



O uso comparativo das diferentes tromboprolifaxias no paciente com trauma

The comparative use of different thromboprophylaxis in trauma patients

El uso comparativo de diferentes tromboprolifaxis en pacientes traumatizados

Juliana Evangelista Porto Paixão¹, Caroline Rodrigues Arantes¹, Abner Lucas Balduino de Souza¹, Guilherme de Sousa Pondé Amorim¹, Bruno Yuji Hamaoka de Melo¹, Constanza Thaise Xavier Silva³.

RESUMO

Objetivo: Comparar o uso dos diferentes anticoagulantes na tromboprolifaxia de pacientes com trauma. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane e Scopus, utilizando apenas estudos observacionais analíticos ou experimentais, dos últimos 10 anos, de acordo com as recomendações dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA), e registrada no banco de dados PROSPERO. **Resultados:** 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. **Considerações finais:** Na tromboprolifaxia há predomínio do uso das heparinas, em que a HBPM reduz mais a incidência de TEV e TVP. Os DOAC possuem superioridade farmacodinâmica e efeitos adversos mais brandos sendo, assim, considerados boas alternativas na tromboprolifaxia.

Palavras-chave: Tromboembolia venosa, Traumatismo múltiplo, Doenças vasculares.

ABSTRACT

Objective: To compare the use of different anticoagulants in the thromboprophylaxis of patients with trauma. **Methods:** A systematic review was conducted in MEDLINE (PubMed), Cochrane and Scopus, using only analytical or experimental observational studies from the last 10 years, following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), and registered in the PROSPERO database. **Results:** 27 articles were included, mostly retrospective cohort studies, with trauma of an orthopedic or blunt nature, and with a higher percentage of male patients, with an average age 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 HPBM when compared to other traditional medications. However, when compared to rivaroxaban, divergences were found between studies. **Final considerations:** In thromboprophylaxis there is a predominance of the use of heparins, and LMWH further reduces the incidence of VTE and DVT. DOACs have pharmacodynamic superiority and milder adverse effects and are thus considered good alternatives in thromboprophylaxis.

Keywords: Venous Thromboembolism, Multiple trauma, Vascular diseases.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el uso de los diferentes anticoagulantes en la tromboprolifaxis de pacientes con trauma. **Métodos:** Esta es una revisión sistemática de la literatura, realizada en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Cochrane y Scopus, utilizando sólo estudios observacionales analíticos o experimentales de los últimos 10 años, de acuerdo con las recomendaciones de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA), y registrada en la base de datos PROSPERO. **Resultados:** Se incluyeron 27 artículos, en su mayoría estudios de cohortes retrospectivos, con traumatismos de carácter ortopédico o contuso, y con mayor porcentaje de pacientes masculinos, con una edad promedio

¹ Centro Universitário UniEVANGÉLICA, Anápolis - GO.

entre 40 y 60 años. El anticoagulante más utilizado fue la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el principal método diagnóstico fue la ecografía (USG). Finalmente, se observó un mejor pronóstico con el uso de HPBM en comparación con otros medicamentos tradicionales. Sin embargo, al compararlo con rivaroxabán, se encontraron divergencias entre los estudios. **Consideraciones finales:** En la tromboprofilaxis hay predominio del uso de heparinas, y la HBPM reduce más la incidencia de TEV y TVP. Los DOAC tienen superioridad farmacodinámica y efectos adversos más leves y, por lo tanto, se consideran buenas alternativas en la tromboprofilaxis.

Palavras chave: Tromboembolismo venoso, Traumatismo múltiple, Enfermedades vasculares.

