intestinal na DII, conforme descrito para a inflamação metabólica na obesidade e distúrbios relacionados. (ADOLPH,2022).

A DII é frequentemente diagnosticada no início da idade adulta e pode levar a um declínio substancial na qualidade de vida. Tem sido sugerido que os pacientes com DII têm maior risco de depressão e ansiedade, mas ainda não está claro até que ponto essas doenças ocorrem concomitantemente e em que sequência elas surgem. Bisgaard et al, em 2022, realizou revisão da literatura sobre o grau de ocorrência de DII com depressão e ansiedade e a relação temporal entre essas doenças. Também discutiu o efeito do estresse psicológico no início e no curso da DII. Avaliou, também, os possíveis efeitos do tratamento da depressão e ansiedade no risco e no curso da DII, a influência das intervenções psicológicas na DII e os efeitos do tratamento da DII na comorbidade psiquiátrica. (BISGAARD,2022).

Estudos mostraram uma resposta diminuída às vacinas contra a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em algumas populações. Também, é possível que a ativação imune desencadeada pela vacina possa desencadear a desregulação imune e, assim, exacerbar as doenças inflamatórias intestinais (DII). LEV-TZION et al, em 2022, avaliou um total de 12.109 pacientes com DII que receberam 2 doses de vacina, dos quais 4.946 foram pareados com controles sem DII (idade média, 51 ± 16 anos; acompanhamento médio, 22 semanas). Quinze pacientes em cada grupo (0,3%) desenvolveram COVID-19 após a vacinação. Pacientes em uso de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) e/ou corticosteroides não apresentaram maior incidência de infecção. Para explorar os resultados da DII, 707 pacientes com DII vacinados foram comparados com pacientes com DII não vacinados por correspondência rigorosa (acompanhamento médio, 14 semanas). Demonstrou que a eficácia da vacina COVID-19 em pacientes com DII é comparável à de controles sem DII e não é influenciada pelo tratamento com inibidores de TNF ou corticosteroides, e que a taxa de exacerbação de DII não diferiu entre pacientes vacinados e não vacinados. (LEV-TZION, 2022).

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal, cuja incidência tem aumentado rapidamente em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento e ocidentais. Pesquisas recentes sugerem que fatores genéticos, ambiente, microbiota e respostas imunes estão envolvidos na patogênese; no entanto, as causas subjacentes da DII não são claras. Recentemente, a disbiose da microbiota intestinal, especialmente uma diminuição na abundância e na diversidade de gêneros específicos, foi sugerida como um gatilho para eventos iniciadores de DII. Melhorar a microbiota intestinal e

identificar as espécies bacterianas específicas na DII são essenciais para entender a patogênese e o tratamento da DII e das doenças autoimunes. (HANEISHI, 2023).

3.2 Tromboembolismo Venoso

O tromboembolismo venoso, que consiste nas condições inter-relacionadas de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, é uma doença vascular subestimada. Nas regiões ocidentais, aproximadamente 1 em cada 12 indivíduos será diagnosticado com tromboembolismo venoso em sua vida. As taxas de tromboembolismo venoso são mais baixas na Ásia, mas os dados de outras regiões são escassos. Inúmeros fatores de risco para tromboembolismo venoso foram identificados, que podem ser classificados como gatilhos agudos ou subagudos (fatores desencadeantes que aumentam o risco de tromboembolismo venoso) e fatores de risco basais ou adquiridos (que podem ser modificáveis ou estáticos). Aproximadamente 20% dos indivíduos que apresentam um evento de tromboembolismo venoso morrem em 1 ano (embora muitas vezes devido à condição desencadeante), e as complicações são comuns entre os sobreviventes. Felizmente, existem oportunidades para prevenção primordial (prevenção do desenvolvimento de fatores de risco subjacentes), prevenção primária (gerenciamento de fatores de risco entre indivíduos com alto risco da doença) e prevenção secundária (prevenção de eventos recorrentes) de tromboembolismo venoso. (LUTSEY, 2023).

A incidência de TEV na Europa e nos EUA é estimada em aproximadamente 1–2 por 1.000 pessoas-ano, mas varia amplamente de acordo com idade, sexo, raça e condições médicas. Na Ásia, acredita-se que as taxas de TEV sejam menores do que na Europa e nos EUA. Por exemplo, a incidência de TEV na Coreia do Sul foi estimada em 0,2 por 1.000 pessoas-ano. Existem menos dados para a América do Sul e Oceania. Um estudo de Buenos Aires, Argentina, encontrou uma incidência de TEV de 0,7 por 1.000 pessoas-ano, e um estudo de Perth, Austrália, encontrou uma incidência de TEV de 0,8 por 1.000 pessoas-ano. Muito pouco se sabe sobre a incidência de TEV na África. (WENDELBOE,2016; HONG,2018; CERESETTO,2016; VAZQUEZ,2013; HI, 2008; LUTSEY, 2023).

Os dados mais robustos sobre a incidência de TEV vêm dos EUA e da Europa. Um relatório da American Heart Association de 2021 estimou que aproximadamente 1.220.000 casos totais de TEV ocorrem nos EUA anualmente. Esta estimativa foi baseada em dados

inéditos da amostra nacional de pacientes internados e mostrou aproximadamente 370.000 e 857.000 casos de embolia pulmonar e trombose venosa profunda (TVP), respectivamente, em 2016, e presumiu que 30% das TVP foram tratadas em ambulatório. Um estudo de modelagem estimou que a incidência anual de TEV em seis países da Europa (população total de 310,4 milhões) foi de 296.000 casos de embolia pulmonar e 466.000 casos de TVP. (VIRANI,2021; COHEN, 2007; LUTSEY, 2023)

Estudo obtido com os registros eletrônicos dos cuidados primários do Clinical Practice Research Datalink do Reino Unido, que conecta dados de hospitalização e registros de mortalidade. Usando análise de série de casos autocontrolada ajustada para estação e idade, e avaliaram a associação temporal entre surto de artrite gota e TEV. No total de 314 pacientes, a incidência de TEV foi significativamente maior no período exposto do que no período basal. O TEV durante os primeiros 30 dias após o surto de gota foi de 2,31% em relação ao período basal. Demonstraram que entre os pacientes com gota, houve um aumento transitório na taxa de TEV dentro de 30 dias após a consulta de cuidados primários ou hospitalização por surto de gota. (CIPOLLETTA, 2023).

Entre 40% e 60% de todos os eventos de TEV ocorrem durante ou nos 3 meses após uma hospitalização, e a hospitalização aumenta o risco de TEV em aproximadamente 100 vezes. Acredita-se que o risco de TEV intra-hospitalar seja uma função tanto das condições médicas subjacentes quanto da imobilidade, que muitas vezes caracteriza uma hospitalização. O TEV intra-hospitalar é um importante indicador da saúde geral, mesmo com o TEV assintomático, é associado a um risco três vezes maior de morte entre pacientes hospitalizados com doenças agudas. Embora o TEV possa não ser a principal causa de morte em muitos desses indivíduos, tanto os sintomas quanto o tratamento do TEV complicam o atendimento ao paciente. (HEIT, 2016; HEIT, 2001; DARZI, 2020; BARNATHAN, 2019; LUTSEY, 2023).

Em 2023, um grupo de estudo apresentou uma revisão abrangente dos fatores de risco mais comuns para TEV, incluindo sexo masculino, diabetes, obesidade, tabagismo, Fator V Leiden, Mutação do gene da protrombina G20210A, Inibidor do ativador de plasminogênio-1, contraceptivos orais e reposição hormonal, terapia de longa duração voo, trombose venosa residual, infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), trauma e fraturas, gravidez, imobilização, síndrome antifosfolípide, cirurgia e câncer. Em relação a este último, a incidência de TEV parece maior em câncer de pâncreas, fígado e pulmão

de células não pequenas (>70 por 1.000 pessoas-ano) e menor em câncer de mama, melanoma e próstata (<20 por 1.000 pessoas-ano). (PASTORI, 2023).

A mortalidade por TEV é maior após eventos de embolia pulmonar do que após eventos de trombose venosa profunda dos membros. Em um estudo usando dados de aproximadamente 100.000 pacientes de 26 países, a mortalidade em 30 dias por TEV foi de 2,6% para TVP distal, 3,3% para TVP proximal e 5,2% para embolia pulmonar. A mortalidade em 30 dias foi maior para TVP (5,1%) e embolia pulmonar (9,1%). Os mesmos pesquisadores descobriram que a mortalidade em 1 ano por TVP foi de 19,6% e a mortalidade em 6 meses por embolia pulmonar também foi de 19,6%. (MINGES, 2018; LUTSEY, 2018).

Após TEV, a sobrevida de 1 ano varia muito de acordo com a causa de TEV subjacente. Em uma análise usando dados administrativos para TEV pela primeira vez em Quebec, Canadá, a taxa de sobrevida em 1 ano para TEV foi de 77% no geral, mas quando estratificada pelo status de provocação de TEV, foi de 47% para TEV associado a câncer, 84% para TEV provocado e 93% para TEV não provocado. A mortalidade a longo prazo permanece elevada após um evento de TEV não provocado, conforme demonstrado pelo estudo MEGA.

A qualidade de vida e a capacidade física após TEV, também, são considerações cruciais. O TEV é frequentemente visto como uma condição aguda, mas as evidências indicam que os sobreviventes de TEV têm maior probabilidade de evoluir com incapacidade permanente relacionada ao trabalho. (LUTSEY, 202; KLOK, 2014; BRAEKKAN, 2016).

3.3 Doenças inflamatórias e Trombose Venosa

Estudo avaliou um total de 618 pacientes com DII, 243 com artrite reumatoide, 207 com doença celíaca e 707 controles foram incluídos consecutivamente. Todos os três grupos de pacientes foram comparados com indivíduos de controle pareados ao respectivo grupo por idade e sexo. Perceberam que Trinta e oito pacientes com DII (6,2%) sofreram TE. Isso foi significativamente maior em comparação com a população de controle pareada com apenas 10 casos relatados (1,6%) ($p < 0,001$; odds ratio (OR) 3,6 (95% intervalo de confiança (CI) 1,7-7,8)). Cinco pacientes com artrite reumatóide (2,1%) sofreram TE em comparação com seis indivíduos (2,5%) na população de controle pareada. TE ocorreu em dois pacientes com doença celíaca (1%) em comparação com quatro indivíduos (1,9%) na população de controle. Em 60% dos casos de TE no grupo de DII, pelo menos um fator específico de DII (doença ativa, estenose,

fístula, abscesso) estava presente no momento em que o TE ocorreu. Concluiu que DII é um fator de risco para TE, e com mais risco que pacientes com artrite reumatóide, outra doença inflamatória crônica, e com doença celíaca, outra doença intestinal crônica. (MIEHSLER, 2014).

O risco de tromboembolismo (TE) é aumentado em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), principalmente devido a um risco aumentado de TE venoso (TEV). O risco de TE arterial (ATE) é menos pronunciado, mas um risco aumentado de doenças cardiovasculares precisa ser abordado em pacientes com DII. A DII predispõe à trombose arterial e venosa por meio de mecanismos pró-trombóticos semelhantes, incluindo o desencadeamento da ativação da coagulação, em parte mediada pelo comprometimento da barreira intestinal e componentes bacterianos liberados. O TEV na DII tem especificidades clínicas, ou seja, um primeiro episódio mais precoce na vida, altas taxas durante os estágios ativo e de remissão, taxas mais altas de recorrência e mau prognóstico. A maior probabilidade de TEV em pacientes com DII pode estar relacionada à cirurgia, ao uso de medicamentos como corticosteroides ou tofacitinibe, enquanto o infliximabe é antitrombótico, pareceu reduzir o risco. As complicações a longo prazo do TEV podem incluir síndrome pós-trombótica e alta taxa de recorrência durante a alta pós-hospitalar. (STADNICKI, 2021; PAPA, 2020).

Pacientes que sofrem de distúrbios inflamatórios crônicos, como distúrbios inflamatórios intestinais, apresentam maior risco de desenvolver tromboembolismo. A natureza inflamatória crônica da doença inflamatória intestinal foi identificada como uma razão predominante para um estado da tríade de Virchow (ou seja, disfunção endotelial, estase e hipercoagulabilidade geral), eventualmente levando ao aparecimento de tromboembolismo venoso. Realizaram uma revisão sistemática pesquisada com base nas diretrizes PRISMA em cinco bancos de dados. De um total de 963 estudos, 18 estudos elegíveis com 1.062.985 (44,59 ± 10,18 anos) pacientes com doença inflamatória intestinal foram incluídos na revisão. Revelaram um maior risco de tromboembolismo venoso em pacientes com doença inflamatória intestinal. Também referiram que o sexo feminino não aumentou a incidência de tromboembolismo venoso em pacientes com doença inflamatória intestinal. (ZHANG, 2021).

Uma busca sistemática de estudos em inglês foi realizada no Medline, Scopus e na Biblioteca Cochrane de publicações desde o início do banco de dados até 10 de agosto de 2020, para identificar estudos relevantes relatando o risco de TEV em pacientes com DII. Onze estudos observacionais foram incluídos, envolvendo 3.175.012 pacientes com DII e

920.144.253 controles sem DII, e evidenciou que a DII está ligada a um risco 2 vezes maior de TEV. Ratificando a importância da prevenção primária contra TEV. (ARVANITAKIS, 2021).

A doença inflamatória intestinal está associada a um risco aumentado de 1,5 a 3 vezes de eventos de tromboembolismo venoso. SARLOS et al, realizou revisão sistemática e metanálise para avaliar o risco de TEV em DII como uma complicação de corticosteróides sistêmicos e terapias anti-fator de necrose tumoral alfa. Analisaram 817 artigos, com análise de 3.260 eventos tromboembólicos. O uso de corticosteroides sistêmicos foram associados a uma taxa significativamente maior de complicação de TEV em pacientes com DII em comparação com pacientes com DII sem medicação com esteroides. Em contraste, o tratamento com agentes anti-TNF α resultou em um risco 5 vezes menor de TEV em comparação com a medicação esteroide. O mesmo, sugere uso de protocolos de trombopprofilaxia, independentemente da escolha terapêutica. (SARLOS, 2018).

A estreita relação entre inflamação e trombose afeta a progressão e a gravidade da doença inflamatória intestinal (DII). A prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) varia entre 1% e 7% entre os pacientes com DII. O risco de TEV em pacientes com DII é pelo menos 3 vezes maior do que na população geral normal. O risco absoluto é muito alto durante a hospitalização, doença ativa e cirurgia. O TEV relacionado à DII ocorre em idades mais jovens e recorre com mais frequência. Cada paciente diagnosticado com DII deve ser avaliado quanto à história pessoal e familiar de trombose e quanto ao uso de drogas pró-trombóticas. Embora os fatores pró-coagulantes estejam aumentados durante o curso natural da inflamação, os anticoagulantes naturais e a atividade fibrinolítica diminuem. Anticoncepcional oral e terapia de reposição hormonal devem ser evitados. A trombopprofilaxia deve ser administrada a todos os pacientes com DII hospitalizados devido ao ataque da doença ou cirurgia. A terapia de anticoagulação de longo prazo ou mesmo vitalícia deve ser planejada se houver controle insuficiente da doença, ataques de TEV recorrentes, testes de trombofilia positivos ou trombose em veias vitais. (ALKIM, 2017).

A trombose na doença inflamatória intestinal (DII) é uma manifestação extraintestinal cada vez mais observada com alta morbidade e mortalidade. Enquanto se controla a atividade da doença com a terapia apropriada, a profilaxia de tromboembolismo deve ser aplicada a todos os pacientes. Todos os fatores de risco comuns para tromboembolismo também são válidos para pacientes com DII; no entanto, está claro que a doença não controlada e a hospitalização são os principais fatores de risco específicos da doença para tromboembolismo venoso em pacientes

com DII. A trombopprofilaxia farmacológica com anticoagulantes atualmente disponíveis não aumenta o risco de sangramento adicional em pacientes com DII com sangramento leve a moderado. Em sangramento grave ou com risco aumentado de sangramento adicional devido a outras comorbidades, a trombopprofilaxia com métodos mecânicos deve ser a opção de tratamento. (PURNAK, 2015).

As diretrizes para o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) do American College of Chest Physicians não abordavam pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), então, o Canadian Association of Gastroenterology realizou uma revisão de literatura para avaliar TEV em DII, e recomendam: o pacientes com DII têm um risco aproximadamente 3 vezes maior de TEV em comparação com indivíduos sem DII, e os surtos da doença aumentam ainda mais esse risco; trombopprofilaxia é recomendada para pacientes com DII hospitalizados com crises de DII sem sangramento ativo e é sugerida quando o sangramento não é grave, a duração recomendada da anticoagulação após um primeiro TEV é baseada na presença de fatores desencadeantes. (NGUYEN, 2014).

Pacientes com DII têm um risco aumentado de complicações vasculares. As complicações tromboembólicas, tanto venosas quanto arteriais, são manifestações extraintestinais graves que complicam o curso da DII e podem levar a morbidade e mortalidade significativas. Pacientes com DII são mais propensos a complicações tromboembólicas e a DII isoladamente é um fator de risco para doença tromboembólica, e os dados sugerem que a trombose é uma característica específica da DII que pode estar envolvida tanto na ocorrência de eventos tromboembólicos quanto na patogênese da doença. A conscientização dos médicos sobre os riscos e sua capacidade de diagnosticar e tratar prontamente as complicações tromboembólicas são de vital importância. (ZEZOS,2014).

Foi realizada revisão de literatura e observou que o risco de TEV aumenta em pacientes com doença inflamatória intestinal ativa, surtos, cirurgia, tratamento com esteroides e hospitalização. Essas complicações estão associadas a morbidade e mortalidade significativas, tornando-as importantes na prática clínica. Os médicos devem considerar o risco aumentado de eventos tromboembólicos em pacientes com DII e tratá-los com profilaxia apropriada com base no risco. (GALA, 2022).

MURTHY et al realizaram revisão de artigos para avaliar o risco de TEV após alta hospitalar. Desreveram que a incidência de TEV na DII é aproximadamente três vezes maior do que na população geral e resulta em um risco duas vezes maior de mortalidade. O risco

absoluto é maior durante a hospitalização e isso levou a diretrizes e consensos que recomendam a trombotoprofilaxia para todos os pacientes internados com DII na ausência de contraindicações. Evidências emergentes sugerem que o risco de TEV provavelmente permanecerá alto logo após a alta hospitalar. Apesar disso, ainda não está claro se a trombotoprofilaxia deve ser continuada após a internação. (MURTHY, 2022).

Uma busca sistemática da literatura foi realizada usando o banco de dados PubMed, Medline, Scopus, Cochrane. As palavras-chave foram: "Doença Inflamatória Intestinal", "Doença de Crohn e Trombose", "Colite Ulcerativa e Trombose", "Trombose" e "Doenças Inflamatórias Intestinais e Trombose". Foram incluídos artigos completos e resumos. Estudos como relatos de casos, cartas e comentários foram excluídos da análise se os dados apropriados não pudessem ser extraídos. Descreve que os pacientes com DII têm um risco aumentado de complicações de TEV, e embora nenhum ensaio clínico randomizado tenha sido estabelecido para avaliar a eficácia da trombotoprofilaxia em pacientes com DII devido à incidência de TEV e EP nesses pacientes, é altamente recomendável a adoção de medidas trombotoproláticas. As opções disponíveis de profilaxia e tratamento incluem terapia farmacológica (HBPM-heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e HNF- heparina não fracionada) e profilaxia mecânica. A profilaxia para TEV deve ser recomendada em todos os pacientes que não apresentem contraindicações ao tratamento. (FORNARO, 2019).

