

## **Risco de tromboembolismo venoso e adequação da trombopprofilaxia em pacientes clínicos hospitalizados**

### **Risk of venous thromboembolism and adjustment of thromboprophylaxis in hospitalized clinical patients**

DOI:10.34117/bjdv7n2-362

Recebimento dos originais: 10/01/2021

Aceitação para publicação: 19/02/2021

#### **Juliana Galete**

Farmacêutica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: julianagalete@hotmail.com

#### **Carolina de Sousa Rotta**

Psicóloga pela Universidade Federal da Grande Dourados.  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: carolsrotta@gmail.com

#### **Eli Fernanda Brandão Lopes**

Assistente Social pela Universidade Anhanguera – Uniderp.  
Especialista em Gestão das Políticas Sociais pela Faculdade de Educação São Luis  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: elifernanda.brandaolopes@gmail.com

#### **Izabela Rodrigues de Menezes**

Fisioterapeuta pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: izabelarodriguesdemenezes@gmail.com

#### **Letícia Szulczewski Antunes da Silva**

Nutricionista pela Universidade Católica Dom Bosco  
Especialista em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Universitário Cidade Verde  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: leticiaszulczewski@gmail.com

**Marina Felicidade Ramos**

Farmacêutica pela Universidade Anhanguera – Uniderp  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: mgcfel89@gmail.com

**Michael Wilian da Costa Cabanha**

Enfermeiro pela Universidade Católica Dom Bosco  
Especialista em Enfermagem Forense pela Faculdade Cristo Rei  
Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Continuados Integrados. Área de concentração: Atenção à saúde do idoso  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: michaeltkz@gmail.com

**Camila Guimarães Polisel**

Farmacêutica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Especialista em Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica pelo Instituto Racine. Mestre e Doutora em Toxicologia Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo  
Docente do Curso de Farmácia. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Av. Costa e Silva, s/nº, Pioneiros, Campo Grande – MS, Brasil  
E-mail: camila.guimaraes@ufms.br

**RESUMO**

O Tromboembolismo Venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP). O TEV é a terceira causa de morte cardiovascular em pacientes hospitalizados. Estima-se que mais da metade dos pacientes hospitalizados correm o risco de desenvolver TEV. Além disso, acredita-se que a Embolia Pulmonar seja a causa evitável mais comum de morte hospitalar. O objetivo deste estudo foi estratificar o risco para TEV e avaliar a necessidade de trombopprofilaxia em pacientes hospitalizados. Tratou-se de um estudo transversal e quantitativo, cuja coleta de dados foi realizada no período de maio a outubro de 2020 em um hospital de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Os escore de Pádua e o escore Improve foram utilizados para a estratificação de risco para TEV e do risco de sangramento dos participantes, respectivamente, enquanto a avaliação da necessidade de trombopprofilaxia baseou-se nas recomendações das Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. O estudo atendeu as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e foi aprovado por meio do parecer número 4.003.816. Quarenta e cinco indivíduos com idade média de 57(±DP) anos participaram do estudo. A maioria era do sexo masculino (n=28; 62,22%). Do total, 9 (20,00%), 13 (28,88%), e 23 (51,11%) indivíduos apresentaram um, dois ou três ou mais fatores de risco para TEV, respectivamente. Os principais fatores de risco identificados foram infecção aguda e/ou doença reumatológica (n=35; 77,77%), mobilidade reduzida (n=33; 73,33%) e IAM ou AVC (n=11; 24,44%). A partir da interpretação dos resultados do escore de Pádua, 12 indivíduos (26,66%) foram classificados como baixo risco (< 4 pontos) e 33 (73,33%) com alto risco (≥ 4 pontos) para o desenvolvimento de TEV. Os resultados do risco de

sangramento mostraram que todos os indivíduos avaliados (n=45; 100,00%) foram classificados como baixo risco (< 7 pontos) para sangramento. Do total de participantes, 28,89% (n=13) apresentaram a profilaxia prescrita em discordância com o recomendado pela literatura. Os resultados obtidos neste estudo permitiram identificar fragilidades relacionadas à avaliação do risco de TEV bem como às medidas trombotróficas utilizadas pela instituição onde o estudo foi conduzido, o que poderá contribuir para a otimização de tais procedimentos à luz das evidências científicas, favorecendo, assim, o custo-efetividade e a vigilância para TEV nos grupos de alto risco.

