FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

OTRATAMENTO PROFILATICO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTE HOSPITALIZADOS

ANGÉLICA SANTANA DE SOUSA

Campina Grande

2023

O TRATAMENTO PROFILATICO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTE HOSPITALIZADOS

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), na modalidade artigo científico, apresentado como requisito à conclusão do curso e obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças. Orientador: Profº. Me. Helimarcos Nunes Pereira

ANGÉLICA SANTANA DE SOUSA

Campina Grande

2023

ANGÉLICA SANTANA DE SOUSA

TRATAMENTO PROFILÁTICO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

1

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade Artigo Cientifico, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 01 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Helimarcos Nunes Pereira

Prof. Me. Helimarcos Nunes Pereira
(Orientador - Faculdade Rebouças)

Gessenildo Pereira Rodrigues

Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rod gues
(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

Nathalia Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado

Profª . Drª . Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me proporcionado chegar até aqui perante tantos obstáculos e tribulações.

À minha irmã Érica Santana, que sempre esteve comigo nos momentos de agonias e estresse, e sempre me ajudou tanto, contribuindo diretamente para que eu pudesse chegar até aqui. À minha mãe, Elza de Santana, que sempre foi minha fortaleza, mesmo com suas limitações, e meu pai, Arlindo Francelino (*in memoriam*), que sempre foi o melhor amigo e apoiador dos meus sonhos, e mesmo sem está mais aqui deve estar orgulhoso das suas filhas.

Aos professores, à banca avaliadora e em especial ao meu orientador Helimarcos Nunes Pereira, que sempre estiveram dispostos a me ajudar e contribuir no meu aprendizado ao longo desses anos, mesmo diante de tantas dificuldades e impedimentos.

Aos meus amigos de batalha durante esses anos; Luan Costa e Vaneska Sabino, que sempre me ajudaram e motivaram nessa caminhada e que diante das lágrimas e sorrisos fizeram mais leves os dias.

Aos amigos que contribuíram de muitas formas como: Geani dos Santos, Fernanda Ferreira Lú, Andreia Rodrigues, Josimary Souza e Mariluce Santana, essas que nunca me deixaram desistir e aguentaram meus abusos.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma nesse processo de formação acadêmica.

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um dos problemas de saúde mais tratado com evento causado geralmente por outras doenças como o câncer e, mais recentemente, a COVID-19. Esse problema é observado em pessoas que possuam alguma comorbidade e é caracterizado pela formação de um trombo que se adere às paredes de um vaso sanguíneo profundo, impedindo o fluxo de sangue, e comprometendo, o funcionamento do sistema circulatório, o que pode ocasionar perda da função de órgãos vitais pela falta de oxigênio mantida pelo fluxo de sangue oxigenado na corrente sanguínea. Visto isso, o presente estudo teve por objetivo o levantamento de dados bibliográficos, para abordar o tratamento profilático voltado ao TEV. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa, através da busca na plataforma Scopus, Pubmed, Science direct e Scielo, utilizando os seguintes Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): "prevenção de doenças", "tromboembolia venosa" e "tratamento". Foram incluídos os estudos do período de publicação (2012-2022), o idioma redigido (português, inglês e espanhol) e artigos de acesso livre, que permitissem um afunilamento dos dados, e posteriormente foram selecionados pela a análise do título, resumo e metodologia aplicada. Os resultados demonstraram uma maior prevalência de estudos voltados para a profilaxia de pacientes infectados com COVID-19 e diagnosticados com câncer. Além disso, foi observado que a profilaxia se baseava principalmente no uso de medicamentos anticoagulantes orais, como dalteparina, rivoraxabana e enoxaparina, sendo esse último de uso mais comum em pacientes em estado grave, geralmente em unidades de terapia intensiva (UTI). Entretanto, os resultados não eram suficientemente satisfatórios, demonstrando que apesar da aplicação da profilaxia, poucos pacientes apresentavam melhora significativa, sendo mais observada uma melhora significativa em pacientes em estado clínico moderado sem internação em UTI. Os resultados obtidos demonstrarem uma boa eficácia e segurança dos medicamentos empregados para profilaxia do TEV. Desse modo, os resultados obtidos nessa revisão podem colaborar para estudos futuros voltados para o enfrentamento da problemática abordada.

Palavras-chave: Anticoagulantes Orais; Câncer; COVID 19; Terapia Profilática; Tromboembolismo Venoso.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) has become one of the health problems that is treated as an event usually caused by other diseases such as cancer and, more recently, COVID-19. This problem is more seen in people who have some comorbidity and is characterized by the formation of a thrombus that adheres to the walls of a deep blood vessel and prevents the flow of blood, thus compromising the functioning of the circulatory system, which can lead to loss of vital organ function from lack of oxygen maintained by the flow of oxygenated blood. Given this, the present study aimed to collect data to address the prophylactic treatment for VTE. To this end, an integrative review was carried out, through the search on the Scopus, Pubmed, Science direct, Scielo, among others, using the following Health Sciences Descriptors (DeCS): "disease prevention", "venous thromboembolism" and " treatment". Studies from the period of publication (2012-2022), the written language (Portuguese, English and Spanish) and open access articles were included, which allowed a narrowing of the data, which were later selected based on the analysis of the title, abstract and applied methodology. The results showed a higher prevalence of studies focused on the prophylaxis of patients infected with COVID-19 and diagnosed with cancer. Furthermore, it was observed that prophylaxis was mainly based on the use of oral anticoagulant drugs, such as dalteparin, rivoraxaban and enoxaparin, the latter being more commonly used in critically ill patients, usually in intensive care units (ICU). However, the results were not sufficiently satisfactory, demonstrating that despite the application of prophylaxis, few patients showed significant improvement, with a significant improvement being observed in patients in moderate clinical status without ICU admission. Despite the results obtained demonstrating good efficacy and safety of the drugs used for VTE prophylaxis, more robust studies with a larger number of patients are needed. Thus, the results obtained in this review can contribute to future studies aimed at facing the problem addressed.

Keywords: Cancer. COVID-19; Oral anticoagulants; Prophylactic therapy; Venous thromboembolism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **7**

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA **9**

2.1 Epidemiologia 9

2.2 Fisiopatologia e manifestações clínicas 10

2.3 Fatores de risco, diagnóstico e hospitalização 11

2.4 Profilaxia e Tratamento 13

3 METODOLOGIA **17**

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO **19**

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS **30**

REFERÊNCIAS **31**

2 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) compreende essas duas doenças relacionadas, a Trombose venosa profunda (TVP) e Embolia pulmonar (EP). TVP ocorre quando o coágulo atinge uma veia profunda, geralmente em membros inferiores, como as pernas e, assim, compromete a circulação sanguínea, bloqueando total ou parcialmente o fluxo naquela região. Já a EP acontece, quando o trombo se desprende das paredes do vaso onde se formou e percorre a circulação sanguínea, atingindo o pulmão, com isso, compromete o fluxo de sangue e pode causar a morte dos pacientes (SUNDEHUS et al., 2022).

Os episódios assintomáticos ou clinicamente aparentes em pacientes hospitalizados podem estar associados à mortalidade. Assim, o TEV é considerado a principal causa de óbito evitável em ambiente hospitalar. Trata-se de uma doença comum em pacientes hospitalizados, que pode aparecer como complicação de outras afecções clínicas ou cirúrgicas, mas também pode ocorrer de forma espontânea em pessoas aparentemente sadias (BASTOS et al., 2011).

A incidência acumulada da TEV em pacientes com COVID-19 varia de 8% a 69%, com maior incidência entre os pacientes em UTI. As discrepâncias na incidência de TEV entre os estudos podem ser atribuídas a diferenças populacionais, gravidade da doença, estratégias de Trombo profilaxia e práticas relativas à realização de exames de imagem. Com isso a correlação entre pacientes acometidos pelo o vírus e que desenvolvem o TEV é muito relevante e, assim, necessitam de tratamentos e protocolos específicos para cada indivíduo (SPYROPOULOS et al., 2021).

No Brasil, dados mostram que o tromboembolismo venoso (TEV), pode iniciar-se por volta dos 30 anos, nos Estados Unidos e na Europa começa aos 40 anos, porém a faixa etária mais acometida por essa patologia é de pacientes entre 60 e 70 anos. O tromboembolismo pulmonar está intimamente relacionado a tumores malignos e todos os fatores que aumentam a estase de coagulação ou dano endotelial vascular aumentam a possibilidade de trombose e tromboembolismo (Alves et al., 2015). Entre os fatores de riscos mais encontrados em pacientes clínicos hospitalizados, estão a obesidade, doenças respiratórias agudas graves e insuficiência cardíaca congestiva. Já nos cirúrgicos, a classificação de riscos depende do tipo de procedimento cirúrgico que o paciente foi submetido (FUZINATTO et al., 2011).

Dada à dimensão de tais fatores, o interesse por essa temática justifica-se pelo seu caráter social, uma vez que os resultados podem contribuir significativamente com conhecimentos no

campo das pesquisas sobre o tromboembolismo, acerca do uso da profilaxia para o tratamento do TEV.

