

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

Juliana Evangelista Porto Paixão
Caroline Rodrigues Arantes
Abner Lucas Balduino de Souza
Guilherme de Sousa Pondé Amorim
Bruno Yuji Hamaoka de Melo

**O uso comparativo das diferentes tromboprolifaxias no paciente com trauma: uma
revisão sistemática**

Anápolis, Goiás

2023

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Curso de medicina

**O uso comparativo das diferentes tromboprolifaxias no paciente com trauma: uma
revisão sistemática**

Trabalho de Curso apresentado à Iniciação Científica do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Profa. Dra. Constanza Thaise Xavier Silva.

Anápolis, Goiás

2023

RESUMO

O Tromboembolismo Venoso (TEV) tem como fisiopatologia base a Tríade de Virchow, que apresenta como aspectos a estase sanguínea, o estado de hipercoagulabilidade e a lesão endotelial. Quando se tem algum desses fatores, maior é a chance de eventos tromboembólicos acontecerem, sendo a etiologia dessas desordens muito vastas. Uma das causas do TEV é o trauma, uma vez que ele perturba os três pilares da Tríade de Virchow e, assim, apresenta-se como um fator de risco para seu desenvolvimento. Para prevenir essa complicação do trauma, utiliza-se da trombopprofilaxia, principalmente, farmacológica, utilizando os fármacos anticoagulantes para melhorar o desfecho de pacientes com alto risco para TEV. Assim, o presente estudo tem como objetivo identificar o desfecho dos diferentes anticoagulantes na trombopprofilaxia de pacientes com trauma. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane e Scopus, dos últimos 10 anos, incluindo-se apenas estudos observacionais analíticos ou experimentais. Foram incluídos 27 artigos, em sua maioria estudo de coorte retrospectivo, com trauma de natureza ortopédica ou contusa, e com maior percentagem de pacientes de sexo masculino, com idade média entre 40 e 60 anos. O anticoagulante mais utilizado foi a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), e o método diagnóstico principal foi a ultrassonografia (USG). Por fim, observou-se um melhor prognóstico com uso da HPBM quando comparado às demais medicações tradicionais. No entanto, quando comparada à rivaroxabana, foram encontradas divergências entre os estudos. Alguns estudos relataram incidência de TEV e mortalidade semelhantes à HBPM, enquanto outros relataram taxas inferiores de sucesso. Diante do exposto, concluiu-se que as heparinas são, atualmente, os principais anticoagulantes utilizados na trombopprofilaxia em pacientes traumatizados. Entretanto, os Novos Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) têm se mostrado uma alternativa promissora para os próximos anos.

Palavras-chave: Tromboembolia Venosa, Traumatismo Múltiplo, Doenças Vasculares

ABSTRACT

Venous Thromboembolism (VTE) has its basic pathophysiology in Virchow's Triad, which encompasses blood stasis, hypercoagulability, and endothelial injury. When one or more of these factors is present, the risk of thromboembolic events increases, with a wide range of etiologies for these disorders. One of the causes of VTE is trauma, as it disrupts all three pillars of Virchow's Triad and thus serves as a risk factor for its development. To prevent this complication of trauma, thromboprophylaxis is primarily used, particularly pharmacological interventions using anticoagulant drugs, to improve outcomes in patients at high risk for VTE. Therefore, the present study aims to identify the outcomes of different anticoagulants in the thromboprophylaxis of trauma patients. It is a systematic literature review conducted in the MEDLINE (PubMed), Cochrane, and Scopus databases, covering the last 10 years and including only analytical or experimental observational studies. A total of 27 articles were included, mostly retrospective cohort studies, focusing on orthopedic or blunt trauma, with a higher percentage of male patients aged between 40 and 60 years. The most commonly used anticoagulant was Low Molecular Weight Heparin (LMWH), and the main diagnostic method was ultrasound (USG). Finally, a better prognosis was observed with the use of LMWH compared to other conventional medications. However, when compared to rivaroxaban, discrepancies were found among the studies. Some studies reported incidence rates of VTE and mortality similar to LMWH, while others reported lower rates of success. Based on the findings, it was concluded that heparins are currently the main anticoagulants used for thromboprophylaxis in trauma patients. However, Direct Oral Anticoagulants (DOACs) may emerge as a promising alternative in the coming years.

Keywords: Venous Thromboembolism, Multiple Trauma, Vascular Diseases.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 Politrauma	7
2.2 Conceito e epidemiologia de TEV	7
2.3 Aspectos clínicos	9
2.4 Diagnóstico	10
2.5 Complicações de TEV	12
2.6 Tratamento de TEV	13
2.7 Profilaxia de TEV	15
2.8 Prognóstico	16
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos específicos	18
4. METODOLOGIA	19
4.1 Tipo de estudo	19
4.2 Estratégia de busca	19
4.3 Critérios de inclusão	19
4.4 Critérios de exclusão	20
4.5 Aspectos éticos	20
4.6 Síntese de resultados e análise dos dados	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Seleção de estudos e coleta de dados	21
5.2 Compêndio dos resultados	22
6. DISCUSSÃO	31
6.1 Principais traumas apresentados	31
6.2 Epidemiologia do TEV no cenário pós trauma: sexo e idade	31
6.3 Características inerentes aos medicamentos	32
6.4 incidência de TEV e métodos diagnósticos	34
6.5 Desfechos	35
7. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO

Uma das definições aceitas para o termo trauma, apesar da ausência de uniformidade quanto à sua tipologia, é uma lesão na qual ocorre interrupção súbita na relação, normalmente estável e fisiológica, entre o indivíduo e o meio. Pacientes considerados politraumatizados apresentam dois ou mais traumas, passíveis de provocar alterações orgânicas e, até mesmo, colocar a vida da vítima em risco (FONSECA *et al.*, 2011; FRINK *et al.*, 2017). Quanto à epidemiologia, quadros de politrauma são mais prevalentes no sexo masculino, principalmente nos indivíduos jovens (20-29 anos), e cursam com etiologias distintas, sendo os acidentes de trânsito as mais relatadas (SILVA *et al.*, 2017).

A necessidade de hospitalização de um trauma depende da sua gravidade e, quando recomendada, comumente cursa com complicações como o tromboembolismo venoso (TEV), condição provocada por inadequação na coagulação sanguínea, que permite a formação de coágulos que dificultam ou impedem a circulação sanguínea (BECKMAN *et al.*, 2010). O TEV é multifatorial, podendo ocorrer, por exemplo, devido a alterações ambientais e predisposição genética. Virchow apontou uma tríade de mudanças no sistema venoso, composta por hipercoagulabilidade sanguínea, lesão vascular e estase venosa como a principal responsável pela injúria (BRUNI-FITZGERALD, 2015). Majoritariamente, tal afecção acomete a população idosa, em especial aqueles com mais de 70 anos, e indivíduos do sexo masculino, além de que essa injúria é mais prevalente em países economicamente favorecidos (RASKOB *et al.*, 2014; HEIT, SPENCER, WHITE, 2016).

O TEV, a depender do seu local de acometimento, pode incluir a condição de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Nesse contexto, os sinais e sintomas clínicos mais relatados na TVP incluem dor nos membros inferiores, edema, sensibilidade exacerbada, principalmente à palpação, veias colaterais dilatadas e vermelhidão. Quanto ao quadro de TEP, pode-se ter um início silencioso por meio de embolia pulmonar e evoluir com dor torácica pleurítica, dispneia, taquicardia, hipoxemia e hemoptise, ou apresentar também comprometimento hemodinâmico grave, resultando em confusão mental, hipotensão, choque e até morte súbita (KHAN *et al.*, 2021). O diagnóstico de TEV leva em consideração aspectos clínicos (escores como de Wells e de Genova), exames laboratoriais e exames de imagem (PRESTI *et al.*, 2015).

O tratamento tromboembólico pode ser dividido em medidas não farmacológicas e farmacológicas, sendo que a última requer anticoagulação, normalmente, através do uso de heparina não fracionada (HNF). Contudo, as drogas trombolíticas também têm se mostrado bastante efetivas, pois possuem maior velocidade de ação e, por vezes, resultados mais eficazes, assim como os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (PRESTI *et al.*, 2015). A trombopprofilaxia para TEV pode ser mecânica ou farmacológica e se mostra eficaz na redução da incidência de episódios de tromboembolismo venoso, principalmente nos pacientes que, no pós-operatório, necessitam de repouso prolongado, além de reduzir as taxas de morbimortalidade geradas pela injúria (BARRERA *et al.*, 2013; SCHUNEMANN *et al.*, 2018).

Por décadas, a escolha de anticoagulantes se restringiu quase exclusivamente à HNF e aos antagonistas da vitamina K. Entretanto, recentemente, os novos anticoagulantes orais diretos (DOACs) têm emergido como uma forma promissora no manejo e na profilaxia de tromboembolismo venoso, assim como de outras patologias trombóticas (KARCIOGLU *et al.*, 2020). Estes incluem dabigatrana, que inibe a trombina, e apixabana, betrixabana, edoxabana e rivaroxabana, que inibem o fator X ativado. Os DOACs foram, pelo menos, tão efetivos quanto os antagonistas da vitamina K para prevenção de AVC na fibrilação atrial ou para tratamento de tromboembolismo venoso, e foram associados com menor risco de sangramento (FREDENBURGH, WEITZ, 2020).

O prognóstico de TEV é bastante dependente dos antecedentes pessoais que o indivíduo acometido carrega. Esses, compostos por idade, doenças cardiovasculares prévias, entre outras comorbidades, podem criar um cenário favorável ou desfavorável. Portanto, prever resultados positivos futuros é inviável, mesmo com o uso correto das diretrizes pelos hospitais, e mediante a oferta de profilaxia antitrombótica (SCHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017). Atualmente, entende-se que o trauma agudo aumenta o risco de TEV, e é responsável por aproximadamente 12% dos casos de TEV na comunidade (RUSKIN, 2018). Por isso, é notável que o assunto em questão apresenta relevância para a comunidade científica, tendo em vista sua prevalência na população. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é comparar o uso dos diferentes anticoagulantes na trombopprofilaxia de pacientes com trauma.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Politrauma

A definição de politrauma, quanto a classificação acerca da tipologia do trauma, ainda não possui uniformidade. Em geral, entende-se pelo diagnóstico de politrauma a presença de dois ou mais traumas, em órgãos distintos, em que pelo menos um deles possa oferecer perigo à vida do paciente. Entretanto, internacionalmente, utiliza-se o Escore de Severidade da Injúria (ISS) para definir os pacientes politraumatizados, sendo aqueles com pontuação maior ou igual a 16 definidos como severamente traumatizados (FRINK *et al.*, 2017).

Segundo a nova definição de Berlim para o politrauma, este pode ser definido em casos com Escala de Injúria Abreviada (AIS) ≥ 3 para duas ou mais regiões do corpo, combinado com uma ou mais variáveis de fatores de risco fisiológicos, que avalia cinco parâmetros: hipotensão (pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg), inconsciência (Escala de Coma de Glasgow ≤ 8), acidose (excesso de base $\leq -6,0$), coagulopatia (tempo de tromboplastina parcial ≥ 40) e idade (≥ 70 anos) (RAU *et al.*, 2017).

Em uma perspectiva epidemiológica, o politrauma possui um perfil de pacientes, em sua maioria, do sexo masculino, na faixa etária de 20 - 29 anos, com etiologia definida por três principais causas: os acidentes de trânsito, causados por qualquer tipo de veículo; as quedas, das quais os idosos compuseram a principal faixa etária; e a violência, sendo que as agressões por arma de fogo tiveram maior incidência, seguidas por arma branca e agressão física (SILVA *et al.*, 2017).

Quando hospitalizados, os pacientes admitidos por trauma possuem alto risco para o desenvolvimento de TVP, e de subsequente TEP que, coletivamente, são denominados de TEV. O TEV, por sua vez, possui elevada morbidade e mortalidade, principalmente nos casos em que há presença de fratura de ossos, especialmente da região pélvica, de traumatismo cranioencefálico e de hospitalização prolongada (PAYDAR *et al.*, 2016). No entanto, o TEV pode ocorrer mesmo em pacientes com baixo risco, dos quais os escores comuns de coagulação não preveem com precisão o risco para TEV (RUSKIN, 2018).