**Palavras-chave:** Equipe de assistência ao paciente, Prevenção de Doenças, Tromboembolismo venoso.

### ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) includes two common conditions, Deep Venous Thrombosis (DVT) and Pulmonary Thromboembolism (PTE). VTE is the third leading cause of cardiovascular death in hospitalized patients. It is estimated that more than half of hospitalized patients are at risk of developing VTE. In addition, pulmonary embolism is believed to be the most common preventable cause of hospital death. The aim of this study was to stratify the risk for VTE and assess the need for thromboprophylaxis in hospitalized patients. This was a cross-sectional and quantitative study, whose data collection was carried out from May to October 2020 in a hospital in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. The Pádua score and the Improve score were used to stratify the risk for VTE and the risk of bleeding in the participants, respectively, while the assessment of the need for thromboprophylaxis was based on the recommendations of the Brazilian Guidelines for Platelet and Anticoagulants in Cardiology and of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery. The study complied with the rules of the institution's Research Ethics Committee and was approved by means of report number 4,003,816. Forty-five individuals with a mean age of 57 ( $\pm$  SD) years participated in the study. The majority were male (n = 28; 62.22%). Of the total, 9 (20.00%), 13 (28.88%), and 23 (51.11%) individuals had one, two or three or more risk factors for VTE, respectively. The main risk factors identified were acute infection and / or rheumatological disease (n = 35; 77.77%), reduced mobility (n = 33; 73.33%) and AMI or stroke (n = 11; 24.44%). From the interpretation of the results of the Padua score, 12 individuals (26.66%) were classified as low risk (<4 points) and 33 (73.33%) with high risk ( $\geq$  4 points) for the development of VTE. The results of the bleeding risk showed that all individuals evaluated (n = 45; 100.00%) were classified as low risk (<7 points) for bleeding. Of the total number of participants, 28.89% (n = 13) presented the prophylaxis prescribed in disagreement with that recommended by the literature. The results obtained in this study allowed the identification of weaknesses related to the assessment of the risk of VTE as well as the thromboprophylactic measures used by the institution where the study was conducted, which may contribute to the optimization of such procedures in the light of scientific evidence, thus favoring the cost-effectiveness and surveillance for VTE in high-risk groups.

**Keywords:** Patient Care Team, Disease Prevention, Venous Thromboembolism.

## 1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é bastante prevalente em todo o mundo, tanto em pacientes cirúrgicos quanto naqueles internados para tratamento de doenças diversas, variando de 50 a 200 casos por 100.000 habitantes por ano (OHKI; BELLEN, 2017). Estima-se que mais da metade dos pacientes médicos hospitalizados correm risco de TEV. As manifestações mais comuns de TEV são trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Além disso, a EP é a causa de morte evitável mais comum em hospitais (PAI; DOUKETIS, 2020).

A TVP ocorre em decorrência da formação de trombos no interior de veias profundas, especialmente aquelas dos membros inferiores, e que podem causar obstrução parcial ou total do sistema venoso profundo. Já a EP é uma complicação grave, que ocorre após o desprendimento de um trombo e a oclusão do fluxo sanguíneo na artéria pulmonar, com consequentes eventos cardiorrespiratórios, sendo a causa de mortalidade mais prevenível em pacientes internados (FARHAT; GREGÓRIO; CARVALHO, 2005; CARANDINA, 2016).

A incidência de pacientes hospitalizados que possuem risco de desenvolver TVP é de cerca de um terço, número que pode ser reduzido de forma significativa por meio da sua identificação e realização da profilaxia. Além da morbimortalidade associada a uma internação complicada com TEV, o EP isoladamente é responsável por cerca de 5-10% dos óbitos em pacientes hospitalizados (CARNEIRO; TARGUETA; MARINO, 2010). No Brasil, de acordo com os dados disponibilizados pelo DATASUS, estima-se que os custos relacionados ao TEV para o Sistema Único de Saúde (SUS) sejam de aproximadamente 5,5 milhões de reais por ano (BRASIL, 2020). Entretanto, em função da carência de dados epidemiológicos que permitam estimativas apuradas do risco de TEV em pacientes hospitalizados, bem como da adequação dos métodos de profilaxia atualmente empregados, acredita-se que a doença esteja subestimada devido aos eventos não diagnosticados (LOPES et al., 2017).

A profilaxia do TEV é indicada tanto em pacientes cirúrgicos como para pacientes clínicos internados, com mobilidade reduzida por três ou mais dias, que apresentam pelo menos um fator de risco para TEV, herdado ou adquirido. Os principais fatores de risco adquiridos para TEV incluem tromboembolismo prévio, cirurgia de grande porte recente, trauma, imobilização, anticorpos antifosfolípidos, tumores malignos, gravidez, anticoncepcionais orais e doenças mieloproliferativas. Já as causas herdadas incluem o estado de hipercoagulabilidade hereditária em função de: mutação do fator V Leiden,

mutação da protrombina G20210, deficiência de proteína S, deficiência de proteína C e deficiência de antitrombina. A patogênese do TEV em um determinado paciente geralmente envolve mais de um fator de risco, que pode incluir fatores genéticos e fatores adquiridos. A Tríade de Virchow representa importante teoria relacionada à patogênese do TEV, estabelecendo que a ocorrência de TEV se deve a alterações no fluxo sanguíneo (estase), dano endotelial vascular e alterações na composição do sangue (estado hipercoagulável hereditário ou adquirido) (BAUER; LIP, 2020). Em função dos riscos associados à TVP dos membros inferiores não tratada (embolia pulmonar fatal) e do risco de anticoagulação (sangramento com risco de vida), um diagnóstico preciso de TVP é essencial (BAUER; LEUNG; MANDEL, 2020).

Apesar de a maioria dos estudos e metanálises não terem demonstrado que a prevenção da trombose possa ter um efeito benéfico consistente na mortalidade de pacientes hospitalizados, está provado que a prevenção da trombose pode reduzir o risco de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados. Entretanto, os médicos devem estar cientes de que prevenir o TEV não elimina o risco de TEV ou a morte relacionada com o TEV em pacientes hospitalizados (PAI; DOUKETIS, 2020).