Assim, em decorrência das discussões acerca do uso da profilaxia para o tratamento do TEV, este trabalho parte da seguinte pergunta norteadora: Quais são as evidências científicas sobre o uso da profilaxia para o tratamento TEV em paciente que tiveram hospitalizados? Para responder a essa questão, o estudo teve como objetivo investigar evidências disponíveis na literatura sobre uso da profilaxia para o tratamento do TEV, bem como descrever essas evidências; e analisar as implicações que essas apresentadas para os estudos sobre essa patologia.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Embora haja muitos avanços históricos no tratamento de doenças no Brasil, muitas delas ainda são consideradas grandes problemas de saúde pública. Nesse cenário, o TEV se destaca por dois fatores: primeiro por ser uma das mais prevalentes doenças vasculares que acarreta diversas complicações clínicas em pacientes hospitalizados; segundo por se tratar de uma doença com altas taxas de mortalidade entre esses pacientes (BRASIL, 2019).

Essa doença é muito comum e quando não tratada corretamente pode se agravar e até levar à morte. Dados estatísticos mostram que essa patologia atinge uma pessoa a cada mil por ano e é uma das principais causas de óbitos no mundo dentro dos hospitais. Com isso o Tromboembolismo venoso (TEV) passou a ser considerado um problema de saúde pública, devido às complicações clínicas que causam em pacientes hospitalizados (BRASIL, 2019).

Essa condição se manifesta de duas formas: através da trombose venosa profunda (TVP), quando acomete na grande maioria das vezes membros inferiores do corpo, como as pernas; e a embolia pulmonar (EP), que acomete os pulmões. Anualmente se estima cerca de 25 mil mortes evitáveis nos casos de TEV no Brasil. Por outro lado, com a implantação de medidas e análises de protocolos adequados no ano de 2015 essas estimativas foram reduzidas para 2 mil mortes por diagnóstico de TVP e EP (LEAL et al., 2020).

A prevenção do TEV tem sido uma estratégia efetiva no combate à essa patologia. De fato, estudos epidemiológicos realizados em diversos países atestam que a profilaxia é recomendada para diversos grupos de pacientes hospitalizados (Garcia et al., 2005). Contudo, mesmo com resultados positivos há pacientes que não recebem profilaxia ordinariamente (GARCIA et al., 2005). Desta forma, cabe destacar que há diversos fatores que comprometem a baixa adesão às recomendações da profilaxia no tratamento do TEV, dentre os quais podemos citar os recursos de saúde (LEAL et al., 2020). Em alguns casos essas medidas não são realizadas por falta de interesse dos profissionais de saúde e órgão públicos. Já em instituições particulares esse tipo de protocolo segue regras e adequações de situações analisadas, com protocolos já existentes.

3.1 Epidemiologia

A doença tromboembólica é a terceira doença cardiovascular aguda mais comum depois das síndromes isquêmicas cardíacas e do acidente vascular encefálico. No Brasil, mais de 520.000 pessoas foram hospitalizadas por TEV entre 2010 e 2019, com um total de mortes superior a 67.000, com base em dados coletados pelo Ministério da Saúde entre 2010 e 2021. A taxa de mortalidade é alta, pois aproximadamente 34% dos pacientes acometidos morrem subitamente ou em poucas horas após a primeira manifestação, ou seja, antes mesmo de receber qualquer tipo de tratamento. Quase dois terços dos casos de TEV se apresenta como TVP isolada, principalmente trombose venosa proximal dos membros inferiores e um terço são caracterizados como tromboembolismo pulmonar (ALBRICKER et al., 2022).

No Brasil, apesar de uma redução de 31% de TEP ajustada por idade nos últimos 21 anos, passando de 3,04 para 2,09/100.000 habitantes, ainda existem grandes diferenças entre as regiões, talvez por diferenças de qualidade dos serviços oferecidos, na ausência ou presença de educação continuada para grupos médicos e não médicos, na acessibilidade e disponibilidade de métodos diagnósticos complementares e falhas na notificação da doença (MARQUES et al., 2022).

Outro aspecto importante foi oriundo da pandemia Covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que além de poder provocar lesão pulmonar alveolar e falência respiratória aguda, apresenta uma elevada prevalência de doenças cardiovasculares, sobretudo TEV. Esse aumento do risco parece estar particularmente associado a reação inflamatória exacerbada e liberação exagerada de citocinas, sobretudo interleucina (HUANG et al., 2020). A coagulopatia é verificada pelo aumento dos índices de fibrinogênio, D-dímero (DD), fator VIII e prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fatores associados a má evolução clínica e óbito (ZHOU et al., 2020).

3.2 Fisiopatologia e manifestações clínicas

O TVP ocorre quando os coágulos de sangue atingem veias profundas nos membros inferiores, fazendo com que a circulação sanguínea fique comprometida; enquanto a EP está associada com a ocorrência de um trombo posicionado de forma inadequada, que leva a obstrução de uma ou mais artérias pulmonares, comprometendo assim o fluxo sanguíneo. Os trombos (coágulos) se formam quando algo retarda ou altera o fluxo sanguíneo, sendo mais comum em membros inferiores, mas pode acometer também a veia cava, as veias jugulares internas e os membros superiores (RA NETO, 2019).

A TVP pode ocorrer em pacientes internados e ambulatoriais e tende a apresentar sintomas inespecíficos e pode variar de completamente assintomática a uma situação catastrófica, como a Flegmasia Cerúlea Dolens (FCD). Esse quadro caracteriza-se pela oclusão total ou suboclusão maciça das veias de drenagem do membro (segmento femoral) e colaterais, podendo estender-se para a microcirculação. A hipertensão venosa chega a um nível que dificulta o fluxo arterial. Como a pressão hidrostática elevada e o sequestro de líquido por um interstício, ocorre a formação de edema endurecido de um membro inteiro, que pode acumular de 3 a 5 litros de volume e leva a um colapso das arteríolas, causada por isquemia tecidual, equimose púrpura, cianose, perda dos pulsos distais, colapso circulatório e choque hipovolêmico (ALBRICKER et al., 2022).

Os trombos podem causar oclusão parcial ou total do sistema venoso profundo, e a complicação imediata mais grave é a Embolia Pulmonar (EP), que ocorre após o desprendimento de um trombo e a obstrução do fluxo sanguíneo na artéria pulmonar, com consequentes eventos cardiorrespiratórios quando se trata da parte pulmonar (MAIA, 2008). O TEV pode se manifestar nos pacientes tanto através da TVP como por meio da EP (BRASIL, 2019).

Conforme apontado por Amaral et al. (2017), a incidência de TEV nem sempre é uma tarefa fácil de ser detectada, uma vez que a sintomatologia e os sinais clínicos não são específicos, levando ao diagnóstico de apenas cerca de 50% dos casos e o valor preditivo dos testes de rastreio em doentes assintomáticos é baixo. Nesse sentido, nota-se que vários fatores influenciam na variação de dados epidemiológicos exatos, o que dificulta o diagnóstico e, consequentemente, aumenta o potencial de recorrência da doença.

A manifestação clínica dessas doenças abrange um amplo espectro, desde clinicamente silenciosa até embolia maciça levando à morte. Aproximadamente um terço de todos os casos de TEP são fatais, e o câncer parece ser um dos muitos estados patológicos associados a uma doença maior o risco de doença tromboembólica. Cerca de dois terços dos casos de TEV são TVP, 85-90% nos membros inferiores e um terço PET. Nesse contexto, devemos sempre lembrar que o TEV é uma doença grave e evitável (ALBRICKER et al., 2022).

3.3 Fatores de risco, diagnóstico e hospitalização

Os fatores de riscos para TVP são classificados através de três formas: a primeira, por características hereditárias (resistência a proteína S ativada, mutação da protrombina,

deficiência da proteína C e S, aumento do fator III e diminuição do fibrinogênio); a segunda, por características adquiridas (câncer, idade, obesidade, trauma, cirurgias e imobilização); e a terceira, por associações prováveis (aumento de lipoproteína A, baixos níveis de inibição do fator tecidual e níveis aumentados de fibrinogênio). A presença de pelo menos um dos fatores de risco está associado ao desenvolvimento de TVP entre os pacientes hospitalizados, tanto pacientes clínicos, como pacientes cirúrgicos (SIMÕES; OLIVEIRA, 2014).

Mesmo com estratégias preventivas, essa síndrome clínica aumenta exponencialmente com a idade. As mulheres são mais propensas a serem afetadas em uma idade jovem, especialmente durante o puerpério. O tabagismo, trombofilia e/ou história prévia de TEV durante a gravidez aumentaram o risco nesse grupo de pacientes. Outras condições, como imobilidade prolongada, obesidade, tumores, cirurgia de grande porte com anestesia prolongada, politraumatismo, varizes das extremidades inferiores, terapia de reposição hormonal e doença cardiovascular, são consideradas de risco para TEV, sendo reconhecido que diferentes previsões de risco variam entre as populações por essas razões. A raça foi identificada como um fator de risco para TEV, com taxas significativamente mais altas entre caucasianos e afro-americanos e taxas mais baixas entre hispânicos e asiáticos. No geral, aproximadamente 25-50% dos pacientes com um primeiro episódio de TEV têm uma condição idiopática sem fatores de risco prontamente identificáveis (ALBRICKER et al., 2022).