2.2 Conceito e epidemiologia de TEV

Tromboembolismo venoso é uma condição na qual há inadequação na coagulação sanguínea, permitindo com que coágulos se formem nas veias, prejudicando, assim, o fluxo sanguíneo corporal (BECKMAN *et al.*, 2010). Geralmente, essa doença acomete as veias

profundas de membros inferiores, sendo denominada TVP. Entretanto, o coágulo sanguíneo pode, ainda, se desprender do seu local de origem e alcançar diferentes compartimentos corporais, inclusive o pulmão, gerando o fenômeno conhecido como TEP (KAHN *et al.*, 2018).

Por ser uma condição complexa e multifatorial, o TEV engloba a interação entre exposições ambientais e condições geneticamente preestabelecidas para trombose ou predisposições adquiridas (HEIT, SPENCER, WHITE, 2016). O tromboembolismo venoso constitui um importante problema de saúde pública e, nos hospitais, é uma causa significativa de morbimortalidade, principalmente em pacientes cirúrgicos hospitalizados no pós-operatório (HEIT, SPENCER, WHITE, 2016; LEAL *et al.*, 2020).

O TEV é uma condição que acomete, predominantemente, a população mais idosa e, raramente, crianças e adolescentes. As taxas anuais gerais de TEV nos países da Europa Ocidental, América do Norte, Austrália e Sul da América Latina variam de 0,75 a 2,69 por 1.000 indivíduos. Na população com 70 anos de idade ou mais, a incidência se eleva, variando entre 2 e 7 por 1.000 (RASKOB *et al.*, 2014). No que tange a distinção econômica entre os países, estimou-se que 3,9 milhões de casos de TEV hospitalar ocorreram em um ano entre 1,1 bilhão de moradores de países de alta economia (3,5 por 1.000 habitantes) e 6,0 milhões de casos entre 5,5 bilhões de habitantes de países de economia baixa e média (1,1 por 1.000 indivíduos). Diante do exposto, pode-se observar que o TEV é um quadro relativamente comum e presente em regiões de baixa, média e alta renda (JHA *et al.*, 2013).

Quando ajustada por gênero e idade, a taxa de incidência mundial para TEV é maior para homens (130 por 100.000) do que para mulheres (110 por 100.000) (HEIT, SPENCER, WHITE, 2016). Em relação à etnia, estudos em Taiwan, Hong Kong e Coréia, assim como achados nos Estados Unidos, concluíram que as incidências anuais de TEV são menores em asiáticos do que em afro-americanos e caucasianos (RASKOB *et al.*, 2014).

A literatura ainda possui escassas informações quanto ao número de óbitos por TEV. Contudo, um estudo baseado em incidências, que abrangeu seis países da Europa, estimou a ocorrência de 534,454 mortes causadas por TEV na União Europeia em 2014. Nos Estados Unidos, um estudo parecido apontou aproximadamente 300.000 mortes a cada ano por TEV (RASKOB *et al.*, 2014).

No Brasil, a diretriz da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (2015), através de estimativas, apontou que, de maneira geral, há 60 casos de TVP para cada

100.000 brasileiros a cada ano. Existe, ainda, um aumento exponencial com o avanço da idade. A incidência de quadros de TVP que culminam em TEP, por exemplo, é de 30 casos a cada 100.000 habitantes na faixa de 25 a 35 anos de idade. Entre indivíduos de 70 a 79 anos, a incidência sobe consideravelmente e se aproxima de 500 casos em 100.000 ao ano.

2.3 Aspectos clínicos

O TEV é uma doença que inclui a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar (EP), podendo acometer tanto pacientes hospitalizados quanto não hospitalizados. A EP e a TVP são duas apresentações clínicas do tromboembolismo venoso que compartilham dos mesmos fatores predisponentes (BRUNI-FITZGERALD, 2015).

Virchow foi quem identificou alguns dos fatores que colocam pacientes em risco para o desenvolvimento de TVP, sendo eles: imobilidade, estase sanguínea, estado de hipercoagulabilidade e lesão endotelial (RUSKIN, 2018).

Sobre os fatores de risco, o tipo de lesão, associado com injúrias vasculares e hospitalização prolongada, estão relacionadas ao desenvolvimento de trombose venosa profunda, e o trauma agudo é visto hoje como causa de 12% dos casos de tromboembolismo venoso (RUSKIN, 2018). No estudo feito por Geerts *et al.* (1994), indicaram que grandes traumas foram associados a 58% de incidência de TVP nas extremidades dos membros inferiores, e 18% de incidência em veias proximais. Fisiopatologicamente, cirurgias e acidentes traumáticos predis põem pacientes ao TEV por estarem relacionados à ativação de fatores de coagulação e por causarem imobilização (BRUNI-FITZGERALD, 2015).

Os sinais e sintomas clínicos relacionados à TVP incluem dor na perna (80-90% dos pacientes), inchaço (80%), vermelhidão (25%), sensibilidade local à palpação (75-85%) e circulação colateral superficial de veias (30%). Entre 30% e 60% dos pacientes com sintomas de TVP apresentam embolia pulmonar de forma inaparente. Acerca dos pacientes com EP sintomática, a apresentação clínica relatada é dispneia (80% dos pacientes), dor torácica do tipo pleurítica (60-70%), hemoptise (5-13%), taquicardia (65-70%), ou hipoxemia (70%). Podem também apresentar comprometimento hemodinâmico grave (10-20%), incluindo morte súbita, choque, hipotensão, síncope ou confusão (Khan *et al.*, 2021). Alguns sinais da ocorrência de comprometimento hemodinâmico incluem a ativação da cascata de coagulação, que implica na formação de rede de fibrina e, conseqüentemente, aumento dos níveis plasmáticos de D-dímero

(DD), produto liberado após sua degradação. Entretanto, elevadas concentrações de DD não confirmam a presença de TEV (KHAN *et al.*, 2021).

2.4 Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico de TEV tem tomado como base aspectos clínicos (escores), exames laboratoriais e exames de imagem. Os escores mais utilizados são o Escore de Wells e o Escore de Genova, ambos com a finalidade de avaliação probabilística para estratificar um paciente com suspeita de TEV em baixa, moderada ou alta probabilidade (PRESTI *et al.*, 2015). No que se refere à TVP e ao TEP, o Escore de Wells é o modelo de predileção clínica usado como base para estratificação clínica do paciente com suspeita de TEV ou de TEP e se baseia em sinais e sintomas, fatores de risco e diagnósticos alternativos, sendo o Tabela 1 para pacientes com TVP e o Tabela 2 para pacientes com TEP (SHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017).

Tabela 1 - Escore de Wells para pacientes com suspeita de TVP

Característica clínica	Pontuação
Câncer ativo (paciente recebeu previamente tratamento para câncer pelo menos a 6 meses ou atualmente recebendo tratamento paliativo)	1
Paralisia, Paresia ou Imobilização da extremidade inferior	1
Imobilidade no leito por 3 dias ou mais, ou cirurgia maior nas últimas 12 semanas com anestesia geral ou regional	1
Dor localizada ao longo do trajeto do sistema venoso	1
Perna inteira edemaciada	1
Perna edemaciada, pelo menos 3 cm maior do que lado assintomático (medida realizada 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)	1
Edema depressível na perna sintomática	1
Veias tributárias ectasiadas (não varicosas)	1
Histórico prévio de TVP	1
Diagnóstico alternativo menos provável que TVP	-2
TVP PROVÁVEL (Probabilidade moderada a alta)	> 1
TVP IMPROVÁVEL (Probabilidade baixa)	≤ 1

Fonte: SHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017, p. 1.222

Tabela 2 - Escore de Wells para pacientes com suspeita de EP

Características clínicas	Pontuação
Sinais ou sintomas de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos provável que EP	3
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5
Imobilização ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
Histórico prévio de TVP ou EP	1,5
Hemoptise	1
Câncer ativo	1
EP PROVÁVEL	≥ 4
EP IMPROVÁVEL	> 4

Fonte: SHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017, p. 1.222

Quanto aos exames laboratoriais, existe o teste D-dímero (DD), que pode ser feito de três maneiras: teste de aglutinação sanguínea, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou teste de imunofluorescência (ELFA) e teste de aglutinação em látex ou de látex quantitativo. O primeiro tipo de teste possui alta sensibilidade, porém pouca especificidade para diagnosticar TEV, já os outros dois tipos são considerados de alta sensibilidade (PRESTI *et al.*, 2015). De modo geral, o estudo mostra que testes de DD tem alto valor preditivo negativo e alta acurácia em descartar pacientes com suspeitas de TEV; ademais, quando negativo, tem sido utilizado isoladamente para descartar EP (SHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017).

Com relação aos exames de imagem, os seguintes testes podem ser utilizados: Eco Doppler Colorido (EDC), venografia/flebografia, angiotomografia e ressonância magnética (RM). O EDC é capaz de associar imagens em tempo real com a análise espectral, possibilitando avaliar a anatomia, a fisiologia e as características do fluxo venoso. Além disso, ele possui alta sensibilidade (96%) e alta especificidade (98-100%) para diagnosticar TVP em pacientes sintomáticos, porém sua acurácia reduz quando os pacientes se encontram assintomáticos. A venografia com contraste/flebografia é um exame considerado padrão-ouro, porém possui diversas limitações, como alto custo e contraindicações ao contraste, fazendo com que ele não seja um exame de rotina e seja usado apenas quando outros testes não tenham sucesso em diagnosticar (PRESTI *et al.*, 2015).

A angiotomografia possui sensibilidade e especificidade similares ao EDC, sendo assim, é comumente utilizada quando o EDC é insuficiente para diagnosticar um paciente com TVP. Quanto à RM, ela possui acurácia semelhante ao EDC e distingue-se pela capacidade de diferenciar um evento trombótico agudo de um crônico (PRESTI *et al.*, 2015).

Nos pacientes traumáticos em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), o TEV pode ter seus sintomas mascarados por outras complicações decorrentes do trauma, como fraturas e feridas. Nesses casos, a ultrassonografia dupla é a primeira escolha para detectar TVP, já que é uma técnica não invasiva, de rápida realização, pode ser feita à beira leito, possui uma alta sensibilidade (85%) e alta especificidade (96%). Outro exame útil é a angiotomografia, que é o padrão-ouro para diagnosticar EP. Porém, caso o paciente esteja grave para ser deslocado à angiotomografia, uma opção viável é o ecocardiograma transtorácico ou transesofágico; ambos os exames podem ser feitos à beira leito para diagnosticar EP (TORRES, HAUT, 2020).

Como retratado anteriormente, o teste DD possui elevada sensibilidade para diagnóstico, todavia, é comum que pacientes em UTI tenham outras comorbidades que o façam aumentar, como processos inflamatórios e disfunção renal severa. Sendo assim, o teste passa a ter baixa especificidade e pouco valor preditivo (TORRES, HAUT, 2020).

2.5 Complicações de TEV

As principais complicações do tromboembolismo venoso são TVP e TEP. A TVP é uma doença com acometimento no sistema venoso, com início principalmente nas extremidades inferiores por uma imobilização prolongada. O TEP é causado por um trombo que se desprende do seu local de formação e, conseqüentemente, obstrui a artéria pulmonar ou um de seus ramos (RASSAM *et al.*, 2009). Assim, pode-se observar que o TEP é uma complicação da TVP, com evolução de um terço dos casos para óbito (STONE *et al.*, 2017).

A TVP é a maior causa de óbitos intra-hospitalares no mundo e, paradoxalmente, a mais evitável (GEERTS *et al.*, 2008). Sua origem se associa intimamente com várias condições clínicas relacionadas à Tríade de Virchow, que incluem cirurgia ou trauma, malignidade, imobilidade prolongada, gravidez, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), varizes, obesidade e idade avançada (MAMMEN, 1992).