Os eventos de TEV acarretam morbidade e mortalidade significativas e têm sido associados a piores desfechos em pacientes com DII. Estudos têm sugerido que a natureza hipercoagulável da doença decorre de uma complexa interação de sistemas que incluem a cascata de coagulação, inibidores naturais da coagulação, sistema fibrinolítico, endotélio, sistema imunológico e plaquetas. Além disso, os fatores clínicos que aumentam a probabilidade de um evento de TEV entre pacientes com DII incluem: idade avançada, gravidez, doença ativa, doença mais extensa, hospitalização, uso de certos medicamentos, como corticosteroides ou tofacitinab, e cirurgias relacionadas à DII. Apesar do risco aumentado de TEV entre pacientes com DII e da segurança da profilaxia farmacológica, as taxas de adesão entre pacientes com DII hospitalizados parecem ser baixas. (CHENG, 2020).

Em estudo de revisão, Coremans et al, abordaram a importância da profilaxia e descreveram estratégias para o tratamento de TEV em pacientes com DII. Mais conscientização é necessária, dado o fato de que o TEV é frequentemente evitável com profilaxia farmacológica apropriada, e esta é pouco utilizada. São fornecidos algoritmos sobre quais pacientes devem

receber profilaxia e sobre a duração do tratamento de TEV em pacientes com doença inflamatória intestinal. (COREMANS, 2021).

3.4 Trombose venosa no sexo feminino

A incidência e prevalência de colite ulcerativa e doença de Crohn, as duas principais formas de doenças inflamatórias intestinais (DII), estão aumentando em todo o mundo, embora as taxas tenham se estabilizado na Europa e na América do Norte nos últimos anos (NG, 2017). A incidência de DII é mais alta entre as idades de 20 e 29 anos, com idade mediana ao diagnóstico de colite ulcerativa e doença de Crohn de 34,9 e 29,5 anos respectivamente (SHIVASHANKAR, 2017).

Alguns autores diferem sobre a prevalência e risco do sexo feminino sobre tromboembolismo venoso. Moreira et al, em 2019, descreveu o risco de 4,1 vezes maior em mulheres de apresentar eventos tromboembólicos, dentre eles: diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), infarto agudo do miocárdio (IAM), trombose da veia ocular (TVO), trombose da veia mesentérica (TM), trombose da veia porta (TP), trombose da veia renal (TR) e acidente vascular cerebral (AVC) (MOREIRA, 2019).

Entretanto, a literatura difere sobre o risco isolado do sexo. Estudo avaliaram 2185 pacientes que apresentaram diagnóstico de trombose venosa e evidenciaram que os homens apresentaram trombose venosa recorrente duas vezes mais que as mulheres sem fatores de risco reprodutivos. Esses achados indicaram que os homens têm maior risco intrínseco de trombose venosa do que as mulheres, o que é parcialmente mascarado por fatores de risco reprodutivos femininos. (ROACH, 2014).

De acordo com Scheres (2017), ainda não se sabe se a localização do tromboembolismo venoso (TEV) difere entre os sexos; entretanto, a embolia pulmonar atinge preferencialmente mais as mulheres do que os homens (SCHERES, 2017).

Existem também diferenças específicas para o tromboembolismo venoso (TEV), que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). As mulheres correm maior risco durante a vida fértil, principalmente por causa dos efeitos dos hormônios endógenos e exógenos (BLEKER, 2014). Em contraste, os homens correm maior risco em idades mais avançadas (ROACH, 2014).

Assim, a literatura difere sobre o sexo ser um fator de risco para tromboembolismo e ainda com poucas publicações sobre tal tema. Sobre os pacientes com doenças inflamatórias intestinais também existem poucos estudos sobre tromboembolismo venoso.

3.5 Tromboprofilaxia

De acordo com o Ministério da Saúde (2017), um em cada quatro pacientes com idade superior a 40 anos submetidos à cirurgia geral de grande porte, cuja duração seja superior a uma hora, poderá desenvolver TVP quando não recebe adequada tromboprofilaxia. As indicações das ações profiláticas se baseiam na alta frequência destas complicações, que podem cursar com sintomas inespecíficos, mas que podem progredir de forma grave e até mesmo fatal (LIBANÊS, 2020).

A patogênese do TEV em pacientes com DII é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e adquiridos. O *status* de hipercoagulação pode ser causado por perda de anticoagulantes ou trombofilia. Trombofilia refere-se a distúrbios hemostáticos familiares ou adquiridos que aumentam o risco de trombose. A perda de anticoagulantes inclui deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S. A trombofilia pode ser causada pelo fator V Leiden, mutações na protrombina 20210A e elevação de fatores procoagulantes, como o fator de von Willebrand ou os fatores V, VII, VIII, IX e XI (WENG, 2018).

A variação entre etnias na incidência de TEV é atribuída à disparidade genética. Os pacientes chineses têm níveis mais baixos de marcadores de trombose, incluindo fator VIII, dímero D, plasmina-antiplasmina e fator de von Willebrand, do que pacientes caucasianos ou hispânicos. A obesidade é um fator de risco endógeno para TEV. O aumento do IMC foi associado a um risco crescente de TEV. Embora a prevalência de obesidade tenha aumentado na Ásia com o desenvolvimento econômico, a prevalência de síndrome metabólica em adultos permanece mais alta nos Estados Unidos (34,7%) do que na Malásia (27,5%) e na China (7,3%). Outros fatores de risco incluem imobilização prolongada, cirurgia, hospitalização por surto de DII, histórico de TEV do paciente ou da família, uso de corticoide e contraceptivo oral (WENG, 2018).

A tromboprofilaxia pode ser realizada com estratégias medicamentosas e não medicamentosas. No Brasil, a principal estratégia utilizada para tromboprofilaxia é a medicamentosa, sendo a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular os

principais anticoagulantes utilizados. Entretanto, estudo realizado em um hospital de grande porte no Brasil, em 2007, avaliou como inadequada a conduta para trombotoprofilaxia em 47% dos casos, quando comparada a 8ª Diretriz para Profilaxia de TEV do *American College of Chest Physicians*. Ausência de trombotoprofilaxia foi a principal causa de inadequação (CORTADA, 2015).

Apesar dos benefícios estarem bem comprovados, a trombotoprofilaxia de rotina para pacientes clínicos com fatores de risco continua tendo pouca inserção na prática médica cotidiana. Existe uma falta de aderência às recomendações dos consensos e diretrizes, e as principais razões são: 1. Falta de uma avaliação sistemática dos fatores de risco para TEV e as contraindicações para uso de heparinas; 2. Falta da consciência do risco de TEV, provavelmente favorecida pela diversidade entre os pacientes; 3. Dificuldade de definição de fatores de risco e indicação de trombotoprofilaxia e a existência de diversas diretrizes, resultando em indicações imprecisas e não claras para trombotoprofilaxia (KERBAUY, 2013)

O estudo transversal ENDORSE, realizado em 358 hospitais distribuídos em 32 países, avaliou a prevalência de pacientes internados com risco para TEV e a proporção dos que receberam a correta profilaxia. Concluiu-se que aproximadamente metade desses pacientes receberam a profilaxia recomendada pelas diretrizes do *American College of Chest Physicians*. Ou seja, mundialmente, a correta profilaxia para TEV é subutilizada (LOPES, 2017).

Para a estratificação de risco de TEV, consideram-se inicialmente a idade do paciente, o grau de mobilidade e as comorbidades. Indivíduos com 40 anos ou mais, com mobilidade reduzida e pelo menos um fator de risco adicional para TEV devem ser considerados de risco. Dentre tais riscos para TEV, destacam-se os seguintes: acidente vascular encefálico (AVC), câncer, cateteres centrais e Swan-Ganz, doença inflamatória intestinal, doença respiratória grave, doença reumatológica aguda, gravidez e pós-parto, história prévia de TEV, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III ou IV, infecção [exceto torácica], insuficiência arterial, internação em unidade de terapia intensiva, obesidade, paresia/paralisia MMII, quimio/hormonioterapia, reposição hormonal, síndrome nefrótica, trombofilia. Na ausência de contraindicações, a profilaxia deve ser instituída em pacientes com as condições de maior risco. Para indivíduos com menos de 40 anos existem diretrizes específicas a serem seguidas (KERBAUY, et al., 2013).

A profilaxia da TEV deve ser realizada com a identificação preventiva e aplicação de medidas farmacológicas ou métodos físicos e mecânicos. Essas ações devem ser

individualizadas e adequadas de acordo com as características específicas de cada paciente. (SOARES et al., 2019). A adoção de estratégias de cuidado e o conhecimento técnico-profissional das principais medidas profiláticas medicamentosas adotadas para o tromboembolismo em pacientes internados sob risco são de suma importância para a redução dos casos de complicações clínicas e dos óbitos evidenciados pela doença em questão (KHORANA, 2012; ROCHA et al., 2010).

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico, transversal e observacional, por meio de análise documental das fontes primárias, utilizando-se como estratégia a revisão de prontuários clínicos de pacientes portadores de DII que tiveram hospitalização clínica ou cirúrgica no HU-UFPI.

4.2 Local de estudo

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), localizado na cidade de Teresina, estado do Piauí.

4.3 População e amostra

A população do estudo foi composta de todos os usuários do HU-UFPI internados com diagnóstico de DII. A amostra do estudo foi não probabilística por conveniência, incluindo todos os pacientes internados nas clínicas que tiverem o diagnóstico clínico de qualquer uma das DII, ou seja, doença de Crohn (CID K50) e Retocolite Ulcerativa (CID K51), no período de 1º de janeiro de 2013 até 30 de junho de 2021.

Os critérios de inclusão dos participantes foram: 1. Diagnosticados com doenças inflamatórias intestinais; 2. Estar no mínimo com 48 horas de internação; 3. Ser maior de 18 anos. Foram critérios de exclusão: 1. Prontuários de pacientes com dados incompletos; 2. Indivíduos com condições consideradas de vulnerabilidade; 3. Pacientes que não deram consentimento livre e informado.

4.4 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de análise de prontuários médicos, sendo que a identificação dos pacientes foi totalmente preservada durante a verificação desses prontuários, cujo material foi disponibilizado pelo Setor de Regulação e Núcleo Interno de Regulação (NIR) do HU-UFPI. Cada ficha de coleta recebeu uma codificação independente do número do prontuário, com finalidade de manter total sigilo e anonimização dos participantes da pesquisa.

Foi utilizado um instrumento específico para coleta dos dados sobre fenômenos tromboembólicos e tromboprolifaxia, que consistiu de adaptação da Diretriz Brasileira para

Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos (DIRETRIZ., 2013). Este instrumento de coleta encontra-se disponível no Apêndice A.

Para caracterização dos participantes, foi utilizado um questionário com dados referentes às variáveis sexo, faixa etária, estado civil, diagnóstico principal e secundário, tipo de internação, comorbidade, uma avaliação do risco, indicação e utilização da profilaxia para TEV, análise da trombopprofilaxia usada após 48 horas de internação na enfermaria de clínica médica e cirúrgica, mudanças na prescrição até o término do período de internação, tabagista, uso de drogas psicoativas.

Foi avaliado se o paciente apresentou algum evento trombótico, entre eles: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose de veias renais, trombose de veia mesentérica, trombose venosa portal, trombose venosa cerebral, uso de anticoagulante. Foi estudado, também, se o paciente foi submetido a algum procedimento de cirurgia, se precisou de internação em UTI, se houve acesso venoso central e se houve restrição ao leito do mesmo.

As doses consideradas corretas para trombopprofilaxia foram baseadas em cenários clínicos de acordo com as recomendações da Diretriz Brasileira para Profilaxia de TEV em Pacientes Clínicos e Cirúrgicos, bem como qualquer outra dose de heparina ou indicação não contidas nas recomendações. Foram consideradas condutas inadequadas nas seguintes situações: a) casos sem prescrição da profilaxia e que necessitavam desta; b) casos com prescrição da profilaxia e sem necessidade da droga; c) casos com prescrição da profilaxia com dose ou frequência inadequadas (não concordantes com as expostas pela diretriz) (Apêndice A).

4.5 Procedimento de análise de dados e métodos estatísticos

Os dados produzidos no questionário foram transcritos, com o processo de dupla digitação, utilizando-se planilhas do aplicativo Microsoft Excel. Uma vez corrigidos os erros, os dados foram exportados e analisados no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 19.0.

Os dados foram analisados de forma descritiva. Após o término da coleta, foi realizada uma análise inferencial. Utilizaram-se medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão) para resumir as variáveis numéricas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Qui-Quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste U de Mann Whitney: profilaxia: indicada / não indicada; em uso de profilaxia / sem uso de profilaxia; dose correta

de profilaxia / dose não correta; mudou a profilaxia durante internação / não mudou a profilaxia; corrigiu a profilaxia / não corrigiu a profilaxia.

Os intervalos de confiança foram calculados com probabilidade de 95%, e para rejeição da hipótese nula (H_0) foi considerada valor de p menor que 0,05 (para cálculo de força de associação).

4.6 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa (CAPP) do HU-UFPI (aprovação N° 48/20, de 26 de maio de 2020 – Anexo A) e, posteriormente, cadastrado na Plataforma Brasil/CONEP, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e a Pesquisa (CEP) do HU-UFPI, parecer N° 4.206.896, de 11 de agosto de 2020 e CAAE: 33923920.6.0000.8050 (Anexo B). O estudo foi iniciado somente após o parecer favorável do CEP para a sua realização, com base na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.7 Riscos e benefícios

Como se trata de análise documental de prontuários, o maior risco consistiu na exposição dos dados dos pacientes. Este risco foi minimizado com a utilização de codificação dos casos, sem que houvesse quaisquer outras identificações dos pacientes, tais como nome e número do prontuário.

Quanto aos benefícios, os resultados obtidos da pesquisa poderão trazer impacto positivo para saúde dos pacientes, pois através dos mesmos será possível elaborar um protocolo de assistência para esse público específico, possibilitando inúmeras melhorias na qualidade dos serviços hospitalares oferecidos, bem como a atualização profissional, melhorando assim qualidade da assistência direta ao paciente e se sobrepondo, desse modo, aos riscos mencionados.

5 RESULTADOS

Foi realizada a busca dos pacientes no sistema AGHU (Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários) do HU-UFPI, a qual indicou que no período de 1º de janeiro de 2013 a 30 de junho de 2021 foram internados 438 pacientes com diagnóstico de DII, seja por doença de Crohn ou por Retocolite Ulcerativa. Após a utilização dos critérios de exclusão, foram avaliados 408 pacientes, que constituiu a amostra final do estudo. Destes, 253 (62,0%) eram portadores de DC e 155 (38,0%) tinham RCU.

Em relação aos aspectos demográficos (Tabela 1), do total de participantes com DII do presente estudo 225 (55,1%) eram do sexo feminino; as mulheres também foram maioria dentre os pacientes com DC (130; 51,4%) e com RCU (95; 61,3%). Do ponto de vista de significância estatística, não houve diferença entre os sexos masculino e feminino no grupo total de pacientes com DII, bem como nos subgrupos com DC e RCU ($p = 0,051$).

A idade dos pacientes internados variou de 18 anos até maiores do que 70 anos (Tabela 1). Os extremos de faixa etária foram a minoria dos pacientes com DII, sendo apenas 11 (2,7%) naqueles com idade inferior aos 20 anos e 22 (5,4%) naqueles com idade ≥ 70 anos, havendo predomínio nas faixas etárias decenais de 20 a 49 anos de idade. Este padrão de predomínio da faixa etária em adultos jovens também foi observado nos grupos de pacientes com DC e RCU. A média da idade do conjunto de pacientes com DII foi de 40 anos ($DP \pm 15,13$), sendo observado um pequeno predomínio da idade acima de 40 anos (206; 50,5%), embora sem significância estatística ($p = 0,425$). Dentre o grupo de pacientes com DC, 135/253 (53,4%) tinham menos de 40 anos de idade, enquanto o grupo de pacientes com RCU era composto com maior número de pacientes com idade ≥ 40 anos (88/155; 56,8%).

Quanto ao estado civil, 186 (45,6%) eram solteiros e 173 (42,4%) eram casados. Do total de pacientes com DII, 216 (52,9%) eram residentes no interior do estado do Piauí, dentre os quais 134 (62,0%) com DC e 82 (38,0%) com RCU. Do grupo total, 167 (40,9%) eram da capital do Estado do Piauí, com 104 (62,3%) com DC e 63 (37,7%) com RCU. Os demais participantes do estudo, 25 pacientes (6,1%), eram provenientes de outros estados da federação.

Tabela 8 - Características sociodemográficas de acordo com os fenótipos clínicos dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408.

| | Doença de Crohn | Retocolite ulcerativa | DII total | p-valor |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------|---------|
| | N(%) | N(%) | | |
| Características demográficas | | | | |
| Sexo | | | | 0,051 |
| Masculino | 123 (48,6) | 60 (38,7) | 183 (44,9) | |
| Feminina | 130 (51,4) | 95 (61,3) | 225 (55,1) | |
| Total | 253 (62,0%) | 155 (38,0%) | 408 (100%) | |
| Faixa Etária | | | | 0,425 |
| 18-19 | 7 (2,8) | 4 (2,6) | 11 (2,7) | |
| 20-29 | 71 (28,1) | 31 (20,0) | 102 (25,0) | |
| 30-39 | 57 (22,5) | 32 (20,6) | 89 (21,8) | |
| 40-49 | 66 (26,1) | 43 (27,7) | 109 (26,7) | |
| 50-59 | 26 (10,3) | 23 (14,8) | 49 (12,0) | |
| 60-69 | 15 (5,9) | 11 (7,1) | 26 (6,4) | |
| ≥70 | 11 (4,3) | 11 (7,1) | 22 (5,4) | |
| Estado Civil | | | | 0,441 |
| Solteiro | 123 (48,6) | 63 (40,6) | 186 (45,6) | |
| Casado | 102 (40,3) | 71 (45,8) | 173 (42,4) | |
| Divorciado | 15 (5,9) | 10 (6,5) | 25 (6,1) | |
| Viúvo | 13 (5,1) | 11 (7,1) | 24 (5,9) | |

Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: n – número de pacientes; DP – desvio padrão; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí; DII – doenças inflamatórias intestinais.