O diagnóstico de TVP requer uma abordagem multifacetada, que inclui avaliação clínica, avaliação da probabilidade pré-teste e testes de diagnósticos. O tratamento de pacientes com suspeita de TVP ou EP é problemático se o diagnóstico por imagem não estiver imediatamente disponível. A probabilidade clínica pré-teste (PCP) e a avaliação do dímero D, podem ser usadas para identificar pacientes para os quais a anticoagulação protetora empírica é indicada (SIMÕES; OLIVEIRA, 2014).

Na literatura estudos associam a presença de TEVs às mudanças climáticas. No Brasil foi relatado maior incidência de TEV nos estados mais frios, na região do sul. Os casos de tromboembolismo venoso nesses locais tiveram média de 2,86 casos por 100.000 habitantes. (ALBRICKER et al., 2022).

O risco absoluto de TVP em ambiente hospitalar apresenta um percentual estimado em 15% a 40% em pacientes cirúrgicos. Além disso, um estudo publicado em 2009 atestou que 80% dos cirurgiões plásticos já se depararam com pacientes que foram acometidos pela TVP e 53%, pela a EP. Conforme essas estatísticas, observa-se que o TEV aparece como uma doença comum e que poderá, crescer no futuro, o que exigirá um olhar atento dos profissionais de saúde, sobretudo para os pacientes que estão hospitalizados (PAIVA et al., 2013).

O risco de TEV é quase universal em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles com mobilidade reduzida. Ainda que a incidência se modifique entre pacientes hospitalares e cirúrgicos, até 66,6% dos eventos de TEV hospitalar podem ocorrer após a alta, permanecendo esse risco em até 90 dias. E, apesar de todos os investimentos realizados na profilaxia de TEV nas últimas décadas, ainda não há consenso ou diretrizes específicas para sua prevenção em pacientes que serão submetidos à cirurgia convencional para varizes de membros inferiores (MMII) (MARQUES et al., 2022)

O diagnóstico de TEV pode não ser objetivo; portanto, é necessário focar na abordagem diagnóstica de TEP e TVP, pois cada diagnóstico correto pode ser fatal ou levar a comorbidades permanentes. Nesse contexto, o Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC/SBC), o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) e a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) elaboraram em 00conjunto a Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso. Este documento aborda aspectos clínicos e diagnósticos com o objetivo de criar uma recomendação única entre as quatro sociedades que servirá como fonte de informação para os médicos brasileiros, incluindo a padronização de diagnósticos clínicos, laboratoriais e de imagem para TEV (ALBRICKER et al., 2022).

3.4 Profilaxia e Tratamento

Diante desse contexto, a profilaxia do TEV tem sido uma estratégia que vem gerando bons resultados no combate à doença. Conforme estudos realizados com grupos de pacientes hospitalizados em diversos países, a profilaxia, ao ser recomendada, vem provocando resultados positivos, sobretudo no que se refere à diminuição dos casos de mortalidade. Contudo, mesmo com resultados positivos, há pacientes que não recebem a profilaxia (GARCIA et al., 2005).

Segundo as diretrizes do American College of Physicians (ACCP), é possível evitar que pacientes hospitalizados desenvolvam o TEV através de algumas medidas. Dentre elas, o trabalho colaborativo nos hospitais para a criação de estratégias que possam identificar os pacientes que possuem riscos, considerando, por exemplo, os casos clínicos e/ou cirúrgicos, idade, estado físico e outros indicadores. Tais medidas preventivas podem contribuir significativamente para a redução da mortalidade causada pelo TEV. Portanto, a prevenção é uma das maneiras mais eficazes de lidar com essa condição (SOUZA et al., 2010).

Os fatores que influenciam a baixa adesão da profilaxia no tratamento do TEV, estão relacionados aos recursos de saúde, à equipe médica e a padrões de reembolso. Além disso, há

fatores econômicos, sociais, culturais, políticos e comportamentais que também influenciam para essa baixa adesão. Apesar de serem fatores externos às unidades de saúde, seus impactos as atingem diretamente, uma vez que não há como separá-los da saúde pública (Leal et al. 2020). Um estudo ao analisar a implementação de um protocolo para a profilaxia de TEV, em um hospital do Reino Unido, encontrou-se dados esclarecedores, em que cerca de 25 mil mortes seriam evitáveis ao se estabelecer um protocolo para esta situação clínica. Nesse sentido, os pacientes que recebem a profilaxia adequadamente têm maiores chances de não desenvolver o TEV (SUNDEHUS et al., 2022).

Diante disso, percebe-se que, apesar de preconizada, a profilaxia deve ser realizada de forma adequada e sistemática em pacientes hospitalizados. Porém, nas unidades hospitalares brasileiras, seu uso ainda permanece baixo, fazendo com que o TEV continue sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em diversos hospitais (BRASIL, 2019). Além disso, torna-se importante destacar o papel dos profissionais das diversas áreas da saúde no combate ao TEV. Enfermeiros, médicos, farmacêuticos, fisioterapeutas, intensivistas, dentre outros, ao realizarem suas funções técnicas de forma humanizada, qualificada, integral e individualizada, podem contribuir significativamente no tratamento dos pacientes hospitalizados (PEDROSO; ANDRADE; 2018).

O uso de alertas eletrônicos desenvolvidos por médicos demonstrou redução de 41% no risco de TEV. A participação do enfermeiro por meio de um programa educacional demonstrou um aumento de 16% no número de pacientes com profilaxia adequada (Lau et al., 2012). Já a participação do farmacêutico em um programa educacional demonstrou aumento de 43% para 58% na utilização da profilaxia para TEV, outro estudo mostrou que o uso de lembretes feitos por um farmacêutico aumentou o uso da profilaxia de 19,5% para 60% (PEREIRA et al., 2008).

O farmacêutico clínico é um profissional que pode contribuir para a prevenção do TEV, pois integra a equipe multiprofissional, participa das visitas a beira leito, faz acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes analisando prescrições (interações medicamentosas potenciais, incompatibilidades de drogas, dosagem, posologia, aprazamento, reconciliação medicamentosa, alergias, ajuste de dose renal, etc.) e agiliza o processo para aquisição de medicamentos não padronizados na instituição, quando necessário (HAGA et al., 2014).

O custo do tratamento de pacientes que desenvolvem TEV durante a internação hospitalar é preocupante, por isso os gestores e administradores devem viabilizar a melhor utilização dos recursos existentes, o que pode ser realizado com a efetiva participação do farmacêutico na aplicação de seus conhecimentos, inclusive no campo da farmacoeconomia (AMARAL et al, 2014). A profilaxia fisioterapêutica é mais comumente conhecida como

mecânica ou física, pois alguns de seus métodos não são restritos à fisioterapia. Essa medida atua no combate ao principal fator da tríade de Virchow (estase sanguínea), através de métodos que aumentam o retorno venoso, além de ser indicada em todas as estratificações de risco e em casos de predisposição à hemorragia pela profilaxia farmacológica (ROCHA et al., 2005).

O TEV em pacientes hospitalizados pode ser evitado por meio da utilização de medidas farmacológicas e/ou mecânicas. Essas medidas são consideradas de custo-efetivo (GEERTS et al., 2008). A prevenção é recomendada pela Associação Médica Brasileira e pelo Conselho Federal de Medicina no Projeto Diretrizes (Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos) e também por agências e instituições internacionais como, por exemplo, American College of Chest Physicians, Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations e The National Quality Forum (PEREIRA et al., 2008).

A profilaxia do tromboembolismo venoso pode ser feita por métodos farmacológicos, principalmente com uso de heparina de baixo peso molecular ou por métodos mecânicos, como o uso da meia anti-trombo e da compressão pneumática intermitente (CPI). Essas medidas de compressão trazem benefícios que ajudam a amenizar o edema, diminuindo o volume do sistema superficial, aprimorando assim as frações de ejeção sanguínea na panturrilha, pois reduzirá o diâmetro das veias e ajuda na restauração das válvulas competentes (HAGA et al., 2014).

A título de exemplificação, destaca-se a publicação da 8ª Edição da Diretriz para a Prática Clínica do American College of Chest Physicians (ACCP) sobre o uso da Profilaxia no tratamento do TEV, realizada em 2008, que intensificou a importância de um efetivo programa de profilaxia de TEV nas unidades hospitalares. Essa recomendação vem sendo reiterada por diversos profissionais da área da saúde e por instituições hospitalares que visam diminuir os casos de mortalidade pelo TEV (SOUZA et al., 2010).

Nesse sentido, a criação de Comissões Hospitalares de Prevenção ao TEV é vista como um recurso importante no combate e na prevenção da doença, conforme apontam as diretrizes nacionais e internacionais. Mesmo que a profilaxia do TEV esteja bem estabelecida como mencionam essas diretrizes, sua inadequação e falta de sistematização ainda persistem nos centros médicos e hospitais brasileiros. É importante destacar que a implementação dessas comissões está sendo realizada de forma gradativa por essas instituições, mas os resultados positivos já são aparentes (FLAMIA et al., 2021).