O TEP é uma das doenças mais incidentes em ambientes hospitalares e clínicos, principalmente em pacientes com dificuldade na deambulação. A incidência dessa doença no Brasil é por volta dos 30 anos de idade, porém, há uma maior frequência em pacientes entre 60

e 70 anos. Dos pacientes com TEP, cerca de 79% evoluem para TVP de membros inferiores e cerca de 50%, para embolia pulmonar. O risco de letalidade está relacionado com embolia pulmonar não tratada, cerca de 30%, podendo esta taxa de mortalidade ser reduzida em cerca de 2 a 8% caso o diagnóstico seja realizado precocemente (GOMES, SOUZA, 2018).

2.6 Tratamento de TEV

Atualmente, temos como base para o tratamento medicamentoso do TEV os anticoagulantes, os quais têm o objetivo de evitar a progressão do trombo e, somado a isso, mecanismos fibrinolíticos fisiológicos primários, responsáveis pela dissolução desse trombo. Ademais, a escolha do anticoagulante deve considerar fatores como a disponibilidade, a familiaridade de uso pela equipe médica, a farmacocinética e a dinâmica do fármaco, a relação com comorbidades do paciente, a facilidade de antagonismo em caso de efeitos colaterais e a preferência do paciente/custo (BURIHAN *et al.*, 2019).

Hoje em dia, no Brasil, têm-se disponíveis a heparina não fracionada (HNF), as heparinas fracionadas ou de baixo e muito baixo pesos moleculares (HBPM e HMBPM), os antagonistas da vitamina K (AVK) e os DOAC (direct oral anticoagulants). Todavia, existem outras opções que ainda não estão disponíveis no mercado nacional, como a hirudina, a bivalirudina e os heparinoides (BURIHAN *et al.*, 2019).

O primeiro fármaco que temos em mão é a HNF, cujo mecanismo de ação principal é a potencialização da ação da antitrombina III, mas ela também promove a inibição da trombina e dos fatores IXa, Xa, XIa e XIIa (BURIHAN *et al.*, 2019). Idealmente, esse fármaco deve ser iniciado assim que o diagnóstico for confirmado, ou em caso de alta suspeição clínica até que os exames diagnósticos possam ser realizados, sendo passível de três vias de administração: intravenosa com monitoramento da coagulação, subcutânea com monitoramento da coagulação ou subcutânea ajustada para peso sem monitoramento da coagulação (JÚNIOR *et al.*, 2013).

Independentemente da via de administração, a eficácia do tratamento depende do nível terapêutico crítico de heparina nas primeiras 24 horas, ou seja, a dosagem do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve se encontrar com 1,5 vezes o valor de controle ou com o limite superior da variação normal do TTPa. Ademais, há evidências de que o uso de uma dose ajustada ao peso, sendo isso um bolus inicial de 80UI/kg seguido de uma infusão contínua de 18UI/kg/h, resultou em mais pacientes alcançando o nível crítico de heparina e uma menor incidência de recorrência de tromboembolismo (JÚNIOR *et al.*, 2013).

Uma segunda opção de tratamento é a HBPM, cujo fármacos disponíveis são a dalteparina, nadroparina e, o mais utilizado, a enoxaparina. Seu mecanismo de ação é similar ao da HNF, diferenciando pela menor ligação a proteínas plasmáticas, menor efeito nas plaquetas e sobre o fator plaquetário 4 (FP4) (BURIHAN *et al.*, 2019). Ademais, estudos demonstraram que o uso da HBPM na anticoagulação inicial do paciente após diagnóstico de TVP está associado a menor mortalidade, menor recorrência de TVP e menor incidência de sangramentos maiores, além da menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina, quando comparada com a HNF. Sua utilização é por via subcutânea, e possui uma biodisponibilidade maior e ação terapêutica prolongada, se comparada com a HNF. Além disso, a HBPM dispensa a monitorização do TTPa (JÚNIOR *et al.*, 2013).

Semelhante à HBPM, temos a HMBPM, cujo fármaco representante é o fondaparinux. Seu mecanismo de ação também é similar ao da HNF, mas tem como vantagens a alta afinidade pela antitrombina III e a maior atividade anti-Xa do que a HBPM. Ela pode ser feita em doses únicas diárias e também não tem necessidade de monitoramento pelo TTPa (BURIHAN *et al.*, 2019). Para o tratamento de TVP, a dose preconizada é de 7,5mg/dia, para pacientes com peso entre 50 e 100kg. Para pacientes com peso menor que 50kg, a dose é de 5mg/dia e para os maiores de 100kg, a dose preconizada é de 10mg/dia (JÚNIOR *et al.*, 2013).

Por fim, existem os DOAC como opção terapêutica, sendo que, nos últimos anos, quatro novos anticoagulantes foram disponibilizados para comercialização: a rivaroxabana, a edoxabana, a apixabana e a dabigatana. Quando comparados com as demais opções de tratamento, os DOAC apresentam como vantagens a dosagem fixa, menor quantidade de interações medicamentosas e dietéticas, início rápido, meia-vida curta e a ausência de necessidade de monitoramento (BURIHAN *et al.*, 2019).

No que tange à rivaroxabana, ela possui como mecanismo de ação a inibição direta do fator Xa. A dose habitual, em paciente sem insuficiência renal, é de 15 mg de 12/12 horas por 21 dias e, após esse período, 20mg de 24/24 horas pelo tempo previsto para tratamento. Esse fármaco se mostrou tão eficaz quanto à HBPM no tratamento da TVP em relação à taxa de recorrência com mesmo risco de complicações. (BURIHAN *et al.*, 2019).

Com relação à edoxabana, é um fármaco cujo mecanismo de ação consiste também na inibição direta do fator Xa. A dose diária preconizada é de 60 mg, iniciada após cinco dias

de tratamento com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (BURIHAN *et al.*, 2019).

Quanto à apixabana, seu mecanismo de ação também se baseia na inibição do fator Xa. Para o tratamento na fase aguda do TEV, recomenda-se a dose de 10 mg duas vezes ao dia por 7 dias, depois 5 mg duas vezes ao dia. Já a dabigatana possui como mecanismo de ação a inibição reversível do sítio ativo da trombina, sendo que sua ação pode ser revertida a partir do agente idarucizumabe. Seu uso deve ser feito após, pelo menos, 5 dias de anticoagulação parenteral e na dose de 150 mg 2 vezes ao dia pelo período de tratamento (BURIHAN *et al.*, 2019).

Em adição, meias elásticas de compressão gradual constituem um recurso não farmacológico amplamente aplicado no tratamento do TEV. Elas auxiliam a função de bomba de panturrilha e, com isso, otimizam a microcirculação e reduzem o edema. Para pacientes com TVP sintomática, ou após remoção cirúrgica do trombo, recomenda-se o início do uso de meias compressivas (30 a 40 mmHg) assim que possível, sendo 2 anos o período mínimo de tratamento. Dentre as contraindicações formais de seu uso estão a presença de fratura exposta, insuficiência cardíaca grave, infecção de membro inferior e insuficiência arterial periférica (TONIOLI; LAPA, 2012).

2.7 Profilaxia de TEV

Hoje em dia, temos que o TEV é uma das principais causas preveníveis de mortalidade em pacientes hospitalizados, sendo assim, as diretrizes atuais recomendam que todos os hospitais acatem e desenvolvam estratégias e protocolos para prevenção dessa patologia. Sabe-se que o risco de desenvolver TEV após um procedimento cirúrgico pode persistir por 12 semanas até 1 ano após o procedimento, logo, infere-se que a profilaxia deve ser instituída para todos os pacientes cirúrgicos a fim de evitar o desenvolvimento de TVP ou de TEP (BURIHAN *et al.*, 2019). Segundo estudos recentes, encontrou-se que a profilaxia com HBPM é eficaz na redução do risco de TVP (59% dos casos) e de TEP fatal (63% dos casos). Ademais, evidenciou-se a segurança da profilaxia medicamentosa para o TEV, uma vez que causou sangramento significativo em apenas 3% dos casos (LEONARDI; MCGORY; KO, 2006).

Quando se trata de pacientes cirúrgicos, deve-se levar em conta a Escala de Caprini para avaliar o risco de TEV e, assim, definir a tromboprofilaxia mais apropriada. Essa escala

aborda a idade, o porte e duração da cirurgia e os fatores de risco intrínsecos ao paciente para classificá-lo em baixo, moderado ou alto risco para TEV. Para os pacientes de baixo risco, a profilaxia mais recomendada é a mecânica, como a deambulação precoce. Para os pacientes de risco moderado a alto, que tenham baixo risco de sangramento, recomenda-se a profilaxia medicamentosa, já naqueles com alto risco de sangramento, o melhor é utilizar apenas a profilaxia mecânica (BURIHAN *et al.*, 2019).

No que tange os pacientes submetidos à cirurgia geral, aqueles com risco moderado para TEV têm como opção: (1) HNF com 5000 UI por via subcutânea, sendo iniciada 2 horas antes do procedimento e mantida de 12 em 12 horas após; (2) HBPM (enoxaparina) de 20 mg por via subcutânea, mantida de 24 em 24 horas após o procedimento. Nos pacientes com alto risco para TEV, as opções disponíveis são: (1) HBPM (enoxaparina) 40 mg ou fondaparinux 2,5 mg, ambos por via subcutânea e iniciados 12 horas antes do procedimento e mantidos em regime de 24 em 24 horas após; (2) HNF de 5000 UI por via subcutânea, administrado 2 horas antes do procedimento e, 12 horas após, mantido em regime de 8 em 8 horas (BURIHAN *et al.*, 2019).

Quanto aos pacientes ortopédicos, temos como opção: (1) HBPM de 20 mg por via subcutânea, iniciada 12 horas antes do procedimento e, 6 a 12 horas após, mantida em dose habitual; (2) DOAC iniciados 6 horas após o procedimento. Quanto a esses pacientes, podem ocorrer algumas ocasiões especiais quando ao tempo de profilaxia, como por exemplo em cirurgias de joelho e quadril, nas quais a profilaxia deve ser feita por 30 a 42 dias, com duração mínima de 10 a 14 dias (BURIHAN *et al.*, 2019).

2.8 Prognóstico

Apesar das medidas profiláticas, complicações trombóticas ainda podem ocorrer em pacientes críticos (ECK *et al.*, 2021). O prognóstico para pacientes que desenvolveram TEV é, ainda, dependente de fatores importantes, como a idade avançada e comorbidades associadas, sendo notório uma melhor evolução em pacientes com menos complicações e mais jovens. Mesmo em situações em que os hospitais estejam aderindo às diretrizes e o paciente recebendo a profilaxia adequada, é difícil prever perspectivas futuras otimistas, em virtude dos fatores associados à gravidade (SCHULMAN, AGENO, KONSTANTINIDES, 2017).

Há diversos fatores prognósticos que elevam o risco de embolia pulmonar ou TVP de membros inferiores intra-hospitalares, em especial nos pacientes criticamente enfermos.

Sendo exemplos disso fatores como: câncer ativo, infecção aguda, insuficiência renal aguda, idade, insuficiência cardiovascular, índice de massa corporal (IMC) mais alto, escores mais altos de gravidade da doença, história de TEV, terapia com estrogênio, sexo, paralisia de membros, cirurgia de grande porte, ventilação mecânica, politraumatismo, acidente vascular encefálico, trombofilias e o uso de terapia vasopressora. Esses fatores podem ser identificados na admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e podem ser usados para triagem de pacientes com maior risco, por apresentarem grande associação como preditores prognósticos (ECK *et al.*, 2021). É também reconhecido que, em especial, o IMC, a história pregressa de TEV e o uso de terapia vasopressora estão diretamente associados ao fracasso da profilaxia nesses casos (MINET *et al.*, 2012).

Já na admissão, o uso de terapia de substituição renal, a internação por insuficiência respiratória e a história pregressa de TEV são mais importantes como preditores na piora do prognóstico em TEP intra-hospitalar. Quanto ao surgimento da TVP intra-hospitalar, determina-se como piora a presença de cateter venoso central como também o surgimento de um quadro de insuficiência respiratória, sendo esta comum ao TEP e ao TVP (ECK *et al.*, 2021).