INTRODUÇÃO

O termo trauma pode ser definido como uma lesão na qual ocorre interrupção súbita na relação fisiológica entre o indivíduo e o meio. Pacientes politraumatizados apresentam dois ou mais traumas, culminando em alterações orgânicas e, até mesmo, risco à vida. Quanto à epidemiologia, quadros de politrauma são 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 H, 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. O TEV é multifatorial, contudo, Virchow apontou uma tríade de mudanças no sistema venoso, composta por hipercoagulabilidade sanguínea, lesão vascular e estase venosa como a principal responsável pela injúria. Majoritariamente, tal afecção acomete a população idosa, em especial aqueles com mais de 70 anos, e indivíduos do sexo masculino (HEIT J, et al., 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 da TVP incluem dor nos membros inferiores, edema, sensibilidade exacerbada, veias colaterais dilatadas e vermelhidão. Quanto ao quadro de TEP, pode-se ter um início silencioso através de embolia pulmonar e evoluir com dor torácica pleurítica, dispneia, taquicardia, hipoxemia e hemoptise, ou apresentar comprometimento hemodinâmico grave, resultando em confusão mental, hipotensão, choque e morte súbita. O diagnóstico de TEV leva em consideração aspectos clínicos (escores como de Wells e de Genova), exames laboratoriais e exames de imagem (PRESTI C, et al., 2015). O tratamento tromboembólico pode ser dividido em não farmacológico e farmacológico, sendo que o último requer anticoagulação, normalmente através do uso de heparina não fracionada (HNF). Contudo, as drogas trombolíticas também têm se mostrado efetivas, pois possuem maior velocidade de ação e, por vezes, resultados mais eficazes, assim como os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K. A tromboprofilaxia para TEV pode ser mecânica ou farmacológica e se mostra eficaz na redução da incidência de episódios da injúria, além de reduzir as taxas de morbimortalidade (PRESTI C, et al., 2015).

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. Estes incluem dabigatrana, que inibe a trombina, 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 TEV, e foram associados a menor risco de sangramento (FREDENBURGH J e WEITZ J, 2020). O prognóstico de TEV é bastante dependente dos antecedentes pessoais do paciente. 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. 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 K, 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 foi comparar o uso dos diferentes anticoagulantes na tromboprofilaxia de pacientes com trauma.

MÉTODOS

Tipo de estudo e estratégia de busca

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de acordo com as recomendações dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) (PAGE M, 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 “Quais os desfechos dos diferentes anticoagulantes na trombopprofilaxia de pacientes com trauma?”

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, dois pares de pesquisadores realizaram o rastreamento através do título e dos resumos dos estudos. Artigos que não abordavam 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.

Critérios de inclusão e exclusão

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).

Foram excluídos estudos que fugiam dos tópicos de interesse direcionados pela pergunta norteadora, como, por exemplo, a trombopprofilaxia 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.

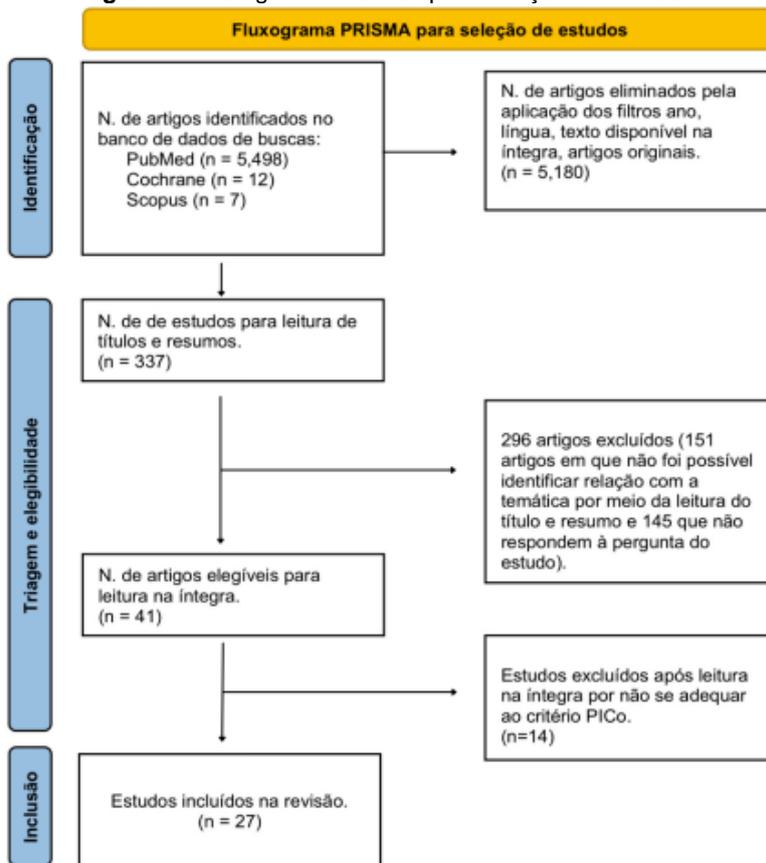
Aspectos éticos e síntese de resultados e análise dos dados

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. 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.

RESULTADOS

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 1**). 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 1 - Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos.



Fonte: Paixão JEP, et al., 2024.