3.4.1 Medicamentos utilizados na profilaxia de TEV

De acordo com Araújo et al. (2023), o aspecto principal do tratamento de TEV é a terapia anticoagulante. A anticoagulação com heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina, em conjunto e seguida por anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVK) foram os pilares do tratamento de TEV, tanto TVP quanto EP, ao longo dos últimos anos, pois era o tratamento convencional mais utilizado. Entretanto, após o tratamento inicial, era recomendado uma terapia anticoagulante oral para prevenção de recorrência de TEV, em que uma das opções era os antagonistas de vitamina K (AVK), como a varfarina.

Tendo em vista todo conjunto de dados apresentados podemos dizer que no tratamento farmacológico mais indicado seria o uso de anticoagulante como a heparina de baixo peso molecular, visando, assim, o controle de recorrência da TV e da EP. A heparina não fracionada (HNF) é um poliânion de carga elevada, composto por cadeias de 18 a 50 sacarídeos, com peso molecular de 15.000 Daltons (Da). A atividade anticoagulante apresentada pela heparina resulta da dela com inibidor da serino protease, a antitrombina (AT), em que essa ligação acarreta na conformação da molécula de AT, resultando, assim, no aumento da inibição da trombina (fator IIA) como também em outros serino proteases, envolvidos na coagulação sanguínea (GEERTS et al., 2008).

A heparina promove, ainda, inibição dos fatores de coagulação XI, X, IX ativados e do complexo, fator tecidual – fator VIIa, promovendo alterações laboratoriais do tempo de protrombina (TP), do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e do tempo de trombina (TT). Contudo, a HBPM tem baixa atividade antitrombina, mas mantém a capacidade de inativar o fator Xa (proporção anti-Xa e anti-IIa de 2:1 para 4:1). Portanto, laboratorialmente, somente alteram o TTPa quando utilizadas em altas doses e, devido às suas características farmacológicas, permitem dispensar a monitoração na maioria dos pacientes, com exceção de grávidas, obesos e pacientes com disfunção renal, nos quais a dosagem de anti-Xa ativado, se disponível, é indicada (GEERTS et al., 2008).

A heparina é um agente natural encontrado em vários tecidos, e é produzido principalmente no fígado. A heparina também pode ser fabricada artificialmente a partir de vísceras de porco ou gado. Definida como um polissacarídeo polianiônico sulfatado, a heparina pertence à família dos glicosaminoglicanos e à classe dos anticoagulantes. Isso significa que o fármaco atua impedindo a formação de coágulos sanguíneos (trombos) (ROCHA et a., 2005).

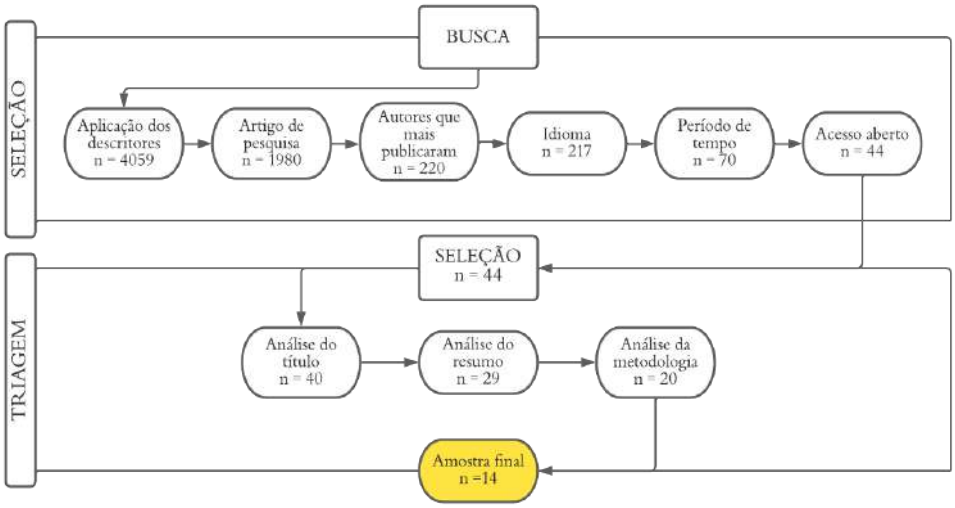
4 METODOLOGIA

Esse trabalho se tratou de revisão integrativa da literatura, que estudou as evidências científicas sobre o uso da profilaxia para o tratamento do TEV frente ao COVID-19 e pacientes com câncer. Conforme destacado por Souza et al. (2010), esse tipo de revisão trata-se de um método que sintetiza o conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos de uma determinada área de forma ampla e sistematizada.

Diante disso, a operacionalização dessa pesquisa iniciou-se com a busca e seleção de artigos redigidos em inglês, espanhol e português, e utilizando os seguintes descritores obtidos do site DeCS: “prevenção de doenças”, “tromboembolia venosa” e “tratamento”, seguido da busca dos artigos na plataforma Scopus, Pubmed, Science direct, Scielo, entre outras e que foram publicadas no período dos últimos 5 anos (2017 a 2022).

Os estudos foram selecionados a partir dos seguintes critérios: terem sido publicados na íntegra, ou seja, que possuam acesso aberto ao público, terem sidos publicados nos idiomas, inglês, espanhol ou português, e estarem disponíveis nos endereços eletrônicos das plataformas referenciadas. Foram excluídos os estudos cujo conteúdo não atendia aos objetivos traçados nesta investigação, isto é, não retratem evidências científicas sobre o uso da profilaxia para o tratamento do TEV em pacientes com COVID-19 e/ou com câncer. Dentre os artigos selecionados, foram extraídas as seguintes informações: periódico, títulos, autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, resultados da pesquisa. A partir disso, foi levado em consideração um olhar panorâmico acerca dos estudos de modo a buscar atingir os objetivos propostos neste trabalho. O fluxograma abaixo (Figura 1), apresenta de forma esquematizada o processo de aplicação metodológica.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos para a revisão integrativa baseada na abordagem prisma (Brasília, 2015).



Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 15 artigos, os quais foram utilizados para a construção da tabela (tabela 1), contendo as principais informações acerca de cada artigo utilizado. Além disso, foram coletados dados que premitissem a afunilação das informações de forma mais robusta, filtrando os artigos a partir de período de publicação, autores que mais publicaram, acesso aberto e em três idiomas-chave (inglês, português e espanhol).

Figura 2. Gráfico quantitativo de artigos publicados nos últimos 30 anos (1992-2022) sobre TEV.

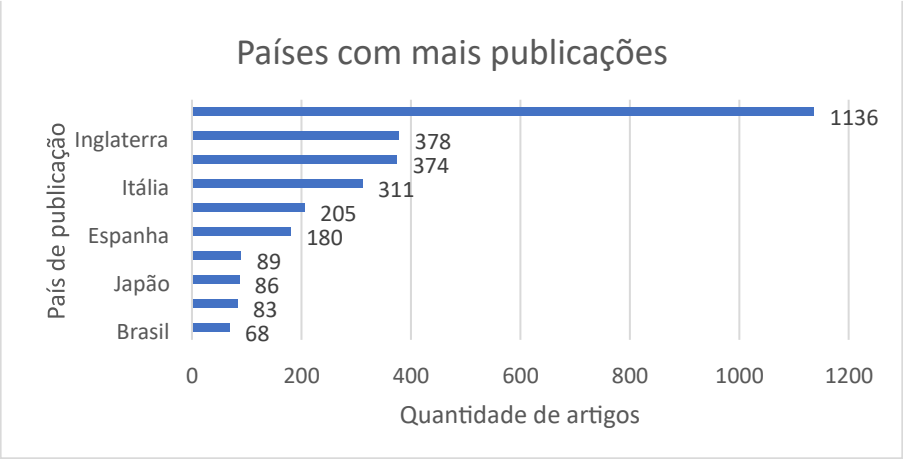


Fonte: Scopus (2022).

A Figura 2 contém as publicações sobre o tema extraídas da plataforma Scopus, e traz a quantidade de artigos que foram publicados nos últimos 30 anos. O crescimento da curva entre os anos de 1992 a 2022, demonstra a relevância crescente dos estudos relacionados ao tema de pesquisa. O pico decrescente observado entre os anos de 2021-2022 pode estar associado a publicações que ainda não foram indexadas nos periódicos. Além disso, a linha de tendência do gráfico, demonstra crescimento exponencial das publicações. Destes, apenas artigos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022) foram utilizados para a discussão de seus resultados.

Outro ponto de grande relevância para a pesquisa é a observação dos países que mais publicaram nos últimos anos. A Figura 3, apresenta a quantidade de publicações dos 10 países que mais publicam.

Figura 3. Países que mais publicaram artigos nos últimos 20 anos sobre TEV.



Fonte: Scopus (2022).

Os dados da figura 3, demonstram que o Brasil é um dos países que menos contribuiu para pesquisa sobre a temática deste trabalho nos últimos 30 anos. Apesar disso, é visto como o único país da América do Sul a integrar esse grupo. Por último, os dados foram direcionados a partir da plataforma Scopus para verificação dos autores que mais publicaram nos últimos 30 anos. A Figura 4 apresenta essas informações.

Figura 4. Os 15 autores que mais publicaram sobre TEV nos últimos 30 anos.