No caso de pacientes assintomáticos, ainda se faz necessário um maior esclarecimento a respeito da detecção precoce e tratamento do TEV, para que, ainda dentro da triagem, seja observado um melhor prognóstico geral de pacientes críticos como resposta (ECK *et al.*, 2021). Ressaltando-se, sobretudo, que nem todos os pacientes com TEV assintomático evoluirão para um estado sintomático (CHAN *et al.*, 2015).

Ainda no prognóstico de TEV, vale ressaltar que o tromboembolismo venoso pode se desenvolver tanto no contexto pós-cirúrgico quanto no repouso no ambiente hospitalar e, apesar dos diversos fatores preditores prognósticos na internação hospitalar, estima-se que até um terço dos eventos podem ocorrer semanas após a alta, sendo esse fator um limitante de maiores esclarecimentos a respeito do assunto (SPYROPOULOS *et al.*, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o uso dos diferentes anticoagulantes na tromboprofilaxia de pacientes com trauma.

3.2 Objetivos específicos

Identificar os principais tipos de anticoagulantes utilizados;

Identificar os métodos diagnósticos utilizados;

Esclarecer o perfil epidemiológico (sexo e idade) mais prevalente em pacientes com trauma.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de acordo com as recomendações dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021) e registrada no banco de dados PROSPERO de revisões sistemáticas com o número CRD42023426329.

A revisão sistemática teve como pergunta de pesquisa “Qual o uso dos diferentes anticoagulantes na trombopprofilaxia de pacientes com trauma?”

4.2 Estratégia de busca

O levantamento de artigos científicos foi realizado através das plataformas MEDLINE (Via PubMed), Cochrane e Scopus, entre 1 de Abril de 2023 e 1 de Maio de 2023, por dois pares de pesquisadores. A chave de pesquisa usada pelos autores em todas as bases de dados mencionadas acima foi: “(*Polytrauma* OR “*Multiple trauma*” OR *Trauma*) AND (*Heparin* OR “*Low-Molecular-Weight*” OR LMWH) OR (“*Direct Oral Anticoagulants*” OR DOACs OR *Rivaroxaban* OR *Apixaban* OR *Edoxaban* OR *Dabigatran* OR “*Novel Oral Anticoagulants*” OR NOACs) AND (*Thromboembolism* OR *Thrombosis* OR “*Deep Vein Thrombosis*” OR DVT OR “*Pulmonary Embolism*” OR PE)”.

Na primeira fase, os dois pares de pesquisadores realizaram o rastreamento através do título e dos resumos dos estudos. Artigos que não abordassem os critérios de inclusão mínimos foram excluídos, e aqueles que abordavam, seguiram para a segunda fase. Em caso de discordâncias, um terceiro pesquisador intervinha. Na segunda fase, os artigos foram lidos integralmente pelos mesmos pares de pesquisadores, para selecionar apenas aqueles em concordância com os critérios de inclusão. O terceiro pesquisador interveio em quaisquer discordâncias.

4.3 Critérios de inclusão

Inicialmente, o rastreamento de estudos ocorreu de forma independente pelos autores através dos títulos e resumos. Foram incluídos estudos que abordassem: (1) trauma, politrauma ou sinônimos, (2) intervenção através de drogas anticoagulantes (trombopprofilaxia), (3) manifestações de tromboembolismo, publicados em Inglês ou Português, em que o desenho de estudo fosse observacional analítico (p.ex., coorte retrospectivo e prospectivo) ou experimental (p.ex., ensaios clínicos randomizados).

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que fugiam dos tópicos de interesse direcionados pela pergunta norteadora, como, por exemplo, que abordassem a tromboprolifaxia no câncer ou situações não-traumáticas. Revisões sistemáticas, livros, pesquisas não acadêmicas, resenhas, resumos, comentários, relatos de casos e conteúdo em outros idiomas que não os listados nos critérios de inclusão, também foram considerados como critérios de exclusão. Por fim, artigos publicados antes de 2013 também foram excluídos.

4.5 Aspectos éticos

Como se trata de um estudo a partir de dados secundários provenientes da literatura, não envolvendo experimentação primária em seres humanos, foi dispensada a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

4.6 Síntese de resultados e análise dos dados

A síntese narrativa foi o método escolhido para discutir os resultados desta revisão, tendo em vista que múltiplos tipos de estudos foram avaliados. Para a análise de dados elaborou-se uma planilha eletrônica no programa Microsoft Office Excel 2016. Os dados foram analisados e expostos em forma de gráficos e tabelas.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de estudos e coleta de dados

A pesquisa inicial das bases de dados eletrônicas (realizada em abril de 2023), conforme a chave de pesquisa detalhada previamente, identificou 5.517 artigos totais. A partir destes, os autores realizaram a exclusão através da aplicação de filtros, como o ano, a língua, textos disponíveis na íntegra e artigos originais, que, aliado à exclusão dos artigos duplicados, foram excluídos 5.180 estudos. Assim, os 337 relatos elegíveis foram então selecionados a partir da leitura do título e resumo, com exclusão de 296 artigos (Figura 01). Os 41 artigos restantes foram, então, lidos na íntegra, dos quais 14 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão (por exemplo, por não possuírem foco em pacientes com trauma). No final, 27 artigos foram incluídos de acordo com a metodologia descrita.

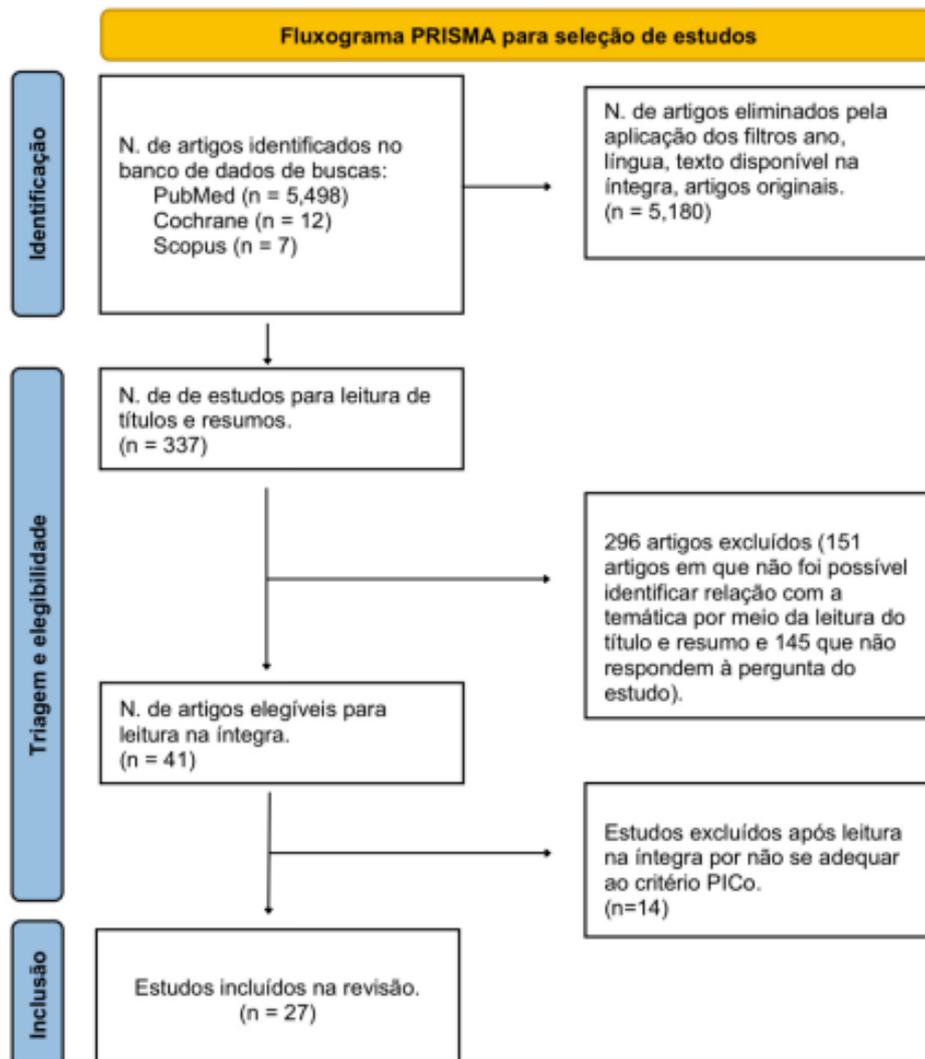


Figura 01 – Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos.

Para a coleta de dados e posterior análise dos resultados desta revisão, cinco parâmetros foram categorizados: (1) identificação do estudo (p.ex., autor, ano de publicação e país do primeiro autor), (2) tipo de estudo, (3) características da população do estudo (p.ex., amostra, sexo e idade), (4) terapia medicamentosa (p.ex., tipo de medicamento, dose e duração), e (5) desfechos do estudo (p.ex., incidência de tromboembolismo, método diagnóstico utilizado e mortalidade).

Esses dados foram utilizados para interpretar e descrever as principais informações sobre o desfecho dos diferentes anticoagulantes na tromboprevenção de pacientes em trauma.

5.2 Compêndio dos resultados

O tipo de estudo dos artigos selecionados está citado no Figura 1 segundo a quantidade.

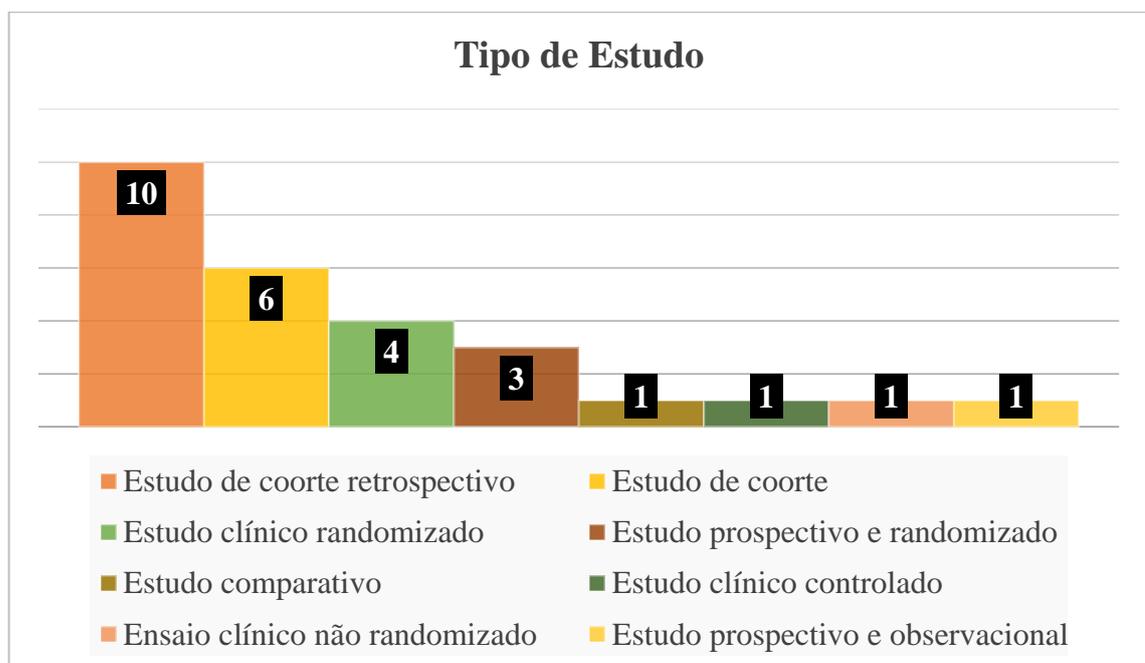


Figura 1: Quantidade dos artigos selecionados conforme o tipo de estudo

Fonte: Autoria própria

Os traumas apresentados em cada estudo, eram, em sua maioria, de natureza ortopédica ou contusa (Figura 2).