Em comparação com a comunidade, a maioria dos pacientes com doenças médicas agudas apresenta um risco aumentado de TEV durante e após a hospitalização. Nesse sentido, alguns escores de predição de risco gerados empiricamente ou derivados de dados têm sido propostos e, embora necessitem de verificação adicional, têm sido amplamente utilizados na prática clínica. Entre eles, destaca-se o escore de Pádua, utilizado para determinar o risco de TEV de pacientes clínicos hospitalizados e classificar os pacientes como TEV de baixo (pontuação  $<4$ ) ou alto risco (pontuação  $\geq 4$ ) (BARBAR, 2010).

Ainda não existem modelos eficazes para avaliar o risco de sangramento em pacientes clínicos hospitalizados, portanto, deve-se obter uma história médica completa e exames para avaliar o risco de sangramento de todos os pacientes clínicos hospitalizados que necessitam de prevenção medicamentosa para TEV. No entanto, o modelo de risco de sangramento Improve representa uma contribuição importante para a avaliação do risco de sangramento de pacientes clínicos hospitalizados (PAI; DOUKETIS, 2020).

Os métodos trombotoproláticos disponíveis são classificados como mecânicos ou farmacológicos, podendo ser usados de forma independente ou combinados. A prevenção mecânica de TEV é principalmente adequada para pacientes com alto risco de sangramento ou contraindicações para anticoagulação (como hemorragia gastrointestinal ou intracraniana). Quando usado nessas situações, uma vez que o risco de sangramento

for reduzido a um nível aceitável ou for revertido, a transição para métodos farmacológicos deve ser considerada. Os dados que suportam esta abordagem vêm principalmente de pacientes cirúrgicos, e poucos estudos foram realizados em pacientes clínicos hospitalizados com doenças agudas. As opções incluem compressão pneumática intermitente, meias de compressão graduada e bombas de pé intravenosas. A estimulação elétrica neuromuscular ainda está em investigação. Já a trombotoprofilaxia farmacológica incorpora as heparinas não fracionada e de baixo peso molecular (HNF e HBPM), os antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais (COMHUPES, 2013). A seleção do método de trombotoprofilaxia depende de muitos fatores, incluindo a natureza da doença médica aguda, risco de hemorragia e trombose, preferências e valores do paciente, política institucional e custo, sugere-se que ela seja individualizada. Considerando a duração da prevenção de TEV, ela geralmente deve continuar até que o paciente receba alta hospitalar. Recomenda-se não estender o tempo de trombotoprofilaxia além da internação hospitalar. No entanto, populações selecionadas podem se beneficiar da prevenção de longo prazo, incluindo pacientes com mobilidade reduzida à reabilitação aguda após o desmame da ventilação mecânica (PAI; DOUKETIS, 2020).

Diante do exposto, a relevância deste estudo está centrada na avaliação do risco de TEV e da conformidade da trombotoprofilaxia prescrita aos pacientes clínicos hospitalizados quando comparada às evidências científicas atualmente disponíveis.

## 2 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo transversal, descritivo e quantitativo, cuja coleta de dados foi realizada no período de maio a outubro de 2020, em uma instituição hospitalar localizada no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. A estratégia de seleção dos participantes envolveu triagem inicial por meio da análise de prontuários e de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, a saber: idade igual ou superior a 18 anos e estar internado para reabilitação na Unidade de Cuidados Continuados Integrados (UCCI) da instituição.

As pessoas que não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos foram excluídas do estudo. Além disso, não foram incluídos neste estudo populações especiais de pacientes clínicos hospitalizados que requerem uma abordagem individualizada para a trombotoprofilaxia (pacientes submetidos à anestesia ou analgesia neuroaxial, grávidas, com câncer, que viajam por longos períodos e com lesão da medula espinhal), indígenas, pessoas privadas de liberdade e outras populações vulneráveis. Os participantes pré-

selecionados receberam informações detalhadas sobre o estudo e foram convidados para participar do mesmo por meio de uma consulta farmacêutica. Os indivíduos que demonstraram interesse em participar somente o fizeram após a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A consulta farmacêutica foi realizada com o auxílio de um roteiro estruturado desenvolvido pelos pesquisadores a partir das recomendações do Caderno 2 de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica, publicado pelo Ministério da Saúde para Capacitação para Implantação dos Serviços de Clínica Farmacêutica (BRASIL, 2014). As variáveis relacionadas às características clínicas, sociodemográficas e econômicas dos participantes compreenderam: sexo, idade, escolaridade, raça, peso, altura, etilismo, tabagismo, prática de atividade física, limitações físicas e histórico de alergia medicamentosa. As prescrições medicamentosas, o prontuário do participante e os resultados de exames laboratoriais também foram utilizados como fonte de coleta de dados. Considerando o histórico relacionado aos medicamentos, as seguintes variáveis foram avaliadas: fármacos utilizados, posologia prescrita, indicação, efetividade e segurança.