No **Quadro 1** pode-se encontrar características em relação aos artigos que foram selecionados para essa revisão, como o tipo de estudo, o tipo de trauma, o número total de pacientes, a quantidade de pacientes do sexo masculino, além da idade dos participantes. Em relação ao tipo de trauma, houve um predomínio daqueles de natureza ortopédica ou contusa. Quanto às características epidemiológicas, houve um predomínio de pacientes do sexo masculino com idade média entre 40 e 60 anos. A intervenção de cada estudo foi analisada quanto ao tipo de anticoagulante utilizado, a dose e a duração do tratamento, como descrito no (**Quadro 2**). 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. 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 Y, et al., 2014; JACOBS B, et al., 2017; SHIQING W, et al., 2019; KRANTZ E, et al., 2019; KHURRUM M, et al., 2020; HAAC B, et al., 2020; GOH E, et al., 2020; NEIFERT S, 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 R, et al., 2021; KAY A, 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 A, et al., 2014; HAMIDI M, et al., 2019; ALI I, et al., 2021; NEDERPELT C, et al., 2021; CRUSH J, et al., 2022). Por fim, considerando-se o conforto da via de aplicação na escolha do medicamento, segundo John M, et al. (2022), embora haja uma possível maior incidência de TEV associada ao uso da rivaroxabana oral, esta é preferida pelos pacientes em detrimento à HBPM, que é injetável.

Quadro 1 - Características relativas ao tipo de estudo, o tipo de trauma, o número total de pacientes, a quantidade de pacientes do sexo masculino e a idade média dos participantes em relação aos artigos selecionados.

Autor e ano	Tipo de Estudo	Tipo de Trauma	Total de pacientes (N/%)	Sexo masculinos (N)	Idade (anos)
Gritsiouk et al. 2014	Coorte retrospectivo	Trauma contuso	475 - HBPM	1596	45,4 anos - HBPM
			1.806 - N-HBPM		45,2 anos - N-HBPM
Bigots et al. 2021	Estudo de coorte	Trauma contuso	223	69% - Pré	52 ± 18 anos (Pré-Coorte)
				72% - Pós	56 ± 20 anos (Pós-Coorte)
Haac et al. 2020	Ensaio clínico randomizado	Trauma ortopédico	329	68%	47 ± 20 anos
Li et al. 2015	Ensaio clínico randomizado	Variável	36	21	42,4 ± 11,5 anos - FPX
					40,1 ± 10,4 anos - HBPM
Goh et al. 2020	Coorte retrospectivo	Fratura de quadril	321	104	85,5 ± 11 anos
Long et al. 2014	Coorte retrospectivo	Fraturas de membros inferiores	2050	745	61,9 ± 19,7 anos
Shiqing et al. 2020	Ensaio clínico não randomizado	Trauma na coluna vertebral	36	19	37,1 ± 2,3 anos
Samuel et al. 2023	Coorte retrospectivo	Trauma não especificado	2.228 - Antes	126 - Antes	53 ± 19 anos - antes
			618 - Depois	130 - Depois	50 ± 19 anos - depois
Fu et al. 2022	Coorte retrospectivo	Cirurgia ortopédica de grande porte ou trauma	1.177 - FPX	510 - FPX	60.3 (16.4) - FPX
			1.252 - HBPM	498 - HBPM	61.1 (14.5) - HBPM
Olson et al. 2015	Prospectivo e randomizado	-	105 - HNF	77,10%	42,7 ± 18,4 anos - HNF
			103 - HBPM	76,70%	44,3 ± 18,4 anos - HBPM