Fonte: Scopus (2022).

Foram encontrados 111 artigos dos outros 12 autores, porém apenas 44 foram submetidos a análise do título, resumo e metodologia devido ao seu acesso aberto e por se tratarem de artigos de cunho experimental, para então passarem pela etapa de critérios de elegibilidade e aplicados na construção da tabela 1., que posteriormente tiveram os seus resultados discutidos.

Tabela 1. Artigos extraídos dentro do período dos últimos 5 anos relacionados à profilaxia para o tratamento do tromboembolismo venoso- TEV (2017 a 2022)

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
ANDERSE et al., (2022)	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar se doses mais altas de medicamentos aplicados na tromboprofilaxia oferecem mais benefícios se as doses padrões em pacientes com COVID-19.	A tromboprofilaxia de dose intermediária foi associada a maior risco no aumento da anticoagulação terapêutica, doença grave e morte.
BEYERWESTENDORF et al., 2021)	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar as dosagens e adesão às recomendações no uso de edoxaban aplicado para o tratamento de TEV.	A dosagem mais adequada de edoxabana foi adequada em até 90% dos pacientes, sendo insuficiência renal o fator mais associado com a necessidade de diminuição das dosagens.
BRENNER, B et al., (2019)	Metodologia de análise de lacunas	Apresentar as percepções e evidências de especialistas sobre as necessidades não atendidas no tratamento do TEV.	Os autores identificaram deficiências nas ferramentas de avaliação de risco de TEV, bem como nas abordagens de estratificação de pacientes para profilaxia e uso abaixo do ideal de anticoagulantes para profilaxia primária e tratamento.
COHEN et al., (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	Identificar a prevalência e preditores para o tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19.	Os eventos tromboembólicos desempenham um extenso papel na morte de pacientes internos com COVID-19, sendo esses eventos geralmente não identificados até do óbito.
COLONNA et al., (2017)	Estudo qualitativo quantitativo	Identificar consensos e contrariedades entre especialistas acerca da terapia antitrombótica.	Houve consenso na maioria dos casos discutidos entre os especialistas, mas não em todos os aspectos.
FLORESCU et al., (2022)	Ensaio clínico randomizados	Avaliar se a terapia antiplaquetária aplicada em pacientes com COVID-19 melhora os resultados de adultos em estado grave.	A aplicação de uma terapia antiplaquetária não resulta em melhora de pacientes em estado crítico, desencadeando uma aplicação terapêutica desnecessária após 21 dias, logo não favorecendo o suporte de órgãos desses pacientes.
GARAS et al., (2022)	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar a prevalência de tromboembolismo em pacientes com câncer de bexiga submetidos ao uso de quimioterapia e realização de cistectomia neoadjuvantes.	Cerca de 18, dos 181 pacientes que participaram, desenvolveram TEV, sendo que 13 desses tiveram o surgimento do TEV durante a quimioterapia neoadjuvante, havendo um grande evento hemorrágico.
KOHN et al., (2018)	Estudo de coorte	Estimar a incidência do uso de rivoxaban para o tratamento e prevenção	A incidência de TEV recorrente em pacientes diagnosticados com câncer em tratamento com rivoxaban foi de 2,7% em uma população de análise de

		secundária de TEV em pacientes com câncer.	949 pacientes com câncer ativo, sendo o tratamento antitrombótico iniciado em ≤ 90 dias.
LANITIS et al., (2017)	Estudo de coorte	Avaliar a relação custobenefício do tratamento inicial e prolongado do apixaban frente a heparina de baixo peso molecular / antagonista da vitamina K.	O uso da apixaban foi superior no tratamento quando comparado com o HBPM/VKA, diminuindo assim a recorrência dos casos de TEV. Além disso, o tratamento com apixaban se mostrou mais econômico.
MICCO et al., (2021)	Estudo de coorte prospectivo	Investigar o impacto causado pelo uso de enoxaparina em pacientes hospitalizados com COVID-19 para verificar o desenvolvimento de TEV e complicações hemorrágicas graves.	O TEV desenvolveu em 35 de 154 pacientes, sendo fatal em 1. Já as complicações hemorrágicas graves, foram observadas em 35 pacientes, sendo fatal em 8.
PIAZZA et al., (2020)	Estudo de coorte observacional multicêntrico	Avaliar a frequência das doenças tromboembólicas arterial e venosa em associação com pacientes diagnosticados com COVID-19.	Os fatores de risco mais associados foram: hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes. A tromboprofilaxia foi prescrita para 84,7% dos pacientes que não estavam em terapia intensiva. A frequência de TEV foi maior em pacientes em terapia intensiva.
RAMACCIOTTI et al., (2022)	Estudo aberto, multicêntrico e randomizado	Avaliar os efeitos antitrombóticos da rivaroxabana em pacientes hospitalizados com COVID19 que receberam alta.	O uso tromboprofilático da rivaroxabana de 10 mg/dia por 35 dias de tratamento, melhorou as condições clínicas dos pacientes que receberam alta, em comparação com os que não receberam o tratamento estendida pósalta hospitalar.
Okuhara et al., 2015	Estudo de coorte observacional multicêntrico	Avaliar os estudos de prevalência mundial	Os fatores durante a pandemia, sobre o aumento exacerbado sobre o tromboembolismo venoso no reino unido
SPYROPOULOS et al., (2021)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos terapêuticos do uso da heparina de baixo peso molecular em comparação com doses de heparinas profiláticas padrão para a tromboprofilaxia de pacientes hospitalizados com COVID-19.	O tratamento utilizando HBPM obteve melhoras significativas na tromboprofilaxia de pacientes internos com COVID-19 e altos níveis de D-dímero, do que as doses padrões profiláticas de heparinas.
WELLS et al., (2021)	Estudo quantitativa (análise de custos)	Avaliar o impacto da terapia anticoagulante de rivaroxabana na prevenção a longo prazo de tromboembolismo venoso sintomático e recorrente em comparação com o uso de aspirina.	Os pacientes que estavam em tratamento com rivaroxabana tiveram menos custos e eventos clínicos por mês do que os usuários de aspirina (US$ 123, US$ 243 e US$ 381 para rivaroxabana 10 mg, rivaroxabana 20 mg e aspirina, respectivamente). O melhor custo-benefício foi observado

			no tratamento com a dose de 10 mg de rivaroxabana.
WOODRUF et al., (2019)	Estudo qualitativa exploratório	Comparar a eficácia e segurança da HBPM (dalteparina) frente ao uso de vitamina K para diminuir as taxas de tromboembolismo	A dalteparina se mostrou mais eficaz e segura do que a vitamina K (AVK) em pacientes com câncer ativo de alto risco de desenvolvimento de TEV. Além de diminuir o risco de TEV, ela
		venoso em pacientes com câncer com alto ou baixo risco de desenvolvimento de TEV e sangramento.	não aumentava a possibilidade de sangramento, ponto este observado no tratamento com AVK. A diferença entre as terapias não foi considerável em pacientes com baixos riscos de TEV.

Fonte: Autoria Própria ,2023

Os dados observados na tabela 1 demonstram um grande crescimento nos estudos relacionados à prevalência de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19. Isso é devido ao estado de pandêmico observado entre os anos de (2019-2022) e a sua considerável associação com eventos clínicos tromboembólicos observados nesses pacientes. Ademais, a expansão da pesquisa a um período temporal mais extenso, como por exemplo dos últimos 10 anos, traria mais resultados e considerações acerca do tratamento profilático tromboembólico em outras doenças.

Além disso, podemos considerar uma expansão na quantidade de estudos que abordam também os eventos trombóticos em pacientes diagnósticos com câncer. Isso se dá devido a uma grande prevalência desses eventos em pacientes que estão em tratamento quimioterápico e/ou realizaram algum procedimento cirúrgico para tratamento do tumor, além da presença de metástases. Todos esses fatores, podem contribuir para que pacientes com câncer, desenvolvam tromboembolismo venoso, bem como outros eventos trombóticos, como hemorragias e embolia pulmonar.

A TEV tem prevalência mundial de 50 a 200 casos por 100 mil habitantes/ano. Pacientes com Covid-19 podem desenvolver TVP e consequentemente EP. Durante o pico da pandemia, estudos apontam que houve um aumento exacerbado de TVP no mundo. No Reino Unido, de 274 pacientes hospitalizados, 76,2% foram diagnosticados com EP e 23,8% com diagnóstico de

TVP (BRASIL, 2020). A ocorrência de TVP em pacientes hospitalizados no Brasil é pouco explorada na literatura (OKUHARA et al., 2015).

Tabela 2. Fatores de risco para o uso da profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes clínicos hospitalizados

AVC	**IAM**
Câncer	**ICC classe III ou IV**
Cateteres centrais e Swan-Ganz	**Insuficiência arterial periférica**
Doença inflamatória intestinal	**Internação em UTI**
hormonal/Contraceptivos	
Doença respiratória grave	**Paresia ou paralisia de MMI**
Doença reumatológica ativa	**Varizes/Insuficiência venosa**
Gravidez e pós-parto	
História prévia de TEV	

Fonte: Autoria própria (2022).