A estratificação do risco de TEV foi realizada por meio da aplicação do escore de Pádua, que estima risco de TEV sintomático durante a internação e até 90 dias após a admissão do paciente na instituição hospitalar. Os seguintes fatores de risco são avaliados no escore de Pádua: câncer ativo, tromboembolismo venoso prévio, mobilidade reduzida, trombofilia, trauma ou cirurgia recente (menos de 1 mês), idade avançada (maior 70 anos), insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, infecção aguda e/ou doença reumatológica, índice de massa corporal  $> 30\text{kg/m}^2$  e tratamento hormonal. Cada fator pontuado é somado para gerar um risco cumulativo. A pontuação final define o nível de risco de TEV do paciente, sendo escore  $\geq 4$  alto risco e escore  $< 4$  baixo risco, sendo a profilaxia recomendada para pacientes com idade  $> 18$  anos, não grávidas e sem contraindicações (sangramento grave, plaquetopenia induzida por heparina - níveis inferiores a  $100.000/\text{mm}^3$  - e clearance de creatinina  $< 30\text{ mL/min}$ ) (COMHUPES, 2013). A avaliação do risco de TEV pelo escore de Pádua pode ser realizada em qualquer indivíduo e é recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia (LORGA FILHO *et al.*, 2013) e pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (PRESTI *et al.*, 2015).

O modelo de risco Improve foi utilizado para avaliar o risco de sangramento de pacientes clínicos hospitalizados. O escore contempla os seguintes fatores de risco para sangramento: úlcera gastroduodenal ativa, sangramento nos últimos 3 meses, contagem plaquetária  $< 50.000/\mu\text{l}$ , idade, insuficiência hepática ou renal, permanência na unidade de terapia intensiva, presença de cateter venoso central, doença reumática, câncer e sexo masculino. Cada fator de risco possui uma pontuação específica que totalizam um valor máximo de 33 pontos. Quanto maior o valor obtido, maior é o risco de sangramento, ou seja,  $< 7$  pontos (baixo risco) com indicação para profilaxia farmacológica e  $\geq 7$  pontos (alto risco) profilaxia mecânica (LORGA FILHO *et al.*, 2013).

A partir da estratificação do risco de TEV, realizada por meio do escore de Pádua, e da avaliação do risco de sangramento, realizada por meio do modelo de risco Improve, a avaliação da necessidade da trombopprofilaxia foi estabelecida, considerando o disposto a seguir (PAI; DOUKETIS, 2020):

- Grupo 1: Os pacientes clínicos hospitalizados de baixo risco para TEV, a trombopprofilaxia farmacológica não se justificava, restando como opção a deambulação precoce com ou sem métodos mecânicos de trombopprofilaxia.
- Grupo 2: Os pacientes que apresentaram pelo menos um fator de risco para TEV e não apresentaram risco aumentado de sangramento, recomendou-se o uso de trombopprofilaxia farmacológica em vez de métodos mecânicos.
- Grupo 3: Os pacientes clínicos hospitalizados que foram considerados de alto risco para TEV e com baixo risco de sangramento, recomendou-se o uso de trombopprofilaxia farmacológica em vez de métodos mecânicos.
- Grupo 4: Os pacientes clínicos hospitalizados com motivos para trombopprofilaxia, mas com alto risco de sangramento ou anticoagulação contraindicada, deveriam adotar a prevenção mecânica de TEV. No entanto, uma vez que o risco de sangramento fosse reduzido ou interrompido, a transição imediata para a profilaxia farmacológica deveria ter sido realizada.

Diante do exposto, a partir da realização da estratificação de risco do paciente e da indicação da trombopprofilaxia mais adequada, a sua conformidade em relação ao que foi prescrito como trombopprofilaxia (mecânica ou farmacológica) para cada paciente foi avaliada.

Os dados coletados foram organizados em tabelas do Microsoft® Excel 2010, sendo posteriormente submetidos à análise estatística descritiva simples. O estudo



atendeu as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e foi aprovado por meio do parecer número 4.003.816.

### 3 RESULTADOS

Participaram do estudo 45 indivíduos com idade média de 57 ( $\pm 16,45$ ) anos, sendo a idade mínima 21 e a máxima 81 anos. Desses, 62,22% (n=28) eram do sexo masculino e 64,44% (n=29) de raça branca. O tempo médio de internação foi de 56 ( $\pm 34,44$ ) dias. Em relação às características e hábitos de vida, 60,00% (n=27) apresentavam baixo nível de escolaridade, 44,44% (n=20) não apresentava nenhuma limitação física e 91,11% (n=41), 55,55% (n=25) e 77,7% (n=35) dos indivíduos negaram alergia medicamentosa, consumo de bebida alcoólica e/ou tabagismo e prática de atividade física, respectivamente, conforme apresenta a Tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos pacientes clínicos hospitalizados participantes deste estudo. Brasil, 2020.

Dados	n	(%)
<b>Sexo</b>		
Feminino	17	37,77
Masculino	28	62,22
<b>Idade média (<math>\pm</math> DP)</b>		
57 ( $\pm 16,45$ )		
<b>Faixa etária</b>		
20 a 29 anos	4	8,88
30 a 39 anos	4	8,88
40 a 49 anos	6	13,33
50 a 59 anos	9	20,00
60 a 69 anos	11	24,44
70 a 79 anos	6	13,33
$\geq 80$	4	8,88
<b>Raça</b>		
Branco	29	64,44
Pardo	11	24,44
Negro	5	11,11
<b>Tempo de internação (dias) (média <math>\pm</math> DP)</b>		
56,8 ( $\pm 34,44$ )		
<b>Nível de escolaridade</b>		
Analfabeto	2	4,44
Ensino fundamental I ou II completo	11	24,44
Ensino fundamental I ou II incompleto	14	31,11
Ensino médio completo	8	17,77
Ensino médio incompleto	3	6,66
Ensino superior	3	6,66

Ensino superior incompleto	2	4,44
Não respondeu	2	4,44
<b>Limitações físicas</b>		
Nenhuma	20	44,44
Uma	15	33,33
Duas	9	20,00
3 ou mais	1	2,22
<b>Alergia medicamentosa</b>		
Sim	4	8,88
Não	41	91,11
<b>Consumo de bebida alcoólica</b>		
Diariamente	6	13,33
Sim, às vezes	13	28,88
Não	25	55,55
<b>Tabagismo</b>		
Não	25	55,55
Sim	7	15,55
Ex-tabagista	13	28,88
<b>Prática de atividade física</b>		
Não	35	77,77
Sim, às vezes	5	11,11
Frequentemente	5	11,11

DP: desvio padrão

Fonte: Os autores (2020).