As características clínicas dos pacientes incluídos neste estudo, de acordo com os fenótipos de DII, quais sejam, DC e RCU, estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 9 - Características clínicas dos pacientes internados no HU-UFPI com DII. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408.

| | Doença de Crohn (n=253) | | Retocolite ulcerativa (n=155) | | DII (%) | p-valor |
|------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------------|------------|------------|---------|
| | n (%) | Média ±Dp | n (%) | Média ±Dp | | |
| Dias de internação | | 23,1 ±22,4 | | 17,3 ±16,0 | 20,9 ±20,4 | 0,146 |
| < 15 dias | 112 (44,3) | | 87 (56,1) | | 199 (48,8) | |
| 15 - 30 | 97 (38,3) | | 50 (32,3) | | 147 (36,0) | |
| 31 - 45 | 15 (5,9) | | 8 (5,2) | | 23 (5,6) | |
| 46 - 60 | 8 (3,2) | | 4 (2,6) | | 12 (2,9) | |
| > 60 dias | 21 (8,3) | | 6 (3,9) | | 27 (6,6) | |
| Comorbidades | | | | | | |
| Sim | 33 (13,0) | | 22 (14,2) | | 55 (13,5) | |
| Não | 220 (87,0) | | 133 (85,8) | | 353 (86,5) | |
| Tabagismo | | | | | | 0,194 |
| Sim | 8 (3,2) | | 9 (5,8) | | 17 (4,2) | |
| Não | 245 (96,8) | | 146 (94,2) | | 391 (95,8) | |
| Drogas psicoativas | | | | | | 0,433 |
| Sim | 1 (0,4) | | 0 (0,0) | | 1 (0,2) | |
| Não | 252 (99,6) | | 155 (100,0) | | 407 (99,8) | |
| Paciente fez cirurgia | | | | | | 0,001 |
| Sim | 40 (15,8) | | 8 (5,2) | | 48 (11,8) | |
| Não | 213 (84,2) | | 147 (94,8) | | 360 (88,2) | |
| Internação na UTI | | | | | | 0,083 |
| Sim | 5 (2,0) | | 0 (0,0) | | 5 (1,3) | |
| Não | 248 (98,0) | | 155(100,0) | | 403 (98,7) | |

Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: n – número de pacientes; Dp – desvio padrão; DII – doenças inflamatórias intestinais. AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

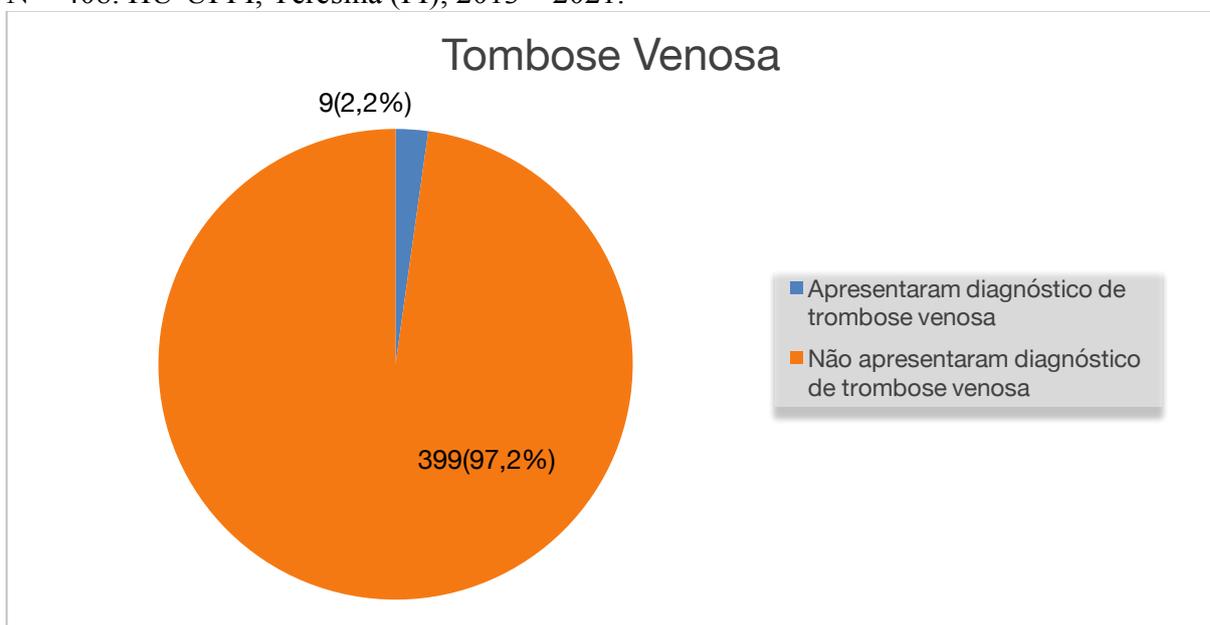
A estratificação do tempo de permanência hospitalar foi estabelecida com o período menor do que 15 dias, 15 a 30 dias, 31 a 45 dias, 46 a 60 dias e maior do que 60 dias. Houve predomínio, nos dois grupos de pacientes (DC e RCU), para os intervalos de tempo “menor do que 15 dias” e “15 a 30 dias” de internação. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 20,9 dias para a população global com DII, 23,1 dias para os pacientes com DC e 17,3 dias para os pacientes com RCU. Do ponto de vista de significância estatística, não houve diferença do tempo de internação hospitalar entre os grupos ($p = 0,146$).

Houve predomínio absoluto de internação hospitalar para tratamento clínico, tanto para DC quanto para RCU. Na população global, internações para tratamento clínico ocorreram em 80,3%, enquanto as internações para tratamento cirúrgico responderam por 11,7%, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Quando foram avaliadas as demais características clínicas que pudessem estar relacionadas com fenômenos de tromboembolismo venoso, os seguintes resultados foram encontrados: tabagismo - 8 (3,2%), 9 (5,8%) e 17 (4,2%) para DC, RC e total de DII, respectivamente; uso de drogas psicoativas - apenas um paciente com DC (0,4%); internação em UTI - apenas 5 pacientes com DC (2,0%). Nestes quesitos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com DC e RCU ($p > 0,05$). Por outro lado, houve maior número de pacientes com DC que se submeteram a procedimentos cirúrgicos (40/253; 15,8%) do que pacientes com RCU (8/155; 5,2%), com significância estatística ($p < 0,001$).

Dentre os pacientes estudados, 9 (2,2%) apresentaram diagnóstico de trombose venosa (Gráfico 1). Dentre a localização do evento trombótico, foram encontrados 2 pacientes com trombose de veia portal, 3 com trombose de veia renal e 4 com trombose em membros inferiores.

Gráfico 6 - Pacientes com DII internados que apresentaram e que não apresentaram trombose. N = 408. HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 – 2021.



Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Nota: AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários.

As características demográficas dos pacientes que apresentaram evento trombótico (tromboembolismo venoso) estão apresentadas na Tabela 3, que também apresenta a análise

bivariada da variável “trombose” com relação às características demográficas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste de Mann Whitney, para um nível de significância de 5%. Os resultados mostraram que não houve diferença estatística entre os sexos (masculino e feminino), como também em relação à idade dos pacientes, uma vez que houve distribuição de eventos entre as faixas etárias de 20 aos 59 anos.

Tabela 10 - Características demográficas dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) em relação à TEV. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408.

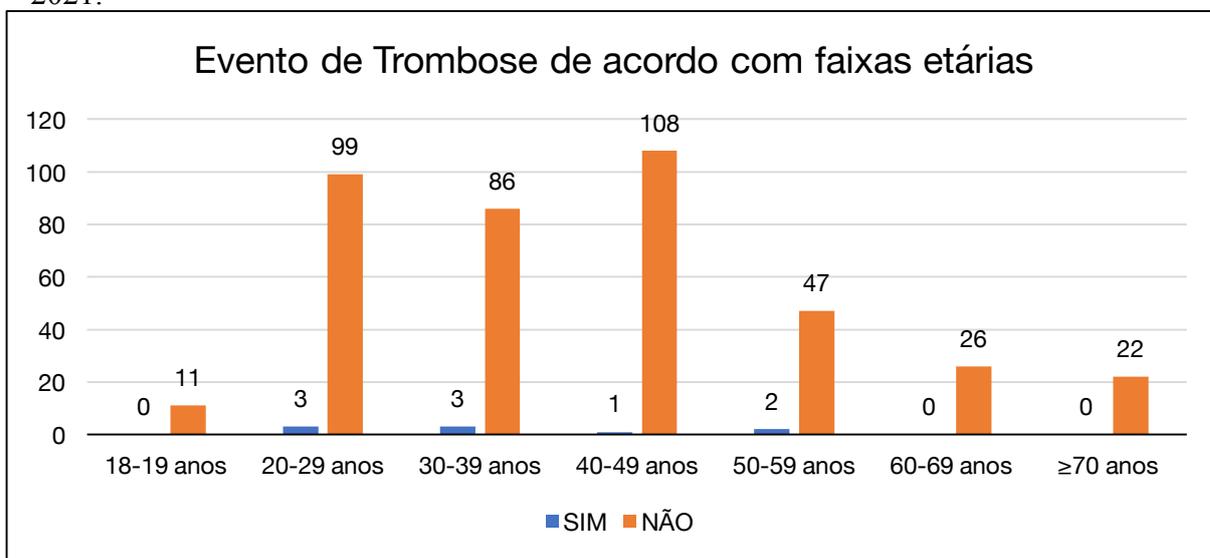
| | Trombose | | p-valor |
|-------------------------------------|----------|------------|---------|
| | Sim | Não | |
| | n (%) | n (%) | |
| Características demográficas | | | |
| Sexo | | | 0,98 |
| Masculino | 4 (44,4) | 179 (44,9) | |
| Feminino | 5 (55,6) | 220 (55,1) | |
| Faixa Etária (anos) | | | 0,706 |
| 18 - 19 | 0 (0,0) | 11 (2,7) | |
| 20 - 29 | 3 (0,7) | 99 (24,3) | |
| 30 - 39 | 2 (0,5) | 87 (21,8) | |
| 40 - 49 | 2 (0,5) | 107 (26,8) | |
| 50 - 59 | 2 (0,5) | 47 (11,5) | |
| 60 - 69 | 0 (0,0) | 26 (6,4) | |
| ≥ 70 | 0 (0,0) | 22 (5,4) | |

Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: n – número de pacientes; TEV- Tromboembolismo Venoso; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

O gráfico 2 mostra a distribuição da faixa etária dos pacientes com relação aos eventos de tromboembolismo, demonstrando que não houve diferença estatística significativa entre os grupos etários que apresentaram tromboembolismo venoso.

Gráfico 7 - Pacientes com DII internados que apresentaram e que não apresentaram Tromboembolismo Venoso (TEV), de acordo com a faixa etária. HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 – 2021.



Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: TEV- Tromboembolismo Venoso; AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; DII – doenças inflamatórias intestinais.

Na tabela 4, estão demonstradas as características clínicas dos pacientes que apresentaram trombose venosa. A permanência hospitalar foi maior entre 15 e 30 dias, tanto para o grupo com trombose quanto para o grupo que não teve este evento; em seguida, houve maior número de pacientes com internação hospitalar com duração menor do que 15 dias. Apesar do maior número de pacientes com DC (253/408; 62,0%), houve maior prevalência de trombose em pacientes com RCU (6/9; 66,0%), entretanto, sem diferença estatística significativa neste contexto. A maioria dos pacientes não apresentava nenhuma comorbidade, mesmo para os pacientes que tiveram trombose durante a internação hospitalar. Há de se ressaltar que nenhum dos pacientes com evento tromboembólico venoso realizou trombopprofilaxia.

É importante salientar que não houve nenhuma internação em UTI destes pacientes com DII. Houve diferença estatística entre os pacientes que apresentaram tromboembolismo venoso e que não eram tabagistas. E os pacientes que não tiveram acesso central apresentaram maior prevalência de trombose, com diferença estatística significativa. Cem por cento dos pacientes com evento trombótico não tiveram necessidade de internação em UTI e tampouco submetidos a algum procedimento cirúrgico. Dos pacientes do estudo, a permanência hospitalar foi em média de 20,9 dias (intervalo de confiança = 18,90 - 22,86; desvio padrão = 20,39).

Tabela 11 - Características e fenótipos clínicos dos pacientes internados no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) em relação à tromboembolismo venoso (TEV). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 408.

| | TVP: Sim | | TVP: Não | | p-valor |
|---------------------------------|-----------|-------------|------------|-------------|---------|
| | n (%) | Média ±Dp | n (%) | Média ±Dp | |
| Características clínicas | | | | | |
| Permanência hospitalar | | 22,9 ± 20,7 | | 20,8 ± 20,4 | 0,796 |
| < 15 dias | 3 (0,7) | | 196 (48,0) | | |
| 15 – 30 dias | 4 (1,0) | | 143 (35,0) | | |
| 31 – 45 dias | 1 (0,2) | | 22 (5,4) | | |
| 46 – 60 dias | 0 (0,0) | | 12 (2,9) | | |
| > 60 dias | 1 (0,2) | | 26 (6,4) | | |
| Fenótipo de DII | | | | | 0,073 |
| Doença de Crohn | 3 (33,3) | | 250 (62,7) | | |
| Retocolite ulcerativa | 6 (66,7) | | 149 (37,3) | | |
| Comorbidades | | | | | 0,231 |
| Sim | 0 (0,0) | | 55 (13,8) | | |
| Não | 9(100,0) | | 344 (86,2) | | |
| Etilismo | | | | | 0,003 |
| Sim | 2(22,2) | | 13(3,3) | | |
| Não | 7(77,8) | | 386(96,7) | | |
| Trombopprofilaxia | | | | | 0,067 |
| Sim | 0 (0,0) | | 109 (27,3) | | |
| Não | 9 (100,0) | | 290 (72,7) | | |
| Tabagismo | | | | | 0,006 |
| Sim | 2 (22,2) | | 15 (3,8) | | |
| Não | 7 (77,8) | | 384 (96,2) | | |
| Paciente fez cirurgia | | | | | 0,268 |
| Sim | 0 (0,0) | | 48 (12,0) | | |
| Não | 9 (100,0) | | 351 (88,0) | | |
| Internação na UTI | | | | | 0,710 |
| Sim | 0 (0,0) | | 5 (1,3) | | |
| Não | 9 (100,0) | | 394 (98,7) | | |
| Acesso Venoso Central | | | | | <0,001 |
| Sim | 1(11,1) | | 0(0,0) | | |
| Não tem Informação | 8(88,9) | | 330(100,0) | | |

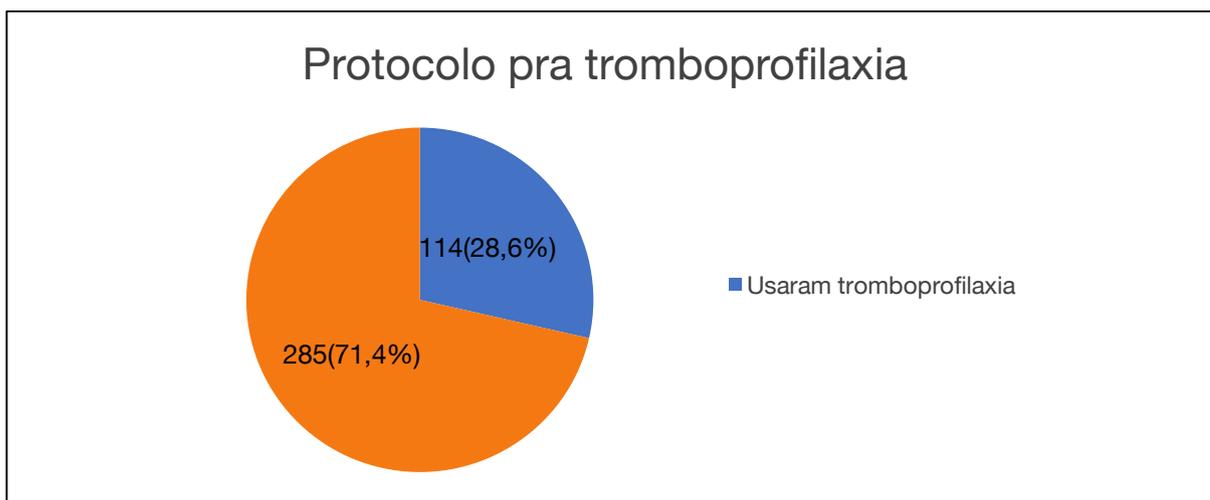
Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: TEV- Tromboembolismo Venoso; n – número de pacientes; DII – doenças inflamatórias intestinais; DP – desvio padrão; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Algumas questões, tais como, uso de drogas psicoativas e restrição ao leito, também foram investigadas em relação ao diagnóstico de trombose. Entretanto, a maioria dos prontuários destes pacientes não apresentava informações sobre essas variáveis.

Apenas 114 (28,5%) dos pacientes usaram trombofilaxia (Gráfico 3). Destes, 39 (34,2%) realizaram a dose maior e 75 (65,8%) seguiram com dose menor da medicação. O tempo de uso de trombofilaxia foi de 20,8 dias (intervalo de confiança = 16,65 - 24,95).

Gráfico 8 - Pacientes com DII internados que realizaram trombofilaxia no HU-UFPI, Teresina (PI), 2013 – 2021.



Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Nota: AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

Na tabela 5 está demonstrada a relação de trombofilaxia e as características demográficas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos e com distribuição em todas as faixas etárias. A maioria os pacientes eram do sexo feminino (55%) e da mesma forma, a maioria submetida a trombofilaxia também (60%), mas sem diferença estatística em relação ao sexo masculino. A maior prevalência ocorre entre 20 e 59 anos, sem diferença significativa entre as idades.

Dentre os pacientes submetidos à trombofilaxia, 62 (54,3%) tinham idade superior a 40 anos; e no grupo que não usou trombofilaxia, 141 (49,5%) tinham maior do que 40 anos.

Tabela 12 - Características demográficas dos pacientes no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) que não tiveram tromboembolismo venoso (TEV) em relação à trombopprofilaxia. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 399.

| Características demográficas | Trombopprofilaxia | | p-valor |
|------------------------------|-------------------|------------|---------|
| | Sim | Não | |
| | n (%) | n (%) | |
| Sexo | | | 0,171 |
| Masculino | 45 (11,3) | 134 (33,6) | |
| Feminina | 69 (17,3) | 151(37,8) | |
| Faixa Etária | | | 0,171 |
| 18-19 | 1 (0,3) | 10 (3,5) | |
| 20-29 | 24 (6,0) | 75 (26,4) | |
| 30-39 | 27 (6,8) | 60 (21,0) | |
| 40-49 | 28 (7,0) | 79 (27,7) | |
| 50-59 | 16 (4,0) | 31 (10,8) | |
| 60-69 | 7 (1,8) | 19 (6,7) | |
| ≥70 | 11 (2,8) | 11 (3,8) | |

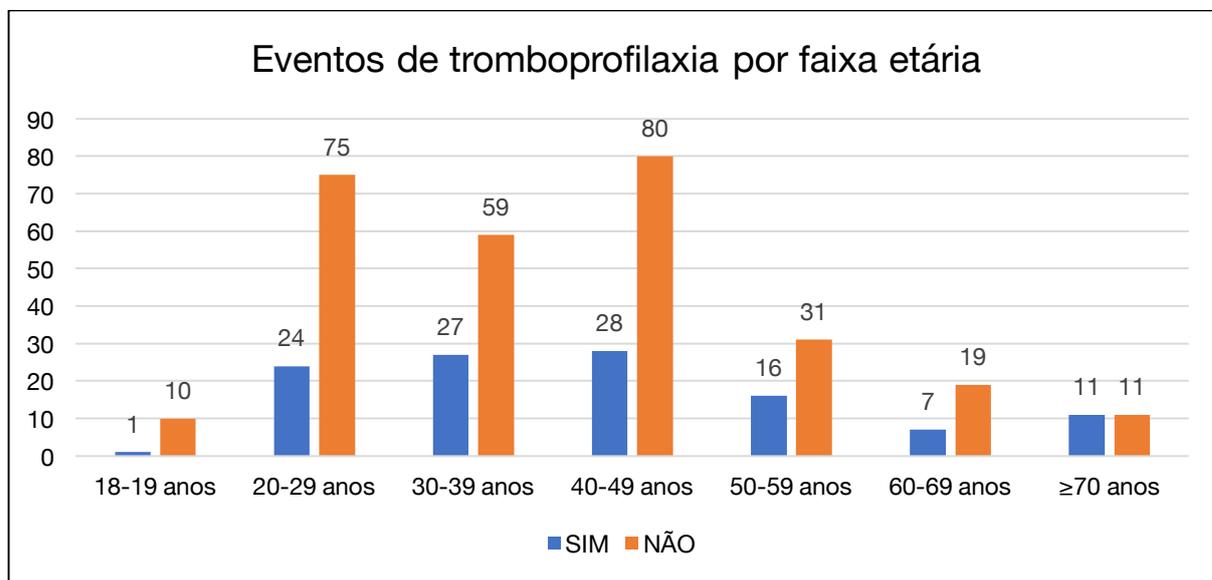
Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: n – número de pacientes; TEV- Tromboembolismo Venoso; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

No gráfico 4, pode-se observar a distribuição do número total de pacientes com DII, de acordo com as faixas etárias, que receberam ou não trombopprofilaxia durante o período de internação hospitalar.

