

PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO NA CIRURGIA DO CÂNCER DO APARELHO DIGESTIVO

Thromboembolism prevention in surgery of digestive cancer

Oswaldo **MALFAIA**, Andre Luís **MONTAGNINI**, Angélica **LUCHESE**, Antonio Carlos **ACCETTA**, Bruno **ZILBERSTEIN**, Carlos Alberto **MALHEIROS**, Carlos Eduardo **JACOB**, Claudemiro **QUIREZE-JUNIOR**, Cláudio José Caldas **BRESCIANI**, Cleber Dario Pinto **KRUEL**, Ivan **CECCONELLO**, Eduardo Fonseca **SAD**, Jorge Alberto Langbeck **OHANA**, José Eduardo de **AGUILAR-NASCIMENTO**, José Eduardo Ferreira **MANSO**, Jurandir Marcondes **RIBAS-FILHO**, Marco Aurélio **SANTO**, Nelson Adami **ANDREOLLO**, Orlando Jorge Martins **TORRES**, Paulo **HERMAN**, Ronaldo Mafia **CUENCA**, Rubens Antônio Aissar **SALLUM**, Wanderley Marques **BERNARDO**

Trabalho realizado pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO – Racional - Tromboembolismo venoso é complicação frequente após tratamento cirúrgico em geral e, de um modo especial, na condução terapêutica do câncer. A cirurgia do aparelho digestivo tem sido referida como potencialmente indutora desta complicação. Os pacientes com câncer digestivo, têm risco substancialmente aumentado de iniciarem ou de terem recorrência de processo tromboembólico. **Objetivo** - Oferecer aos cirurgiões que atuam na cirurgia digestiva e geral orientação segura sobre como efetuar a trombopprofilaxia dos pacientes que necessitam de operações no tratamento de doenças malignas digestivas. **Métodos** - A Diretriz foi baseada a partir da elaboração de 15 questões clínicas relevantes e relacionadas ao risco, tratamento e prognóstico do paciente submetido ao tratamento cirúrgico do câncer do aparelho digestivo. Elas focaram tanto os eventos tromboembólicos associados às operações quanto os aspectos relacionados à sua profilaxia. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também foi realizada busca manual da evidência e de teses (BDTD e IBICT). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios de acordo com a categoria da questão: risco, terapêutica e prognóstico (JADAD para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos não randômicos). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, eles foram selecionados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford, incluindo a evidência disponível de maior força. **Resultados** - Foram avaliados 53.555 trabalhos pelo título e/ou resumo. Deste total foram selecionados (1ª seleção) 478 trabalhos avaliados pelo texto completo. A partir deles, para sustentar as recomendações, foram incluídos neste consenso 132 trabalhos. As 15 perguntas formuladas puderam ser respondidas com artigos com grau de evidência correspondentes à 31 A, 130 B, 1 C e 0 D. **Conclusão** – Esta revisão possibilitou elaborar orientação segura para a profilaxia do tromboembolismo nas operações sobre o câncer do aparelho digestivo, abordando os tópicos mais frequentes do cotidiano do trabalho dos cirurgiões gerais e do aparelho digestivo.

DESCRIPTORIOS - Neoplasias. Trombose venosa. Heparina. Cirurgia.

Correspondência:

osvaldomalafaia@gmail.com
diretoria@cbcd.org.br

Fonte de financiamento: CBCD
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 30/09/2012
Aceito para publicação: 10/11/2012

ABSTRACT – Background - The venous thromboembolism is a common complication after surgical treatment in general and, in particular, on the therapeutic management on cancer. Surgery of the digestive tract has been reported to induce this complication. Patients with digestive cancer have substantial increased risk of initial or recurrent thromboembolism. **Aim** - To provide to surgeons working in digestive surgery and general surgery guidance on how to make safe thromboprophylaxis for patients requiring operations in the treatment of their gastrointestinal malignancies. **Methods** - The guideline was based on 15 relevant clinical issues and related to the risk factors, treatment and prognosis of the patient undergoing surgical treatment of cancer on digestive tract. They focused thromboembolic events associated with operations and thromboprophylaxis. The questions were structured using the PICO (Patient, Intervention or Indicator, Comparison and Outcome), allowing strategies to generate evidence on the main primary bases of scientific information (Medline / Pubmed, Embase, Lilacs / Scielo, Cochrane Library, PreMedline via OVID). Evidence manual search was also conducted (BDTD and IBICT). The evidence was recovered from the selected critical evaluation using discriminatory instruments (scores) according to the category of the question: risk, prognosis and therapy (JADAD Randomized Clinical Trials and New Castle Ottawa Scale for

studies not randomized). After defining potential studies to support the recommendations, they were selected by the strength of evidence and grade of recommendation according to the classification of Oxford, including the available evidence of greater strength. **Results** - A total of 53,555 papers by title and / or abstract related to issue were found. Of this total were selected (1st selection) 478 studies that were evaluated as full-text. From them to support the recommendations were included in the consensus 132 papers. The 15 questions could be answered with evidence grade of articles with 31 A, 130 B, 1 C and 0 D. **Conclusion** - It was possible to prepare safe recommendations as guidance for thromboembolism prophylaxis in operations on the digestive tract malignancies, addressing the most frequent topics of everyday work of digestive and general surgeons.

HEADINGS - Neoplasms. Venous thrombosis. Heparin. Surgery.