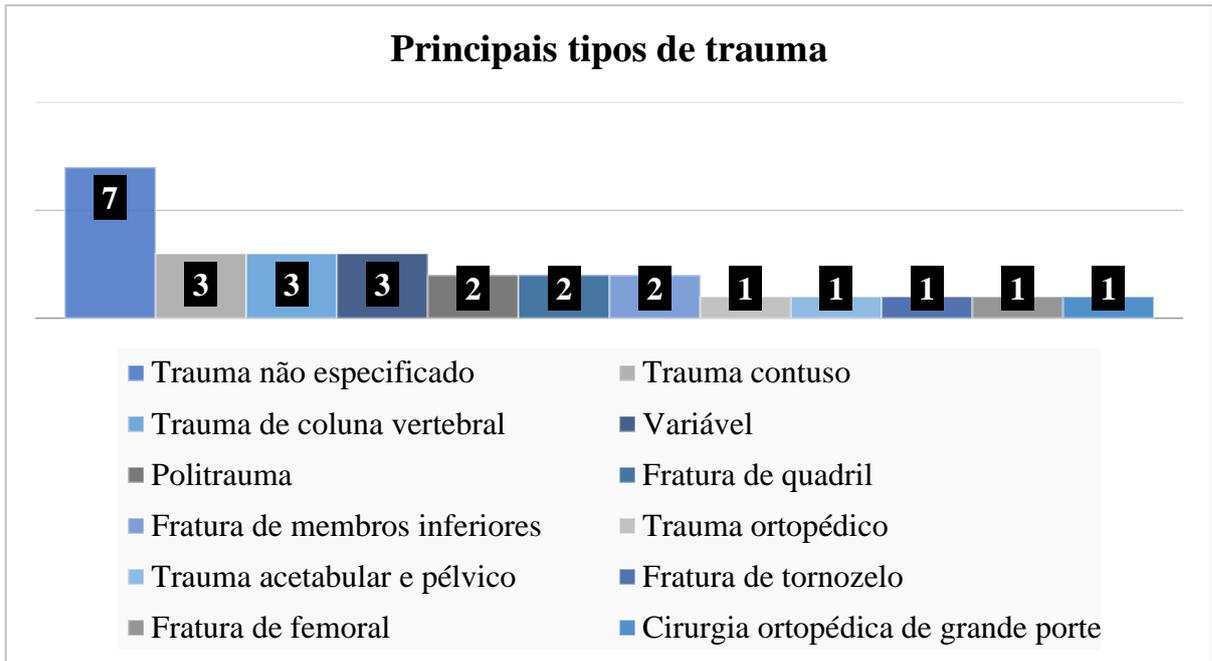


Figura 2: Principais traumas apresentados pelos artigos selecionados
 Fonte: Autoria própria

Quanto às características epidemiológicas, todos os estudos apresentaram características similares, com pacientes em sua maioria do sexo masculino, e de idade média entre 40 e 60 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Características epidemiológicas dos artigos selecionados.

Autor e ano	Total de pacientes	Sexo masculinos	Idade (anos)
GRITSIOUK <i>et al.</i> (2014)	475 - HBPM	1596	45,4 anos - HBPM
	1.806 - N-HBPM		45,2 anos - N-HBPM
BIGOS <i>et al.</i> (2021)	223	69% - Pré-Coorte	52 ± 18 anos (Pré-Coorte)
		72% - Pós-Coorte	56 ± 20 anos (Pós-Coorte)
HAAC <i>et al.</i> (2020)	329	68%	47 ± 20 anos
LI <i>et al.</i> (2015)	36	21	42,4 ± 11,5 anos - FPX
			40,1 ± 10,4 anos - HBPM
GOH <i>et al.</i> (2020)	321	104	85,5 ± 11 anos
LONG <i>et al.</i> (2014)	2050	745	61,9 ± 19,7 anos
SHIQING <i>et al.</i> (2019)	36	19	37,1 ± 2,3 anos
SAMUEL <i>et al.</i> (2023)	2.228 - Antes	126 - Antes	53 ± 19 anos - antes
	618 - Depois	130 - Depois	50 ± 19 anos - depois
FU <i>et al.</i> (2022)	1.177 - FPX	510 - FPX	60,3 (16,4) - FPX
	1.252 - HBPM	498 - HBPM	61,1 (14,5) - HBPM
OLSON <i>et al.</i> (2015)	105 - HNF	77,10%	42,7 ± 18,4 anos - HNF
	103 - HBPM	76,70%	44,3 ± 18,4 anos - HBPM
DROEGE <i>et al.</i> (2021)	103	67	41,5 (16,3) anos
CHOWDHURY; ALRAWAJI; LEENEN (2021)	169	149	≥ 18 anos

NEIFERT <i>et al.</i> (2020)	20.341 - HBPM	12.660 - HBPM	47,12 (33,64 anos) - HBPM
	7.172 - HNF	4.276 - HNF	47.10 (45.05 anos) - HNF
HAMIDI <i>et al.</i> (2019)	270 - DOACs	470	62 ± 15 anos
	540 - HBPM		
O'TOOLE <i>et al.</i> (2021)	12.200	Não especificado	Não especificado
KRANTZ <i>et al.</i> (2019)	655 - HNF	567	> 64 anos
	435 - HBPM		
DANCHEV; PETROV; ZIDAROVA (2013)	548 - Terapia combinada	Não especificados	Não especificado
	666 - HBPM		
KHURRUM <i>et al.</i> (2020)	1678	Não especificados	< 18 anos
KINGDOM <i>et al.</i> (2019)	1.053 - Enoxparina	1.177	> 17 anos
	1.053 - Rivaroxabana		
JACOBS <i>et al.</i> (2017)	7.786 - Heparina	11.706	> 16 anos
	10.224 - HBPM		
ALI <i>et al.</i> (2021)	1.004	442	49,5 anos
KAY <i>et al.</i> (2018)	234	168	46,7 anos
SHIQING <i>et al.</i> (2019)	18 - Experimental	19	37,1 anos
	18 - Controle		
NEDERPELT <i>et al.</i> (2021)	4.560	1.884	60 anos
CRUSH <i>et al.</i> (2022)	362	234	56,5 anos
JOHN <i>et al.</i> (2022)	121	73	49,3 anos

Legenda: Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM); Heparina Não Fracionada (HNF); Fondoparinux (FPX); Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs)

Fonte: Autoria própria

A intervenção de cada estudo foi analisada quanto ao tipo de anticoagulante utilizado, a dose utilizada e a duração do tratamento. O tipo mais comum de anticoagulante utilizado no trauma foi a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) ou Enoxaparina, com doses entre 30mg e 40mg e um tempo de tratamento variando entre 7 e 14 dias, como consta na tabela 2. Outros dois anticoagulantes derivados da heparina que também foram utilizados, porém, em menos casos, foram Heparina Não Fracionada (HNF), com dose de 5.000 UI, e o Fondaparinux (FPX), com dose de 2,5mg variando entre 11 e 14 dias, presentes nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Além disso, para contribuir com a análise do presente estudo, foram coletados artigos que apresentam o uso de novos anticoagulantes orais, sendo usado com maior frequência a Rivaroxabana, com doses de 10mg variando a duração do tratamento entre 20 dias e 12 semanas. Outros dois novos anticoagulantes são Apixabana – usado em dose de 2,5mg com duração de 6 semanas – e Dabigatrana – usada em doses 75mg + 150mg com duração de 6 semanas (Tabela 5).

Tabela 2: Características inerentes ao uso de Heparina de Baixo Peso Molecular nos artigos selecionados

Autor e ano	Dose do medicamento	Duração do tratamento
GRITSIOUK <i>et al.</i> (2014)	Variável	Variável
BIGOS <i>et al.</i> (2021)	30mg - peso 50 a 100kg; 12/12 horas	7-14 dias
	40mg - peso > 100kg; 12/12 horas	
HAAC <i>et al.</i> (2020)	30mg; 2x/dia	Variável
LI <i>et al.</i> (2015)	4.100 U; 12/12 horas	11 dias
GOH <i>et al.</i> (2020)	5.000 UI	6 semanas
LONG <i>et al.</i> (2014)	0,2 - 0,4 ml	35 dias
SHIQING <i>et al.</i> (2019)	5.000 UI	7 dias
FU <i>et al.</i> (2022)	4.000 - 4.100 UI/dia	14 dias
DROEGE <i>et al.</i> (2021)	30mg; 8/8 horas	Não especificado
CHOWDHURY; ALRAWAJI; LEENEN (2021)	40mg	Não especificado
O'TOOLE <i>et al.</i> (2021)	30mg; 2x/dia	Não especificado
KRANTZ <i>et al.</i> (2019)	30mg; 2x/dia	Não especificado
DANCHEV; PETROV; ZIDAROVA (2013)	5.000 UI	Variável
KINGDOM <i>et al.</i> (2019)	30mg	Variável
JACOBS <i>et al.</i> (2017)	30mg; 2x/dia	Não especificado
	40mg; 1x/dia	

KAY <i>et al.</i> (2018)	30mg	Não especificado
	0,5mg/Kg	
SHIQING <i>et al.</i> (2019)	5.000 UI	7 dias
JOHN <i>et al.</i> (2022)	40mg	20 dias

Fonte: Autoria própria

Tabela 3: Características inerentes ao uso de Heparina Não Fracionada nos artigos selecionados

Autor e ano	Dose do medicamento	Duração do tratamento
DANCHEV; PETROV; ZIDAROVA (2013)	5.000 UI	Variável

Fonte: Autoria própria

Tabela 4: Características inerentes ao uso de Fondaparinux os artigos selecionados

Autor e ano	Dose do medicamento	Duração do tratamento
LI <i>et al.</i> (2015)	2,5 mg; 1x/dia	11 dias
FU <i>et al.</i> (2022)	2,5 mg; 1x/dia	14 dias

Fonte: Autoria própria

Tabela 5: Características inerentes ao uso de Anticoagulantes Orais Diretos nos artigos selecionados

Autor e ano	Dose do medicamento	Duração do tratamento
GOH <i>et al.</i> (2020)	2,5mg; 2x/dia - Apixabana	6 semanas
	10mg - Rivaroxabana	
	75mg + 150mg - Dabigatrana	
LONG <i>et al.</i> (2014)	10mg - Rivaroxabana	35 dias
KINGDOM <i>et al.</i> (2019)	10mg - Rivaroxabana	Variável
ALI <i>et al.</i> (2021)	10mg - Rivaroxabana	Indefinido
CRUSH <i>et al.</i> (2022)	10mg - Rivaroxabana	3 meses
JOHN <i>et al.</i> (2022)	10mg - Rivaroxabana	20 dias

Fonte: Autoria própria

Nos artigos selecionados foram analisados os métodos de diagnóstico de TEV, sendo prevalente a utilização dos métodos de Ultrassonografia (USG), seja ela tradicional, com Doppler ou Duplex, e de Angiotomografia (Angio-TC), principalmente de tórax (Figura 3).