Dentre as práticas de realização de prevenção da trombose venosa profunda (trombopprofilaxia), os resultados foram diferentes nos dois grupos fenotípicos das DII, havendo maior número de pacientes com DC (89/114; 78,0%) do que com RCU (25/114; 22,0%), com significância estatística ($p < 0,001$). Na tabela 6 estão apresentados estes resultados e aqueles outros referentes às demais características clínicas dos pacientes que receberam ou não trombopprofilaxia durante o período de internação hospitalar.

Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes com DII no HU-UFPI que utilizaram e aqueles que não utilizaram protocolo para tromboprofilaxia, de acordo com a faixa etária. Teresina (PI), 2013-2021. N = 399.



Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Nota: AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários.

Considerando o total de pacientes com DC, qual seja, 250 pacientes, apenas 89 (35,6%) receberam tromboprofilaxia. Para os pacientes com RCU (149 casos), o número de pacientes que receberam terapia profilática para tromboembolismo venoso foi de 25 indivíduos (16,7%). A análise estatística também mostrou que houve diferença significativa entre estes dois grupos ($p < 0,001$) (Tabela 6).

O tempo médio de permanência hospitalar de todos os pacientes com DII teve média de 31,6 dias para os pacientes que receberam tromboprofilaxia, enquanto o grupo de pacientes que não receberam tromboprofilaxia foi de 16,5 dias, havendo significância estatística nos resultados apresentados ($p < 0,001$). Estes resultados apontaram que os pacientes com tempo maior de internação receberam atenção da equipe médica para utilização de terapia profilática para tromboembolismo venoso, como pode ser visto na Tabela 6.

Os medicamentos usados para tromboprofilaxia foram enoxaparina (heparina de baixo peso molecular), na dose de 40 ou 20 mg; e heparina não fracionada (HNF), na dose de 5000 UI duas ou três vezes ao dia. Ambas heparinas foram usadas por via subcutânea, com própria orientação dos fabricantes e já comprovadas em estudos anteriores. A enoxaparina foi usada em

32 pacientes; já a HNF foi utilizada em dois regimes distintos: em 75 pacientes, ela foi utilizada a cada 12 horas, e em 7 pacientes ela foi aplicada de 8/8 horas (Tabela 6).

Dentre os pacientes que receberam tromboprolaxia, 95 (82,6%) não foram submetidos a procedimento cirúrgico, 98 (85,3%) não apresentavam comorbidade, 114 (100%) não precisaram de acesso venoso central e 110 (96,5%) não necessitaram de internação em UTI, apresentando todos diferença estatística ao grupo correspondente.

Dentre os pacientes com comorbidade (total de 55), apenas 16 (29,1%) foram aplicados protocolo de tromboprolaxia. No grupo total estudado, 48 pacientes foram submetidos a cirurgia, dos quais 19 (39,6%) usaram tromboprolaxia. Não houve diferença estatística entre os pacientes que fizeram a tromboprolaxia submetidos ou não a cirurgia. Na análise de pacientes que receberam tromboprolaxia, foi observado que apenas em um paciente utilizou este tratamento profilático, do total de 5 pacientes que foram internação em UTI (Tabela 6).

Tabela 13 - Características clínicas dos pacientes no HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais que não apresentaram tromboembolismo venoso (TEV) em relação à trombopprofilaxia. Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 399.

| Características Clínicas | Trombopprofilaxia | | | | P-valor |
|-------------------------------|-------------------|-------------|------------|-------------|---------|
| | Sim | | Não | | |
| | n(%) | Média±Dp | n(%) | Média±Dp | |
| Permanência hospitalar | | 31,59±28,02 | | 16,53±14,37 | <0,001 |
| < 15 dias | 35 (8,8) | | 161 (40,4) | | |
| 15-30 | 44 (11,0) | | 99 (24,8) | | |
| 31-45 | 11 (2,8) | | 11 (2,8) | | |
| 46-60 | 5 (1,3) | | 7 (1,8) | | |
| >60 dias | 19 (4,8) | | 7 (1,8) | | |
| Fenótipo de clínico | | | | | >0,001 |
| Doença de Crohn | 89 (78,0) | | 161 (56,5) | | |
| Retocolite Ulcerativa | 25 (22,0) | | 124 (43,5) | | |
| Comorbidades | | | | | 0,927 |
| Sim | 16 (14,1) | | 39 (9,8) | | |
| Não | 98 (85,9) | | 246 (61,7) | | |
| Medicamentos | | | | | <0,001 |
| Enoxaparina | 32 (28,0) | | 0 (0,0) | | |
| Heparina HNF 12/12h | 75 (65,8) | | 0 (0,0) | | |
| Heparina sodica HNF 8/8h | 7 (6,2) | | 0 (0,0) | | |
| Etilismo | | | | | 0,09 |
| Sim | 1 (0,3) | | 12 (3,0) | | |
| Não | 113 (28,3) | | 273 (68,4) | | |
| Tabagismo | | | | | 0,677 |
| Sim | 5 (1,3) | | 10 (2,5) | | |
| Não | 109 (27,3) | | 275 (68,9) | | |
| Paciente fez cirurgia | | | | | 0,072 |
| Sim | 19 (17,4) | | 29 (10,0) | | |
| Não | 95 (82,6) | | 256 (90,0) | | |
| Internação na UTI | | | | | 0,02 |
| Sim | 4 (3,5) | | 1 (0,4) | | |
| Não | 100 (96,5) | | 284 (99,6) | | |

Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

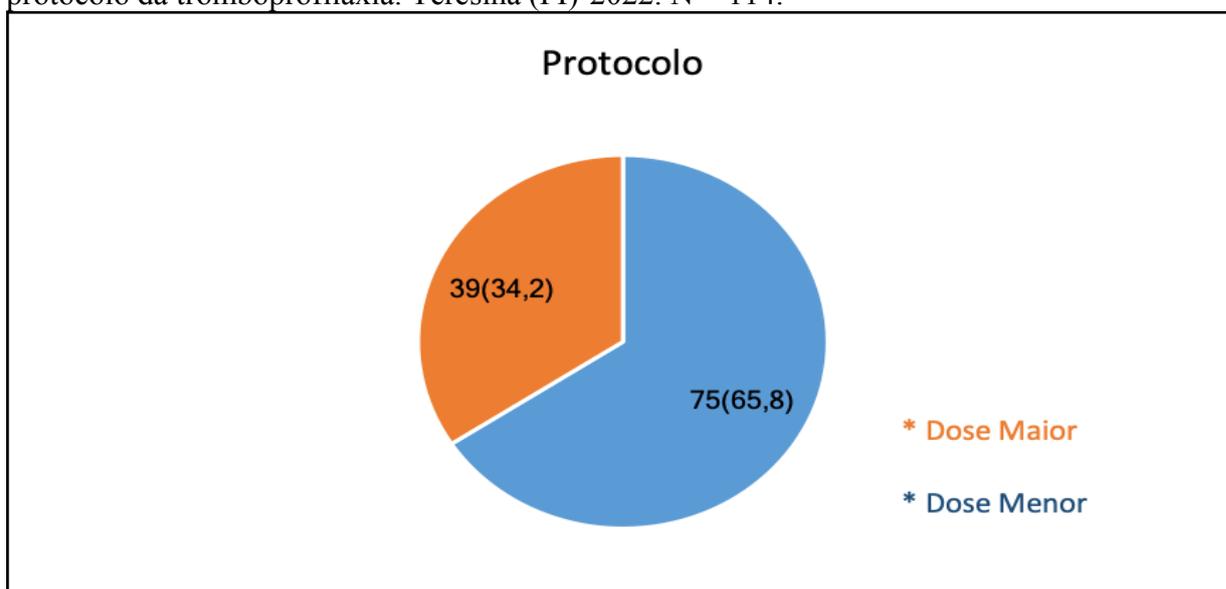
Notas: TEV- Tromboembolismo Venoso; n – número de pacientes; DP – desvio padrão; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Teste Exato de Fisher, ao nível de 5%

Teste U de Mann Whitney, ao nível de 5%.

O gráfico 5 mostra a distribuição dos pacientes submetidos a tromboprolaxia e sua relação ao uso das heparinas. Foi considerado fazendo parte do grupo com “dose menor” quando os pacientes utilizaram enoxiparina 20 mg por dia ou heparina 5000 UI duas vezes por dia. Foi considerado como grupo que utilizou a “dose maior” quando os pacientes usaram enoxiparina 40 mg uma vez por dia ou heparina 5000 UI três vezes por dia. Assim, 39 (34,2%) pacientes usaram dose correta e 75 (65,8%) usaram subdose.

Gráfico 10 - Relação entre pacientes internados no HU-UFPI com DII que realizaram o protocolo da tromboprolaxia. Teresina (PI)-2022. N = 114.



Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Nota: AGHU- Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

Os resultados obtidos mostram que não há relação entre a dose menor e as variáveis sociais e clínicas. Entre as características sociodemográficas, a “dose menor” foi prevalente entre o sexo feminino, na faixa etária igual e maior que 40 anos. Dentre as variáveis clínicas, a dose menor foi maior entre pacientes com diagnóstico de Crohn, com internação clínica e sem comorbidade (Tabela 7). Dos 19 pacientes submetidos a cirurgia, não houve diferença estatística entre os grupos “dose maior” e “dose menor”, tampouco nas complicações como: sangramento, hematoma, acidente vascular hemorrágico, plaquetopenia, entre outros efeitos colaterais do uso de heparina. Dentre 16 pacientes com comorbidades, não houve diferença estatística entre os grupos.

Tabela 14 - Análise de associação entre dose maior e dose menor de medicamentos utilizados para tromboprolifaxia nos pacientes do HU-UFPI com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Teresina (PI), 2013 - 2021. n = 114.

| | Protocolo | | | | P-valor |
|-------------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|---------|
| | Dose menor | | Dose maior | | |
| | N(%) | Média±Dp | N(%) | Média±Dp | |
| Características demográficas | | | | | |
| Sexo | | | | | 0,293 |
| Masculino | 27 (36,0) | | 18 (46,2) | | |
| Feminina | 48 (64,0) | | 21 (53,8) | | |
| Faixa Etária | | | | | 0,472 |
| 18-19 | 1 (0,9) | | 0 (0,0) | | |
| 20-29 | 19 (16,7) | | 7 (6,1) | | |
| 30-39 | 14 (12,3) | | 11 (9,6) | | |
| 40-49 | 18 (15,8) | | 10 (8,8) | | |
| 50-59 | 14 (12,3) | | 3 (2,6) | | |
| 60-69 | 3 (2,6) | | 3 (2,6) | | |
| ≥70 | 6 (5,3) | | 5 (4,4) | | |
| Estado Civil | | | | | 0,905 |
| Solteiro | 31 (41,3) | | 15 (38,5) | | |
| Casado | 36 (48,0) | | 18 (46,2) | | |
| Divorciado | 3 (4,0) | | 2 (5,1) | | |
| Viúvo | 5 (6,7) | | 4 (10,3) | | |
| Características Clínicas | | | | | |
| Fenótipo clínico | | | | | 0,791 |
| Doença de Crohn | 59 (78,6) | | 30 (76,9) | | |
| Retocolite ulcerativo | 16 (21,4) | | 9 (23,1) | | |
| Paciente fez cirurgia | | | | | 0,275 |
| Não | 65 (86,7) | | 30 (77,0) | | |
| Sim | 10 (13,3) | | 9 (23,0) | | |
| Comorbidades | | | | | 0,386 |
| Sim | 9 (12,0) | | 7 (17,9) | | |
| Não | 66 (88,0) | | 32 (82,1) | | |
| Permanência hospitalar | | 29,97±26,15 | | 35,23±32,08 | 0,513 |
| < 15 dias | 25 (33,3) | | 10 (25,6) | | |
| 15-30 | 29 (38,6) | | 15 (38,4) | | |
| 31-45 | 5 (6,6) | | 6 (15,3) | | |
| 46-60 | 5 (6,6) | | 0 (0,0) | | |
| >60 dias | 11 (14,6) | | 8 (20,5) | | |
| Duração da Tromboprolifaxia | | 19,44±21,09 | | 24,46±27,47 | 0,264 |

Fonte: Pesquisa direta do autor no sistema AGHU do HU-UFPI.

Notas: n – número de pacientes; IC- intervalo de confiança; DP – desvio padrão; AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários; HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí; dose menor – HNF 2x/dia e enoxiparina 20mg/dia; dose maior- HNF 3x/dia e enoxiparina 40mg/dia

Teste Exato de Fisher, ao nível de 5%

Teste U de Mann Whitney, ao nível de 5%.

A duração de tromboprofilaxia foi em média de 19 dias no grupo dose menor e 24 dias no grupo dose maior. A permanência hospitalar foi maior na faixa de < 15 dias e entre 15 - 30 dias, nos grupos com “dose menor” e “dose maior”.

Importante comentar também que não houve diferença entre as complicações relacionadas ao uso de heparina na tromboprofilaxia, entre “dose menor” e “dose maior”. Dentre as possíveis complicações, são considerados sangramentos ativos maiores quando há ocorrência intracerebral ou intracavitária; e sangramentos menores, quando ocorre epistaxe, transvaginal ou gengival. Neste estudo, não houve formação de hematomas nem tampouco quaisquer outros sangramentos relacionados ao uso de tromboprofilaxia.

6 DISCUSSÃO

O HU-UFPI iniciou, em 2012, o projeto de expansão de suas atividades objetivando a prestação de assistência à saúde e a realização de atividades de ensino, pesquisa, extensão e inovação tecnológica. Atualmente, o HU-UFPI oferece serviços em 32 especialidades médicas, possui 190 leitos de internação, 15 leitos de UTI e dez salas cirúrgicas (EBSERH, 2020). Este hospital faz atendimento especializado em pacientes com DII, em atendimento ambulatorial, internações clínicas e cirúrgicas, bem como para realização de exames convencionais e de alta complexidade, como endoscopia digestiva, colonoscopia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

Há maior prevalência de DII, de acordo à epidemiologia, em pessoas brancas, entre 20 e 40 anos, com um segundo pico da doença a partir dos 55 anos, e distribuição semelhante em ambos os sexos (ARANTES, 2017). No nosso estudo houve uma distribuição entre as faixas etárias de 20 a 59 anos diminuindo nos extremos de idade, corroborando com a literatura.

Foi realizado estudo brasileiro, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, com coleta de dados da do Ministério da Saúde e observou-se 46.546 internações por Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa no Brasil, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, dos quais 7.141 correspondem à idade de 30-39 anos, representando a maior porcentagem relativa para as idades analisadas. Além disso, observou-se que há uma prevalência no sexo feminino, contabilizando 24.929 internações (53,55%). (DE BRITO, 2020). Outro estudo realizado na população nordestina, observou-se 913 indivíduos com DII, sendo 486 (52,1%) com RCUI, 412 (44,2%) com DC e 35 (3,7%) com colite não classificada (CNC). A idade dos pacientes variou de 8 anos a 83 anos, com leve predomínio do sexo feminino, sendo 50,3%. (PARENTE, 2014). Dados que corroboram com nosso estudo nos pontos: distribuição pelo sexo, idade e fenótipo clínico.

Quando se trata da DII, dados apontam que a prevalência dessa doença está aumentando de maneira geral em todos os pontos do mundo, especialmente em países como a América do Sul e na Ásia, no qual a incidência dessas doenças aumentou dramaticamente nos últimos anos (SHI, 2018). Existe uma estimativa de que a DII alcance 0,5–0,7% da população nos países ocidentais (COWARD, 2019)

Neste estudo, adultos jovens com DII submetidos a internação apresentaram risco de desenvolver TEV durante sua hospitalização com presença de fatores como o uso de

anticoagulantes, Acidente Vascular Cerebral, inserção de dispositivo invasivo como o acesso venoso central, internação em unidade de terapia intensiva e uso de heparina e enoxaparina e a maioria dos pacientes não fizeram o uso da tromboprolaxia.

Os fatores atrelados a TEV em pacientes com DII envolvem a presença de inflamação intestinal, desnutrição, mobilidade reduzida, aumento do risco de infecções intestinais, exposição a medicamentos imunossupressores, necessidade de cirurgia abdominal de emergência, os quais podem levar a hemostasia anormal (MCCURDY, 2020).

Em países de primeiro mundo como os EUA, conjectura-se que 300.000 e 600.000 pacientes são diagnosticados com TEV a cada ano. Além do aumento dos gastos com saúde em mais de 11 bilhões de dólares por ano, há também um aumento significativo na morbidade e mortalidade associada ao TEV (FAYE, 2020; MORI, 2015; ANDRADE, 2018).

Quando equiparado ao público geral, pacientes que apresentam doenças inflamatórias intestinais (DII), como doença de Crohn (DC) ou colite ulcerativa (RCU), apresentam um risco elevado, 1,5 a 3 vezes maior, de desenvolver tromboembolismo, principalmente entre pacientes hospitalizados (BERNSTEIN., 2001.; MURTHY; NGUYEN, 2011; KAPPELMAN, 2011; LIN, 2015).

Estudo retrospectivo, incluindo todos os doentes com DII e internamento num hospital terciário entre 2006 e 2013, registraram 774 internamentos de doentes com DII, 28 (3,6%) com episódio tromboembólico – 57% sexo masculino; 57.1% colite ulcerosa e 42.9% com doença Crohn. (CAMPOS, 2016). Pesquisa que comparou a prevalência de trombose entre doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide e doença celíaca. De um total de 618 pacientes com DII, Trinta e oito pacientes (6,2%) sofreram TEV. (MEIHSLER, 2004).

No presente estudo, foi detectada uma taxa de 2,2% de tromboembolismo venoso nestes pacientes com DC e RCU, que está de acordo com os dados da literatura, que indicam haver risco aumentado desse evento em pacientes com DII. Os resultados do nosso estudo também mostraram que não houve diferença estatística entre pacientes com DC e RCU, e também sem diferença entre os sexos, fato este que também está de acordo com os resultados apontados em outros estudos. (MEIHSLER, 2004).

É pertinente reiterar que os eventos trombolíticos atrelados a paciente com DII apresentam um risco iminente de morbimortalidade. Além de ser uma das complicações mais comuns nesses pacientes, a DII é um fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV (FAYE, 2020).