Segunda a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, em colaboração com o Grupo de Estudo em Trombose e Hemostasia GETH, em seu projeto diretrizes, publicou a diretriz brasileira para Profilaxia de Tromboembolismo Venoso em Pacientes Clínicos, na qual a indicação do uso de heparina é fator primordial (AMB, 2005).

A finalidade da diretriz é o uso da heparina de maneira racional e a fim de minimizar a ocorrência do tromboembolismo venoso, considerado atualmente uma das principais causas de morbimortalidade. Em vista do grande impacto socioeconômico e de saúde pública gerado pelas doenças trombóticas, a utilização das heparinas apresentou aumento exponencial em seu consumo e produção com repercussões econômicas globais (GOULD et al., 2012).

A bibliografia atual encontrada dentro dos últimos anos acerca do TEV, demonstra um certo padrão sobre os tratamentos utilizados, e principalmente, exalta um padrão casualístico sociodemográfico. Isso pode estar associado diretamente com o cenário pandêmico enfrentada pela população mundial contra o COVID-19, iniciada em meados de março de 2020 (BRASIL, 2020). Além disso, a inexistência de uma cura para os diversos tipos de cânceres existentes, também exalta esse padrão, visto que o TEV é um dos principais efeitos adversos associados a terapia anticancerígena (RENNI et al., 2017).

A frequência e prevalência de complicações em pacientes com COVID-19, principalmente o tromboembolismo venoso, foi investigada por alguns autores (COHEN et al., 2021; PIAZZA et al., 2020). Em outros trabalhos foi evidenciada TEV em pacientes

diagnosticados com câncer (GARAS et al., 2022). Para Piazza et al., (2020) a partir de um estudo observacional multicenticêntrico, o levantamento da frequência de doenças tromboembólicas, tanto a arterial quanto a venosa, é de suma importância, principalmente em pacientes que foram diagnosticados com COVID-19. Houve uma maior frequência em 30 dias por pacientes que estavam em unidade de tratamento intensivo (UTI), correspondendo a 90% da população de estudo. Com isso, os autores concluem que pacientes infectados com COVID19, principalmente em UTI, estão mais susceptíveis a ocorrência de TEV, portanto necessitam da aplicação de profilaxia antitrombótica.

Cohen et al., (2021) observaram uma grande prevalência de morte associada a TEV não diagnosticado também em pacientes que contraíram COVID-19. Esse estudo contou com mais de 9.400 pacientes, que foram internados, onde a taxa geral de TEV sintomático foi maior em UTI (4,9) do que em enfermaria médica (2,9%). Cerca de 26,1% dos casos que se sucederam a morte, estavam associados a TEV e a aplicação de tratamento anticoagulante profilático esteve associado a uma diminuição na frequência de TEV ou na mortalidade associada a tal, obtendo uma redução de cerca de 45%.

O estudo retrospectivo realizado por Garas et al., (2022) investigaram através de um estudo de coorte retrospectivo a prevalência de TEV em pacientes com câncer de bexiga, que estavam em terapia quimioterápica e realizaram cistectomia neoadjuvante. A incidência de TEV foi de 25% nesses pacientes, em comparação aos que não estavam em quimioterapia, mas realizaram a cistectomia (8%). A ocorrência desses eventos é argumentada por alguns médicos como assintomático, o que não foi observado pelos autores, pois 89% dos pacientes eram sintomáticos e 72% tinham EP. Os autores concluem que há uma necessidade da aplicação de trombo profilaxia nesses pacientes, porém levantam a necessidade da avaliação dos danos e benefícios promovidos por essa profilaxia.

Esses achados estão de acordo com os estudos Klok et al., (2020); Tang et al., (2020) e Xie et al., (2020), em que foi discutida a associação de morte por COVID-19, associada com TEV e outros eventos clínicos, como hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia e obesidade. Além disso, estão de acordo com outros trabalhos, os quais apoiam o uso da profilaxia anticoagulante para prevenir a ocorrência de TEV em pacientes que foram diagnosticados com COVID em nível hospitalar, sendo em enfermaria médica e/ou principalmente em UTI (SOBREIRA; MARQUES, 2020; TANG et al., 2020; THACHIL, 2020). O mesmo vale para os casos de câncer, em que a trombo profilaxia pode auxiliar no tratamento do paciente e impedir o desenvolvimento de TEV (LI et al., 2020).

Visto isso, diversas formas de tratamento profilático foram citadas para o tratamento de TEV associado ao COVID-19 (ANDERSEN et al., 2022; MICCO et al., 2021; FLORESCU et al., 2022; RAMACCIOTTI et al., 2022; SPYROPOULOS et al., 2021), câncer (KONH et al., 2018; WOODRUFF et al., 2019) e ao TEV unicamente (BRENNER et al., 2019; COLONNA et al., 2017).

O uso da enoxaparina é comumente utilizada em unidades hospitalares como antiplaquetário funcional usado para prevenção do TEV. Esta, também foi aplicada frente a profilaxia às complicações de coagulação do COVID-19. O estudo de Micco et al., (2021), investigou o impacto causado pelo uso de enoxaparina nos pacientes com COVID-19 e

verificaram o desenvolvimento de TEV e outras complicações hemorrágicas graves. Dos 154 pacientes, 35 desenvolveram TEV, tendo uma morte associada. Porém, os resultados não permitem concluir que o uso de doses preventivas não favorece qualquer vantagem sob os usos de doses fixas convencionais, o que está de acordo com outros estudos (MAZLOOMZADEH et al., 2021; BATISTA et al., 2022).

Na contramão disso, o estudo de Spyropoulos et al., (2021) também avaliaram os efeitos de doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular (HBPM ou enoxaparina), e os pacientes internos com COVID-19 em tratamento obtiveram melhoras significativas, quando comparado com o tratamento em doses padrões, porém essa melhora só foi observada em pacientes com altos níveis de D-dímero, e não em pacientes em UTI’s ou em estado grave.

Por outro lado, Ramacciotti et al., (2019) avaliaram os efeitos antitrombóticos observados na terapia com rivoraxabana em pacientes hospitalizados com COVID-19, em comparação com os pacientes sem nenhum tratamento antitrombótico. Os pacientes que não receberam o tratamento de 10 mg/dia tiveram tratamento estendido pós alta hospitalar. Já os que receberam o tratamento por 35 dias, obtiveram uma melhora significativa em suas condições clínicas, o que culminou em uma diminuição de eventos tromboembólicos principais e fatais. Os mesmos resultados similares foram observados por Capell et al., (2021).

A rivoraxabana antes de ser utilizada em tratamento a pacientes com COVID-19 era empregada para evitar eventos trombóticos em pacientes com distúrbios cardiovasculares quando em associação com aspirina (EIKELBOOM et al., 2022; RAMACCIOTTI et al., 2022). Esse medicamento é um inibidor do fator Xa, ou seja, é um inibidor do fator de coagulação do sangue. Atualmente é um dos anticoagulantes orais recomendados para o tratamento do TEV (LI et al., 2020). O seu mecanismo de ação está associado a interrupção por via extrínseca ou intrínseca da coagulação sanguínea, logo inibe a trombina de forma trombos que são necessárias

para a ativação de fibrinogênio que ativa a fibrina, que é responsável pela coagulação (FATTAH; SAEED, 2017; HOSNY, 2020).

Outros estudos avaliaram diversos anticoagulantes para como enoxaparina (em variadas dosagens), aspirina ou inibidor de P2Y12, fondaparinux (2,5 mg) ou heparina (5.000 UI e 7.500 UI), para promoção de uma tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19 em unidades hospitalares. Esses estudos concluem que a tromboprofilaxia pode contribuir, principalmente em pacientes em estado não grave de infecção ou em ambiente de terapia intensiva, a diminuição na prevalência de TEV ou complicações hemorrágicas em pacientes com COVID19 (ANDERSEN et al., 2022; FLORESCU et al., 2022).

O tratamento profilático de pacientes com câncer também utilizou HBPM e rivoraxabana. Para Woodruff et al., 2019, o uso de HBPM (dalteparina) teve mais benefícios em comparação com o antagonismo da vitamina K na redução do TEV recorrente. Além disso, viram que o a presença de câncer metastático aumenta o risco de TEV em comparação com os pacientes que receberam quimioterapia. Enquanto Kohn et al., 2018 avaliaram o uso da rivoraxabana, e demonstraram que este medicamento possui uma maior eficácia e segurança do que a dalteparina, se constituindo assim, numa melhora nas condições clínicas dos pacientes com câncer ativo.

Os antagonistas da vitamina K (VKA) já tiveram uma grande importância, principalmente no tratamento secundário do TEV, mas atualmente vivenciamos a ascensão dos anticoagulantes orais diretos, principalmente por conta da eficácia e segurança em comparação com a VKA (HIRAMORI et al., 2022). Um dos principais problemas na utilização desses fármacos é a sua estreita janela terapêutica e a necessidade de monitoramento constante a fim de evitar sangramentos, além de necessitarem de ajustes constantes nas doses para manter o equilíbrio da atividade anticoagulante (DEL-TORO-CERVERA et al., 2020; YAMASHITA et al., 2018).