A partir dos resultados do escore de Pádua, 9 (20,00%), 13 (28,88%), e 23 (51,11%) indivíduos apresentaram um, dois ou três ou mais fatores de risco para TEV, respectivamente. Os principais fatores de risco identificados foram: infecção aguda e/ou doença reumatológica (n=35; 77,77%), mobilidade reduzida (n=33; 73,33%) e IAM ou AVC (n=11; 24,44%), respectivamente. Além disso, 12 indivíduos (26,66%) foram classificados como baixo risco (< 4 pontos) e 33 (73,33%) com alto risco ( $\geq$  4 pontos) para TEV. A tabela 2 apresenta, em detalhes, os principais fatores de risco para TEV identificados neste estudo.

Tabela 2. Perfil dos fatores de risco para TEV identificados nos pacientes clínicos hospitalizados participantes deste estudo, a partir dos resultados do escore de Pádua. Brasil, 2020.

Fator de risco do escore de Pádua	n	%
Câncer Ativo	0	0
TEV prévio	4	8,88
Mobilidade Reduzida	33	73,33
Trombofilia	1	2,22
Trauma ou Cirurgia Recente (menos de 1 mês)	10	22,22
Idade Avançada (> 70 anos)	10	22,22

Insuficiência Cardíaca ou Respiratória	5	11,11
IAM ou AVC	11	24,44
Infecção Aguda e/ou Doença Reumatológica	35	77,77
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	9	20,00
Tratamento hormonal	2	4,44

TEV = Tromboembolismo Venoso, IAM = Infarto Agudo do Miocárdio, AVC= Acidente Vascular Cerebral, IMC = Índice de Massa Corporal.

Fonte: Os autores (2020).

Os resultados do risco de sangramento, obtidos por meio do escore Improve, mostraram que todos os indivíduos avaliados (n=45; 100,00%) foram classificados como baixo risco (< 7 pontos) para sangramento. Além disso, o fator de risco para sangramento mais frequente nos indivíduos foi idade 40-80 anos (n=36; 80,00%). A tabela 3 apresenta, em detalhes, os resultados dos fatores de risco individuais para sangramento.

Tabela 3. Avaliação dos fatores de risco para sangramento em pacientes clínicos hospitalizados por meio do escore Improve. Brasil, 2020.

Fator de risco	Pontos	n	%
Idade 40-80 anos	1,5	36	80,00
Sexo masculino	1	28	62,22
Taxa filtração glomerular estimada 30-59 ml/min/m <sup>2</sup>	1	4	8,88
Câncer	2	0	0
Doença reumática ativa	2	0	0
Cateter venoso profundo	2	0	0
Internação terapia intensiva (por pelo menos 24 horas)	2,5	0	0
Taxa filtração glomerular estimada < 30 ml/min/m <sup>2</sup>	2,5	0	0
Insuficiência hepática com INR $\geq$ 1,5	2,5	0	0
Idade $\geq$ 85 anos	3,5	0	0
Plaquetas < 50 mil/mm <sup>3</sup>	4	0	0
História de sangramento nos últimos 3 meses	4	0	0
Úlcera péptica ativa	4,5	0	0

mL: milímetro; min: minutos; m<sup>2</sup>: Metro quadrado; INR: *International Normalized Ratio* (RNI: Relação Internacional Padronizada); mm<sup>3</sup>: Milímetro cúbico;

Fonte: Os autores (2020).

A indicação da tromboprolifaxia foi determinada a partir dos resultados do escore de Pádua e do escore Improve. Assim, a maioria dos indivíduos avaliados neste estudo (n=33; 73,33%) deveria ter recebido tromboprolifaxia farmacológica para TEV. A tabela 4 apresenta, em detalhes, a tomada de decisão em relação à indicação de tromboprolifaxia.

Tabela 4. Indicação de trombotoprofilaxia para os pacientes clínicos hospitalizados avaliados neste estudo, a partir dos resultados obtidos dos escores Pádua e Improve. Brasil, 2020.

<b>Risco para TEV (indicação da trombotoprofilaxia)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Grupo 1:</i> Baixo risco para TEV (deambulação precoce com ou sem métodos mecânicos de trombotoprofilaxia)	4	8,88
<i>Grupo 2:</i> Um fator de risco para TEV e baixo risco para sangramento (trombotoprofilaxia farmacológica em vez de métodos mecânicos)	8	17,77
<i>Grupo 3:</i> Alto risco para TEV e com baixo risco de sangramento (trombotoprofilaxia farmacológica)	33	73,33
<i>Grupo 4:</i> Motivos para trombotoprofilaxia, mas com alto risco de sangramento ou anticoagulação contraindicada (trombotoprofilaxia mecânica de TEV)	0	0

Fonte: Os autores (2020).