Estudo de coorte de base populacional realizado no Canadá com o objetivo de avaliar a incidência de TEV pós-alta em pacientes com DII e determinar se a DII está associada ao aumento do risco de TEV identificou em seus resultados que a incidência cumulativa de TEV dentro de 12 meses após a alta foi de 2,29% em pacientes não cirúrgicos e 1,57% em pacientes cirúrgicos com DII. Corroborando com nosso estudo que houve aproximadamente 2% dos pacientes com tromboembolismo venoso. O risco de TEV pós-alta vem aumentando ao longo do tempo e um diagnóstico de DII conferiu um risco aumentado de TEV (1,72 vezes para não cirúrgicos e 1,34 vezes para coortes cirúrgicas) (MCCURDY et al., 2020).

Autores ratificam que os fatores associados à trombose venosa profunda em pacientes com DII são multifatoriais, podendo estar relacionados com gênero, tabagismo, malignidade, idade avançada, história de TEV, tratamento cirúrgico, comorbidades, assim também como envolvem interação ambiental ou estilo de vida e com variações de múltiplos genes. Existem muitas variantes genéticas comuns que afetam o risco de trombose, como a mutação do gene inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), a mutação do gene metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), fator XIII fator V Leiden e fator II (PEZOLD et al., 2020; CONG; JIANG; SUN, 2020)

Em pacientes nos quais a doença inflamatória intestinal está em atividade clínica, o processo fisiológico da TEV muda e a possibilidade de complicações é maior, principalmente devido a episódios repetitivos de dano endotelial que podem levar a um estado protrombótico sustentado (CONG; JIANG; SUN, 2020).

É importante enfatizar que as evidências apontam que alguns medicamentos podem influenciar no risco de desenvolvimento de TEV entre pacientes com DII. Neste sentido, o uso de corticoides tem um risco independente para o desenvolvimento desse problema, tendo em vista que o esse fármaco aumenta a ativação plaquetária e induz hipercoagulabilidade e estado hipofibrinolítico (CONG; JIANG; SUN, 2020; HIGGIS., et al., 2014). Dados agrupados de 4 estudos demonstraram que os pacientes que foram tratados com corticosteroides tinham 1,74 vezes mais probabilidade de desenvolver TEV (MURTHY et al., 2020)

Em contrapartida, infliximabe, que é outro medicamento utilizado no tratamento das DII, tem um impacto positivo na prevenção de eventos trombolíticos. O infliximabe pode contribuir de forma independente para a diminuição do risco de TEV devido à diminuição de biomarcadores da coagulação e da ativação do sistema fibrinolítico (CONG; JIANG; SUN, 2020)

Poucos estudos investigaram fatores de risco específicos para internações hospitalares. Em um estudo em um centro de cuidados terciários, o risco de TEV foi associado a múltiplas hospitalizações, internações por mais de 7 dias, permanência na unidade de terapia intensiva e cateteres venosos centrais, durante a hospitalização, autores salientam a realização de cirurgia é um fator de risco estabelecido independente para o desenvolvimento de TEV (FAYE et al., 2020).

É premente salientar que outros fatores de risco são elencados na literatura como risco iminente para o desenvolvimento do TEV como a idade, uma vez que quanto maior a idade dos pacientes, maior é o risco para o desenvolvimento de eventos trombolíticos. Nos pacientes que tem idade igual ou superior a 60 anos, a incidência de eventos trombolíticos pode ocorrerem em um percentual de 30 a 35%, em contrapartida em pacientes acima de 70 anos esse valor pode aumentar para 50 a 70%, quando não se submetem a qualquer tipo de tratamento profilático. (ALMEIDA; PEREIRA; ALVIM, 2021).

O sexo feminino apresenta um fator de risco maior para o desenvolvimento de TEV quando equiparado ao sexo masculino devido a fatores transitórios, como gravidez e terapia hormonal. As mulheres que apresentam o diagnóstico de TEV enfrentam impasses adicionais com a terapia de anticoagulação, experimentando mais complicações hemorrágicas (SPEED, 2018).

Um estudo brasileiro na população nordestina demonstrou que havia risco aumentado para tromboembolismo e eventos embólicos para pacientes do sexo feminino, etilistas e com mais de 40 anos (MOREIRA, 2009). Outro estudo multicêntrico multinacional de coorte prospectiva, realizada em 170 centros de saúde, com o objetivo de estudar a proporção de trombose venosa profunda proximal (TVP) em mulheres e homens, estratificada pela presença e tipo de fator de risco, os resultados apontaram que as mulheres têm maior probabilidade de apresentar TVP não provocada em comparação aos homens (BARCO, 2019).

Um estudo realizado nos EUA identificou em seus banco de dados que a variável sexo apresentou uma prevalência maior para o desenvolvimento de TEV (BURWEN, 2017). Os autores apontaram que essa incidência de TEV no sexo feminino foi maior em mulheres em idade fértil, principalmente devido a utilização de anticoncepcionais e a gravidez, enquanto no sexo masculino essa incidência ocorreu mais entre faixas etárias acima de 45 anos de idade (ROACH, 2014).

A despeito de não compor o escopo do estudo, é importante salientar que em mulheres gestantes o risco para o desenvolvimento da TEV é 4 a 5 vezes maior e envolve todos os trimestres gestacionais com um pico maior no pós parto, e se caracteriza uma das principais causas direta de morte materna em 1,13 por 100.000 gestações representando 12,9% das mortes maternas no Reino Unido entre 2013 e 2015 (KNIGHT, 2017).

Na ausência da utilização de contraceptivos hormonais, as mulheres em idade fértil têm um risco de desenvolvimento da TEV de 0,19–0,36 por 1.000 pessoas por ano (SPEED, 2018). Uma estudo de revisão sistemática realizada na base Cochrane apontou que em situações no qual existe o uso de preparações orais de hormônios combinadas, o risco para TEV é quatro vezes maior com base em dados de 15 estudos (BASTOS, 2014). Esta revisão Cochrane apontou ainda que o risco de TEV aumentava com a dose de estrogênio e o tipo de progestina.

O risco de TEV aumenta de 2 a 4 vezes em mulheres na pós-menopausa usando terapia de reposição hormonal (TRH). Em uma meta-análise realizada com 15 estudos observacionais ratificou que existe um risco elevado entre mulheres que estão em terapia hormonal (MOHAMMED, 2015). Outra variável importante ocorre entre mulheres com neoplasias malignas, principalmente de mama e hematológicas, e que se submetem a procedimento cirúrgicos de grande porte com percentuais de risco para TEV com taxas pós-operatórias de TEV de 1,5 a 3,1% (FARGE, 2017).

Apesar de na literatura descrever um maior risco de tromboembolismo venoso para o sexo feminino, no nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa dos episódios de TEV entre os grupos com DII (DC e RCU) dos sexos masculino e feminino.

Os resultados dos estudos que investigam a relação do tabagismo com a trombose venosa são conflitantes. No estudo MEGA (POMP, 2008), um grande estudo caso-controle de base populacional com 3.989 pacientes. Avaliaram fumantes em relação a ex-fumantes, e resultou em um risco moderadamente aumentado de trombose venosa (odds ratio (OR) atual 1,43; intervalo de confiança de 95% (IC95) 1,28–1,60, OR anterior 1,23, IC95 1,09–1,38) em comparação com não fumantes. Um alto número de maços por anos resultou em maior risco entre os jovens fumantes ($OR \geq 20$ maço/anos 4,30, IC95 2,59–7,14) em comparação com jovens não fumantes. As mulheres que eram fumantes e usavam contraceptivos orais tinham um risco 8,8 vezes maior do que as mulheres não fumantes que não usavam contraceptivos orais.

Um estudo de caso-controle de base populacional foi realizado em um grande sistema integrado de saúde no estado de Washington, EUA (BLONDON, 2013). Estudaram 2278 casos

- mulheres com idade entre 18 e 90 anos - que sofreram trombose venosa profunda primária confirmada com exame de imagem ou embolia pulmonar. Em comparação com os que nunca fumaram, os fumantes e ex-fumantes apresentaram maior risco de TEV. Estratificaram, dentro do estudo, pacientes com algumas comorbidades e situações clínicas (doença cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva, câncer, hospitalizações recentes e atividade física); e demonstraram que o risco modestamente aumentado de TEV em mulheres que são fumantes ou ex-fumantes pode ser explicado pela ocorrência de doenças relacionadas ao tabagismo e diminuição da atividade física

Em 2022, foi realizada metanálise com 26 artigos ingleses, onde avaliaram 9823 pacientes com fratura de quadril, destes 1627- 16,6%- evoluíram com trombose venosa profunda. Perceberam que pacientes do sexo feminino ($p = 0,0009$, OR = 0,82 IC 95%) e tabagismo ($p = 0,007$, OR = 1,45 IC 95%) eram fatores de risco importantes para trombose (WANG, 2022). Uma revisão sistemática descreve o tabagismo como importante fator de risco tanto para doenças arteriais periféricas, incluindo trombose arterial, quanto para trombose venosa, principalmente para TVP (PRANDONI, 2017). Assim como em 2017, outro estudo ratifica o tabagismo como importante fator de risco (ANAND, 2017).

Entretanto, algumas publicações avaliam o efeito direto do próprio tabagismo. Paulsen et al (2021) realizaram o estudo STAC - Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort, quando avaliaram 144.952 participantes acompanhados de 1993-1997 e 2008-2012, durante um acompanhamento médio de 11 anos. 10.181 participantes foram diagnosticados com câncer e 1.611 desenvolveram TEV incidente, dos quais 214 estavam relacionados ao câncer. O tabagismo foi associado a um aumento de 50% no risco de TEV (HR 1,49, IC 95% 1,12-1,98) em pacientes com câncer, enquanto nenhuma associação foi encontrada em indivíduos sem câncer (HR 1,07, IC 95% 0,96-1,20). Análises estratificadas mostraram que o tabagismo foi um fator de risco para TEV entre aqueles com câncer relacionado ao tabagismo e câncer avançado-metástase. Assim, STAC mostrou que o tabagismo foi associado ao aumento do risco de TEV em indivíduos com câncer ativo, mas não naqueles sem câncer. (PAULSEN, 2021).

No nosso estudo, demonstramos que o tabagismo não se apresentou como fator de risco para trombose venosa em pacientes com DII, pelo contrário; apresentaram maior prevalência de trombose os pacientes não fumantes com diferença estatística significativa; dentre os 9 pacientes com trombose venosa, 7 não eram tabagistas.

A despeito da ênfase dessa complicação inflamatória ser relevante entre hospitalizados e de existir diretrizes voltadas para a profilaxia da TEV (NGUYEN, 2014), é premente salutar que o aumento do risco de TEV pode se estender após a alta hospitalar e que a profilaxia contínua pode diminuir o risco de um evento de TEV, inclusive para a população com DII (FAYE et al., 2020).

O American College of Chest Physicians (ACCP) e a Canadian Association of Gastroenterology (CAG) recomendam fortemente a tromboprofilaxia farmacológica em pacientes com DII hospitalizados com doenças agudas com heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou fondaparinux (NGUYEN, 2014)

De acordo com os resultados do presente estudo, a maioria dos pacientes não receberam tromboprofilaxia. Tal situação clínica, com baixa utilização oportuna de tromboprofilaxia ainda é um problema que impera em diversos pontos do mundo. Assim, em investigações nacionais e internacionais os pacientes com risco de TEV ainda não estão recebendo a profilaxia de forma apropriada, conjecturando-se que, de maneira geral, 50% dos pacientes que estão em risco de TEV não estão recebendo intervenção adequada (CURTARELLI, 2019).

No presente estudo, apesar do projeto diretriz brasileiro de tromboprofilaxia recomendar o uso para pacientes com mais de 40 anos de idade com internação clínica com DII, apenas 60 dos 203 pacientes com mais de 40 anos, isto é, aproximadamente um terço dos pacientes com essa indicação, foi utilizado a tromboprofilaxia.

O estudo ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) é uma pesquisa multinacional realizada em 358 hospitais e 32 países e identificou que a taxa de inconsistência do uso da profilaxia para TEV pode chegar a 41% para pacientes clínicos e 54% para pacientes cirúrgicos (COHEN, 2008). No âmbito brasileiro esse percentual pode chegar a 61% ou mais para pacientes clínicos e cirúrgicos (CARANDINA, 2016)

Estudo realizado em hospital público universitário brasileiro e assistidos exclusivamente pelo SUS com o objetivo de verificar as taxas de inadequação da profilaxia para o TEV, apontou em seus resultados uma taxa de inadequação de 57,9% entre os 456 doentes e ainda apontou que a taxa de prescrição adequada para profilaxia para TEV ainda está além do esperado (CURTARELLI, 2019).

No nosso estudo, segundo as orientações das diretrizes brasileira, foi utilizado tromboprolaxia em 28,5% dos pacientes estudados, com apenas 31% dos pacientes acima de 40 anos e 39,6% dos pacientes submetidos a cirurgia.

Importante salientar, que tivemos 65,7% dos pacientes que usaram uma dose menor para profilaxia para tromboembolismo, e não houve diferença estatística entre complicações ocasionadas pelo uso destas.

Ratificamos que apresentamos 2,2% dos pacientes internados com DII e com TEV, uma prevalência maior que na população geral e até em outras situações comentadas como em mulheres gestantes. Lembrando que nenhum dos casos que evoluíram com o desenvolvimento de TEV havia recebido tromboprolaxia. Estes resultados reforçam que todos os pacientes com DII que necessitam internação hospitalar devem ter uma avaliação de risco de TEV na admissão ao hospital, estando indicada a tromboprolaxia apropriada, que deve ser prescrita independentemente do sexo do paciente (National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018). Neste contexto, faz-se necessária uma avaliação holística dos pacientes, para identificar outros fatores de risco para fenômenos tromboembólicos.

Durante a coleta de dados no nosso estudo, algumas variáveis não tinham disponíveis nos prontuários dos pacientes. Observou-se que os maiores percentuais dos participantes não tinham informações sobre os seguintes dados: embolia pulmonar 228 (55,8%) e trombose prévia (236; 95,9%); também, não tinham informação sobre diagnóstico e tratamento prévio de câncer, metástase, ou realização de quimioterapia. Ademais, a maioria dos prontuários não apresentava informações sobre restrição ao leito, uso de anticoagulante oral ou se os pacientes eram acometidos de eventos relacionado a tromboembolismo, tais como, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e derrame cerebral.

Convém ressaltar que durante a coleta dos dados do nosso estudo, um dos períodos das internações ocorreu durante a pandemia mundial de SARS-COV-2. A síndrome desenvolvida por este vírus provoca uma inflamação sistêmica principalmente no endotélio vascular com maior predisposição a eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Em relação à ocorrência de eventos trombóticos na COVID-19, acredita-se que a trombose seja desencadeada pela “tempestade de citocinas”, que é a presença de um nível aumentado de citocinas pró-inflamatórias no sangue. Outros estudos sobre COVID-19 mostram que nem sempre a trombose estará diretamente relacionada à infecção, mas em pacientes que possuem fatores de risco para

o desenvolvimento de tromboembolismo venoso, pode provocar uma predisposição maior. (DA SILVA TAVARES, 2021).

Estudos mostraram uma resposta diminuída às vacinas contra a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em algumas populações. Também, é possível que a ativação imune desencadeada pela vacina possa desencadear a desregulação imune e, assim, exacerbar as doenças inflamatórias intestinais (DII). LEV-TZION avaliou um total de 12.109 pacientes com DII que receberam 2 doses de vacina, dos quais 4.946 foram pareados com controles sem DII (idade média, 51 ± 16 anos; acompanhamento médio, 22 semanas). Quinze pacientes em cada grupo (0,3%) desenvolveram COVID-19 após a vacinação. Pacientes em uso de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) e/ou corticosteroides não apresentaram maior incidência de infecção. Para explorar os resultados da DII, 707 pacientes com DII vacinados foram comparados com pacientes com DII não vacinados por correspondência rigorosa (acompanhamento médio, 14 semanas). Demonstrou que a eficácia da vacina COVID-19 em pacientes com DII é comparável à de controles sem DII e não é influenciada pelo tratamento com inibidores de TNF ou corticosteroides, e que a taxa de exacerbação de DII não diferiu entre pacientes vacinados e não vacinados. (LEV-TZION, 2022).

Entretanto, na nossa pesquisa de dados, nenhum dos pacientes internados nesse período com DII apresentou teste positivo para infecção com SARS-COV-2.

7 CONCLUSÃO

Nesta investigação, evidenciamos que o perfil dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais é composto majoritariamente por adultos jovens do sexo feminino, residentes no interior da capital, com diagnóstico principal de doença de Crohn, a maioria desses pacientes não realizou a tromboprofilaxia, as variáveis de risco para TEV apresentam dados incompletos o que pode mascarar a real situação dos pacientes, quanto aos riscos e necessidades de cuidados.

Observamos que pacientes com DII apresentam prevalência aumentada de TEV, entretanto, não foi possível correlacionar como fator de risco estatisticamente. Ratificamos que não houve diferença estatística entre homens e mulheres sobre TEV e que, também, não houve diferença estatística entre pacientes acima ou menos de 40 anos de idade. Não houve uma prevalência de TEV maior em pacientes com DC em relação a RCU.

O estudo apresentou uma alta frequência de TEV para pacientes com DII internados, independente de idade, sexo e se a internação foi clínica ou cirúrgica. Dessa forma, é importante salientar a importância de tromboprofilaxia a todos internados com DII.

A tromboprofilaxia ocorreu mais em pacientes do sexo feminino, com fenótipo de clínico de DC, em pacientes submetidos à cirurgia.

8 PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO

8.1 ARTIGO

8.2 PROTOCOLO PARA TROMBOPROFILAXIA

8.1 ARTIGO

INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) representam um grupo de doenças crônicas, de etiologia multifatorial, que afetam o trato gastrointestinal (TGI), podendo cursar com atividade contínua ou intercalando períodos de recidivas e acalmia. Este grupo de doenças inclui a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (ARANTES, 2017; TORRES, 2017).

Durante as crises de atividade clínica das DII, nas formas de moderada a grave intensidade, podem ser necessários períodos de hospitalização, inclusive podendo haver necessidade da realização de procedimentos cirúrgicos. Nestes períodos, a ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é uma possível complicação, causando impactos para a recuperação dos pacientes (LOPES, 2017; BARCO, 2019). Apesar deste risco aumentado para complicações de TEV, nem sempre os pacientes com DII recebem tromboprevenção farmacológica prolongada regularmente após cirurgia do trato gastrointestinal (MCKECHNIE et al., 2019).

OBJETIVOS

Objetivo geral deste estudo foi avaliar os eventos de tromboembolismo venoso e a realização da tromboprevenção em pacientes com DII internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, por meio de análise documental das fontes primárias nos prontuários clínicos do HU-UFPI, localizado na cidade de Teresina, estado do Piauí. A amostra do estudo foi composta dos pacientes do HU-UFPI internados com diagnóstico de DC (CID K50) e RCU (CID K51), no período de 1º de janeiro de 2013 até 30 de junho de 2021.

Os critérios de inclusão dos participantes foram: 1. Diagnóstico de DII; 2. Período mínimo de internação de 48 horas; 3. Idade maior de 18 anos. Foram critérios de exclusão: 1. Prontuários de pacientes com dados incompletos; 2. Indivíduos com condições consideradas de vulnerabilidade; 3. Pacientes que não deram consentimento livre e informado.

Foi utilizado um instrumento específico para coleta dos dados sobre fenômenos tromboembólicos e trombopprofilaxia, adaptado das Diretrizes Brasileiras para Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos.

Para caracterização dos participantes, foi utilizado um questionário com dados referentes às variáveis sexo, faixa etária, tempo de internação, comorbidade, pacientes que realizaram cirurgia, indicação e utilização da profilaxia para TEV, tabagistas, uso de drogas psicoativas, internação na UTI, fenótipo de clínico, medicamentos, etilismo, duração da Trombopprofilaxia.