O apixaban e a varfarina, são os únicos medicamentos recomendados pela Food and Drug Administration para o tratamento de TEV aguda em pacientes que estejam em hemodiálise, a apiaban apresenta eficácia e segurança comparável a varfarina, e dentro dos anticoagulantes orais diretos são os únicos que podem ser aplicados a pacientes com insuficiência renal (KNUEPPEL et al., 2022; MURTAZA et al., 2021). O seu mecanismo de ação é parecido com o da rivaroxabana, e visa a inibição do fator de coagulação sanguíneo (BALLERIE et al., 2021).

Sem seguir um padrão de causas para o acometimento de TEV, Beyer-Westendorf et al., (2021), buscaram avaliar as dosagens e o perfil de adesão às recomendações no uso de edoxaban no tratamento de TEV. Observou-se que a dose mais adequada foi aplicada em cerca de 90% dos pacientes de estudos, e o fator mais associado com a necessidade de diminuição das doses foi a insuficiência renal de alguns pacientes adquirida durante o tratamento ou já presente antes do estudo.

As recomendações para o tratamento do TEV passam por alguns critérios, geralmente, órgãos especializados atuam por meio de publicação de portarias e diretrizes que norteiam o profissional de saúde para o tratamento de determinada doença (FARGE et al., 2022; KHATKAR et al., 2022). Apesar disso, muitos especialistas que participam ativando no combate a essas doenças entram em desacordo com essas diretrizes e passam a tomar outras abordagens visando, dentro do seu conhecimento e aplicação científica, a melhora do paciente (PRIBISH; SECEMSKY; SCHMAIER, 2021).

Pensando nisso, o estudo de Colonna et al., (2017) identificou, através de um estudo qualitativo, os consensos e contrariedades, acerca das estratégias aplicadas por especialistas que buscam otimizar e promover a prescrição e tratamento antitrombótico. Notou-se, por fim, que a maioria dos especialistas estão em de acordo com as estratégias aplicadas, ao menos na maior parte dos estudos de casos abordados, entretanto, houve discordância em alguns aspectos, como o uso de doses baixas de NOAC (antagonista não-vitamina K anticoagulante oral) em pacientes de alto risco.

Enquanto isso, Brenner et al., (2019) buscaram apresentar as percepções e evidências das percepções acerca das necessidades que não eram atendidas no tratamento do TEV. Foi identificado uma grande deficiência nas ferramentas de avaliação quanto ao risco de desenvolvimento de TEV, assim como, a baixa estratificação na profilaxia de anticoagulantes aplicada aos pacientes. Os resultados sugerem que os pacientes cirúrgicos recebem uma avaliação consideravelmente mais adequada para o TEV quando comparados aos em estado grave ou com câncer. Os autores associam isso a baixa quantidade de ensaios clínicos nesses pacientes e a falta de estudos que facilitem o manejo de equilíbrio da profilaxia com o risco de sangramento. Por fim, concluem que o tratamento profilático deve ser feito com HBPM devido aos seus parâmetros de segurança e eficácia adequados, excluindo a utilização de antagonistas de vitamina K.

Farge et al., (2022) destacam acerca da aplicação de medicamentos anticoagulantes orais para a profilaxia da TEV, para a promoção de uma sobrevida em casos de COVID-19, diminuição das chances de desenvolvimento de efeitos adversos em pacientes com câncer,

Deitelzweig et al., (2021) e Douros et al., (2021) relatam também acerca da prevenção de eventos hemorrágicos em pacientes cirúrgicos. Riva et al., (2013) destacam que o principal problema levantado pelos estudos aqui abordados, faz referência a uma quantidade limitada de estudos que possam apoiar a aplicação desses tratamentos no cotidiano, entretanto, a aplicação de HBPM parece apresentar um grande potencial para o tratamento profilático do TEV.

Quanto ao custo-benefício desse tratamento, Lanitis et al., (2017) verificaram em relação a aplicação de apixaban frente a HBPM e a vitamina K, tanto para o tratamento de TEV quanto às suas recorrências. O apixaban demonstrou um tratamento mais prolongado que possui eficácia e segurança frente ao TEV. Apesar do tratamento mais prolongado, o apixaban se mostrou mais econômico do que o tratamento com HBPM / VKA durante 6 meses. Os custos com apixaban ficaram entre 101 e 145 euros, além disso, diminuiu os eventos como recorrência do TEV, sangramentos leves e graves.

O estudo de Wells et al., (2018) buscou avaliar o impacto da terapia anticoagulante da rivoraxabana na prevenção e tratamento prolongado de TEV sintomático e recorrente em comparação com a aspirina. O estudo de cunho quantitativo, realizou o acompanhamento dos gastos por pacientes com a terapia antitrombótica por 12 meses. O uso de rivaroxabana em 10 mg (US$ 123) e 20 mg (US$ 243) teve menos custos e foi associada uma menor quantidade de eventos tromboembólicos do que a aspirina (US$ 381).

Foi observado por Lopes et al. (2017), através de estudo transversal, que foi realizado em 358 hospitais, distribuídos em 32 países, a prevalência de pacientes internados com risco para TEV, bem como a proporção dos que receberam a profilaxia de forma adequada.

O estudo concluiu que aproximadamente metade desses pacientes receberam a profilaxia recomendada pelas diretrizes do American College of Chest Physicians (ACCP), isto é, a nível mundial, a correta profilaxia para TEV é considerada subutilizada. Contudo, nota-se que várias intervenções são realizadas para que o uso da profilaxia do TEV seja utilizado em pacientes hospitalizados (SUNDEHUS et al., 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstraram uma alta prevalência de TEV no mundo, com altas ressalvas para os últimos 5 anos, em que a causa mais associada a ocorrências de TEV e/ou uso de profilaxias estavam associados à pacientes infectados com o COVID-19. Ademais, essa não é a única casualidade associada, sendo visto também uma grande prevalência de casos em pacientes câncer, principalmente os que estão em tratamento quimioterápico.

A profilaxia frente aos casos de TEV foi abordada por diversos estudos que buscavam elucidar a sua eficácia e segurança. A maior parte dos dados sugerem o uso de anticoagulantes orais para a promoção de profilaxia em pacientes diagnosticados com câncer e que iniciaram tratamento quimioterápico, sendo respeitado os limites terapêuticos e avaliadas as possíveis interações medicamentosas. Entretanto, a HBPM demonstra, segundo alguns estudos, maior eficiência e segurança para a profilaxia desses pacientes. Em pacientes infectados com COVID19, entre 2020 e 2022, diversos estudos avaliariam o perfil da profilaxia, sendo a HBPM (em especial a rivaroxabana), a que obteve melhores resultados na prevenção de eventos trombóticos quando administrados em doses profiláticas ou usuais.

Apesar dos resultados demonstrarem um perfil favorável da aplicabilidade da profilaxia frente ao TEV, esse estudo de revisão possui algumas limitações que devem ser consideradas. Nesse sentido, o recorte de estudos se limita ao levantamento de resultados mais robustos e que poderiam expandir as discussões acerca do tema. Além disso, foi observada a necessidade de mais estudos que busquem elucidar a fisiopatologia do TEV para a obtenção de uma melhor linha de tratamento, seja ele profilático ou não.

Com tudo é compreendido que o farmacêutico clinico, tem uma importância indispensável na equipe multidisciplinar dentro dos hospitais, pois vai participar e analisar a abordagem realizada aos pacientes , as visitas a beira dos leitos, o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, analisando as precisões ,interações medicamentosas , possíveis alergias, ajustes de doses dentre outros serviços farmacêutico , bem como agilizar no processo para aquisições de medicamentos, que não sejam patrões da unidade ou ate mesmo realizar intervenções necessárias para um tratamento adequado e individualizados para cada paciente.

REFERÊNCIAS

ALBRICKER, A. C. L. *et al*. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso– 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 797-857, 2022.

ALVES, C. P.; *et al*. Tromboembolismo Venoso Diagnósticoe Tratamento. Sociedade Portuguesa de Cirurgia, 2015.

AMARAL, C. *et al*. Estudo TRomboEmbolismo Venoso pós-Operatório (TREVO) - risco e mortalidade por especialidade cirúrgica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 9, p.609-6016. 2017. Disponível em: https://www.revportcardiol.org. Acesso em: 20 de maio de 2022.

AMARAL, C. *et al*. Recomendações perioperatórias para profilaxia do tromboembolismo venoso no doente adulto. Consenso Nacional Multidisciplinar 2014. **Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia**, v. 23, p. 62-75, 2014.

ANDERSEN, K. M. *et al*. Thromboprophylaxis in people hospitalized with COVID-19: Assessing intermediate or standard doses in a retrospective cohort study. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 5, 15 jul. 2022.

ARAÚJO, M. N. *et al*. Anticoagulantes na prevenção dos riscos de trombose venosa profunda em pacientes pós cirúrgicos: um estudo comparativo entre a heparina e a varfarina. **Revista COOPEX/FIP (ISSN: 2177-5052)**, v. 14, n. 1, 2023.

BALLERIE, A. *et al*. Apixaban and rivaroxaban in obese patients treated for venous thromboembolism: Drug levels and clinical outcomes. **Thrombosis Research**, v. 208, p. 39–44, dez. 2021.