Droege et al. 2021	Prospectivo e randomizado	-	103	67	41,5 (16,3) anos
Chowdhury; Alrawaji; Leenen 2021	Estudo prospectivo e observacional	Politrauma	169	149	≥ 18 anos
Neifer et al. 2020	Estudo retrospectivo	Coluna espinhal	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 et al. 2019	Coorte retrospectivo	Trauma na coluna vertebral	270 - DOACs	470	62 ± 15 anos
			540 - HBPM		
O'toole et al. 2021	Ensaio clínico randomizado	Trauma ortopédico	12.200	-	-
Krantz et al. 2019)	Coorte retrospectivo	Trauma não especificado	655 - HNF	567	> 64 anos
			435 - Enoxaparina		
Danchev; Petrov; Zidarova 2013	Estudo comparativo	Politrauma	548 - Terapia combinada	-	Não especificado
			666 - HBPM		
Jos et al. 2021	Estudo de coorte	Pélvico e/ou de acetábulo	362	234	53,8 anos
Khurram et al. 2020	Coorte retrospectivo	Trauma não especificado	1678	-	< 18 anos
Kingdon et al. 2019	Coorte retrospectivo	Trauma não especificado	1.053 - Enoxaparina	1.177	> 17 anos
			1.053 - Rivaroxabana		
Jacobs et al. 2016	Coorte retrospectivo	Trauma não especificado	7.786 - Heparina	11.706	> 16 anos
			10.224 - HBPM		
Ali et al. 2021	Estudo de coorte	Fratura de tornozelo	1.004	442	49,5 anos
KAY et al. 2018	Ensaio clínico randomizado	Trauma contuso	234	168	46,7 anos
Shiqing et al. 2019	Ensaio clínico controlado	Trauma na coluna vertebral	18 - Experimental	19	37,1 anos
			18 - Controle		
Nederpelt et al. 2020	Estudo de coorte	Fratura femoral (74,75%)	4.560	1.884	60 anos
Crush et al. 2022	Estudo de coorte	Trauma acetabular e pélvico	362	234	56,5 anos
John et al. 2022	Prospectivo e randomizado	Trauma ortopédico	121	73	49,3 anos

Fonte: Paixão JEP, et al., 2024.

Quadro 2 - Características referentes ao tipo de anticoagulante utilizado, a dose e a duração do tratamento em relação aos artigos selecionados.

Autor	Dose do medicamento	Duração do tratamento
Goh et al.	2,5mg; 2x/dia - Apixabana	6 semanas
	10mg - Rivaroxabana	
	75mg + 150mg - Dabigatrana	
Long et al.	10mg - Rivaroxabana	35 dias
Jos et al.	10mg – Rivaroxabana	12 semanas
Kingdon et al.	10mg – Rivaroxabana	Variável
Ali et al.	10mg – Rivaroxabana	Indefinido
Crush et al.	10mg – Rivaroxabana	3 meses
John et al.	40mg – HBPM	20 dias
	10mg – Rivaroxabana	
Danchev; Petrov; Zidarova	5.000 UI – HNF	Variável
Li et al.	2,5 mg; 1x/dia – FPX	11 dias
Fu et al.	2,5 mg; 1x/dia – FPX	14 dias
Gritsiouk et al.	Variável – HBPM	Variável
Bigots et al.	30mg - peso 50 a 100kg; 12/12 horas – HBPM	7-14 dias
	40mg - peso > 100kg; 12/12 horas – HBPM	
Haac et al.	30mg; 2x/dia – HBPM	Variável
Li et al.	4.100 U; 12/12 horas - HBPM	11 dias
Goh et al.	5.000 UI – HBPM	6 semanas
Long et al.	0,2 - 0,4 ml – HBPM	35 dias
Shiqing et al.	5.000 UI – HBPM	7 dias
Fu et al.	4.000 - 4.100 UI/dia - HBPM	14 dias
Droege et al.	30mg; 8/8 horas – HBPM	Não especificado
Chowdhury; alrawaji; Leenen	40mg – HBPM	Não especificado
O'toole et al.	30mg; 2x/dia – HBPM	Não especificado
Krantz et al.	30mg; 2x/dia – HBPM	Não especificado
Danchev; Petrov; Zidarova	5.000 UI – HBPM	Variável
Kingdon et al.	30mg – HBPM	Variável
Jacobs et al.	30mg; 2x/dia – HBPM	Não especificado
	40mg; 1x/dia – HBPM	
Kay et al.	30mg – HBPM	Não especificado
	0,5mg/Kg – HBPM	
Shiqing et al.	5.000 UI – HBPM	7 dias
John et al.	40mg – HBPM	20 dias

Fonte: Paixão JEP, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Principais traumas apresentados

Os pacientes com trauma ortopédico geralmente apresentam lesões múltiplas, fator que aumenta o risco de TEV e sangramento (HAAC B, et al., 2020). Nesse sentido, tem-se que pacientes ortopédicos politraumatizados estão entre a população de maior risco para TVP e TEV, pois os mesmos apresentam todos os componentes da tríade de Virchow, sendo a estase sanguínea causada pelo repouso prolongado no leito 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 D, et al., 2018).

Dentre os traumas ortopédicos, a fratura de quadril é a mais relatada (GEERTS W, et al., 1994; HAUT E, et al., 2009; O'TOOLE R, 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 divergente (GOH E, et al., 2020).