Foi avaliado se o paciente apresentou algum dos eventos trombóticos, a saber: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose de veias renais, trombose de veia mesentérica, trombose venosa portal, trombose venosa cerebral, uso de anticoagulante. Foi avaliado, também, se o paciente foi submetido a algum procedimento de cirurgia, se precisou de internação em UTI, se houve acesso venoso central e se houve restrição ao leito do mesmo.

As doses avaliadas para trombopprofilaxia foram baseadas em cenários clínicos de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para Profilaxia de TEV em Pacientes Clínicos e Cirúrgicos (profilaxia recomendada pelo Projeto Diretrizes), bem como qualquer outra dose de heparina ou indicação não contidas nas recomendações (profilaxia não recomendada pelo Projeto Diretrizes), a dose maior da medicação é enoxiparina 40 mg uma vez por dia ou heparina 5000 UI três vezes por dia), e a dose menor da medicação é a enoxiparina 20 mg por dia ou heparina 5000 UI duas vezes por dia. Foram consideradas condutas não recomendadas pelo Projeto Diretrizes nas seguintes situações: a) casos sem prescrição da profilaxia e que dela necessitavam; b) casos com prescrição da profilaxia e sem necessidade da droga; c) casos com prescrição da profilaxia com dose ou frequência inadequadas. Foi considerado fazendo parte do grupo com “subdose” quando os pacientes utilizaram enoxiparina 20 mg por dia ou heparina 5000 UI duas vezes por dia. Foi considerado como grupo que utilizou a “dose correta” quando os pacientes usaram enoxiparina 40 mg uma vez por dia ou heparina 5000 UI três vezes por dia.

Os dados produzidos no questionário foram transcritos, com o processo de dupla digitação, utilizando-se planilhas do aplicativo Microsoft Excel. Uma vez corrigidos os erros, os dados foram exportados e analisados no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 19.0.

Os dados foram analisados de forma descritiva. Após o término da coleta, foi realizada uma análise inferencial. Utilizaram-se medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão) para resumir as variáveis numéricas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Qui-Quadrado: profilaxia: indicada / não indicada; em uso de profilaxia / sem uso de profilaxia; dose correta de profilaxia / dose não correta; mudou a profilaxia durante internação / não mudou a profilaxia; corrigiu a profilaxia / não corrigiu a profilaxia.

Os intervalos de confiança foram calculados com probabilidade de 95%, e para rejeição da hipótese nula (H_0) foi considerada valor de p menor que 0,05 (para cálculo de força de associação).

Este projeto recebeu aprovação institucional do HU-UFPI (aprovação nº 48/20, de 26 de maio de 2020) e, posteriormente, análise e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HU-UFPI (parecer nº 4.206.896, de 11 de agosto de 2020 e CAAE: 33923920.6.0000.8050). O estudo cumpriu todas as recomendações da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A busca no sistema de prontuário eletrônico do HU-UFPI indicou que no período definido do estudo foram internados 438 pacientes com diagnóstico de DII, seja por DC ou por RCU. Após a utilização dos critérios de exclusão, foram avaliados 408 pacientes, que constituiu a amostra final do estudo. Destes, 253 (62,0%) eram portadores de DC e 155 (38,0%) tinham RCU.

Em relação aos aspectos demográficos (Tabela 1), observou-se que das pessoas com DII que participaram do estudo, 225 (55,1%) eram do sexo feminino. As mulheres também foram maioria entre os pacientes com DC (130; 51,4%) e com RCU (95; 61,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos masculino e feminino no grupo total de pacientes com DII, bem como nos subgrupos com DC e RCU ($p = 0,051$).

A idade dos pacientes internados variou de 18 anos até maiores do que 70 anos (Tabela 1). Os extremos de faixa etária foram a minoria dos pacientes com DII, sendo apenas 11 (2,7%) naqueles com idade inferior aos 20 anos e 22 (5,4%) naqueles com idade ≥ 70 anos, havendo predomínio nas faixas etárias decenais de 20 a 49 anos de idade. Este padrão de predomínio da faixa etária em adultos jovens também foi observado nos grupos de pacientes com DC e RCU.

A média da idade do conjunto de pacientes com DII foi de 40 anos ($DP \pm 15,13$), sendo observado um pequeno predomínio da idade acima de 40 anos (206; 50,5%), embora sem significância estatística ($p = 0,425$). Dentre o grupo de pacientes com DC, 135/253 (53,4%) tinham menos de 40 anos de idade, enquanto o grupo de pacientes com RCU era composto com maior número de pacientes com idade ≥ 40 anos (88/155; 56,8%).

TABELA 1

A estratificação do tempo de permanência hospitalar foi estabelecida com o período menor do que 15 dias, 15 a 30 dias, 31 a 45 dias, 46 a 60 dias e maior do que 60 dias. Houve predomínio, nos dois grupos de pacientes (DC e RCU), para os intervalos de tempo “menor do que 15 dias” e “15 a 30 dias” de internação. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 20,9 dias para a população global com DII, 23,1 dias para os pacientes com DC e 17,3 dias para os pacientes com RCU. Do ponto de vista de significância estatística, não houve diferença do tempo de internação hospitalar entre os grupos ($p = 0,146$).

Quando foram avaliadas as demais características clínicas que pudessem estar relacionadas com fenômenos de tromboembolismo venoso, os seguintes resultados foram encontrados: tabagismo - 8 (3,2%), 9 (5,8%) e 17 (4,2%) para DC, RC e total de DII, respectivamente; uso de drogas psicoativas - apenas um paciente com DC (0,4%); internação em UTI - apenas 5 pacientes com DC (2,0%). Nestes quesitos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com DC e RCU ($p > 0,05$). Por outro lado, houve maior número de pacientes com DC que se submeteram a procedimentos cirúrgicos (40/253; 15,8%) do que pacientes com RCU (8/155; 5,2%), com significância estatística ($p < 0,001$).

Quando foram analisados os casos de pacientes que utilizaram tromboprolifaxia, foi identificado este procedimento em apenas 114 (28,5%) dos pacientes. Destes, 39(34,2%) realizaram a dose plena de medicação (enoxiparina 20 mg por dia ou heparina 5000 UI duas vezes por dia), enquanto 75 (65,8%) seguiram com dose menor da medicação (enoxiparina 40 mg uma vez por dia ou heparina 5000 UI três vezes por dia) que é dose menor e qual a medicação). O tempo de uso de tromboprolifaxia foi de 20,8 dias (intervalo de confiança = 16,65 - 24,95).

Na tabela 2, apresentamos a relação de tromboprolifaxia e as características demográficas e clínicas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos e na

distribuição das faixas etárias. A maioria os pacientes era do sexo feminino 220/399 (55%), mas sem diferença estatística em relação ao sexo masculino. A maior prevalência ocorre entre 20 e 59 anos, sem diferença significativa entre as idades.

Dentre os pacientes submetidos a trombotoprofilaxia, 62 (54,3%) tinham idade superior a 40 anos; e no grupo que não usou trombotoprofilaxia, 141 (49,5%) tinham maior do que 40 anos.

Dentre as práticas de realização de prevenção da trombose venosa profunda (trombotoprofilaxia), os resultados foram diferentes nos dois grupos fenotípicos das DII, havendo maior número de pacientes com DC (89/114; 78,0%) do que com RCU (25/114; 22,0%), com significância estatística ($p < 0,001$)

TABELA 2

O tempo médio de permanência hospitalar dos pacientes com DII foi de 31,6 dias para o grupo que utilizou trombotoprofilaxia e de 16,5 dias para aqueles que não utilizaram trombotoprofilaxia, havendo significância estatística nos resultados apresentados ($p < 0,001$).

Os medicamentos utilizados para trombotoprofilaxia foram constituídos de duas apresentações de heparina, aplicadas por via subcutânea: 1) enoxiparina (heparina de baixo peso molecular), na dose de 40 mg ou 20 mg, utilizadas em 32 pacientes; e, 2) heparina não fracionada (HNF), na dose de 5.000 UI, aplicada a cada 12 horas em 75 pacientes e aplicada a cada 8 horas em 7 pacientes (Tabela 2).

Dentre os pacientes que receberam trombotoprofilaxia, 95 (82,6%) não foram submetidos a procedimento cirúrgico; 98 (85,3%) não apresentavam comorbidade; 114 (100%) não precisaram de acesso venoso central. A análise estatística demonstrou que houve diferença estatística significativa entre os grupos correspondentes destas variáveis (Tabela 2).

Dentre os pacientes com comorbidade (total de 55), em apenas 16 (4,0%) foram aplicados o protocolo de trombotoprofilaxia. No grupo total estudado, 48 pacientes foram submetidos a cirurgia, dos quais 19 (17,4%) usaram trombotoprofilaxia. Houve diferença estatística entre os pacientes que fizeram a trombotoprofilaxia submetidos ou não a cirurgia. Na análise de pacientes que receberam trombotoprofilaxia, foi observado que um paciente utilizou este tratamento profilático, do total de 5 pacientes que foram internados em UTI. Houve diferença estatística entre os pacientes que fizeram a trombotoprofilaxia internados ou não na UTI.

Os pacientes submetidos a trombotoprofilaxia fizeram uso de heparinas, foi considerado fazendo parte do grupo com “dose menor” quando os pacientes utilizaram enoxiparina 20 mg por dia ou heparina 5000 UI duas vezes por dia. Foi considerado como grupo que utilizou a “dose maior” quando os pacientes usaram enoxiparina 40 mg uma vez por dia ou heparina 5000 UI três vezes por dia. Assim, 39 (34,2%) pacientes usaram dose correta e 75 (65,8%) usaram subdose.

Os resultados obtidos na tabela 3 mostram que não há relação entre a dose menor e as variáveis sociais e clínicas. Entre as características sociodemográficas, a “dose menor” foi prevalente entre o sexo feminino, na faixa etária igual e maior que 40 anos. Dentre as variáveis clínicas, a dose menor foi maior entre pacientes com diagnóstico de Crohn, com internação clínica e sem comorbidade (tabela 3). Dos 19 pacientes submetidos a cirurgia, não houve diferença estatística entre os grupos “dose maior” e “dose menor”.

TABELA 3

A duração de trombotoprofilaxia foi em média de 19 dias no grupo dose menor e 24 dias no grupo dose maior. A permanência hospitalar foi maior na faixa de < 15 dias e entre 15 - 30 dias, nos grupos com “dose menor” e “dose maior”.

Importante comentar também que não houve diferença entre as complicações relacionadas ao uso de heparina na trombotoprofilaxia, entre “dose menor” e “dose maior”. Dentre as possíveis complicações, são considerados sangramentos ativos maiores quando há ocorrência intracerebral ou intra-cavitária; e sangramentos menores, quando ocorre epistaxe, transvaginal ou gengival. Neste estudo, não houve formação de hematomas nem tampouco quaisquer outros sangramentos relacionados ao uso de trombotoprofilaxia.

Dentre os pacientes estudados, 9 (2,2%) apresentaram diagnóstico de trombose, cujas localizações dos eventos trombotóxicos foram trombose de veia portal em dois pacientes, trombose de veia renal em três pacientes e trombose em membros inferiores em quatro pacientes.

Em relação as características demográficas e clínicas dos pacientes que apresentaram evento trombotóxico (tromboembolismo venoso), os resultados mostraram que não houve diferença estatística entre os sexos (masculino e feminino), como também em relação à idade

dos pacientes, uma vez que houve distribuição de eventos entre as faixas etárias de 20 aos 59 anos.

No que diz respeito a distribuição da faixa etária dos pacientes com relação aos eventos de tromboembolismo, demonstrando que não houve diferença estatística significativa entre os grupos etários que apresentaram tromboembolismo venoso.

A permanência hospitalar foi maior entre 15 e 30 dias, tanto para o grupo com trombose quanto para o grupo que não teve este evento; em seguida, houve maior número de pacientes com internação hospitalar com duração menor do que 15 dias. Apesar do maior número de pacientes com DC (253/408; 62,0%), houve maior prevalência de trombose em pacientes com RCU (6/9; 66,0%), entretanto, sem diferença estatística significativa neste contexto. A maioria dos pacientes não apresentava nenhuma comorbidade, mesmo para os pacientes que tiveram trombose durante a internação hospitalar. Há de se ressaltar que nenhum dos pacientes com evento tromboembólico venoso realizou trombopprofilaxia.

É importante salientar que não houve nenhuma internação em UTI destes pacientes com DII. Houve diferença estatística entre os pacientes que apresentaram tromboembolismo venoso e que não eram tabagistas. E os pacientes que não tiveram acesso central apresentaram maior prevalência de trombose, com diferença estatística significativa. Cem por cento dos pacientes com evento trombótico não tiveram necessidade de internação em UTI e tampouco submetidos a algum procedimento cirúrgico. Dos pacientes do estudo, a permanência hospitalar foi em média de 20,9 dias (intervalo de confiança = 18,90 - 22,86; desvio padrão = 20,39).

Algumas questões, tais como, uso de drogas psicoativas, etilismo e restrição ao leito, também foram investigadas em relação ao diagnóstico de trombose. Entretanto, a maioria dos prontuários destes pacientes não apresentava informações sobre essas variáveis.

DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo foi composta por pacientes com DII, sendo 253 (62,0%) portadores de doença cardiovascular (DC) e 155 (38,0%) de retocolite ulcerativa (RCU), no que tange à trombopprofilaxia, um aspecto crucial na prevenção de eventos tromboembólicos, os resultados apontaram que 39 (34,2%) pacientes fizeram uso da dose correta, enquanto que a maioria, 75 (65,8%), utilizou subdoses.

Quando se trata da DII, dados apontam que a prevalência dessa doença está aumentando de maneira geral em todos os pontos do mundo, especialmente em países como a América do

Sul e na Ásia, no qual a incidência dessas doenças aumentou dramaticamente nos últimos anos (Shi et al., 2018). Existe uma estimativa de que a DII alcance 0,5–0,7% da população nos países ocidentais (COWARD et al., 2019)

É pertinente reiterar que os eventos trombolíticos atrelados a paciente com DII apresentam um risco iminente de morbimortalidade, além de ser uma das complicações mais comum entre esses pacientes, a DII é um fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV (FAYE et al 2020).

Autores ratificam que os fatores associados à trombose venosa profunda em pacientes com DII são multifatoriais, podem estar relacionados com gênero, tabagismo, malignidade, idade avançada, história de TEV, tratamento cirúrgico, comorbidades, assim também como envolvem interação ambiental ou estilo de vida e com variações de múltiplos genes. Existem muitas variantes genéticas comuns que afetam o risco de trombose, como a mutação do gene inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), a mutação do gene metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), fator XIII fator V Leiden e fator II (PEZOLD et al., 2020; CONG; JIANG; SUN, 2020)

É importante enfatizar que as evidências apontam que alguns medicamentos podem influenciar no risco de desenvolvimento de TEV entre pacientes com DII, autores defendem por exemplo que o corticoide tem um risco independente para o desenvolvimento desse problema, infere-se que o uso desse fármaco aumenta a função plaquetária e induz hipercoagulabilidade e estado hipofibrinolítico (CONG; JIANG; SUN, 2020; HIGGIS., et al., 2014). Dados agrupados de 4 estudos demonstraram que os pacientes que foram tratados com corticosteroides tinham 1,74 vezes mais probabilidade de desenvolver TEV (MURTHY et al., 2020)

Poucos estudos investigaram fatores de risco específicos para internações hospitalares. Em um estudo em um centro de cuidados terciários, o risco de TEV foi associado a múltiplas hospitalizações, internações por mais de 7 dias, permanência na unidade de terapia intensiva e cateteres venosos centrais, durante a hospitalização, autores salientam a realização de cirurgia é um fator de risco estabelecido independente para o desenvolvimento de TEV (FAYE et al., 2020).

É premente salientar que outros fatores de risco são elencados na literatura como risco iminente para o desenvolvimento do TEV como a idade; autores apontam que quanto maior a idade maior o risco para o desenvolvimento de eventos trombolíticos. Nos pacientes que tem

idade igual ou superior a 60 anos, a incidência de eventos trombolíticos pode ocorrerem em um percentual de 30 a 35%, em contrapartida em pacientes acima de 70 anos esse valor pode aumentar para 50 a 70%, quando não se submetem a qualquer tipo de tratamento profilático. Há maior incidência nos pacientes idosos com fraturas do colo do fêmur, submetidos a artroplastia total e o sexo feminino está associado a um risco elevado de TEV (ALMEIDA; PEREIRA; ALVIM, 2021).

Os resultados dos estudos que investigam a relação do tabagismo com a trombose venosa são conflitantes. No estudo MEGA (POMP, 2008), um grande estudo caso-controle de base populacional com 3.989 pacientes. Avaliaram fumantes em relação a ex-fumantes, e resultou em um risco moderadamente aumentado de trombose venosa (odds ratio (OR) atual 1,43; intervalo de confiança de 95% (IC95) 1,28–1,60, OR anterior 1,23, IC95 1,09–1,38) em comparação com não fumantes. Um alto número de maços por anos resultou em maior risco entre os jovens fumantes ($OR \geq 20$ maço/anos 4,30, IC95 2,59–7,14) em comparação com jovens não fumantes.

Entretanto, algumas publicações avaliam o efeito direto do próprio tabagismo. Paulsen et al (2021) realizaram o estudo STAC - Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort, quando avaliaram 144.952 participantes acompanhados de 1993-1997 a 2008-2012, durante um acompanhamento médio de 11 anos. 10.181 participantes foram diagnosticados com câncer e 1.611 desenvolveram TEV incidente, dos quais 214 estavam relacionados ao câncer. O tabagismo foi associado a um aumento de 50% no risco de TEV (HR 1,49, IC 95% 1,12-1,98) em pacientes com câncer, enquanto nenhuma associação foi encontrada em indivíduos sem câncer (HR 1,07, IC 95% 0,96-1,20). Análises estratificadas mostraram que o tabagismo foi um fator de risco para TEV entre aqueles com câncer relacionado ao tabagismo e câncer avançado-metástase. Assim, STAC mostrou que o tabagismo foi associado ao aumento do risco de TEV em indivíduos com câncer ativo, mas não naqueles sem câncer.

No nosso estudo, demonstramos que o tabagismo não se apresentou como fator de risco para trombose venosa em pacientes com DII, pelo contrário; apresentaram maior prevalência de trombose os pacientes não fumantes com diferença estatística significativa; dentre os 9 pacientes com trombose venosa, 7 não eram tabagistas.

De acordo com os resultados do presente estudo a maioria dos pacientes não receberam tromboprolifaxia. Autores enfatizam que a baixa utilização de forma oportuna da profilaxia ainda é um problema que impera em diversos pontos do mundo, em investigações nacionais e

internacionais pacientes com risco de TEV ainda não estão recebendo a profilaxia de forma apropriada, conjectura-se que de maneira geral 50% dos pacientes que estão em risco de TEV não estão recebendo intervenção adequada (CURTARELLI et al., 2019).

No presente estudo, apesar do projeto diretriz brasileiro de tromboprofilaxia recomendar o uso para pacientes com mais de 40 anos de idade com internação clínica com DII, apenas 60 dos 203 com mais de 40 anos, isto é, aproximadamente um terço dos pacientes com indicação, foi utilizado a tromboprofilaxia.