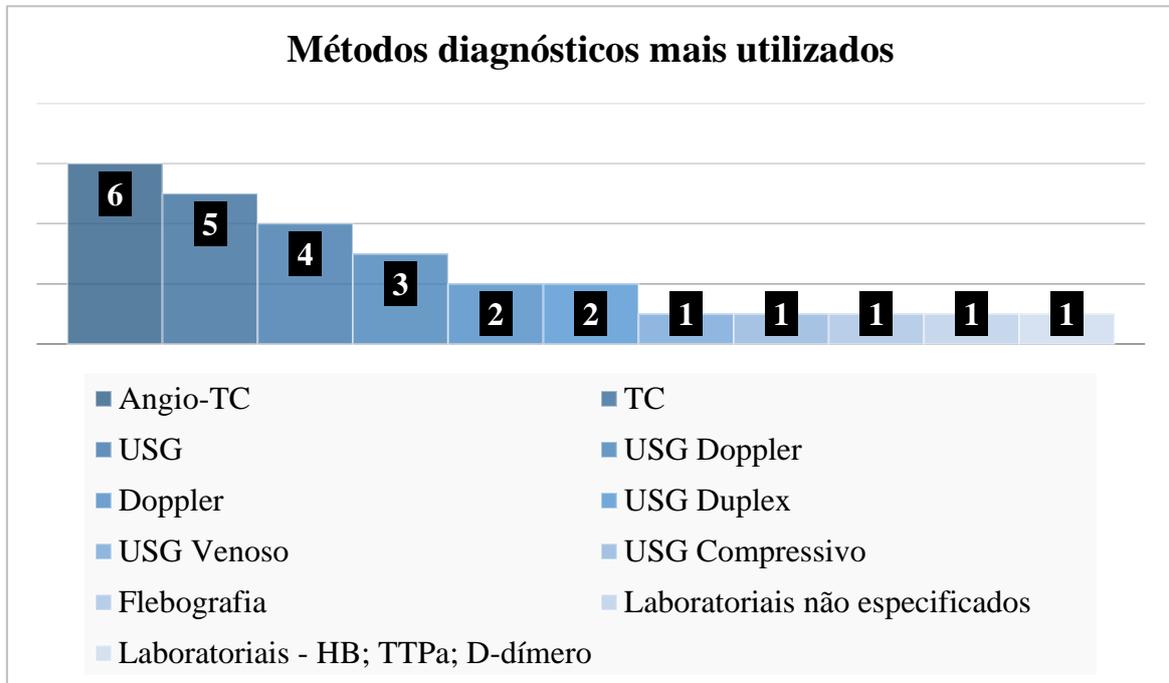


Figura 3: Métodos diagnósticos usados nos artigos selecionados. **Legenda:** Ultrassonografia (USG); Angiotomografia (Angio-TC); Tomografia Computadorizada (TC); Hemoglobina (HB); Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Fonte: Autoria própria

Por fim, em relação ao desfecho do uso destes medicamentos no paciente com trauma, quanto à HBPM, observou-se uma redução da incidência de TEV e da taxa de mortalidade quando comparada à outras medicações, como a aspirina, os DOACs, e a HNF (GRITSIOUK *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2017; SHIQING *et al.*, 2019; KRANTZ *et al.*, 2019; KHURRUM *et al.*, 2020; HAAC *et al.*, 2020; GOH *et al.*, 2020; NEIFERT *et al.*, 2020). Entretanto, é válido ressaltar que a eficácia da HPBM se mostrou intimamente relacionada ao ajuste da dose por peso, ao invés da dose padronizada. Mediante tal informação, pacientes com peso maior apresentam maior risco para dose sub profilática (BIGOS *et al.*, 2021; KAY *et al.*, 2018).

Em contrapartida aos estudos anteriores, o uso de rivaroxabana foi associado à uma taxa de mortalidade e incidência de TEV similar ao da HBPM, sendo um possível substituto para as medicações convencionais, principalmente em traumas pélvicos ou acetabulares isolados, apesar das divergências quanto ao aumento ou não do risco de sangramento durante o

uso deste fármaco (LONG *et al.*, 2014; HAMIDI *et al.*, 2019; ALI *et al.*, 2021; NEDERPELT *et al.*, 2021; CRUSH *et al.*, 2022). Por fim, considerando-se o conforto da via de aplicação na escolha do medicamento, segundo John *et al.* (2022), embora haja uma possível maior incidência de TEV associada ao uso da rivaroxabana oral, esta é preferida pelos pacientes quanto à HBPM, que é injetável.

6. DISCUSSÃO

6.1 Principais traumas apresentados

Os pacientes com trauma ortopédico geralmente apresentam lesões múltiplas, fator que aumenta o risco de TEV e sangramento (HAAC *et al.*, 2020). Nesse sentido, tem-se que pacientes ortopédicos politraumatizados estão entre a população de maior risco para desenvolver TVP e TEV, pois os mesmos apresentam os componentes da tríade de Virchow, sendo a estase sanguínea causada pelo repouso prolongado no leito e/ou uso de torniquete, a lesão endotelial decorrente da manipulação cirúrgica dos membros afetados e a hipercoagulabilidade resultante do aumento de tromboplastina gerado pelo trauma (FLEVAS *et al.*, 2018).

Dentre os 29 estudos selecionados, 18 (62%) relataram a presença de traumas ortopédicos ou de natureza contusa nos pacientes analisados. Tal levantamento corrobora com os achados da literatura, os quais apontam 40,26% dos traumas como sendo de origem ortopédica, principalmente pelo fato de cerca de 50% do total de traumas admitidos possuir como etiologia acidentes automobilísticos, que cursam frequentemente com fratura de membros inferiores (PAULO *et al.*, 2021).

Dentre os traumas ortopédicos, a fratura de quadril é a mais frequente (GEERTS *et al.*, 1994; HAUT *et al.*, 2009; O'TOOLE *et al.*, 2021). Contudo, somente um dos estudos analisados concorda com tal afirmação, evidenciando que uma definição acerca do tipo de trauma mais prevalente nos serviços de urgência e emergência é difícil de ser alcançada e, atualmente, ainda permanece bastante divergente (GOH *et al.*, 2020). Além disso, percebeu-se que uma quantidade significativa dos estudos não trouxe uma especificação acerca dos tipos de trauma analisados, fator que dificulta o levantamento de dados sobre prevalência (JACOBS *et al.*, 2017; KINGDOM *et al.*, 2019; KRANTZ *et al.*, 2019; KHURRUM *et al.*, 2020; SAMUEL *et al.*, 2023).

6.2 Epidemiologia do TEV no cenário pós trauma: sexo e idade

O TEV apresenta diversos fatores de risco para seu desenvolvimento. Dentre estes, a idade do paciente merece destaque. Sabe-se que a incidência de tromboembolismo é maior em indivíduos com 40 anos ou mais, e o risco aumenta exponencialmente com o avançar dos anos (ANDERSON *et al.*, 2003; DOUILLET *et al.*, 2022).

Como resultado da análise dos estudos, observou-se que a média de idade dos pacientes acometidos por trauma, e que receberam tromboprolaxia, variou entre 40 e 60 anos,

sendo que apenas Goh *et al.* (2020) e Krantz *et al.* (2019) apresentaram resultados discordantes ao mencionarem uma faixa etária superior a 60 anos e outros cinco estudos apresentaram idades inferiores a 40 anos como prevalentes (SHIQIN *et al.*, 2019; CHOWDHURY, ALRAWAJI, LEENEN, 2021; KHURRUM *et al.*, 2020; KINGDOM *et al.*, 2019; JACOBS *et al.*, 2017). Também deve-se levar em consideração que dois dos autores não especificaram a média de idade da população analisada (O'TOOLE *et al.*, 2021; DANCHEV, PETROV, ZIDAROVA, 2013).

Nesse sentido, mesmo com pequenas discordâncias, cerca de 69% dos estudos verificados estão de acordo com a literatura atual. Sendo assim, pode-se inferir que a profilaxia medicamentosa para o TEV está sendo corretamente realizada no que diz respeito à priorização dos pacientes de maior risco com base na faixa etária.

Em relação ao sexo, primeiramente analisando o perfil dos pacientes politraumatizados, é apontado que 73,9% das admissões no departamento de emergência consistem em indivíduos do sexo masculino (SILVA *et al.*, 2017). Ademais, ser do sexo masculino constitui fator de risco para o desenvolvimento de TEV e é um preditor independente para sobrevida precoce após o acometimento por essa afecção (HEIT, SPENCER, WHITE, 2016). Nesse sentido, após análise dos dados, percebeu-se que houve baixa discordância entre os estudos selecionados e a literatura, pois apenas seis deles concluíram que a incidência de traumas tratados com tromboprolifaxia foi maior no sexo feminino (LONG *et al.*, 2014; GOH *et al.*, 2020; NEDERPELT *et al.*, 2021; ALI *et al.*, 2021; FU *et al.*, 2022; SAMUEL *et al.*, 2023). Porém, outros três não apresentaram separação por sexo, o que dificulta o traçado de uma epidemiologia certa para tal tema (DANCHEV, PETROV, ZIDAROVA, 2013; KHURRUM *et al.*, 2020; O'TOOLE *et al.*, 2021).

6.3 Características inerentes aos medicamentos

Há mais de 90 anos a heparina tem seu uso empregado na anticoagulação e, com o passar do tempo, na profilaxia para incidentes tromboembólicos. Apesar das novas descobertas medicamentosas, as heparinas, tanto a não fracionada, quanto a de baixo peso molecular, não foram substituídas significativamente, permanecendo atuantes em vários cenários, inclusive no contexto do trauma (ONISHI *et al.*, 2016). Como prova de tal afirmação, temos o alto índice de estudos empenhados em analisar eficácia, emprego, efeitos adversos e em fazer um comparativo entre as heparinas e outras medicações antitrombóticas.

Se comparadas entre si, ambos os tipos de heparina, HBPM e HNF, permitem administração em doses variáveis, desde a medida em miligramas ou em unidades internacionais (UI), e por períodos de tratamento a depender das individualidades do paciente. Contudo, a HBPM reduz com maior eficácia o risco de TVP, TEV, TEP e, conseqüentemente, o risco de mortalidade dos pacientes traumatizados (JACOBS *et al.*, 2017; KRANTZ *et al.*, 2019; TRAN *et al.*, 2022).

Em relação aos DOAC, observou-se que eles oferecem vantagens diversas, como dose fixa, resposta previsível, principalmente em relação a sangramentos conseqüentes de seu uso, além de menor interação medicamentosa e alimentar (ELSEBAIE *et al.*, 2019). Em 7 estudos analisados, a rivaroxabana ganhou destaque entre os DOAC, sendo a droga de escolha como possível alternativa ao uso das heparinas (LONG *et al.*, 2014; KINGDOM *et al.*, 2019; GOH *et al.*, 2020; ALI *et al.*, 2021; CRUSH *et al.*, 2022; JOHN *et al.*, 2022). Sua dose fixa de 10mg, administrada uma vez ao dia, possibilita maior controle farmacocinético, melhor adesão medicamentosa e menores riscos de iatrogenia. Se comparada à HBPM, a incidência de TEV após seu uso é cerca de 50% menor, contudo, o risco de sangramento se mostrou semelhante nas duas drogas (LONG *et al.*, 2014).

A escolha do anticoagulante com finalidade profilática para o TEV deve levar em consideração o uso racional de medicamentos, sendo os mesmos apropriados para suas condições clínicas, em doses corretas e pelo período adequado. Segundo o consenso da revista CHEST, em que se analisou os guidelines atualmente utilizados, o tratamento anticoagulante para pacientes com TEP deve ser de, no mínimo, três meses e, para TVP, três meses ou, até mesmo, por tempo indeterminado, a depender do tempo de internação e de imobilização do paciente (STEVENS *et al.*, 2021). Portanto, pode-se afirmar que os guidelines de referência recomendam a duração do tratamento, independente da complicação a ser evitada, por três meses ou mais.

Nesse sentido, apenas cinco estudos mostraram que a população analisada foi medicada pelo tempo recomendado. Destes cinco, quatro utilizaram ao menos uma das medicações analisadas por tempo indeterminado ou variável, a depender das características individuais do paciente, medida, essa, também correta (CRUSH *et al.*, 2022; KINGDOM *et al.*, 2019; DANCHEV, PETROV, ZIDAROVA, 2013; HAAC *et al.*, 2020; GRITSIOUK *et al.*, 2014). O índice de estudos que não apresentaram qualquer dado sobre a duração do tratamento foi significativo (7), bem como aqueles que fizeram uso por poucos dias ou semanas (13) (DROEGE *et al.*, 2021; CHOEDHURY, ALRAWAJI, LEENEN, 2021; O'TOOLE *et al.*, 2021;

KRANTZ *et al.*, 2019; JACOBS *et al.*, 2017; KAY *et al.*, 2018; ALI *et al.*, 2021). Considerando que o uso por tempo insuficiente diminui o efeito profilático exercido pelas medicações, tal achado é preocupante e sua prática pode colocar a vida dos pacientes em risco.