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 os anos (DOUILLET D, et al., 2022). Com a análise dos estudos, observou-se que a média de idade dos pacientes acometidos por trauma, e que receberam trombotoprofilaxia, variou entre 40 e 60 anos, sendo que apenas Goh E, et al. (2020) e Krantz E, 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 (SHIQING W, et al., 2019; CHOWDHURY S, ALRAWAJI F, LEENEN L, 2021; KHURRUM M, et al., 2020; KINGDOM L, MILLER E, SAVAGE S, 2019; JACOBS B, et al., 2017).

Também deve-se levar em consideração que dois dos autores não especificaram a média de idade da população analisada (O'TOOLE R, et al., 2021; DANCHEV D, PETROV N, ZIDAROVA D, 2013). Nesse sentido, mesmo com pequenas discordâncias, cerca de 69% dos estudos verificados estão de acordo com a literatura vigente na atualidade. 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 de acordo com a faixa etária. Em relação ao sexo, 73,9% das admissões de politraumatismos no departamento de emergência consistem em indivíduos do sexo masculino (SILVA L, et al., 2017). Ademais, o sexo masculino constitui um fator de risco para o desenvolvimento de TEV e é um preditor independente para sobrevida precoce após o acometimento por essa afecção (HEIT J, et al., 2016).

Nesse sentido, após análise dos dados, percebeu-se que houve baixa discordância entre os estudos selecionados e a literatura em geral, pois apenas seis deles concluíram que a incidência de traumas tratados com trombotoprofilaxia foi maior no sexo feminino (LONG A, et al., 2014; GOH E, et al., 2020; NEDERPELT C, et al., 2021; ALI I, et al., 2021; FU D, et al., 2022; SAMUEL S, et al., 2023). Porém, outros três não apresentaram separação por sexo, o que dificulta o traçado de uma epidemiologia certa para tal tema (DANCHEV D, PETROV N, ZIDAROVA D, 2013; KHURRUM M, et al., 2020; O'TOOLE R, et al., 2021).

Características inerentes aos medicamentos

Há mais de 90 anos a heparina tem seu uso empregado na anticoagulação e, posteriormente, na profilaxia tromboembólica. Apesar das novas descobertas medicamentosas, as heparinas não foram substituídas significativamente, permanecendo atuantes em vários cenários, inclusive no trauma (ONISHI A, et al., 2016). Como prova de tal afirmação, temos o alto índice de estudos empenhados em analisar a eficácia, o emprego e os efeitos adversos das heparinas. Se comparadas entre si, ambas as heparinas, HBPM e HNF, permitem administração em doses variáveis, 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 após politrauma (JACOBS B, et al., 2017;

KRANTZ E, et al., 2019; TRAN A, et al., 2022). Em relação aos DOAC, observou-se que eles oferecem vantagens diversas, que incluem dose fixa, resposta previsível, principalmente em relação a sangramentos consequentes de seu uso, além de menor interação medicamentosa e alimentar (ELSEBAIE M, et al., 2019). Em 7 estudos analisados, a rivaroxabana ganhou destaque entre os DOAC, sendo a droga de escolha como uma possível alternativa ao uso das heparinas (LONG A, et al., 2014; KINGDOM L, MILLER E, SAVAGE S, 2019; GOH E, et al., 2020; ALI I, et al., 2021; CRUSH J, et al., 2022; JOHN M, et al., 2022).

Sua dose fixa de 10mg, 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 A, 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 SM, 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 por tempo indeterminado ou variável, a depender das características individuais do paciente, medida, essa, também correta (CRUSH J, et al., 2022; KINGDOM L, MILLER E, SAVAGE S, 2019; DANCHEV D, PETROV N, ZIDAROVA D, 2013; HAAC B, et al., 2020; GRITSIOUK Y, et al., 2014).

O índice de estudos que não apresentaram qualquer dado sobre a duração do tratamento foi significativo, bem como aqueles que fizeram uso por poucos dias ou semanas (DROEGE M, et al., 2021; CHOWDHURY S, ALRAWAJI F, LEENEN L, 2021; O'TOOLE R, et al., 2021; KRANTZ E, et al., 2019; JACOBS B, et al., 2017; KAY A, et al., 2018; ALI I, 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.