INTRODUÇÃO

Tromboembolismo venoso é complicação frequente após tratamento cirúrgico em geral e, de um modo especial, na condução terapêutica do câncer. A cirurgia do aparelho digestivo tem sido referida como potencialmente indutora desta complicação. Ela tem maior representatividade em determinados segmentos anatômicos e nas condições em que se associam fatores de risco dos pacientes.

A prevenção do tromboembolismo é tema de grande importância na prática diária dos cirurgiões. Várias são as formas físicas e medicamentosas que podem ser utilizadas. Nos últimos anos abordagens novas, tanto em relação às manobras físicas como em posologia medicamentosa, têm sido estudadas com boa metodologia. Estes novos enfoques ainda são pouco divulgados e talvez pouco conhecidos pela maioria dos cirurgiões. No câncer a importância desse tema é ainda maior que nas doenças benignas.

A Medicina Baseada em Evidências incorpora dados obtidos com base nas mais recentes revisões sistemáticas disponíveis na literatura originando várias formas de contribuições científicas. As mais frequentes são o Projeto Diretrizes e o consenso.

O primeiro, no Brasil, é efetuado pelas associações de especialidades acreditadas pela Associação Médica Brasileira - AMB e Conselho Federal de Medicina - CFM e divulgados por estes órgãos oficiais da classe médica. Pretendem ser guias das boas práticas assistenciais respondendo às perguntas que se tem no dia-a-dia do exercício profissional. Eles não substituem a vivência médica e a expertise que a assistência e o trato com os pacientes demonstram ser válidos na vida de cada um. Além disso, as Diretrizes podem não ser completas ou de recente atualização, uma vez que publicações muito novas podem não ter sido incorporadas na última edição delas sobre o tema. Os usuários devem ser estimulados a procurarem atualização, a partir da data de publicação do guia, os estudos que possam impactar no diagnóstico e tratamento de seus pacientes no período de tempo que separa a divulgação oficial e a data do atendimento.

O segundo, tem por objetivo sugerir recomendações aos pontos em que as evidências não são de elevado grau ou que não existam. As melhores, por seu elevado grau, são inquestionáveis e passam normalmente somente por homologação do grupo do consenso. A reunião de experientes e renomados especialistas da área para discutir

os pontos controversos é de fundamental importância na orientação das atitudes médicas em temas de difícil abordagem. Normalmente esses consensos substanciam a posterior criação das Diretrizes emanadas pelos órgãos oficiais da classe. Eles, para terem maior validade, devem ser por sua vez o quanto possível validados por estudos impressos em periódicos com conteúdo revisto cegamente e por pares. Os indicadores maiores da qualidade desses periódicos são o fator de impacto que eles apresentam, sua indexação e acesso internacional.

Fatores genéticos e circunstanciais aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV). O reconhecimento deles é fundamental para poder-se atuar com maior precisão e eficiência. Várias classificações de risco têm sido propostas ao longo do tempo e algumas realizadas com base em pesquisas com elevado grau de evidência. Contudo, orientação atualizada e segura é sempre necessária. Ela deve somar as evidências existentes com as condições do local de sua aplicação, além, é lógico, das condições individuais de cada paciente.

O Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, em sua abrangência, colabora com a AMB e CFM na formulação das Diretrizes, nas quais este consenso poderá ser transformado. O tema ora divulgado foi motivado pela importância que a prevenção do tromboembolismo possui no pré e pós-operatório das operações abdominais por câncer. Em recentes anos, devido a que novos e interessantes aspectos foram agregados a este assunto, as atitudes médicas em vigência merecem um repensar.

Por conseguinte, o objetivo deste consenso é recomendar aos cirurgiões que atuam no câncer do aparelho digestivo (CAD) as mais recentes possibilidades no manuseio e prevenção do tromboembolismo com base na Medicina Baseada em Evidências.

MÉTODOS

Descrição do método de coleta de evidência

A Diretriz/consenso foi baseada a partir da elaboração de 15 questões clínicas relevantes e relacionadas ao risco, tratamento e prognóstico do paciente submetido ao tratamento cirúrgico do câncer do aparelho digestivo (os enunciados estão descritos nos resultados). Elas focaram os eventos tromboembólicos associados às operações e à trombopprofilaxia. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias

de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também foi realizada busca manual da evidência e de teses (BDTD e IBICT).

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios de acordo com a categoria da questão: risco, terapêutica e prognóstico (JADAD para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos não randômicos). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, eles foram selecionados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência de maior força (disponível no site www.cbcd.org.br).

Sumário dos graus de recomendação e força de evidência

Foram classificadas nos seguintes graus: A - estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência; B - estudos experimentais ou observacionais de menor consistência; C - relatos de casos (estudos não controlados); D - opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Os critérios de inclusão dos estudos utilizados para sustentar as recomendações, quanto ao P.I.C.O., variou de acordo com a pergunta, mas genericamente foram: pacientes de câncer do aparelho digestivo submetidos à operações curativas ou paliativas, e/ou evidência extrapolada a partir de populações com câncer e/ou submetidas a procedimentos cirúrgicos abdominais; intervenções de tromboprofilaxia farmacológica ou não farmacológica, na prevenção primária de eventos tromboembólicos venosos; desfechos relacionados à trombose venosa profunda, embolia pulmonar, eventos hemorrágicos, mortalidade e complicações no perioperatório.