6.4 incidência de TEV e métodos diagnósticos

Na literatura atual existe uma divergência em relação à incidência de TEV em pacientes com qualquer tipo de trauma, seja ele único ou múltiplo. Após a análise de milhares de pacientes, alguns autores encontraram a progressão para tromboembolismo em 6,8% dos casos considerados críticos, já outros apresentaram uma porcentagem significativamente mais baixa, 0,87% (CHU, HAGA, 2015; BOO *et al.*, 2021)

Dos 29 estudos, 12 não informaram a incidência de TEV, contudo, os que apresentaram tal dado divergiram em relação à medicação utilizada para a profilaxia trombotica, impossibilitando a comparação fidedigna desses estudos com a literatura médica. Jacobs *et al.* (2017), Krantz *et al.* (2019) e Neifert *et al.* (2020) obtiveram resultados semelhantes ao apontarem que a HNF permitiu o maior desenvolvimento de TEV, se comparada a outros anticoagulantes como a HBPM. Já Kingdom; Miller; Savage (2019), Crush *et al.* (2022), John *et al.* (2022) e Ali *et al.* (2021) levantaram dados sobre a incidência após o uso de Rivaroxabana e encontraram taxas menores que 2%, o que indica bom efeito profilático dessa droga. Em contrapartida, Nederpelt *et al.* (2021) e Goh *et al.* (2020) analisaram a eficácia dos NOACs em geral, contudo, somente Nederpelt *et al.* (2021) mencionou dados sobre o desenvolvimento posterior de TEV, resultando em uma incidência de zero, ou seja, o melhor indicador dentre todos os estudos verificados.

Em relação aos métodos diagnósticos, o departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2019) deixa claro que o diagnóstico de TEV pode não ser objetivo, portanto, é de suma importância dar foco para a descoberta de TEP e TVP, complicações comuns do TEV. Em relação aos exames de imagem, temos como padrão ouro para a TVP a ultrassonografia vascular (USV) com *doppler*, pois oferece informações venosas anatômicas e funcionais. Já para o TEP, o exame de escolha para aqueles pacientes classificados como risco moderado ou alto após a aplicação do escore de Wells é a angiotomografia de tórax (angio-TC), que possibilita a avaliação da artéria pulmonar e seus ramos (BURIHAN *et al.*, 2019).

Observou-se que 15 autores apresentaram o uso de USG, indicando que grande parte da comunidade médica concorda com a eficácia e especificidade do exame. Porém, nem

todos relataram o tipo de técnica utilizada (convencional ou *doppler*). Em adição, 6 estudos utilizaram especificamente a angio-TC para a pesquisa de TEP e outros 5 apenas a tomografia computadorizada convencional. A escolha do método de imagem pode ser diferente a depender do estabelecimento solicitante, da estabilidade hemodinâmica do paciente, bem como de suas características pessoais.

6.5 Desfechos

O uso de derivados da heparina e de antagonistas da vitamina K na trombopprofilaxia está bem estabelecido na literatura. Entretanto, diversos estudos, nos últimos anos, buscam avaliar a viabilidade de medicamentos alternativos, como os novos anticoagulantes orais, para o manejo dessa condição. Atualmente, tem-se que os DOACs são, no mínimo, tão eficazes quanto os antagonistas da vitamina K, e que podem, inclusive, ser associados a menor risco de sangramento (FREDENBURGH; WEITZ, 2020).

Ao discutir sobre o uso de rivaroxabana, temos que Crush *et al.* (2022) chegou a uma conclusão semelhante ao estudo de Fredenburgh; Weitz (2020), em que concluiu que o uso de rivaroxabana não é inferior a outros agentes convencionais usados para profilaxia de TEV. Um outro estudo afirma que a rivaroxabana está associada à redução significativa do risco de TEV, sem aumentar o risco de sangramento (ALI *et al.*, 2021).

Em uma meta-análise de Douillet *et al.* (2022), por meio de 14 artigos, encontrou que o uso de rivaroxabana foi satisfatoriamente mais efetivo que a heparina de baixo peso molecular e fondaparinux em pacientes com imobilização de membros inferiores. Além de sua superioridade na prevenção de desenvolvimento de tromboembolismo, esse medicamento mostrou-se com risco reduzido de levar a sangramento, sendo este um achado presente também no trabalho de Ali *et al.* (2021) e Haykal *et al.* (2021). Assim, a rivaroxabana aparenta ser um substituto adequado a HBPM no trauma (CRUSH *et al.* 2022).

Em contrapartida, Nederpelt *et al.* (2021) traz que houve incidência similar de tromboembolismo venoso e sangramento em pacientes traumatizados que fizeram uso de DOACs ou HBPM para trombopprofilaxia. Sendo assim, este estudo entra em desacordo com os citados anteriormente, mas em concordância com outras pesquisas, como de Nederpelt *et al.* (2021) e Abatzis-Papadopoulos *et al.* (2023), que obtiveram conclusões semelhantes acerca da equiparação da eficácia e segurança entre os dois tipos de medicamentos.

Além da avaliação dos DOACs, houve estudos comparando os desfechos entre o uso de heparina não fracionada e enoxaparina, como Olson *et al.* (2015), Neifert *et al.* (2020), Krantz *et al.* (2019).

Os resultados da comparação se mostraram semelhantes no estudo de Krantz *et al.* (2019), que avaliou a mortalidade de pacientes ao usar essas drogas. Dos 655 pacientes usando heparina não fracionada e 435 usando enoxaparina, 5,3% dos indivíduos administrados com HNF tiveram morte intra-hospitalar e 5,7% usando enoxaparina. Assim, devido à proximidade entre os achados, não há como dizer se existe uma vantagem nítida entre uma das drogas, e mais estudos precisam ser realizados para se alcançar uma conclusão.

Entretanto, ao se comparar a enoxaparina com a rivaroxabana, é possível notar uma diferença mais concreta nos desfechos. Pacientes que receberam enoxaparina tiveram maior incidência de mortalidade (11 dos 1053 pacientes da amostra) em comparação aos que receberam rivaroxabana (0 de 1053 pacientes). Ademais, os pacientes que receberam enoxaparina apresentaram permanência mais longa na UTI em comparação com os que receberam rivaroxabana (máximo de 33 dias e 26 dias, respectivamente) (KINGDOM, MILLER; SAVAGE, 2019).

De modo geral, não há, estatisticamente dizendo, diferença significativa na incidência de tromboembolismo venoso, risco de sangramento, e mortalidade em pacientes que usaram DOACs ou HBPM como trombopprofilaxia. Além disso, DOACs apresentam igual eficácia, segurança e mortalidade quando comparados à heparina de baixo peso molecular (ABATZIS-PAPADOPOULOS *et al.*, 2023). Entretanto, houve ainda estudos cujos resultados concluíram que DOACs são mais efetivos que HBPM, seja na profilaxia de tromboembolismo ou no menor risco associado de sangramento (HAMIDI *et al.*, 2019; ALI *et al.*, 2021; DOUILLET *et al.*, 2022), tornando o desfecho sobre eficácia e complicações desses fármacos algo inconcluso.

Por isso, pode-se inferir que é necessário um maior número de ensaios clínicos randomizados, comparando ambas as medicações, a fim de consolidar efetivamente a eficácia e segurança entre um grupo de anticoagulantes sobre o outro, para que assim seja possível estabelecer, de fato, uma vantagem para um dos medicamentos.

7. CONCLUSÃO

Mediante o exposto, tem-se que o TEV decorre de uma inadequação, de causa multifatorial, na coagulação sanguínea que, frequentemente, acomete indivíduos politraumatizados e possui sua incidência e quadro clínico agravados na ausência do uso de medicações profiláticas antitrombóticas, podendo culminar, inclusive, em morte. Nesse contexto, a comparação entre os diferentes anticoagulantes, levando em consideração a melhor eficácia, menores efeitos adversos, comodidade posológica e, principalmente, melhores desfechos, faz-se necessária.

A comparação entre a HBPM e a HNF demonstrou achados muito similares em relação à mortalidade. Portanto, sem a realização de mais análises científicas, não é possível afirmar se uma das drogas possui vantagens nítidas em relação à outra. Há, ainda, de se salientar que, mesmo com alguns dados relatados, a escassez de informações referentes às taxas de mortalidade por TEV ainda pôde ser demonstrada nos resultados desta revisão, uma vez que o desfecho “mortalidade” foi fracamente explorado após o uso de anticoagulantes. Sendo assim, permanece a dúvida se tais medicações realmente diminuem significativamente a mortalidade, abrindo brechas para novas pesquisas específicas acerca do tema.

Em relação aos principais tipos de anticoagulantes utilizados, houve predominância no uso das heparinas, principalmente a HBPM que, apesar de já ter sido considerada uma segunda opção profilática, demonstrou cumprir seu papel ao reduzir mais a incidência de TEV, a recorrência de TVP e culminar em menor risco de sangramento, ou, ao menos, manter as mesmas taxas de desfecho, se comparada à HNF. Os DOAC obtiveram um pequeno destaque como drogas de escolha para o TEV. Dentre os disponibilizados para uso e comercialização, apenas a apixabana, a dabigratana e, predominantemente, a rivaroxabana foram analisadas e dados acerca da edoxabana não foram encontrados. Conclui-se que o uso de tais fármacos possui, realmente, maior comodidade posológica e menores riscos de dosagem terapêutica errônea, já que são utilizados em doses fixas.

Acerca dos desfechos proporcionados pelos diferentes anticoagulantes, houve concordância sobre a eficácia dos DOACs, que se mostrou semelhante à dos AVKs, além de se associar a menor risco de sangramento, principal efeito adverso de fármacos que afetam a coagulação sanguínea. Em acréscimo, a rivaroxabana, em específico, quando comparada com a HBPM, por vezes, culmina no mesmo índice de TEV, outrora, se mostra mais eficaz em seu

papel tromboprolático, com menores efeitos adversos e maior queda na mortalidade. Portanto, conclui-se que os DOACs, especialmente a rivaroxabana, são bons substitutos da HBPM em situações de traumatismo.

O diagnóstico de TEV e suas complicações pode ser realizado mediante escores clínicos, exames laboratoriais, prevalecendo o D-dímero, e exames de imagem. Observou-se a predominância da USG, porém, com grande variação entre a técnica simples e com uso de *doppler*, bem como da TC, também variando entre a realização, ou não, da angiotomografia. Por sua alta especificidade e sensibilidade, é necessária maior discussão e implementação de protocolos que deixem claro quais exames de imagem podem ser considerados primeira linha para o TEV e quais podem auxiliar no diagnóstico primário ou na busca por diagnósticos diferenciais, bem como sua correta solicitação e realização. Sugere-se, ainda, que a comunidade científica foque na pesquisa dos métodos de USG com *doppler* e angiotomografia de tórax, devido ao fato dos mesmos avaliarem, especificamente, os ramos arteriais e venosos frequentemente obstruídos por trombos e êmbolos.

Se comparada com a literatura atual, a incidência de TEV ainda se apresenta muito incerta. Este fato pode estar relacionado aos diversos fatores de risco para seu desenvolvimento, que se alteram entre os pacientes, bem como as diferentes medicações utilizadas para sua profilaxia e tratamento, culminando em desfechos divergentes. Porém, se levarmos em consideração somente o tipo de medicação utilizada, o grupo das heparinas apresentou uma incidência significativamente maior de TEV, TVP e TEP, se comparadas aos DOAC. Portanto, ressalta-se a necessidade de continuar investindo em pesquisas sobre o controle de qualidade, além de lutar por maior disponibilidade e acessibilidade comercial dos novos anticoagulantes.