Incidência de TEV e métodos diagnósticos

Na literatura atual existe uma divergência em relação à incidência de TEV em pacientes traumatizados. Após a análise de milhares de pacientes, alguns autores encontraram a progressão para tromboembolismo em 6,8% dos casos críticos, outros apresentaram uma porcentagem significativamente mais baixa, 0,87% (CHU C e HAGA H, 2015; BOO S, 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 trombótica, impossibilitando a comparação fidedigna desses estudos com a literatura médica. Jacobs B, et al. (2017), Krantz E, et al. (2019) e Neifert S, 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 L, Miller E, Savage S (2019); Crush J, et al. (2022); John M, et al. (2022) e Ali I, 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 C, et al. (2021) e Goh E, et al. (2020) analisaram a eficácia dos NOACs em geral, contudo, somente Nederpelt C, et al. (2021) mencionou dados sobre o desenvolvimento posterior de TEV, resultando em uma incidência de zero, ou seja, o melhor indicador dentre os estudos verificados.

Em relação aos métodos diagnósticos, a 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. Nos exames de imagem, tem-se como padrão ouro para a TVP a ultrassonografia vascular (USV) com doppler, por oferecer informações venosas anatômicas e funcionais. Já para o TEP, o exame de escolha para pacientes com 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 MC, 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.

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. Atualmente, tem-se que os DOACs são, no mínimo, tão eficazes quanto os antagonistas da vitamina K e podem, inclusive, ser associados a menor risco de sangramento (FREDENBURGH J, WEITZ J, 2020). Ao discutir sobre o uso de rivaroxabana, temos que Crush J, et al. (2022) chegou a uma conclusão semelhante ao estudo de Fredenburgh J, Weitz J (2020), em que concluiu que o uso de rivaroxabana não é inferior a outros agentes convencionais usados para profilaxia de TEV. 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 D, et al. (2022), encontrou-se que o uso de rivaroxabana é satisfatoriamente mais efetivo que a HBPM e fondaparinux em pacientes com imobilização de membros inferiores. Além de sua superioridade na prevenção de desenvolvimento de tromboembolismo, esse medicamento se mostrou com risco reduzido de sangramento, sendo este um achado presente também no trabalho de Ali I, et al. (2021) e Haykal T, et al. (2021). Assim, a rivaroxabana aparenta ser um substituto adequado para a HBPM no trauma (CRUSH J, et al. 2022).

Em contrapartida, Nderpelt C, et al. (2021) traz que houve incidência similar de TEV 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 Nderpelt C, et al. (2021) e Abatzis-Papadopoulos M, 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 HNF e enoxaparina, como Olson EL, et al. (2015), Neifert S, et al. (2020), Krantz E, et al. (2019). Os resultados da comparação se mostraram semelhantes no estudo de Krantz E, et al. (2019), que avaliou a mortalidade de pacientes ao usar essas drogas. Dos 655 pacientes usando HNF e 435 usando enoxaparina, 5,3% e 5,7% dos indivíduos tiveram morte intra-hospitalar, respectivamente. 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, já é possível notar uma diferença mais concreta nos desfechos. Pacientes que receberam enoxaparina tiveram maior incidência de mortalidade (11 dos 1053 pacientes) 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 L, MILLER E, SAVAGE S, 2019).

De modo geral, não há, estatisticamente dizendo, uma diferença significativa na incidência de TEV, 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 HBPM (ABATZIS-PAPADOPOULOS M, 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 M, et al., 2019; ALI I, et al., 2021; DOUILLET D, et al., 2022), tornando o desfecho

sobre eficácia e complicações desses fármacos 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.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEV decorre de uma inadequação multifatorial, frequentemente agravada em pacientes politraumatizados sem profilaxia antitrombótica. Dentre as medicações utilizadas, as heparinas, especialmente a HBPM, demonstraram cumprir seu papel ao reduzir a incidência de TEV e TVP e reduzir o risco de sangramento. Ademais, destacou-se o uso dos DOAC devido à maior comodidade posológica, menores riscos de dosagem terapêutica errônea e baixo sangramento. Quando analisada na literatura, a comparação da redução de TEV entre ambos continua incerta, portanto, ressalta-se a necessidade de investimento em pesquisas comparativas, além de uma maior acessibilidade aos novos anticoagulantes. Por fim, o uso do D-dímero como exame complementar no diagnóstico de TEV demonstra-se de extrema relevância, mas vale ressaltar a discordância na preferência acerca do método de imagem de primeira linha ideal entre a USG, simples ou doppler, e a TC para avaliação de obstruções arteriais e venosa.