Foram avaliados 53.555 trabalhos pelo título e/ou resumo. Deste total foram selecionados (1ª seleção) 478 trabalhos avaliados pelo texto completo. A partir deles para sustentar as recomendações foram incluídos neste consenso 132 trabalhos. A síntese numérica individual utilizada está descrita entre parêntesis após cada recomendação. A íntegra está disponível no site www.cbcd.org.br

RESULTADOS

As 15 perguntas formuladas puderam ser respondidas com artigos de graus de evidência correspondendo a 31 A, 130 B, 1 C e 0 D no total. As recomendações finais do consenso à cada pergunta formulada estão descritas a seguir. Em cada uma encontra-se mencionada a síntese numérica do trabalho de revisão realizado, destacando-se entre parêntesis: 1) o total levantado; 2) o total em primeira seleção; 3) o número de artigos incluídos que embasaram as recomendações.

Os resumos dos artigos e suas formas originais

(texto completo) utilizados como referências para as recomendações estão disponíveis no site do CBCD: www.cbcd.org.br no setor destacado como "Prevenção do tromboembolismo na cirurgia do câncer do aparelho digestivo" (os autores estimulam os leitores para que acessem esses complementos na leitura deste artigo).

As recomendações finais foram:

Pergunta 1. O doente cirúrgico com CAD apresenta risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) nos períodos de pré e pós-operatório?

Recomendação: Existe risco aumentado de TEV em pacientes com neoplasia maligna do aparelho digestivo com indicação de procedimento cirúrgico tanto no pré como no pós-operatório, inclusive após a alta hospitalar. Fatores de risco (sítio do tumor, estadiamento, quimioterapia, idade, entre outros) devem ser considerados na tomada de decisão para tromboprofilaxia ^{10,19,40,53,67,69,71,75,83,89,107,108,111,118,125,132}. (Recuperados = 6241; 1a seleção = 61, incluídos = 16).

Pergunta 2. Existem diferenças entre os locais dos CAD e o risco de TEV no pós-operatório (esôfago, estômago, fígado, pâncreas, cólon, reto)?

Recomendação: Após operação por câncer gastrointestinal, os dados mostram que a TEV está associada com a localização do tumor, possibilitando cuidados pós-operatórios específicos ^{10,19,40,53,67,69,71,75,83,89,107,108,111,118,125,132}. (Recuperados = 6241; 1a seleção = 61, incluídos = 16).

Pergunta 3. A via de acesso por laparotomia ou laparoscopia na cirurgia do CAD modifica o risco de TEV ?

Recomendação: A operação laparoscópica, como variável independente, não modifica o risco de tromboembolismo (TVP e/ou TEP) em pacientes com câncer do aparelho digestivo, devendo a indicação e a estratégia de tromboprofilaxia perioperatória serem semelhantes às utilizadas nas operações abertas ^{17,18,28,41,61,63,70,73,77,78,80,81,115,121,124}. (Recuperados = 23012; 1a seleção = 55; incluídos = 15)

Pergunta 4. Deve-se empregar instrumentos de estratificação de risco de TEV na avaliação pré-operatória do paciente com CAD? Quais os instrumentos mais frequentes? Quais os instrumentos validados?

Recomendação: Os instrumentos de predição de risco de eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados (clínicos ou cirúrgicos) e/ou com câncer (em tratamento curativo ou paliativo) sofrem a influência de inúmeros fatores (viéses). Não há instrumentos que permitam estimar, com precisão, o risco de TEV nesses pacientes. Entretanto, existem fatores de risco independentes (clínicos e laboratoriais) que, quando presentes, justificam a tromboprofilaxia em qualquer dos níveis de risco (baixo, intermediário ou alto) ^{1,6,7,9,19,23,30,53,54,55,59,87,96,99,104,109,110,120,125,131}. (Recuperados = 9982; 1a seleção = 117; incluídos = 20)

Pergunta 5. A profilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molécula (HBPM) pode diminuir o risco de TEV no pós-operatório do doente com CAD?

Recomendação: A profilaxia com heparina de baixo peso molecular reduz o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com operação abdominal por câncer, em comparação aos que não recebem tromboprofilaxia. Não há diferença estatisticamente significativa entre

os diversos tipos de heparinas de baixo peso molecular quanto à eficácia^{1,16,22,29,42,43,50,53,67,72,86,94,98,100,105,122}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 16)

Pergunta 6. A profilaxia farmacológica com heparina não fracionada pode diminuir o risco de TEV no pós-operatório do doente com CAD?

Recomendação: O uso de heparina não fracionada antes de operações abdominais (com e sem câncer) na dose de 5.000 UI SC e, depois, a cada oito horas por cinco a oito dias, reduz o risco de eventos tromboembólicos pós-operatórios, sem aumentar significativamente os riscos de eventos hemorrágicos^{16,25,27,35,44,50,57,62,90,95,103,114}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 12)

Pergunta 7. Existe diferença de eficácia entre a HBPM e as heparinas não fracionadas na profilaxia de TEV no doente com CAD?