A partir da realização da estratificação de risco do paciente e da indicação da trombotoprofilaxia mais adequada (Tabela 4), a sua conformidade em relação ao que foi prescrito para cada paciente como trombotoprofilaxia (mecânica ou farmacológica) foi avaliada. Assim, 32 indivíduos (71,11%) receberam trombotoprofilaxia adequada, a partir dos critérios adotados neste estudo, sendo 2 indivíduos (4,44%) do Grupo 1, 2 indivíduos (4,44%) do Grupo 2 e 28 indivíduos (62,22%) do Grupo 3.

#### 4 DISCUSSÃO

A taxa de mortalidade brasileira por TEV é estimada em 2,09 por 100.000 habitantes ao ano (VITOR; DAOU; GÓIS, 2016, SILVA; FERREIRA; ROCHA, 2019). Estima-se, ainda, que a maior parte dos pacientes clínicos hospitalizados apresente risco aumentado de TEV, ou seja, TVP e/ou EP, durante e após a admissão hospitalar, quando comparados com a comunidade. Além disso, a EP é a causa evitável mais comum de morte hospitalar. A ocorrência de trombofilias em pacientes hospitalizados está associada ao aumento dos custos hospitalares e maior tempo de internação, bem como ao aumento do risco de recidiva de TEV quando não anticoagulados adequadamente. Entretanto, a trombotoprofilaxia reduz o risco de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados (PAI; DOUKETIS, 2020). Assim, este estudo se justifica em função da possibilidade de avaliação do risco de TEV e da conformidade da trombotoprofilaxia prescrita aos pacientes clínicos hospitalizados, quando comparada às evidências

científicas atualmente disponíveis, em busca da melhoria contínua dos processos assistenciais e dos desfechos clínicos.

Considerando o perfil dos participantes, a predominância de indivíduos clínicos hospitalizados do sexo masculino neste estudo reforça o evidenciado por outros estudos, como o de Moura (2012). Apesar disso, o sexo não representa um fator de risco hereditário para TEV, ou seja, a incidência do primeiro evento trombótico é semelhante entre homens e mulheres (WHITE, 2003; NORDSTROM *et al.*, 1992). Por outro lado, a idade média elevada dos participantes deste estudo foi identificada como fator de risco associado ao TEV e está de acordo com o perfil esperado de pacientes clínicos em função do aumento de internações decorrentes de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas com o envelhecimento populacional. Nesse sentido, sabe-se que as taxas de TEV aumentam acentuadamente com a idade, principalmente na vigência de mobilidade reduzida e outros fatores de risco adicionais à idade (LIMA, 2019).

A maioria dos participantes deste estudo apresentou três ou mais fatores de risco para TEV, especialmente mobilidade reduzida, infecção aguda e/ou doença reumatológica e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e/ou Acidente Vascular Cerebral (AVC). A imobilidade, tanto pela permanência em pé por mais de 6 horas ao dia quanto pela imobilização (confinamento ao leito, incapacidade para caminhar independentemente mais do que 10 metros), representa um fator de risco importante e frequente para TEV (ROCHA; PAIVA; LICHTENSTEIN, 2009). Já as infecções dos últimos três meses são o gatilho mais comum de hospitalização por TEV, ocorrendo em 52,4% (BAUER; LIP, 2020). Em relação à doença reumatológica, Molander e colaboradores (2020) descrevem que a inflamação sistêmica, característica da artrite reumatoide, pode liberar fatores pró-coaguladores e levar a dano endotelial, aumentando o risco para TEV. Finalmente, as taxas de TEV relacionadas ao AVC recente variam de 28% a 75%. Além disso, elas são mais elevadas no AVC hemorrágico, quando comparadas com o AVC isquêmico (NACIF; GAZONI; LOPES, 2009; ISHIDA, 2019). Assim, foi possível observar que a maioria dos participantes deste estudo apresentou risco alto de desenvolvimento de um evento de TEV e foi classificada com baixo risco de sangramento.

Cabe ressaltar que o risco de sangramento pode se dar em decorrência de cirurgia, medicamentos ou fatores inerentes ao paciente e deve ser avaliado simultaneamente à avaliação de risco de TEV (COMHUPES, 2013). Nesse sentido, para pacientes hospitalizados com doença clínica aguda, uma avaliação completa deve ser realizada para

avaliar o risco de TEV e de sangramento. Embora a maioria dos médicos avalie o risco de TEV com base na sua experiência e usa essa avaliação para evitá-lo, como foi também o caso da instituição avaliada neste estudo, alguns escores de predição de risco gerados empiricamente ou derivados de dados estão disponíveis para auxiliar a tomada de decisão na prática clínica (BARBAR, 2010). Dessa forma, em todos os pacientes, a decisão de anticoagular deve ser avaliada de forma individualizada e os benefícios da prevenção do TEV devem ser cuidadosamente ponderados contra o risco de sangramento (LIP; HULL, 2019a).