O estudo ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) é uma pesquisa multinacional realizada em 358 hospitais e 32 países identificou que a taxa de inconsistência do uso da TEV pode chegar a 41% para pacientes clínicos e 54% para pacientes cirúrgicos (COHEN et al., 2008). No âmbito brasileiro esse percentual pode chegar a 61% ou mais para pacientes clínicos e cirúrgicos (CARANDINA, 2016)

No nosso estudo, segundo as orientações das diretrizes brasileira, foi utilizado tromboprofilaxia em 28,5% dos pacientes estudados, com apenas 31% dos pacientes acima de 40 anos. Importante salientar, que tivemos 65,7% dos pacientes com dose menor- dose de profilaxia para tromboembolismo.

Durante a coleta dos dados, houve uma parte de internações durante a pandemia mundial de SARS-COV-2. A síndrome desenvolvida por este vírus provoca uma inflamação sistêmica principalmente no endotélio vascular com maior predisposição a eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Entretanto, na nossa pesquisa de dados, nenhum dos pacientes internados nesse período com DII apresentaram testes positivos para infecção com SARS-COV-2.

Deve-se ressaltar que durante os procedimentos de admissão hospitalar de todos os pacientes deve haver avaliação dos fatores de risco de TEV para que seja indicada apropriada tromboprofilaxia, quando pertinente, independentemente do sexo do indivíduo (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2018).

CONCLUSÃO

Nesta investigação, evidenciamos que o perfil dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais é composto majoritariamente por adultos jovens do sexo feminino, com diagnóstico principal de doença de Crohn. A maioria desses pacientes não realizou a tromboprofilaxia,

mas as variáveis de risco para TEV apresentaram dados incompletos, o que pode mascarar a real situação dos pacientes, quanto aos riscos e necessidades de cuidados.

Observamos que pacientes com DII apresentam prevalência aumentada de TEV, entretanto, não foi possível correlacionar o risco estatisticamente. Ratificamos que não houve diferença estatística entre homens e mulheres sobre TEV e que, também, não houve diferença estatística entre pacientes acima ou menos de 40 anos de idade. Não houve uma prevalência de TEV maior em pacientes com DC em relação a RCU.

8.2 PROTOCOLO DE TROMBOPROFILAXIA

Existem vários protocolos de trombopprofilaxia em mais diversos serviços hospitalares, variando de acordo com a população, etnia, idade, sexo, procedimentos submetidos e comorbidades.

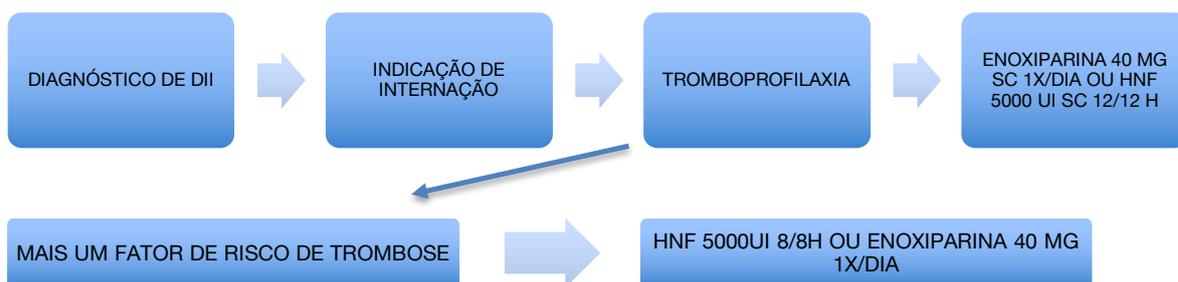
Este presente estudo oferece ao serviço do HU-UFPI um direcionamento aos médicos assistentes, médicos residentes e estudantes de medicina para a utilização racional de trombopprofilaxia em pacientes com DII, a fim de diminuir a ocorrência de trombose venosa, embolia pulmonar e até óbito.

Assim, propomos que seja utilizado o protocolo descrito abaixo para os pacientes com doenças inflamatórias intestinais que se internarem na instituição:

- 1- Diagnóstico da DII: DC ou RCU.
- 2- Classificação de Montreal para DC e RCU.
- 3- Avaliação da gravidade clínica da DII: Índice de Harvey-Bradshaw para DC e Mayo Clinic Score para RCU.
- 4- Avaliação de Comorbidades de acordo com o Índice de Charlston.
- 5- Identificação de riscos de tromboembolismo venoso: tabagismo; uso de contraceptivos orais; uso de medicamentos que podem cursar com tromboembolismo; histórico pessoal de doenças tromboembólicas e vasculares; histórico pessoal de neoplasia maligna; histórico familiar de fenômenos tromboembólicos; restrição ao leito; obesidade; cirurgia de grande porte, entre outros.
- 6- Pacientes com Idade > 18 anos, necessidade de internação clínica ou cirúrgica: iniciar a trombopprofilaxia.
- 7- Medicamento proposto: heparina.
- 8- Tipo de medicamento proposto: heparina não fracionada subcutânea (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (Enoxiparina).
- 9- Posologia medicamentosa: HNF 5000 UI, via subcutânea, de 12 em 12 horas; ou Enoxiparina 20 mg, via subcutânea, dose única diária.
- 10- Critérios para suspender trombopprofilaxia: recusa do paciente ou responsável, risco de sangramento, sangramentos ativos ou recentes, necessidade de intervenção cirúrgica ou anestésica, hipersensibilidade medicamentosa, plaquetopenia, úlcera péptica ativa, HAS

não controlada (> 180 X 110 mm Hg), coagulopatia (plaquetopenia ou INR>1,5), insuficiência renal (clearance < 30 mL/min), cirurgia craniana ou ocular em menos de 2 semanas, coleta de líquido cefalorraquidiano < 24 h, outras contraindicações para uso de heparina.

FLUXOGRAMA



FATORES DE RISCO: tabagismo; uso de contraceptivos orais; uso de medicamentos que podem cursar com tromboembolismo; histórico pessoal de doenças tromboembólicas e vasculares; histórico pessoal de neoplasia maligna; histórico familiar de fenômenos tromboembólicos; restrição ao leito; obesidade; cirurgia de grande porte, entre outros.

CONTRA-INDICAÇÕES: recusa do paciente ou responsável, risco de sangramento, sangramentos ativos ou recentes, necessidade de intervenção cirúrgica ou anestésica, hipersensibilidade medicamentosa, plaquetopenia, úlcera péptica ativa, HAS não controlada (> 180 X 110 mm Hg), coagulopatia (plaquetopenia ou INR>1,5), insuficiência renal (clearance < 30 mL/min), cirurgia craniana ou ocular em menos de 2 semanas, coleta de líquido cefalorraquidiano < 24 h, outras contraindicações para uso de heparina.

9 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, N. R.; PEREIRA, L. D. L.; ALVIM, H. G. O. Fatores desencadeantes de tromboembolismo venoso. **Rev JRG de estudos acadêmicos**. Ano IV, v. IV, n.8, jan.-jun., 2021.

ANAND SS. Smoking: A Dual Pathogen for Arterial and Venous Thrombosis. **Circulation**. v. 135(1), p.17-20, 2017.

ANANTHAKRISHNAN A. N. *et al.* Lifestyle, behaviour, and environmental modification for the management of patients with inflammatory bowel diseases: an International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases consensus, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 7, Issue 7, 2022, Pages 666-678. **Annals of Vascular Surgery**, v. 67, p. 532-541, 2020.

ARANTES, J. A. V. *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease. **J. Coloproctol.**, v .37, n.4, 2017.

BARCO, S. *et al.* Impact of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. **Thrombosis Research**, v. 173, p. 166-171, 2019.

BASTOS, M. *et al.* Combined oral contraceptives: venous thrombosis. **Cochrane Database systematic Review**. n. 3, v. Cd010813, p.1465-1858, 2014.

BERNSTEIN, C. N. *et al.* The incidence of deep venous thrombosis and ism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. **Thromb Haemost**, v. 85, p. 430-434, 2001.

BIROULET, B. *et al.* The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts, **American Journal of Gastroenterology**., v.105 - Issue 2, p. 289- 297, 2010.

BLEKER S.M.; Coppens M.; Middeldorp S. S, thrombosis and inherited thrombophilia. **Blood Rev**, v.28, p.123– 33, 2017.

BLONDON, M.; Wiggins, K. L.; McKnight, B.; Psaty, B. M.; Rice, K. M.; Heckbert, S. R.; Smith, N. L.. The association of smoking with venous thrombosis in women. **Thrombosis and haemostasis**, v. 109(05), p.891-896, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília: Ministério da saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SIHD/ SUS-Sistema de Informação Hospitalar Descentralizado**. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/SIHD/>>. Acesso em: Jul. 2017.

BURWEN, D. R., *et al.* Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on women's health initiative data and medicare claims. **Thrombosis Research**, v. 150, p. 78– 85, 2017.

CARANDINA, R. F. Revisão sistemática e metanálise do perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso no Brasil e no mundo. **J Vasc Bras**. v. 15, p. 339-40, 2016.

COHEN, A. T., *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. **Lancet**. v. 371, n. 9610, p. 387-94. 2008.

CORTADA, Aline Pinheiro dos Santos. *et al.* Comparação dos padrões de tromboprofilaxia em artroplastias em hospitais públicos e privados. **Einstein (São Paulo)** [online]. 2015, v. 13, n. 3, p. 410-416, 2015.

CURTARELLI, A., *et al.* Profilaxia de tromboembolismo venoso, podemos fazer melhor? Perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso em Hospital Universitário do interior do Estado de São Paulo. **J Vasc Bras**. v.18, p.: e20180040, 2019.

DAI C.; JIANG M.; SUN M. Acute Venous Thromboembolism Risk in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical, Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 13, p. 3058-3059, 2020.

DEHEINZELIN, D., *et al.* Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. **J Thromb Haemost**. v. 4, n. 6, p. 266-70. 2006.

DIRETRIZ. Diretriz brasileira de profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos internados. 2011-2013. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/volume_4.php. Acesso em março 2020.

EBSERH. Hospital Universitário da UFPI. 2019. Acesso 03 março 2020. Disponível em:< <http://www2.ebserh.gov.br/web/hu-ufpi/apresentacao>>.

FARGE, D., *et al.* Women, thrombosis, and cancer: a gender-specific analysis. **Thrombosis Res**, v. 151, n. S21– S29, 2017.

HIGGINS, P.D., *et al.* Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 2, p. 316-21, 2015.

KAPPELMAN, M. D., *et al.* Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based. **Nationwide Study Gut**, v. 60, p. 937-943, 2011.

KERBAUY, M. N. *et al.* Venous thromboprophylaxis in medical patients: An application review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.59, n. Issue 3, p.258-264, 2013.

KNIGHT, M., *et al.* Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013–15. **National Perinatal Epidemiology Unit**, University of Oxford, Oxford. ISBN: 978-0-9931267-9-6, 2017.

LAMORI, J. C., *et al.* Inpatient resources Use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. **Clin Ther**, v. 37, p. 62 – 70, 2015.

LANDY, J. *et al.* Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. **World J Gastroenterol**. v.22, n.11, p.3117–3126, 2016.

LIBANES, Sirio Hospital. **Protocolo de Profilaxia de Tromboembolismo Venoso em Pacientes internados.** Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/Documents/protocolo-profilaxia-tromboembolismo.pdf>. Acesso em março de 2020.

ADOLPH, T.E., Meyer, M., Schwärzler, J. *et al.* The metabolic nature of inflammatory bowel diseases. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol** **19**, 753–767. 2022.

BISGAARD, T.H., Allin, K.H., Keefer, L. *et al.* Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol** **19**, 717–726.2022.

LEV-TZION, Raffi *et al.* COVID-19 vaccine is effective in inflammatory bowel disease patients and is not associated with disease exacerbation. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 6, p. e1263-e1282, 2022.

HANEISHI, Yuri *et al.* Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3817, 2023.

LUTSEY, Pamela L.; ZAKAI, Neil A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. **Nature Reviews Cardiology**, v. 20, n. 4, p. 248-262, 2023.

Wendelboe, A. M. & Raskob, G. E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. **Circ. Res.** 118, 1340–1347 (2016).

WENDELBOE, A. M. & Raskob, G. E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. **Circ. Res.** 118, 1340–1347, 2016.

HONG, J. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in Korea from 2009 to 2013. **PLoS ONE**. 13, e0191897, 2018.

CERESETTO, J. M. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. **Clinics**. 71, 36–46, 2016.

VAZQUEZ, F. J., Posadas-Martínez, M. L., Vicens, J., González Bernaldo de Quirós, F. & Giunta, D. H. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from

a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. **Thrombosis J.** 11, 16, 2013.

HO, W. K., Hankey, G. J. & Eikelboom, J. W. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. **Med. J. Aust.** 189, 144–147, 2008.

VIRANI, S. S. et al. Heart disease and stroke statistics–2021 update: a report from the American Heart Association. **Circulation** 143, e254–e743, 2021.

COHEN, A. T. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. **Thromb. Haemost.** 98, 756–764, 2007.

CIPOLLETTA, Edoardo et al. Risk of venous thromboembolism with gout flares. **Arthritis & Rheumatology**, 2023.

HEIT, J. A., Spencer, F. A. & White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. **J. Thromb. Thrombolysis.** 41, 3–14, 2016.

HEIT, J. A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. **Mayo Clin. Proc.** 76, 1102–1110, 2001.

JORDAN Bruno, X. et al. Venous thrombosis risk during and after medical and surgical hospitalizations: the Medical Inpatient Thrombosis and Hemostasis (MITH) study. **J. Thromb. Haemost.** 20, 1645–1652, 2022.

DARZI, A. J. et al. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. **Blood.** 135, 1788–1810, 2020.

DARZI, A. J. et al. Risk models for VTE and bleeding in medical inpatients: systematic identification and expert assessment. **Blood Adv.** 4, 2557–2566, 2020.

DARZI, A. J. et al. Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. *Blood Adv.* 4, 4929–4944, 2020.

BARNATHAN, E. S. et al. Increased risk of death in acutely ill medical patients with asymptomatic proximal deep vein thrombosis or symptomatic venous thromboembolism: insights from the Magellan study. **Blood**, 134 (Suppl. 1), 163–163, 2019.

PASTORI, Daniele et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, 24, n. 4, p. 3169, 2023.

MINGES, K. E., Bikdeli, B., Wang, Y., Attaran, R. R. & Krumholz, H. M. National and regional trends in deep vein thrombosis hospitalization rates, dischargedisposition, and outcomes for Medicare beneficiaries. **Am. J. Med.** 131, 1200–1208, 2018.

MINGES, K. E. et al. National trends in pulmonary embolism hospitalization rates and outcomes for adults aged ≥ 65 years in the United States (1999 to 2010). **Am. J. Cardiol.** 116, 1436–1442, 2015.

SUISSA, S. et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. **Am. J. Med.** 126, 832 e13-21, 2013.

FLINTERMAN, L. E., van Hylckama Vlieg, A., Cannegieter, S. C. & Rosendaal, F. R. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. **PLoS Med.** 9, e1001155, 2012.

KALAYCI, A. et al. Asymptomatic deep vein thrombosis is associated with an increased risk of death: insights from the APEX trial. **Thromb. Haemost.** 118, 2046–2052, 2018.

LUTSEY, P. L. et al. Incidence and risk factors of pulmonary hypertension after venous thromboembolism: an analysis of a large health care database. **J. Am. Heart Assoc.**, 11, e024358, 2022.

KLOK, F. A. et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. **Blood Rev.** 28, 221–226 (2014).

BRAEKKAN, S. K. et al. Venous thromboembolism and subsequent permanent work-related disability. **J. Thromb. Haemost.**, 14, 1978–1987, 2016.

MIEHSLER, W. et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. **Gut.**, 53, n. 4, p. 542-548, 2004.

PANDOR, Abdullah et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. **BMJ open**, 11,7 e045672, 2021,

HAYSEN, Hilary et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score. **Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders**, 10,6 ;1401-1409, 2022

STADNICKI, Antoni, and Izabela Stadnicka. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. **World journal of gastroenterology**, 27, 6757-6774, 2021.

PAPA, Alfredo et al. Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The Role of Pharmacological Therapy and Surgery. **Journal of clinical medicine**, 9, 2115, 2020,

ZHANG H, Wang X. Risk Factors of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Med (Lausanne)**, 28;8:693927, 2021.

ARVANITAKIS, Konstantinos D et al. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Annals of gastroenterology**, 34,5; 680-690., 2021.

SARLOS, Patricia et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. **Journal of Crohn's & colitis**. 12,4, 489-498, 2018.

ALKIM H, Koksal AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. **Clin Appl Thromb Hemost.**, 23, 501-510, 2017.

PURNAK, Tugrul, and Osman Yuksel. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, 21,5; 1195-203, 2015.

NGUYEN, Geoffrey C et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. **Gastroenterology**,146,3;835-848, 2014.

ZEZOS P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. **World J Gastroenterol.**,20,13863-78, 2014.

GALA, Dhir et al. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. **Diseases (Basel, Switzerland)**, 10, 73, 2022.

FORNARO, R et al. Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. **Il Giornale di chirurgia**, 40, 14-19, 2019.

CHENG K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol.**,26, 1231-1241, 2020.

COREMANS L, Strubbe B, Peeters H. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: review of literature and practical algorithms. **Acta Gastroenterol Belg.**, 84, 79-85, 2021.

LIN, T.Y., *et al.* Inflammatory bowel disease increases the risk of peripheral arterial disease: a nationwide cohort study. **Medicine**, v. 94, p. 1-6, 2015.

LOPES, B. A. C. *et al.* Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados?. **J Vasc Bras.**, v.16, n.3, p.199-204, 2017.

DE BRITO, R. C. V., Peres, C. L., Silveira, K. A. F., Arruda, E. L., & de Almeida Júnior, M. P. (2020). Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. **Revista Educação em Saúde.**, 2020; 8 (1): 127-135.

PARENTE, José Miguel Luz et al. Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias intestinais no nordeste do Brasil. **Campinas: Universidade Estadual de Campinas**, 2014.

McCURDY JD, Kuenzig ME, Smith G, Spruin S, Murthy SK, Carrier M, Nguyen GC, Benchimol EI. Risk of Venous Thromboembolism After Hospital Discharge in Patients With

Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. **Inflamm Bowel Dis.** Oct 23;26(11):1761-1768, 2020.

CHENG, Kimberly; FAYE, Adam S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. **World journal of gastroenterology**, v. 26, n. 12, p. 1231, 2020.

CAMPOS, S.; PORTELA, F.; SOFIA, C. Vascular complications in inflammatory bowel disease: An observational study Complicações vasculares na doença inflamatória intestinal: Um estudo observacional. **Revista portuguesa de coloproctologia.** 2016.

FAYE, Adam S. et al. Acute venous thromboembolism risk highest within 60 days after discharge from the hospital in patients with inflammatory bowel diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 5, p. 1133-1141. e3, 2020.

FAYE, Adam S. et al. Minor hematochezia decreases use of venous thromboembolism prophylaxis in patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 26, n. 9, p. 1394-1400, 2020.

MCKECHNIE, T. *et al.* Extended thromboprophylaxis following colorectal surgery in patients with inflammatory bowel disease: a comprehensive systematic clinical review. **Colorectal Disease**, v.6, n.1, p.1-7, 2019.

MOHAMMED, K., *et al.*, Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. **J Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 100, p. 4012– 4020, 2015.

MOREIRA A.M.; Rabenhorst S.H.B.; Holanda R.A. R. R.; Pitombeira M. H. Risk factors of thrombosis in patients of the state of Ceará **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 31 (3) , 2009.