Recomendação: Não há diferença na ocorrência de eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar) com o uso de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada na maior parte da evidência extrapolada de pacientes submetidos à cirurgia geral ou abdominal por neoplasia (35% a 63% dos casos). Entretanto, em pequena parte da evidência também extrapolada, onde há diferença entre as duas formas de tromboprofilaxia, ela favorece o uso de heparina de baixo peso molecular, inclusive com redução em eventos hemorrágicos, no hematoma de parede e na re-operação por sangramento^{3,13,15,26,31,34,35,38,45,48,64,74,76,84,101}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 15)

Pergunta 8. Os métodos físicos são eficazes na profilaxia de TEV? Podem substituir as heparinas na profilaxia de TEV no doente com CAD?

Recomendação: Os métodos físicos, quando corretamente empregados, são eficazes na redução do risco de evento(s) tromboembólico(s). Contudo, eles não devem substituir a profilaxia farmacológica devendo esta ser retomada assim que cessarem as contraindicações. O uso associado de métodos físicos, sobretudo meias elásticas de compressão gradual, com baixas doses de heparina na tromboprofilaxia perioperatória, aumenta o benefício com relação à redução do risco de eventos tromboembólicos^{4,21,51,82,88,92,114,117,126,128,129,130}. (Recuperados = 3377; 1a seleção = 52; incluídos = 12)

Pergunta 9. Qual o regime posológico de heparinas recomendado na profilaxia de TEV no doente cirúrgico com CAD?

Recomendação: Na avaliação da profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à cirurgia abdominal por neoplasia, não há diferença entre os diversos esquemas de tratamento com vários tipos de heparina quanto à ocorrência de desfechos tromboembólicos. Apesar disso, a evidência consistente disponível suporta a recomendação da dose de 5.000 UI a cada oito horas para heparina não fracionada; para as heparinas de baixo peso molecular - enoxaparina, dalteparina e nadroparina - as doses são as recomendadas pelos fabricantes^{12,22,29,31,34,50,74,86,95,100,105}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 11)

Pergunta 10. Em que momento deve ser iniciada a profilaxia farmacológica de TEV?

Recomendação: O início do uso da heparina não fracionada

no pré-operatório reduz o risco de evento tromboembólico em comparação ao seu uso exclusivo no pós-operatório. A heparina de baixo peso molecular no pré-operatório pode ser recomendada a partir da extrapolação da comparação com a heparina não fracionada pré-operatória. A heparina não fracionada pode ser iniciada de uma a duas horas antes do procedimento cirúrgico. O uso da heparina de baixo peso molecular deverá ser feito preferencialmente 12 horas antes do procedimento; contudo, o início duas horas antes parece ser seguro desde que não interfira com o procedimento anestésico^{3,12,29,31,33,42,43,72,74,95,97,98}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 12)

Pergunta 11. A retomada da deambulação no período pós-operatório permite a suspensão da profilaxia farmacológica de TEV ou a obtenção de melhores resultados na profilaxia?

Recomendação: A deambulação precoce (1º dia do pós-operatório) deve ser estimulada, mas não há como estimar a magnitude de seu benefício na tromboprofilaxia e, muito menos ainda, se permite substituir esta última, mesmo em pacientes de baixo risco de trombose^{24,66,85,94,112,116,119,123}. (Recuperados = 3576; 1a seleção = 26; incluídos = 8).

Pergunta 12. Por quanto tempo deve ser mantida a profilaxia farmacológica de TEV no pós-operatório de doente com CAD? Existe benefício na profilaxia estendida (até quatro semanas)?

Recomendação: Deve-se manter a tromboprofilaxia farmacológica em pós-operatório de pacientes com operações para câncer do aparelho digestivo - extrapolando para outros cânceres abdominais -, por sete a dez dias do pós-operatório. Embora ainda em estudo, a tendência atual sugere a extensão da tromboprofilaxia por até quatro semanas após o procedimento cirúrgico^{5,11,34,42,46,47,60,72,93,98,99,105,112,132}. (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 14)

Pergunta 13. Há necessidade de ajuste de doses das heparinas na profilaxia de TEV dos doentes obesos com CAD? Se sim, a partir de qual IMC?

Recomendação: Apesar de evidência disponível de que a estratificação da dose de heparina, baseada no IMC ou no peso na tromboprofilaxia de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica pode ser eficaz e segura, esta evidência não deve ser extrapolada para pacientes submetidos à operações de câncer do aparelho digestivo; nestes quadros essa estratificação não foi adequadamente estudada^{20,32,39,52,59,65,68,91,102,106,127}. (Recuperados = 1561; 1a seleção = 25; incluídos = 11)

Pergunta 14. A profilaxia farmacológica aumenta o risco de sangramento intra e pós-operatório nas operações do paciente com CAD?

Recomendação: Não há também diferença na ocorrência de sangramento e no aumento do risco de sangramento no intra ou no pós-operatório quanto ao uso de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada na maior parte das evidências extrapoladas de pacientes submetidos à cirurgia geral ou abdominal por neoplasia maligna. Apesar disso, a utilização de tromboprofilaxia quando comparada com não usar heparina no perioperatório, pode aumentar os eventos hemorrágicos

pós-operatórios ^{3,13,35,42,43,47,64,72,74,94,95,98,103,105,122.} (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 15)

Pergunta 15. Existem condições clínicas que contraindiquem o uso de heparinas na profilaxia de TEV em operações do CAD?