A partir do disposto na literatura utilizada como método neste estudo, a maioria dos indivíduos avaliados (73,33%) deveria ter recebido trombotprofilaxia farmacológica para TEV. Tradicionalmente, os anticoagulantes utilizados na prática clínica são as heparinas fracionada e não fracionada (HBPM e HNF), o fondaparinux e os antagonistas da vitamina K (varfarina). Embora esses anticoagulantes sejam eficientes no tratamento de TEV, suas maiores limitações são o uso injetável (no caso da heparina e do fondaparinux), a estreita faixa terapêutica e o potencial de interação com outros fármacos e com alimentos (no caso da varfarina) (LORGA FILHO *et al.*, 2013; LIP; HULL, 2019c).

A conformidade da profilaxia realizada, quando comparada à recomendada pela literatura a partir do método adotado por este estudo, foi identificada para 71,11% dos pacientes, sendo a maioria aqueles que apresentaram alto risco para TEV e baixo risco para sangramento, o que representa uma taxa ligeiramente superior à observada em estudos nacionais previamente publicados, tais como o de Lima *et al.*, (2019) e o de Curtarelli *et al.*, (2019), que obtiveram taxas de 53,06% e 42,10%, respectivamente, com uma metodologia semelhante ao deste estudo. Sugere-se como uma possível justificativa para a subutilização da trombotprofilaxia as dúvidas quanto à classificação de risco e a indicação adequada para cada grupo, o que poderia ser resolvido com o desenvolvimento de protocolo interno hospitalar e capacitação/divulgação a todas as equipes de saúde envolvidas na assistência a pacientes clínicos hospitalizados.

Neste estudo, ressaltamos que embora a maioria das prescrições de trombotprofilaxia estivesse em conformidade com as evidências científicas, 28,89% não estavam. Diante da realidade da instituição hospitalar, a falta de protocolo é percebida como barreira importante para a avaliação do risco de TEV e da necessidade de trombotprofilaxia para cada paciente. Nesse contexto, observou-se que alguns pacientes com alto risco para TEV e baixo risco de sangramento deixaram de receber profilaxia farmacológica, enquanto outros classificados como baixo risco para TEV receberam a

profilaxia farmacológica, o que reforça a potencial contribuição deste estudo na identificação das fragilidades relacionadas à avaliação do risco de TEV bem como das medidas trombotoproláticas a serem utilizadas para cada paciente.

Embora diretrizes nacionais (LORGA FILHO *et al.*, 2013; PRESTI *et al.*, 2015) e internacionais (GUYATT *et al.*, 2012) apresentem métodos de avaliação do risco de TEV e também trombotoproláticos, diversos estudos mostram a inadequação da profilaxia, seja por omissão de prescrição, dose errônea em casos com risco alto de TEV ou prescrição desnecessária de profilaxia farmacológica em pacientes de baixo risco, dificuldades socioeconômicas, desconhecimento dos profissionais acerca das diretrizes atuais, resistência às mudanças de práticas e ausência de protocolos nas instituições. Além disso, um em cada seis casos de TEV poderiam ser evitados, ressaltando que a estratificação do risco de TEV representa um importante indicador de qualidade dos serviços de saúde (FARHAT, 2005; VITOR, 2016; LOPES, 2017; LIMA, 2019). Portanto, é necessário que haja profissionais capacitados para identificar os riscos para TEV o mais precocemente possível, sabendo que o tempo de início da profilaxia interfere em uma maior exposição a complicações e mortalidade por TEP e TVP (LOPES, 2017; VITOR, 2016; LIMA, 2019).

Considerando as limitações do estudo, o corte transversal impossibilitou tanto a realização de intervenções junto à equipe multiprofissional de saúde como o acompanhamento farmacoterapêutico dos indivíduos. Além disso, os métodos mecânicos de trombotoprolaxia (meias elásticas de compressão graduada, aparelhos de compressão pneumática intermitente e/ou bombas de pé intravenosas) não estavam disponíveis no hospital no momento do estudo, o que seria o recomendado para pacientes com baixo risco de TEV ou com motivos para trombotoprolaxia, mas com alto risco de sangramento ou anticoagulação contraindicada. Apesar das limitações supracitadas, os resultados obtidos neste estudo permitiram identificar fragilidades relacionadas à avaliação do risco de TEV bem como às medidas trombotoproláticas utilizadas pela instituição onde o estudo foi conduzido, o que poderá contribuir para a otimização de tais procedimentos à luz das evidências científicas, favorecendo, assim, o custo-efetividade e a vigilância para TEV nos grupos de alto risco.

## 5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados deste estudo, foi possível identificar que a maioria dos indivíduos apresentou pelo menos um fator de risco para TEV, foi classificada como alto

risco para TEV e recebeu tromboprolaxia adequada, quando comparada à recomendada pela literatura adotada como método neste estudo. Além disso, todos os participantes apresentaram baixo risco para sangramento. Os principais fatores de risco para TEV identificados foram infecção aguda e/ou doença reumatológica, mobilidade reduzida e IAM ou AVC, respectivamente. Os resultados obtidos neste estudo permitiram identificar fragilidades relacionadas à avaliação do risco de TEV bem como às medidas tromboproláticas utilizadas pela instituição onde o estudo foi conduzido, o que poderá contribuir para a otimização de tais procedimentos à luz das evidências científicas, favorecendo, assim, o custo-efetividade e a vigilância para TEV nos grupos de alto risco.



## REFERÊNCIAS

BARBAR, S. *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*, v. 8, n. 11, p. 2450-2457, 2010.