REFERÊNCIAS:

- ABATZIS-PAPADOPOULOS, M. *et al.* The effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to conventional pharmacologic thromboprophylaxis in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**, v.109, n. 2, p. 1-9, 2023.
- ALBRICKER, A.; *et al.* Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 4, p. 797-857, 2022.
- ALI, I.; *et al.* Venous thromboembolism in trauma patients with lower limb cast immobilization, associated risk reduction and complication using rivaroxaban. **Irish Journal of Medical Science**, v. 190, n. 1, p. 169-175, 2021.
- ANDERSON, F.; *et al.* Risk Factors for Venous Thromboembolism. **Circulation**, n. 107, p. 9-16, 2003.
- BARRERA, L.; *et al.* Thromboprophylaxis for trauma patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. 1-3, 2013.
- BECKMAN, M.; *et al.* Venous Thromboembolism A Public Health Concern. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 38, n. 4, supl. 4, p. S495-S501, 2010.
- BIGOS, R.; *et al.* A Weight- and Anti-Xa-Guided Enoxaparin Dosing Protocol for venous thromboembolism Prophylaxis in intensive care unit Trauma Patients. **Journal of Surgical Research**, v. 265, p. 122-130, 2021.
- BOO, S.; *et al.* Venous thromboembolism in a single korean trauma center: incidence, risk factors, and assessing the validity of VTE diagnostic tools. **Yonsei Medical Journal**, v. 62, n. 6, p. 520-527, 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> (acessado em 10 de abril de 2022).
- BRASIL, Ministério da Saúde. Manual Instrutivo da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: **Editora do Ministério da Saúde**, 84 p., 2013.
- BRUNI-FITZGERALD, K. Venous thromboembolism: an overview. **Journal of Vascular Nursing**, v. 23, n. 3, p. 95-99, 2015.
- BURIHAN, M.; *et al.* Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. **SBACVSP**, 2019
- CHAN, N.; *et al.* Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 114, p. 1049-1057, 2015.
- CHOWDHURY, S.; ALRAWAJI, F.; LEENEN, L. Incidence and Nature of Lower-Limb Deep Vein Thrombosis in Patients with Polytrauma on Thromboprophylaxis: A Prospective Cohort Study. **Vascular Health and Risk Management**, v. 17, p. 395-405, 2021.

- CHU, C.; HAGA, H. Venous thromboembolism associated with lower limb fractures after trauma: dilemma and management. **Journal of Orthopaedic Science**, v. 20, n. 2, p. 364-372, 2015.
- COHN, S.; *et al.* Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. **Vascular Surgery**, v. 33, n. 2, p. 219-223, 1999.
- CRUSH, J.; *et al.* Sequential low molecular weight heparin and rivaroxaban for venous thromboprophylaxis in pelvic and acetabular trauma. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 142, n. 11, p. 3271-3277, 2022.
- DANCHEV, D.; PETROV, N.; ZIDAROVA, D. The role of LMWH in prevention of deep veins thrombosis and pulmonary embolism in patients with severe multiple trauma. **International Society on Thrombosis and Haemostasis**, v. 11, n. 3, p. 17, 2013.
- DOUILLET, D. *et al.* Prevention of venous thromboembolic events in patients with lower leg immobilization after trauma: Systematic review and network meta-analysis with meta-epidemiological approach. **PLOS Medicine**, v. 19, n. 7, e1004059, 2022.
- DROEGE, M.; *et al.* Impact of antithrombin III and enoxaparin dosage adjustment on prophylactic anti-Xa concentrations in trauma patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized pilot trial. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 52, n. 4, p. 1117-1128, 2021.
- ECK, R.; *et al.* Incidence, prognostic factors, and outcomes of venous thromboembolism in critically ill patients: data from two prospective cohort studies. **Critical Care**, v. 25, p. 1-9, 2021.
- ELSEBAIE, M.; *et al.* Direct oral anticoagulantes in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of thrombosis and hemostasis**, v. 17, n. 4, p. 645-656, 2019.
- FLEVAS, D.; *et al.* Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. **EFORT open reviews**, v. 3, n. 4, p. 136-148, 2018.
- FONSECA, M.; *et al.* Factores pronósticos de muerte en pacientes politraumatizados. **Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias**, v. 10, n. 3, p. 2199-2209, 2011.
- FREDENBURGH, J.; WEITZ, J. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 19, n.1, p. 20-29, 2021.
- FRINK, M.; *et al.* Multiple trauma and emergency room management. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 114, n. 29-30, p. 497-503, 2017.
- FU, D.; *et al.* Fondaparinux sodium and low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in Chinese patients with major orthopedic surgery or trauma: a real-world study. **BMC Surgery**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2022.
- GEERTS, W.; *et al.* A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 24, suppl. 6, p. S1601-S1606, 1994.
- GEERTS, W.; *et al.* Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, v. 133, n. 6, p. 381-453, 2008.

- GOH, E.; *et al.* Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism Following Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. **Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation**, v. 11, p. 1-5, 2020.
- GOMES, S.; SOUZA, A. Tromboembolismo pulmonar: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.
- GRITSIOUK, Y.; *et al.* A retrospective analysis of the effectiveness of low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. **The American Journal of Surgery**, v. 207, n. 5, p. 648-651, 2014.
- HAAC, B. *et al.* Aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic trauma patients: A patient-centered randomized controlled trial. **PLoS One**, v. 15, n. 8, p. 1-13, 2020.
- HAMIDI, M.; *et al.* Operative spinal trauma: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin or a direct oral anticoagulant. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 17, n. 6, p. 925-933, 2019.
- HAUT, E.; *et al.* Predictors of Posttraumatic Deep Vein Thrombosis (DVT): Hospital Practice Versus Patient Factors – An Analysis of the National Trauma Data Bank (NTDB). **The Journal of Trauma: injury, infection, and critical care**, v. 66, n. 4, p. 994-1001, 2009.
- HAYKAL, T. *et al.* Thromboprophylaxis for orthopedic surgery; An updated meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 199, p. 43-53, 2021.
- HEIT, J.; SPENCER, F.; WHITE, R The epidemiology of venous thromboembolism. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 41, p. 3-14, 2016.
- JACOBS, B.; *et al.* Unfractionated Heparin Versus Low Molecular Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Trauma. **Journal of trauma and acute care surgery**, v. 83, n. 1, 2017.
- JHA, A.; *et al.* The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. **BMJ Quality and Safety**, v. 22, p. 809-815, 2013.
- JOHN, M.; *et al.* A Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Enoxaparin & Rivaroxaban for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 36, n. 12, p. 615-622, 2022.
- JÚNIO, C.; *et al.* DIRETRIZES BRASILEIRAS DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES EM CARDIOLOGIA. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 101, n. 3, supl. 3, p. 1-93, 2013.
- KAHN, S.; *et al.* Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. 1-74, 2018.
- KARCIOGLU, O. *et al.* Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal. **Cardiovasc Hematol Agentes Med Chem**, v. 20, n. 2, p. 103-113, 2022.
- KAY, A.; *et al.* Weight-based enoxaparin dosing and deep vein thrombosis in hospitalized trauma patients: a double-blind, randomized, pilot study. **Surgery**, v. 164, n. 1, p. 144-149, 2018.

- KHAN, F.; *et al.* Venous thromboembolism. **The Lancet**, v. 398, p. 64-77, 2021.
- KHURRUM, M. *et al.* The survival benefit of low molecular weight heparin over unfractionated heparin in pediatric trauma patients. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 3, p. 494-499, 2021.
- KINGDOM, L.; MILLER, E.; SAVAGE, S. The Utility of Rivaroxaban as Primary Venous Thromboprophylaxis in an Adult Trauma Population. **Journal Of Surgical Research**, v. 244, p. 509-515, 2019.
- KLEMEN, N.; *et al.* Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and bayesian meta-analysis. **The Lancet**, v. 7, n. 8, p. 583-593, 2020.
- KRANTZ, E.; *et al.* Retrospective Evaluation of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elderly, High-Risk Trauma Patients. **Journal of Surgical Research**, v.249, p. 225-231, 2020.
- LEAL, L.; *et al.* Implementação de protocolo para profilaxia de tromboembolismo venoso: um estudo antes e depois em pacientes clínicos e cirúrgicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, p. 1-7, 2020.
- LEONARDI, M.; MCGORY, M.; KO, C. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. **The Archives of Surgery**, v. 141, n. 8, p. 790-797, 2006.
- LI, B.; *et al.* Comparison of fondaparinux sodium and low molecular weight heparin in the treatment of hypercoagulability secondary to traumatic infection. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 18, n. 3, p. 147-149, 2015.
- LONG, A.; *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin therapy in patients with lower limb fractures. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 38, n. 3, p. 299-305, 2014.
- MAMMEN, E. Pathogenesis of venous thrombosis. **Chest**, v. 102, n. 6, supl. 6, p. S640-S644, 1992.
- MINET, C.; *et al.* Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: prevalence, risk factors, and outcome. **Critical Care Medicine**, v. 40, p. 3202-3208, 2012.
- NEDERPELT, C.; *et al.* Direct Oral Anticoagulants Are a Potential Alternative to Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Trauma Patients Sustaining Lower Extremity Fractures. **Journal Of Surgical Research**, v. 258, p. 324-331, 2021.
- NEDERPELT, C.; *et al.* Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. **Injury**, v. 53, n. 3, p. 1169-1176, 2022.
- NEIFERT, S.; *et al.* Lower Mortality and Morbidity with Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Trauma. **Spine**, v. 45, n. 23, p. 1613-1618, 2020.
- O'TOOLE, R.; *et al.* Prevention of Clots in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT): a randomised pragmatic trial protocol comparing aspirin versus low-molecular-weight heparin for blood clot prevention in orthopaedic trauma patients. **BMJ open**, v. 11, n. 3, p. 1-9, 2021.

- OLSON, E. L.; et al. Heparin versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after trauma: A randomized noninferiority trial. **Journal of Acute and Care Surgery**, v. 79, p. 961-968, 2015.
- ONISHI, A.; et al. Heparin and anticoagulation. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 21, n. 7, p. 1372-1392, 2016.
- PAGE, M.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-9, 2021.
- PAYDAR, S.; et al. Management of deep vein thrombosis (dvt) prophylaxis in trauma patients. **Bulletin of Emergency And Trauma**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2016.
- PRESTI, C.; et al. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. **Projeto diretriz SBACV**, p. 1-35, 2015.
- RASKOB, G.; et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. **Thrombosis Research**, v. 134, p. 931-938, 2014.
- RASSAM, E.; et al. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 22, n. 1, p. 41-44, 2009.
- RAU, C.; et al. Polytrauma defined by the new berlin definition: a validation test based on propensity-score matching approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 9, p. 1-10, 2017.
- RUSKIN, K. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 31, n. 2, p. 215-218, 2018.
- SAMUEL, S.; et al. Enoxaparin may be associated with lower rates of mortality than unfractionated heparin in neurocritical and surgical patients. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 55, n. 3, p. 439-448, 2023.
- SCHULMAN, S.; AGENO, W.; KONSTANTINIDES, S. Venous thromboembolism: Past, present and future. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 117, p. 1219-1229, 2017.
- SCHUNEMANN, H.; et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. **Blood Advances**, v. 2, n. 22, p. 3198-3225, 2018.
- SHIQING, W.; et al. Efficacy of low molecular weight heparin in spinal trauma patients after part concentrated screw surgery and its influence on blood parameters and the incidence of deep venous thrombosis. **Medical hypotheses**, v. 132, p. 1-5, 2019.
- SILVA, L.; et al. Análise retrospectiva da prevalência e do perfil epidemiológico dos pacientes vítimas de trauma em um hospital secundário. **Revista de Medicina**, v. 96, n. 4, p. 246-254, 2017.
- SPYROPOULOS, A.; et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. **Chest**, v. 140, p. 706-714, 2011.
- STEVENS, S. M.; et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. **CHEST**, v. 160, p. 545-608, 2021.

STONE, J.; *et al.* Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 7, n. 3, supl. 3, p. S276-S284, 2017.

TONIOLI, L.; LAPA, M. Profilaxia para TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos: recomendações atuais. **Pneumologia paulista**, v. 26, n. 4, p. 1-3, 2012.

TORRES, C.; HAUT, E. R. Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient. **Wolters Kluwer Health**, v. 26, n. 6, p. 640-647, 2020.

TRAN, A.; *et al.* Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Surgery**, v. 275, n. 1, p. 19-28, 2022.

WALKER, C.; *et al.* Increased Enoxaparin Dosing for Venous Thromboembolism Prophylaxis in General Trauma Patients. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 4, p. 323-331, 2017.