Recomendação: As contraindicações de trombo profilaxia em pacientes que realizarão cirurgia do aparelho digestivo - extrapolando para idosos com câncer sem necessidade cirúrgica -, podem ser principalmente: hipersensibilidade à heparina, endocardite séptica, acidente vascular cerebral hemorrágico, diátese hemorrágica documentada, tratamento com anticoagulante ou antiagregante plaquetário e disfunção renal ou hepática^{12,14,15,16,22,31,37,38,42,72,86,95,103.} (Recuperados = 5806; 1a seleção = 142; incluídos = 13)

DISCUSSÃO

Efetuar pesquisa baseada em evidências é tarefa árdua e que requer experiência. Inicialmente são levantadas todas as que existem nas principais bibliotecas virtuais com os cruzamentos dos descritores. Isto gera quantidade muito grande de artigos, como o que aqui ocorreu. Foram 53.555 trabalhos pelo título e/ou resumo, número impossível de ser estudado. Através de filtros, a técnica de pesquisa reduz grandemente o montante procurando uniformidade dos assuntos abordados. Depois, através da leitura do texto procura-se homogeneidade entre os artigos. Reduz-se assim o total a um número bem menor, e que será usado nas recomendações. Mesmo desta forma a quantidade final de artigos referenciada é grande, no caso deste trabalho 132.

Como é de se esperar, o tema de trombo profilaxia é muito amplo e de difícil pesquisa. Este fato pode ser reconhecido pela dispersão dos artigos selecionados em seus graus de evidência: 31 A, 130 B, 1 C e 0 D. Contudo, o número com os mais altos graus (A+B) foi bom (131) e assegura fidedignidade nestas recomendações.

A Diretriz se caracteriza por responder perguntas práticas do dia-a-dia do médico. Estas, agora apresentadas, não pretendem esgotar o tema. Focaram as mais frequentes dúvidas da prática diária do cirurgião digestivo frente à prevenção do tromboembolismo e procuraram ser objetivas, rápidas e com fácil entendimento. Retiraram-se do texto todas as informações detalhadas sobre a busca exaustiva (mesmo porque não existiria espaço redatorial para inserilas) e elas foram colocadas na web no site do CBCD onde todos os estudos podem ser conferidos e lidos em sua íntegra. Pensam os autores que, desta forma interativa e de fácil acesso, podem colaborar ainda mais com o ensino continuado em cirurgia digestiva. No site do CBCD existe destaque especial a este consenso, disponível livremente. Como qualquer Diretriz, não se pretende que o leitor atenda à estas recomendações de forma dogmática, e sim orientativa. O tirocínio clínico é insubstituível nos momentos de decisão e estas recomendações desejam ser instrumento seguro aos cirurgiões para auxiliá-los em seus atos.

Como pôde ser visto pela quantidade moderada de

referências com graus mais elevados, há necessidade que a comunidade acadêmica amplie suas linhas de pesquisa com temas sobre tromboembolismo. Somente assim e através de estudos prospectivos com melhor metodologia, poder-se-á ampliar a segurança das orientações para a prática da profilaxia.

O CBCD fará esforços para que este consenso possa ser transformado em Diretriz da AMB/CFM; estará deste modo dando ainda mais firmeza e respeitabilidade ao que ora se apresenta à classe médica. Mas, mesmo assim, em função da constante e ininterrupta publicação de artigos com novos métodos de tratamento, este consenso continuará sendo atualizado pelo CBCD. O dinamismo da pesquisa na área é muito grande, exigindo constante atualização para que nossos cirurgiões fiquem sempre garantidos que, ao lerem estas recomendações, estarão sempre com o que é de melhor para seus pacientes.

Estimativas recentes, fazem ver que o Brasil está envelhecendo. Assim, destaque especial deve ser dado à pesquisa do tromboembolismo na terceira idade. Será que as condutas mudarão? Só o tempo e o empenho da classe na pesquisa dirigida dará a resposta.

Finalizando, o principal objetivo deste trabalho exaustivo focou o paciente cirúrgico na intenção de diminuir a morbimortalidade dos procedimentos cirúrgicos sobre o aparelho digestivo. O correto manuseio da prevenção do tromboembolismo resultará em diminuição dos custos no atendimento global dos pacientes, diminuição do período de internação hospitalar e melhoria na qualidade de vida daqueles que nos procuram.

CONCLUSÕES

Este consenso pôde elaborar orientação segura para a profilaxia do tromboembolismo nas operações sobre o câncer do aparelho digestivo, abordando os tópicos mais frequentes do cotidiano do trabalho dos cirurgiões do aparelho digestivo e gerais.

Afiliações dos membros do grupo do consenso:

Oswaldo Malafaia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR; Andre Luis Montagnini, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Angélica Luchese, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS; Antonio Carlos Accetta, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ; Bruno Zilberstein, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Carlos Alberto Malheiros, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP; Carlos Eduardo Jacob, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Claudemiro Quireze Junior, Universidade Federal do Goiás, Goiânia, GO; Cláudio José Caldas Bresciani, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Cleber Dario Pinto Krueel, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS; Ivan Ceconello, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Eduardo Fonseca SAD, Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG; Jorge Alberto Langbeck Ohana, Universidade Federal do Pará, Belém, PA; José Eduardo de Aguiar-Nascimento, Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, MT; José Eduardo Ferreira Manso, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; Jurandir Marcondes Ribas Filho, Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR; Marco Aurélio Santo, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Nelson Adami Andreollo, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP; Orlando Jorge Martins Torres, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA; Paulo Herman, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Ronaldo Mafia Cuenca, Universidade de Brasília, DF; Rubens Antônio Aissar Sallum, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; Wanderley Marques Bernardo, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