BAUER, K.A.; LEUNG, L.L.K.; MANDEL, J. Clinical presentation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. UpToDate 2020.

BAUER, K.A.; LIP, G.Y.H. Overview of the causes of venous thrombosis – UpToDate. 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *DATASUS*. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acesso em: 22 jan de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde; 308 p.: il. Cuidado farmacêutico na atenção básica; caderno 2; Brasília, 2014.

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. 339-440, 2016.

CARNEIRO, J. L. A.; TARGUETA, G. P.; MARINO, L. O. Avaliação da profilaxia do tromboembolismo venoso em hospital de grande porte. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 3, p. 204-210, 2010. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912010000300008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912010000300008&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 05 fev. 2020.

COMHUPES. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Prevenção de Fenômenos Tromboembólicos Venosos em Pacientes Internados. Diretrizes Clínicas COMHUPES. Salvador: COMHUPES, 2013. Disponível em: [http://www2.ebserh.gov.br/documents/1975526/2520527/diretriz\\_1\\_prevencao\\_de\\_fenomenos\\_tromboembolicos\\_venosos\\_em\\_pacientes\\_internados\\_revisada.pdf/0a924d80-6b7b-430a-b75c-2bd11211a1b9](http://www2.ebserh.gov.br/documents/1975526/2520527/diretriz_1_prevencao_de_fenomenos_tromboembolicos_venosos_em_pacientes_internados_revisada.pdf/0a924d80-6b7b-430a-b75c-2bd11211a1b9) . Acesso em: 02 fev. 2020

COMISSÃO DE CIRCULAÇÃO PULMONAR DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Recomendações para a prevenção do tromboembolismo venoso. *J. Pneumologia*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 153-158, 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-35862000000300011&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862000000300011&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 24 out. 2020.

CURTARELLI, A.; SILVA, L.P.C.; CAMARGO, P.A.B, *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.* 2019

FARHAT, F. C. L. G; GREGÓRIO, H. C. T.; CARVALHO, R. D. P. C. Avaliação da profilaxia da trombose venosa profunda em um Hospital Geral. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 4, n. 2, p. 171-175, 2005.

GUYATT, G.H., *et al.* Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. v. 141, ed. 2, pag. 185S-194S, 2012.

ISHIDA, K. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with acute stroke. Up to date. 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 20 dez. 2020.

LIMA, I.; FERREIRA, E.B.; ROCHA, P.R.S. Estratificação de risco para tromboembolismo venoso em pacientes de um hospital público do distrito federal. *Cogitare enferm.* [Internet]. 2019. Acesso em: 24 out de 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v24i0.56741>.

LIP, G.Y.H; HULL, R.D. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT). Up to date. 2019a. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 12 nov. 2020.

LIP, G.Y.H; HULL, R.D. Rationale and indications for indefinite anticoagulation in patients with venous thromboembolism. Up to date. 2019b. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 12 dez. 2020.

LIP, G.Y.H; HULL, R.D. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management Up to date. 2019c. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 20 dez. 2020.

LOPES, B. A. C. *et al.* Do we know how to prescribe venous thromboembolism prophylaxis to hospitalized patients?. *J. vasc. bras.* Porto Alegre, v. 16, n. 3, p. 199-204, 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492017000300199&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492017000300199&lng=en&nrm=iso). Acesso em 05 fev. 2020.

LORGA FILHO, A. M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 101, n. 3, supl. 3, p.01-95, 2013.

MOLANDER, V. *et al.* Risco de tromboembolismo venoso na artrite reumatóide e sua associação com a atividade da doença: um estudo de coorte nacional da Suécia. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Online] 2020. DOI: 10.1136 / annrheumdis-2020-218419

MOURA, E. Perfil da situação de saúde do homem no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Fernandes Figueira p.128. 2012.

NACIF, S.A.P; GAZONI, F.M.; LOPES, R.D. Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos: como e quando?. *Rev. Bras. Clin. Med.*, n. 7, p. 331-338, 2009.

NORDSTROM, M. et. al.. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.*, v. 232, n. 2, p. 155-60, 1992.

OHKI, A. V.; BELLEN, B. V. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. *J. Vasc. Bras.*, Porto Alegre, v. 16, n. 3, p. 227-231, 2017. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492017000300227&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492017000300227&lng=pt&nrm=iso). Acessos em: 05 fev. 2020.

PAI, M.; DOUKETIS, J.D. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. Up to date. 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 12 nov. 2020.

PRESTI, C. *et al.* Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes SBACV. São Paulo: Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Cardiovascular, 2015. Disponível em: <https://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2020.

ROCHA, T.; PAIVA, E.F.; LICHTENSTEIN, A. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos: parte 1. *Rev Assoc Med Bras*, n. 55, v. 2, p. 95-107, 2009.

SILVA, I. G. L.; FERREIRA, E. B.; ROCHA, P. R. S. Estratificação de Risco para Tromboembolismo Venoso em Pacientes de um Hospital Público do Distrito Federal. *Cogitare Enfermagem*, [S.l.], v. 24, abr. 2019. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/56741>. Acesso em: 05 fev. 2020.

VITOR, S. K. S.; DAOU, J. P.; GÓIS, A. F. T. Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos. *Revista Diagnóstico e Tratamento*, v. 21, n. 11, p. 59–64, 2016.

WHITE, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. [S.l.] v.107, n. 23, p. 4-8. 2003.