BASTOS, M. *et al*. Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 88-99, 2011.

BATISTA, D. R. *et al*. Use of anticoagulants in patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. e20220041, 31 ago. 2022.

BEYER-WESTENDORF, J. *et al*. Edoxaban dosing patterns in real life practice – Results from the DRESDEN NOAC REGISTRY. **Thrombosis Update**, v. 5, p. 100070, 1 dez. 2021.

BRASIL. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus**. Disponível em: https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declarapandemia-de-coronavirus. Acesso em: 27 nov. 2022.

BRENNER, B. *et al*. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in high-risk patient groups: cancer and critically ill. **Thrombosis Journal**, v. 17, n. 1, p. 6, 15 dez. 2019.

CAPELL, W. H. *et al*. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: The PREVENT-HD study. **American Heart Journal**, v. 235, p. 12–23, maio 2021.

COHEN, S. L. *et al*. Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 121, n. 08, p. 1043–1053, 20 ago. 2021.

COLONNA, P. *et al*. Clinical conundrums in antithrombotic therapy management: A Delphi Consensus panel. **International Journal of Cardiology**, v. 249, p. 249–256, 15 dez. 2017.

DEITELZWEIG, S. *et al*. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Active Cancer. **JACC: CardioOncology**, v. 3, n. 3, p. 411–424, set. 2021.

DEL-TORO-CERVERA, J. *et al*. Evaluation of the SAMe-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: Findings from the RIETE registry. **Thrombosis Research**, v. 194, p. 178–182, out. 2020.

MICCO, P. D. *et al*. The Impact of Risk-Adjusted Heparin Regimens on the Outcome of Patients with COVID-19 Infection. A Prospective Cohort Study. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1720, 30 ago. 2021.

DOUROS, A. *et al*. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with cancer associated venous thromboembolism. **Thrombosis Research**, v. 202, p. 128–133, jun. 2021.

EIKELBOOM, J. W. *et al*. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, out. 2022.

FARGE, D. *et al*. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 7, p. e334–e347, jul. 2022.

FATTAH, T. A.; SAEED, A. A review on the synthetic approaches of rivaroxaban: An anticoagulant drug. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 28, n. 4, p. 485–504, abr. 2017.

FLAMIA, B. I. *et al*. Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e6878-e6878, 2021.

FLORESCU, S. *et al*. Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support–Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19. **JAMA**, v. 327, n. 13, p. 1247, 5 abr. 2022.

GARAS, S. N. *et al*. Venous thromboembolism risk in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 40, n. 8, p. 381.e1-381.e7, 1 ago. 2022.

GARCIA, A. C. F. *et al*. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. **Jornal Vascular Brasileiro**. São Paulo, v. 4, n. 1, p.19, 2005.

GEERTS, W. H. *et al*. Prevention of Venous Thromboembolism. **Chest**, [S.L.], v. 133, n. 6, p. 381-453, jun. 2008.

GOULD, M. K. *et al*. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. Suppl 2, p. e227S-e277S, 2012.

HAGA C. S. *et al*. Implantação do serviço do farmacêutico clínico vertical na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados. **Einstein.** 2014;12(1):27-30.

HIRAMOR. Ithrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145–147, jul. 2020.

KNUEPPEL, P. *et al*. Evaluation of standard versus reduced dose apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with severe renal disease (ESRD-VTE). **Thrombosis Research**, v. 220, p. 91–96, dez. 2022.

KOHN, C. G. *et al*. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Patients With Cancer-Associated Venous Thrombosis. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 16, n. 5, p. 491–497, 1 maio 2018.

LANITIS, T. *et al*. Cost-effectiveness of apixaban versus low molecular weight heparin/vitamin k antagonist for the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences. **BMC Health Services Research**, v. 17, n. 1, p. 74, 23 dez. 2017. LAU BD, Haut ER. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. **BMJ Qual Saf**. 2014;23(3):187-95. <http://dx.doi. org/10.1136/bmjqs-2012-001782>. PMid:23708438.Acesso em Agosto 2022.

LEAL, L. F. *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, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/yFx3XwbvvKmHKFKzLBsbPtD/?lang=pt. Acesso em: 01 de jun. 2022.

LI, R. *et al*. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 196, p. 340–348, dez. 2020.

LOPES, B. A. C. *et al*. Sabemos prescrever profilaxia de tromboembolismo venoso nos pacientes internados?. **Jornal Vascular Brasileiro**. São Paulo, v. 16, n. 3, p. 199-204, jul-set, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jvb/a/G5hF7VZwX77d4fMDP8DTKYD/abstract/?lang=pt. Acesso em: 25 de maio. 2022.

MAIA, C. P. *et al*. Estudo epidemiológico da profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes internados em especialidades cirúrgicas diversas de um Hospital de Nível Terciário. **Revista Horizonte Científico**, v. 2, n. 1, p. 1-24, 2008.

MARQUES, M. A. *et al*. Protocolo para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia de varizes dos membros inferiores. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 49, 2022.

MAZLOOMZADEH, S. *et al*. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. **JAMA**, v. 325, n. 16, p. 1620, 27 abr. 2021.

MURTAZA, G. *et al*. Safety and Efficacy of Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation or Venous Thromboembolism and End-Stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **Indian Pacing and Electrophysiology Journal**, v. 21, n. 4, p. 221–226, jul. 2021.

PAIVA, R. A. *et al*. Protocolo de prevenção de tromboembolismo venoso no Instituto Ivo Pitanguy: eficácia e segurança em 1.351 pacientes. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. São Paulo, v. 28, n. 1, p. 3-9, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbcp/a/sSDy4YKs88ZJrxrX6FjB5pj/?lang=pt. Acesso em: 16 de maio. 2022.

PEDROSO, C. R. M. T.; ANDRADE, E. G. S. A relevância do enfermeiro assistencial na prevenção primária de TEV no plano terapêutico. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp, p. 136-142, 2018.

PEREIRA, C. A. *et al*. Profilaxia da trombose venosa profunda: aplicação prática e conhecimento teórico em um hospital geral. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, p. 18-27, 2008.

PIAZZA, G. *et al*. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 18, p. 2060–2072, 3 nov. 2020.

PRIBISH, A. M.; SECEMSKY, E. A.; SCHMAIER, A. A. Venous Thromboembolism for the Practicing Cardiologist. **Cardiology Clinics**, v. 39, n. 4, p. 551–566, nov. 2021.

RA NETO, B. Trombose venosa profunda. **Medicina de emergência: abordagem prática. São Paulo: Manole**, p. 472-80, 2019.

RAMACCIOTTI, E. *et al*. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 399, n. 10319, p. 50–59, 1 jan. 2022.

RAMACCIOTTI, E.; WEITZ, J. I. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: Rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition. **Thrombosis Research**, v. 184, p. 44–49, dez. 2019.

RENNI, M. J. P. *et al*. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 4, p. 308–313, dez. 2017.

RIVA, N. *et al*. Novel oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients. **Thrombosis Research**, v. 131, p. S67–S70, jan. 2013.

ROCHA A. T. *et al*. Tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos – Parte I. São Paulo: **Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina**; 2005. Projeto Diretrizes

SIMÕES, M. S. M. B.; OLIVEIRA, R. P. Principais fatores de risco para trombose venosa profunda. **Revista Atualiza Saúde**, 2014.

SOBREIRA, M. L.; MARQUES, M. A. A. panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

SOUZA, M. T. *et al*. Revisão integrativa: o que é e como fazer?. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE**. São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102- 106, mar. 2010. Disponível em: https://journal.einstein.br/pt-br/article/revisao-integrativa-oque-e-e-comofazer. Acesso em: 02 de jun. 2022.

SPYROPOULOS, A. C. *et al*. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. **JAMA Internal Medicine**, v. 181, n. 12, p. 1612, 1 dez. 2021.

SUNDEHUS, B. E. *et al*. Atenção e Informação Farmacêutica na Profilaxia de Tromboembolismo Venoso em Pacientes Submetidos à Cirurgia Bariátrica/Pharmaceutical Care in Venous Thromboembolism Prophylaxis (Vtp) in Patients Undergoing Bariatric Surgery. **Saúde em Foco**, v. 9, n. 1, p. 37-65, 2022.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844–847, abr. 2020a.

TANG, N. *et al*. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094–1099, 27 maio 2020b.

THACHIL, J. The versatile heparin in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1020–1022, 27 maio 2020.

WELLS, P. S. *et al*. Health-care Cost Impact of Continued Anticoagulation With Rivaroxaban vs Aspirin for Prevention of Recurrent Symptomatic VTE in the EINSTEIN-CHOICE Trial Population. **Chest**, v. 154, n. 6, p. 1371–1378, 1 dez. 2018.

WOODRUFF, S. *et al*. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 47, n. 4, p. 495–504, 11 maio 2019.

XIE, Y. *et al*. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, p. e200067, 1 abr. 2020.

YAMASHITA, Y. *et al*. Asian patients versus non-Asian patients in the efficacy and safety of direct oral anticoagulants relative to vitamin K antagonist for venous thromboembolism: A systemic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 166, p. 37–42, jun. 2018.