REFERÊNCIAS

- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M; PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20. PMID: 16175516.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOproject. *Ann Surg* 2006;243:89-95. PMID: 16371741
- Akl EA, Labedi N, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD009447. PMID: 22071865.
- Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70:172-4. PMID: 6338992.
- Auer R, Scheer A, Wells PS, Boushey R, Asmst T, Jonker D, et al. The use of extended perioperative low molecular weight heparin (tinzaparin) to improve disease-free survival following surgical resection of colon cancer: a pilot randomized controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:760-2. PMID: 22198365.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82. PMID: 20829374.
- Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099-103. PMID: 21464402.
- Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9. PMID: 19636003.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7. PMID: 20738765.
- Berger AC, Scott WJ, Freedman G, Konksi A, Weiner L, Cheng JD, Goldberg M. Morbidity and mortality are not increased after induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S16-20. PubMed PMID: 16399424.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80. PMID: 11919306.
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböök T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501. PMID: 7613894.
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungström KG, general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost* 1990;16 Suppl:19-24. PMID: 1962900.
- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T, Horn A, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost* 1990;16 Suppl:19-24. PMID: 1962900.
- Bergqvist D, Lindgren B, Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996;83:1548-52. PMID: 9014669.
- Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T, et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:888-91. PMID: 2846113.
- Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-92. PMID: 22552194.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, Nelson H, Wang E, Ko CY, et al. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for cancer: comparison of short-term outcomes from 121 hospitals. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2001-9. PMID: 18575941.
- Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer*. 2006 Feb;42(3):410-4. PubMed PMID: 16321518.
- Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC Jr, Guske PJ, Kane JM Jr, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:625-31. PMID: 18261965.
- Borly L, Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery -- an update. *Colorectal Dis* 2005;7:122-7. PMID: 15720347.
- Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, Schneider PA, Didier D, Rohner A. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993;128:326-8. PMID: 8382919.
- Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Pre-surgical identification of the patient at risk for developing venous thromboembolism post-operatively. *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:18-21. PMID: 2288176.
- Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickson D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg* 2009;79:526-9. PMID: 19694660.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-1173.
- Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *Br J Surg*. 1988;75:1058-63. PMID: 2905187.
- Covey TH, Sherman L, Baue AE. Low-dose heparin in postoperative patients: a prospective, coded study. *Arch Surg*. 1975;110:1021-1026.
- Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: An updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010;145:1109-18. PMID: 21079101.
- Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta-regression analysis to indirectly compare prophylaxis with dalteparin or enoxaparin in patients at high risk for venous thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:233-42.
- Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer* 2012;118:3468-76. PMID: 22086826.
- Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997;84:1099-103. PMID: 9278651
- Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Büchler MW. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg* 2000;17:602-609. PMID: 11155006.
- Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:813-9. PMID: 17449089.
- Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunebaum L, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988;18:561-7. PMID: 2852111.
- Gallus A, Cade J, Ockelford P, Hepburn S, Maas M, Magnani H, et al. Organon (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thromb Haemost* 1993;70:562-7. PMID: 7509509.
- Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA*. 1976; 235:1980-1982.
- Gomes M, Ramacciotti E, Henriques AC, Araujo GR, Szultan LA, Miranda F Jr, Thethi I. Generic versus branded enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism following major abdominal surgery: report of an exploratory clinical trial. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:633-9. PMID: 21949036.
- Haas S, Schellong SM, Tebbe U, Gerlach HE, Bauersachs R, Melzer N, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer – a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer* 2011;11:316. PMID: 21791091.
- Hamad GG, Chohan PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg* 2005;15:1368-74. PMID: 16354513.
- Hammond J, Kozma C, Hart JC, Nigam S, Daskiran M, Paris A, Mackowiak JI. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3240-7. Epub 2011 May 17. PubMed PMID: 21584837.
- Hida K, Hasegawa S, Kinjo Y, Yoshimura K, Inomata M, Ito M, et al. Open versus laparoscopic resection of primary tumor for incurable stage IV colorectal cancer: a large multicenter consecutive patients cohort study. *Ann Surg* 2012;255:929-34. PMID: 22367445.
- Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum* 1999;42:196-202. PMID: 10211496.
- Jeong O, Ryu SY, Park YK, Kim YJ. The effect of low molecular weight heparin thromboprophylaxis on bleeding complications after gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2363-9. PMID: 20358302.
- Joffe S. Drug prevention of postoperative deep venous thrombosis: a comparative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulfate. *Arch Surg*. 1976;111:37-40.
- Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007557. PMID: 22972111.

46. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010;8:1223-9. PMID: 20456751.
47. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brücke P, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997;21:2-8; discussion 8-9. PMID: 8943170.
48. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993;341:259-65. PMID: 8093915.
49. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard RG, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet* 1977;1:567-9. PMID: 65660.
50. Kakkar VV, Djaazeri B, Fok J, Fletcher M, Scully MF, Westwick J. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:375-9. PMID: 6800465.
51. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thrombo-embolism in high-risk patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:364-5. PMID: 19162515.
52. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001;11:670-6.
53. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47. PMID: 19720906.
54. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46. PubMed PMID: 17918266.
55. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7. PMID: 18216292.
56. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007;120 Suppl 2:S41-50. PMID: 18023712.
57. Kiil J, Kiil J, Axelsen F, Andersen D. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *Lancet*. 1978; 1:1115-1116.
58. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969-77. PMID: 15758007.
59. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165:341-5. PMID: 15710801.
60. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-63. PMID: 9728784.
61. Lee JH, Park do J, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Comparison of complications after laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy for gastric cancer using the Clavien-Dindo classification. *Surg Endosc* 2012;26:1287-95. PMID: 22044981.
62. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg* 2006;141:790-797.
63. Liang X, Hou S, Liu H, Li Y, Jiang B, Bai W, et al. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21:381-5. PMID: 21395453.
64. Limmer J, Ellbrück D, Müller H, Eisele E, Rist J, Schütze F, et al. Prospective randomized clinical study in general surgery comparing a new low molecular weight heparin with unfractionated heparin in the prevention of thrombosis. *Clin Investig* 1994;72:913-9. PMID: 7894222.
65. Linke LC, Kattahagen BD. Weight-based heparin dosing is more effective in the treatment of postoperative deep vein thrombosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:208-11. PMID: 10392521.
66. Lloyd GM, Kirby R, Hemingway DM, Keane FB, Miller AS, Neary P. The RAPID protocol enhances patient recovery after both laparoscopic and open colorectal resections. *Surg Endosc* 2010;24:1434-9. PMID: 20035353.
67. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Mar;22(2):86-91. Review. PubMed PMID: 21245746.
68. Lowe GD, Osborne DH, McArdle BM, Smith A, Carter DC, Forbes CD, et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982;1:409-12. PMID: 6121087.
69. Lyman GH, Khorana AK. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol*. 2009;27:4821-4826.
70. Mamidanna R, Bottle A, Aylin P, Faiz O, Hanna GB. Short-term outcomes following open versus minimally invasive esophagectomy for cancer in England: a population-based national study. *Ann Surg* 2012;255:197-203. PMID: 22173202.
71. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, Zaccanelli M, Floriani I, Viganò MG, Rosti A, Cazzaniga ME, Ferretti G, Cabiddu M, Barni S. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):752-4. PubMed PMID: 16601855.
72. Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, D'Angelo A. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg* 1993;78:166-70. PMID: 8394842.
73. McKay GD, Morgan MJ, Wong SK, Gatenby AH, Fulham SB, Ahmed KW, et al. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2012;55:42-50. PMID: 22156866.
74. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438-44. PMID: 11224634.
75. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, Caprini JA, Gordon HS, Ko CY, Bentrem DJ. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):131-7. PubMed PMID: 21527843.
76. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
77. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Abu Hilal M, Pearce NW, Primrose JN, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2011;13:295-308. PMID: 21492329.
78. Moussa OM, Rajaganesan R, Abouleid A, Corless DJ, Slavin JP, Khan A, et al. Single-center comparative study of laparoscopic versus open colorectal surgery: a 2-year experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:29-32. PMID: 22318056.
79. Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W. Prospective randomized trial to determine the influence of laparoscopic and conventional colorectal resection on intravascular fibrinolytic capacity. *Surg Endosc* 2003;17:73-7. PMID: 12364991.
80. Neudecker J, Klein F, Bittner R, Carus T, Stroux A, Schwenk W, et al. Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:1458-67. PMID: 19918852.
81. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg* 2011;146:348-56. PMID: 21079109.
82. Nicolaidis AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helms E, Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterring stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983;94:21-5. PMID: 6857507.
83. Nilsson KR, Berenholtz SM, Garrett-Mayer E, Dorman T, Klag MJ, Pronovost PJ. Association between venous thromboembolism and perioperative allogeneic transfusion. *Arch Surg*. 2007 Feb;142(2):126-32; discussion 133. PubMed PMID: 17309963.
84. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995;169:567-71. PMID: 7771617.
85. Nygren J, Soop M, Thorell A, Hausel J, Ljungqvist O; ERAS Group. An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2009;52:978-85. PMID: 19502866.
86. Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thromb Haemost* 1989;62:1046-9. PMID: 2559484.
87. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg* 2012;255:1093-9. PMID: 22584630.
88. Perkins J, Beech A, Hands L. Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: randomized controlled trial of heparin plus graduated compression stocking for the prophylaxis of deep venous thrombosis in general surgical patients. *Br J Surg* 1999; 86:701. PMID: 10361334.
89. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-1133.
90. Prophylactic efficacy of low-dose dihydroergotamine and heparin in postoperative deep venous thrombosis following intra-abdominal operations. *J Vasc Surg*. 1984;1:608-616.

91. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81. PMID: 8214998.
92. Rasmussen A, Hansen PT, Lindholt J, Poulsen TD, Toftdahl DB, Gram J, et al. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *J Med* 1988;19:193-201. PMID: 2972790.
93. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384-90. PMID: 16881934.
94. Reddy SK, Turley RS, Barbas AS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Clary BM, Geller DA. Post-operative pharmacologic thromboprophylaxis after major hepatectomy: does peripheral venous thromboembolism prevention outweigh bleeding risks? *J Gastrointest Surg* 2011;15:1602-10. PMID: 21691924.
95. Reinke CE, Drebin JA, Kreider S, Kean C, Resnick A, Raper S, et al. Timing of preoperative pharmacoprophylaxis for pancreatic surgery patients: a venous thromboembolism reduction initiative. *Ann Surg Oncol* 2012;19:19-25. PMID: 21725687.
96. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007;204:1211-21. PMID: 17544079.
97. Rostambeigi N, Greenlee SM, Huebner M, Farley DR. When is the best time to initiate peri-operative heparin therapy in general surgery patients? A risk-benefit dilemma. *Am Surg* 2011;77:1539-45. PMID: 22196671.
98. Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res* 2010;125:e65-70. PMID: 19919878.
99. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:128-31. PMID: 2832030.
100. Samama M, Combe S. Prevention of thromboembolic disease in general surgery with enoxaparin (Clexane). *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:91-5. PMID: 1963022.
101. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410-21. PMID: 14687996.
102. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12:19-24. PMID: 11868291.
103. Short SS, Nasser Y, Gangi A, Berel D, Fleschner P. Deep vein thrombosis prophylaxis increases perioperative surgical site infection in a prospective cohort of patients undergoing colorectal surgery. *Am Surg* 2011;77:1309-13. PMID: 22127076.
104. Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguet G, Dunkler D, Schwarzingler I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2010;8:114-20. PMID: 19889150.
105. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, Bergman JF; FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost* 2006;4:1693-700. PMID: 16796710.
106. Singh K, Podolsky ER, Um S, Saba S, Saeed I, Aggarwal L, et al. Evaluating the safety and efficacy of BMI-based preoperative administration of low-molecular-weight heparin in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012;22:47-51. PMID: 21476124.
107. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006 Jan;119(1):60-8. PubMed PMID: 16431186.
108. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2009;52:446-51. PMID: 19333044.
109. Stender MT, Nielsen TS, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. High preoperative prevalence of deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Sep;94(9):1100-3. PubMed PMID: 17440957.
110. Sugimachi K, Tajiri H, Kinjo N, Ikebe M, Wang H, Tanaka K, et al. Incidence and predictors of deep venous thrombosis after abdominal oncologic surgery: Prospective Doppler ultrasound screening. *J Surg Res* 2012. PMID: 22739045.
111. Teman NR, Silski L, Zhao L, Kober M, Urba SC, Orringer MB, Chang AC, Lin J, Reddy RM. Thromboembolic events before esophagectomy for esophageal cancer do not result in worse outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct;94(4):1118-25. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.109. Epub 2012 Aug 2. PubMed PMID: 22858275.
112. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. VideoLaparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005;3:216-20. PMID: 15670021.
113. Torngren S, Forsberg K. Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand*. 1978;144:283-288.
114. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67:482-4. PMID: 6998538.
115. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, Cavaliere D, Avenia N, Gullà N, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:e277-96. PMID: 22330061.
116. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127:1631-6. PMID: 15888839.
117. Tsutsumi K, Udagawa H, Kajiyama Y, Kinoshita Y, Ueno M, Nakamura T, et al. Pulmonary thromboembolism after surgery for esophageal cancer: its features and prophylaxis. *Surg Today* 2000;30:416-20. PMID: 10819476.
118. Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Abdalla EK, Curley SA, Vauthey JN, Aloia TA. Risk of venous thromboembolism outweighs post-hepatectomy bleeding complications: analysis of 5651 National Surgical Quality Improvement Program patients. *HPB (Oxford)*. 2012 Aug;14(8):506-13. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00479.x. Epub 2012 May 15. PubMed PMID: 22762398; PubMed Central PMCID: PMC3406347.
119. Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Grönroos J. Thromboprophylaxis following surgery for colorectal cancer - is it worthwhile after hospital discharge? *Scand J Surg* 2009;98:58-61. PMID: 19447743.
120. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protect score. *Intern Emerg Med* 2012;7:291-2. PMID: 22547369.
121. Vijan SS, Ahmed KA, Harmsen WS, Que FG, Reid-Lombardo KM, Nagorney DM, et al. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Arch Surg* 2010;145:616-21. PMID: 20644122.
122. Vivarelli M, Zanello M, Zanfi C, Cucchetti A, Ravaioli M, Del Gaudio M, Cescon M, Lauro A, Montanari E, Grazi GL, Pinna AD. Prophylaxis for venous thromboembolism after resection of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: is it necessary? *World J Gastroenterol* 2010;16:2146-50. PMID: 20440855.
123. Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2012;14:1009-13. PMID: 21985126.
124. Welsh FK, Tekkis PP, John TG, Rees M. Open liver resection for colorectal metastases: better short- and long-term outcomes in patients potentially suitable for laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)* 2010;12:188-94. PMID: 20590886.
125. White RH, Chew H, Wun T. Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S29-40. Erratum in: *Thromb Res*. 2008;123(1):187-90. PubMed PMID: 18023711.
126. Wille-Jørgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen SW, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:44-8. PMID: 1702235.
127. Wille-Jørgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:126-30. PMID: 2382189.
128. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001217. PMID: 14583929.
129. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985;72:579-81. PMID: 4016545.
130. Wille-Jørgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with a combination of heparin and graduated compression stockings.
131. Woller SC, Stevens SM, Jones JP, Lloyd JF, Evans RS, Aston VT, et al. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients. *Am J Med* 2011;124:947-954. PMID: 21962315.
132. Yang SS, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Symptomatic venous thromboembolism in Asian colorectal cancer surgery patients. *World J Surg*. 2011 Apr;35(4):881-7. PubMed PMID: 21264469.