REFERÊNCIAS

1. 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*, 2023; 109(2): 1-9.
2. 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*, 2021; 190(1): 169-175.
3. 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* 2021; 62(6): 520-527.
4. BURIHAN M, et al. Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. SBACVSP, 2019
5. CHOWDHURY S, et al. Incidence and Nature of Lower-Limb Deep Vein Thrombosis in Patients with Polytrauma on Thromboprophylaxis: A Prospective Cohort Study. *Vascular Health and Risk Management*, 2021; 17: 395-405.
6. CHU C e HAGA H. Venous thromboembolism associated with lower limb fractures after trauma: dilemma and management. *Journal of Orthopaedic Science*, 2015; 20(2): 364-372.
7. 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*, 2022; 142(11): 3271-3277.
8. DANCHEV D, et al. 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*, 2013; 11(3): 17.
9. 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*, 2022; 19(7): e1004059.
10. 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*, 2021; 52(4): 1117-1128.
11. ELSEBAIE M, et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and hemostasis*, 2019; 17(4): 645-656.

12. FLEVAS D, et al. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT open reviews*, 2018; 3(4): 136-148.
13. FREDENBURGH J e WEITZ J. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *Journal Of Thrombosis and Haemostasis*, 2021; 19(1): 20-29.
14. 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*, 2022; 22(1): 1-10.
15. GEERTS W, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *The New England Journal of Medicine*, 1994; 331(24): S1601-S1606, supl. 6.
16. 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*, 2020; 11: 1-5.
17. 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*, 2014; 207(5): 648-651.
18. HAAC B, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic trauma patients: A patient-centered randomized controlled trial. *POne*, 2020; 15(8): 1-13.
19. HAMIDI M, et al. Operative spinal trauma: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin or a direct oral anticoagulant. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2019; 17(6): 925-933.
20. 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*, 2009; 66(4): 994-1001.
21. HAYKAL T, et al. Thromboprophylaxis for orthopedic surgery; An updated meta-analysis. *Thrombosis Research*, 2021; 199: 43-53.
22. HEIT J, et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2016; 41: 3-14.
23. JACOBS B, et al. Unfractionated Heparin Versus Low Molecular Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Trauma. *Journal of trauma and acute care surgery*, 2017; 83(1).
24. JOHN M, et al. A Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Enoxaparin & Rivaroxaban for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2022; 36(12): 615-622.
25. KAY A, et al. Weight-based enoxaparin dosing and deep vein thrombosis in hospitalized trauma patients: a double-blind, randomized, pilot study. *Surgery*, 2018; 164(1): 144-149.
26. KHURRUM M, et al. The survival benefit of low molecular weight heparin over unfractionated heparin in pediatric trauma patients. *Journal of Pediatric Surgery*, 2021; 56(3): 494-499.
27. KINGDOM L, et al. The Utility of Rivaroxaban as Primary Venous Thromboprophylaxis in an Adult Trauma Population. *Journal Of Surgical Research*, 2019; 244: 509-515.
28. KRANTZ E, et al. Retrospective Evaluation of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elderly, High-Risk Trauma Patients. *Journal of Surgical Research*, 2020; 249: 225-231.
29. 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*, 2014; 38(3): 299-305.
30. 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*, 2021; 258: 324-331.
31. NEIFERT S, et al. Lower Mortality and Morbidity with Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Trauma. *Spine*, 2020; 45(23): 1613-1618.
32. 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*, 2021; 11(3): 1-9.
33. OLSON EL, et al. Heparin versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after trauma: A randomized noninferiority trial. *Journal of Acute and Care Surgery*, 2015; 79: 961-968.

34. ONISHI A, et al. Heparin and anticoagulation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2016; 21(7): 1372-1392.
35. PAGE M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372(71): 1-9.
36. PRESTI C, et al. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. *SBACV*, 2015; 1-35.
37. RUSKIN K. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2018; 31(2): 215-218.
38. 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*, 2023; 55(3): 439-448.
39. 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*, 2019; 132: 1-5.
40. SILVA L, et al. Análise retrospectiva da prevalência e do perfil epidemiológico dos pacientes vítimas de trauma em um hospital secundário. *Revista de Medicina*, 2017; 96(4): 246-254.
41. STEVENS SM, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2021; 160: 545-608.
42. 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*, 2022; 275(1): 19-28.