MURTHY, S. K., *et al.* Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. **Thrombosis Research.** v. 194, p. 26-32, 2020.

MURTHY, S.K.; NGUYEN, G. C. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. **Am J Gastroenterol**, v. 106, p. 713-718, 2011.

NG S.C. Shi H.Y. Hamidi N. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet**, 390: 2769-2778, 2017.

NGUYEN, G. C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: **Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology.** v. 146, e6, p. 835 – 848, 2014.

OLIVEIRA, A.L.M.L.; PASCHÔA, A.F.; MARQUES, M.A. Tromboembolismo venoso na mulher: novos desafios para uma velha doença. **J Vasc Bras.** 2020;19:e20190148. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190148>.

OLIVEIRA, T. C. B. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com doença inflamatória intestinal internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí. **J. Ciênc. Saúde**, v.1, n.1, p.34-40, 2018.

DA SILVA TAVARES, Luciana; ORTIZ, Jessica Vanina. Desenvolvimento da trombose em pacientes com e sem infecção pelo SARS-Cov-2-revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e410101522959-e410101522959, 2021.

CASELLA, Ivan Benaduce. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

PAULSEN B. *et al.* Association of smoking and cancer with the risk of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort. **Sci Rep**. v.11(1):18752, 2021.

PEYRIN-BIROULET, L. *et al.* Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.14, n.3, p.348-354, 2016.

PEZOLD M., *et al.* Presentation and Management of Arterial Thromboembolisms during Active Inflammatory Bowel Disease: Case Series and Literature. Review,

POMP, E. R., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. (2008). Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. **American journal of hematology**, v. 83(2), p.97-102,2008.

PRANDONI P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? **Adv Exp Med Biol**. v.906, p.273-283, 2017.

ROACH R. E. J.; Cannegieter S. C; Lijfering W. M. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment **J Thromb Haemost** , v.12,p .1593–1600, 2014.

ROACH R.E; Lijfering W.M.; Rosendaal F.R.; Cannegieter S.C.; le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. **Circulation**, v.129, p.51– 6, 2014.

ROACH, R. E. J. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. **J Thrombosis Haemostasis**, v. 11, p. 124– 131, 2013.

SANTOS, L. A. A. *et al.* Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire**, v.40, n.3, p.383-396, 2015.

SANTOS, L. A. A. *et al.* Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire**, v.40, n.3, p.383-396, 2015.

SCHERES L.J.J.; Brekelmans M.P.A.; Beenen L.F.M.; Buller H.R. Cannegieter S.C. Middeldorp S. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. **J. Thromb. Haemost.** p. 1344-1350, 2017.

SHIVASHANKAR R.; Tremaine W.J.; Harmsen W.S. *et al.* Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. **Clin Gastroenterol epatol.** p. 857-863, 2017.

SIEW, C.N., *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet**, v. 390, p. 2769 – 2778, 2018.

SOARES, J. A. S. Tromboembolismo venoso: profilaxia medicamentosa em pacientes clínicos de alto risco. **REAS/EJCH.** v.Sup.19, n.e229, p.1-9, 2019.

SPEED. V., *et al.* Venous thromboembolism and women's health. British. **J Haematology**, v. 183, p. 346–363, 2018.

SUGIUR K, KOBAYASHI T, OJIMA T. National survey of confirmed thromboembolism related to female hormones in Japan. **The journal of obstetrics and gynaecology research.** v. 46, n. 7, p. 1173-82, 2020.

TORRES J.; Mehandru S.; Colombel JF.; Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease, **The Lancet**, v. 389, p.1741-1755, 2017.

UFPI. Universidade Federal do Piauí. Plano de Desenvolvimento Institucional (PDI) - Teresina: EDUFPI, 2015. Acesso 10 novembro 2019. Disponível em:<http://www.ufpi.br/arquivos/File/PDI%202015-2019.pdf>.

VASCONCELOS, R. S. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. ESTIMA, Braz. **J. Enterostomal Ther.**, v.16, n.e2118, 2018.

VASCONCELOS, R. S. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. ESTIMA, **Braz. J. Enterostomal Ther.**, v.16, n.e2118, 2018.

WANG T; Guo J; Long Y; Yin Y; Hou Z. Risk factors for preoperative deep venous thrombosis in hip fracture patients: a meta-analysis. **J Orthop Traumatol.**, v.7;23(1):19,2022.

WENG, M. T. *et al.* Should Asian inflammatory bowel disease patients need routine thromboprophylaxis? **Intest Res.**, v.16, p.312–314, 2018.

10 APÊNDICES

APÊNDICE A: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Data: __/__/__

| IDENTIFICAÇÃO |
|--|
| CÓDIGO DO PACIENTE: _____ Iniciais: _____ Sexo: () Masculino (0) () Feminino (1) Idade: _____ Estado civil: _____ |
| Procedência: _____ Escolaridade (número de anos): _____ |
| DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS |
| Data da internação hospitalar: _____ Permanência hospitalar (dias): _____ Encaminhado de outro hospital? () Sim (0) Quantidade: () Não (1) Diagnóstico inicial: _____ Tipo de internação: () Clínica (0): especifique: _____ () Cirúrgica(1): especifique: |
| Presença de comorbidades () Sim () Não Tromboprofilaxia () Sim : duração: _____/ medicamento: _____ () Não Uso de drogas de abuso-Etilismo () Sim (0) () Não (1) Tabagismo () Sim (0) () Não (1) /Drogas psicoativos () Sim(0) () Não(1) |
| FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS |

Já teve embolia pulmonar? () Sim (0). () Não (1) () Não tem informação (2)

Alguma vez já teve trombose que tenha necessitado o uso de anticoagulantes como, por exemplo, varfarina ou marcoumar? () Sim (0) () Não (1) () Não tem informação (2)

Se sim, onde? (Descrever parte do corpo) _____

Você já teve diagnóstico de câncer? () Sim (0) () Não (1) () Não tem informação (2)

Qual a localização ou tipo de câncer? (Descrever órgão acometido pela neoplasia) _____

Em algum momento foi diagnosticada alguma metástase? () Sim (0). () Não (1)

Não tem informação (2)

Fez algum tipo de quimioterapia (incluindo bloqueio hormonal) ou radioterapia nos últimos 6 meses? () Sim (0). () Não (1) () Não tem informação (2)

Já teve derrame cerebral (AVC) com paralisia de pernas ou braços? () Sim (0). () Não (1) () Não tem informação (2)

Se sim, o derrame (AVC) foi isquêmico ou hemorrágico? 1= Isquêmico 2= Hemorrágico 3= Desconhece

Internou agora por infarto do coração, derrame cerebral ou outro motivo? 1=Infarto 2=Derrame 3=Outro Se outro, descrever o motivo da internação: _____

Tem algum problema que faça o sangue coagular mais que deveria? () Sim (0). () Não (1) () Não tem informação (2)

Se sim, sabe qual tipo? 1 = Homozigose Fator V de Leiden 2 = Homozigose mutação protrombina 3 = Heterozigose: Fator V de + mutação protrombina 4 = Deficiência de antitrombina 5=Desconhece

Já teve problema de trombose na família? () Sim (0) () Não (1) () NÃO TEM INFORMAÇÃO

Se sim, quem? 1 = Pais 2 = Irmãos 3 = Filhos 4 = Outro grau de parentesco

Qual tipo de trombose que o familiar teve? 1 = TEV 2 = TEP 3 = Desconhece

Fica na cama mais que metade do dia enquanto está no hospital? () Sim (0) () Não (1)

Cirurgia no último mês? Se sim, qual? _____

() NÃO TEM INFORMAÇÃO

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução CFM n. 1.931/2009 – Código de Ética Médica)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução CFM n. 1.931/2009 – Código de Ética Médica)

ANÁLISE DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Prezado(a) Senhor (a),

Essa pesquisa é com tema: “ANÁLISE DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS”, desenvolvida por: Antonino Neto Coelho Moita, para obtenção do título de mestre, no programa de pós-graduação de Mestrado Profissional da Saúde da Mulher, sob a orientação, Professor Dr. José Miguel Luz Parente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Piauí- UFPI.

Os objetivos do estudo são avaliar a realização da trombopprofilaxia em doenças inflamatórias intestinais(DII) em pacientes clínicos e definir a proporção destes pacientes que receberam trombopprofilaxia. A finalidade desse trabalho é contribuir para produção científica para explorar o tema e auxiliar na formulação de protocolos para terapias desta patologia.

A necessidade deste trabalho justifica-se pela expressiva relevância para a saúde pública, tendo em vista o aumento das DII no nosso meio, bem como pelo potencial riscos dos pacientes apresentarem TEV durante o curso de atividade de doença. O estudo será com coleta de dados nos prontuários, sem apresentar risco a saúde do paciente.

Esclarecemos que a sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na instituição (se for o caso). Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Esta pesquisa é isenta de custos para o participante, e também não implicará em remuneração para o mesmo. Asseguramos total sigilo dos dados do paciente na pesquisa. O mesmo será utilizado apenas para fins científicos.

Se houver dúvidas ou necessidade de esclarecer sobre aspectos éticos da pesquisa, o participante poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí- CEP- HU-UFPI. Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, SG-07 s/n, Ininga, Teresina-PI. CEP: 64049-5050. Telefone: 86-3228-5244. E-mail: comitedeeticadohupi@gmail.com.

Este termo de consentimento para pesquisa e uso de dados apresentará 02 (duas) vias, sendo uma delas do participante - o próprio ou responsável- e a outra do pesquisador.

Considerando, que fui informado(a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações).

Contato dos pesquisadores:

Antonino Neto Coelho Moita: 86- 99999-1540/ antonino_moita@hotmail.com

José Migue Luz Parente: 86-3228-5201/ jparente@ufpi.edu.br

Teresina, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante ou responsável legal

APÊNDICE C: TERMO DE DISPENSA DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TDCLE)

Por tratar-se de um estudo retrospectivo e quantitativo, exploratório de análise documental. Essa pesquisa deverá ser voltada para a revisão de prontuários clínicos de pacientes portadores de DII que tiveram hospitalização clínica. Prontuários de pacientes internados, no momento da coleta de dados, não serão utilizados, afim de não causar nenhuma interferência no tratamento e qualidade de vida do paciente. No material de coleta de dados será utilizado código e não número do prontuário, com objetivo de manter total anonimização dos pacientes.

Não haverá contato ou intervenção do tratamento e vida dos pacientes com DII no HU-UFPI, não causando-os algum tipo de risco a saúde ou até mesmo inferência psico-social na sua qualidade e modo de vida.

Dessa forma, dispensando da necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido(TCLE).

11 ANEXOS

ANEXOS A: APROVAÇÃO CAPP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / UFPI
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PETRÔNIO PORTELLA S/N – BAIRRO ININGA
CEP: 64049-550 – TERESINA-PI**

CARTA DE APROVAÇÃO Nº 48/20

Após análise do projeto de pesquisa n. 48/20, intitulado “ANÁLISE DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS” comunicamos que o mesmo recebeu parecer **favorável** para realização da referida pesquisa, sendo realizada junto ao Hospital Universitário do Piauí.

Teresina, 26 de maio de 2020


Dilbert Silva Veloso
Coordenador da Comissão de Avaliação de
Projeto de Pesquisa do HU – UFPI
Empresa Brasileira de Serviços
Hospitalares-EBSERH/Filial Piauí
Telefone: 1457749

DILBERT SILVA VELOSO
COORDENADOR DA CAPP
HU-UFPI/EBSERH

ANEXO B: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPI - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES CLÍNICOS COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Pesquisador: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33923920.6.0000.8050

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.206.896

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, quantitativo e de natureza exploratória de análise documental. A pesquisa de análise documental das fontes primárias, neste caso, deverá ser voltada para a revisão de prontuários clínicos de pacientes portadores de DII que tiveram hospitalização clínica ou cirúrgica. A pesquisa será desenvolvida no Hospital Universitário da UFPI. A população do estudo será composta de todos os usuários do HU-UFPI internados nos postos clínicos com DII. A amostra do estudo será não probabilística por conveniência com todos os pacientes internados nas clínicas que tiverem o diagnóstico clínico de qualquer uma das DII. Os critérios de inclusão dos participantes serão: pacientes diagnosticados com DII; Paciente estar no mínimo com 48h de internação; pacientes maiores de 18 anos; Paciente que esteja ou tenha estado internado nas enfermarias de internação do HU-UFPI. Serão critérios de exclusão: ter sido submetido à cirurgia na semana que antecedeu a internação; estar em uso de algum tipo de anticoagulante oral. A coleta de dados será realizada através do exame do prontuário médico disponibilizado pelo Serviço de Arquivo Médico – SAME- e Núcleo Interno de Regulação - NIR do Hospital Universitário – HU-UFPI. Será utilizado um instrumento específico de coleta de dados adaptado da Diretriz Brasileira para Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos. A coleta de dados será realizada através do exame do prontuário médico disponibilizado pelo Serviço de Arquivo Médico – SAME- e Núcleo Interno

de Regulação - NIR do Hospital Universitário – HU-UFPI. Será utilizado um instrumento específico de coleta de dados adaptado da Diretriz Brasileira para Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos.

A coleta de dados será feita duas vezes por dois examinadores diferentes. Para caracterização dos participantes será utilizado um questionário com dados referentes sexo, data de nascimento, data de internação diagnóstico principal e secundário e uma avaliação do risco, indicação e utilização da profilaxia para TEV, análise da tromboprofilaxia usada após 48 horas de internação na enfermaria de clínica médica e mudanças na prescrição até o término do período de internação. As doses consideradas corretas para tromboprofilaxia serão baseadas em cenários clínicos de acordo com as recomendações da Diretriz Brasileira. Os dados produzidos no questionário serão transcritos para planilhas do aplicativo Microsoft Excel e analisados no programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 19.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar retrospectivamente a realização da tromboprofilaxia em doenças inflamatórias intestinais em pacientes clínicos.

Objetivos Secundários:

- Definir a proporção de pacientes clínicos com doenças inflamatórias intestinais que receberam tromboprofilaxia;
- Avaliar a adequação da tromboprofilaxia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, utilizando a Diretriz Brasileira para Tromboembolismo Venoso;
- Identificar as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais que receberam tromboprofilaxia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Poderá ocorrer a coleta incompleta de determinados dados, já que serão coletadas informações em prontuários.

Benefícios: Os resultados obtidos da pesquisa trarão impacto positivo para saúde dos pacientes, pois através dos mesmos será possível elaborar um protocolo de assistência para esse público específico, possibilitando inúmeras melhorias na qualidade dos serviços hospitalares oferecidos, bem como a atualização profissional, melhorando assim a qualidade da assistência direta ao cliente e se sobrepondo, desse modo, aos riscos mencionados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com pesquisador responsável com notável experiência em pesquisas com DII. A pesquisa representará significativo avanço para os pesquisadores e para as instituições envolvidas, pois oportunizará a divulgação de evidências científicas e contribuirá para a

implementação de novos protocolos de vigilância epidemiológica dirigidas para TEV em pacientes com DII.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão devidamente apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A seguir são apresentadas as pendências apontadas na apreciação anterior e a situação após nova realização de adequações pelos pesquisadores:

Pendência 1 - Rever os riscos e como contorná-los considerando todos os riscos previstos em pesquisas com dados secundários conforme expressos na legislação vigente.

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Pendência 2 - TCLE não apresenta riscos e benefícios: incluir riscos, como contorná-los, e benefícios decorrentes da execução da pesquisa no TCLE. Ressalta-se que os riscos, como contorná-los, e os benefícios devem ser uniformes em todos os documentos: projeto completo, PB informações básicas do projeto e TCLE.

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Pendência 3 - Inserir no TCLE a informação de que o mesmo será rubricado em todas as vias.

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Pendência 4 - Utilizar no TCLE linguagem mais clara nos termos clínicos de forma a facilitar a compreensão dos participantes da pesquisa. Por exemplo, os participantes saberão o que é trombopprofilaxia?

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Pendência 5 - Excluir o número de prontuário do instrumento de coleta de dados pois isso compromete a anonimização do participante da pesquisa. Recomenda-se utilização de códigos para os participantes

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Pendência 6 - Projeto retrospectivo, porém não deixa claro qual período será considerado (pegará todos os pacientes desde a abertura do Hospital? Descrever claramente na metodologia qual o período será considerado, por exemplo: 2012-2018?c

UFPI - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUI



SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA. (todos os usuários do HU-UFPI internados com DII, no período de janeiro de 2013 até junho de 2020.)

Pendência 7 - Adequar Termo de dispensa de TCLE deixando claro os casos nos quais o termo de dispensa será utilizado uma vez que pesquisas com dados de prontuários não excluem a obrigatoriedade de aplicação do TCLE. Além disso, deve-se descrever também na metodologia do projeto o uso e as situações nas quais o termo de dispensa será aplicado.

SITUAÇÃO: PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerando que não existem óbices éticos à execução da pesquisa, somos favoráveis a sua aprovação. RESSALTAMOS A NECESSIDADE DO ENVIO DOS RELATÓRIOS PARCIAL E FINAL DECORRENTES DA EXECUÇÃO DA PESQUISA. MODELO DISPONÍVEL NO SITE DA CONEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1575588.pdf | 04/08/2020 11:31:36 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 04/08/2020 11:31:02 | ANTONINO NETO COELHO MOITA | Aceito |
| Outros | projettorevisado.pdf | 03/08/2020 06:35:03 | ANTONINO NETO COELHO MOITA | Aceito |
| Outros | Ficha_de_dados.pdf | 21/07/2020 | ANTONINO NETO | Aceito |

| | | | | |
|---|--|------------------------|-------------------------------|------------|
| | | 10:15:39 | COELHO MOITA | |
| Outros | termo_de_confidencialidade.pdf | 22/06/2020 21:53:14 | ANTONINO NETO COELHO MOITA | Aceit o |
| Outros | Curriculo_Jose_Miguel.pdf | 21/06/2020 18:39:02 | ANTONINO NETO COELHO MOITA | Aceit o |
| Folha de Rosto | folha_rosto.pdf | 16/06/2020 17:55:05 | ANTONINO NETO COELHO MOITA | Aceit o |
| Outros | Curriculo_Antonino_Neto_Coelho_Moita.pdf | 11/06/2020 13:20:47 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Outros | TERMO_COMPROMISSO_UTILIZAC A O_DADOS.pdf | 11/06/2020 13:18:11 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Outros | CARTA_ENCAMINHAMENTO.pdf | 11/06/2020 13:17:35 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Outros | Autorizacao_institucional.pdf | 11/06/2020 13:17:07 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_revisado.pdf | 11/06/2020 13:15:56 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Orçamento | ORCAMENTO.pdf | 11/06/2020 13:14:45 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao_pesquisadores.pdf | 11/06/2020 13:14:16 | JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE | Aceit o |
| Cronograma | CRONOGRAMA.pdf | 11/06/2020 | JOSÉ MIGUEL LUZ | Aceit o |

| | | | | |
|--|--|--------------|---------|--|
| | | 13:12: 41 | PARENTE | |
|--|--|--------------|---------|--|

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 11 de Agosto de 2020

**Assinado por:
Maria do Carmo de Carvalho e Martins
(Coordenador(a))**

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI

Bairro: ININGA

CEP: 64.049-550

Município: TERESINA

Telefone: (86)3228-5244

Fax: (86)3237-2060

E-mail: comitedeeticadohupi@gmail.com

99