UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

LEONARDO TAVORA BRITO LIRA

ABORDAGENS PROFILÁTICAS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

RIO DE JANEIRO
2024

LEONARDO TAVORA BRITO LIRA

ABORDAGENS PROFILÁTICAS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Aureo Do Carmo Filho

RIO DE JANEIRO
2024

LEONARDO TAVORA BRITO LIRA

ABORDAGENS PROFILÁTICAS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 08 de abril de 2024

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof.º Dr. Fernando Raphael De Almeida Ferry
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
1º Examinador

_____
Dr. Carlos Roberto Nogueira Moraes Cardoso
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
2º Examinador

_____
Prof.º Dra. Solange Campos Vicentini
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Suplente

Dedico esse trabalho à minha família, cujo amor, apoio e compreensão foram fontes inesgotáveis de inspiração e determinação ao longo de toda a jornada. Agradeço profundamente à minha família por sempre terem acreditado em mim e por me encorajarem a seguir os meus sonhos. Dedico este esforço com imensa gratidão e amor.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de expressar minha sincera gratidão a Deus, o criador de todas as coisas, por guiar meu caminho. Minha gratidão estende-se também aos meus pais, Geraldino e Sheila, por serem meus pilares de caráter e perseverança. A Gabriella e Raphael, meus irmãos, minha sincera gratidão pela presença, suporte e estímulo constantes. De modo especial, devo um agradecimento profundo ao meu orientador, Aureo, cuja orientação, dedicação incansável e inspiração constante foram fundamentais para o meu progresso acadêmico. Sua paciência e compreensão durante os momentos desafiadores foram essenciais para a conclusão desta jornada, e por isso, sou profundamente grato. Agradeço igualmente a todos os professores da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), cujo comprometimento com a excelência acadêmica possibilitou o meu desenvolvimento intelectual e profissional. Minha experiência na universidade foi enriquecida e ampliada por suas contribuições valiosas. Por fim, não posso deixar de mencionar minha profunda gratidão aos amigos que fiz ao longo dos últimos seis anos, em particular o Otávio e André. Seu apoio inabalável e incentivo constante foram cruciais para minha trajetória universitária. São amizades que valorizo profundamente e que contribuíram significativamente para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

A dúvida é o principio da sabedoria.

Aristóteles

RESUMO

A alta prevalência de tromboembolismo venoso em unidades de terapia intensiva é um fenômeno multifatorial que reflete a complexidade e a gravidade das condições dos pacientes críticos. Esses pacientes frequentemente enfrentam múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de TEV, incluindo imobilização prolongada devido a sedação ou paralisia, procedimentos invasivos e condições pro-inflamatórias ou pró-trombóticas associadas à doença crítica. Esse trabalho tem por objetivo revisar, métodos para evitar o desenvolvimento de trombose venosa em unidades de terapia intensiva em pacientes adultos. O estudo usou como metodologia uma revisão narrativa feita com artigos da Biblioteca Virtual em Saúde, PUBMED e Web of Science. Selecionamos artigos publicados de janeiro de 2019 a janeiro de 2024, como base da discussão. Os resultados do estudo destacam a prevalência significativa e o desafio contínuo que o TEV representa para pacientes críticos, inclusive aqueles com condições exacerbadas por infecções graves como a COVID-19. A investigação revela a importância de uma profilaxia adequada, ajustada às necessidades individuais do paciente.

Palavras-chave: Tromboembolismo Venoso, Unidade de Terapia Intensiva, Profilaxia, COVID-19, Heparina de Baixo Peso Molecular

ABSTRACT

The high prevalence of venous thromboembolism in intensive care units is a multifactorial phenomenon that reflects the complexity and severity of critical patients' conditions. These patients often face multiple risk factors for the development of venous thromboembolism, including prolonged immobilization due to sedation or paralysis, invasive procedures, and pro-inflammatory or pro-thrombotic conditions associated with critical illness. This work aims to review methods to prevent the development of venous thrombosis in intensive care units in adult patients. The study used a narrative review methodology with articles from the Biblioteca Virtual em Saúde, PUBMED, and Web of Science. Articles published from January 2019 to January 2024 were selected as the basis for discussion. The study's results highlight the significant prevalence and ongoing challenge that venous thromboembolism represents for critical patients, including those with conditions exacerbated by severe infections like COVID-19. The investigation reveals the importance of adequate prophylaxis, tailored to the individual needs of the patient.

Keywords**:** Venous Thromboembolism, Intensive Care Unit, Prophylaxis, COVID-19, Low Molecular Weight Heparin

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismo proposta para desenvolvimento de trombose venosa --------16
Figura 2 - Dados referentes aos estudos selecionados para a revisão integrativa -19
Figura 3 - Tromboprofilaxia em pacientes criticamente enfermos ----------27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEV: Tromboembolismo Venoso

TVP: Trombose Venosa Profunda

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

ECMO: Oxigenação por membrana extracorpórea

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HNF: Heparina não fracionada

CPI: Compressão pneumática intermitente

ASH: American Society of Hematology

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

WoS: Web of Science

Sumário

1. **INTRODUÇÃO**: 13
2. OBJETIVO: 17
3. METODOLOGIA: 18
4. RESULTADO 19
5. REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÕES 19
5.1 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE TEV EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA 19
5.2 ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA DO TEV EM PACIENTES CRÍTICOS 22
5.2.1 VIGILÂNCIA ULTRASSONOGRÁFICA NA DETECÇÃO PRECOCE DE TEV EM PACIENTES CRÍTICOS; UMA ABORDAGEM PROFILÁTICA PARA COMPLICAÇÕES GRAVES? 27
5.3 PROFILAXIA DE TEV EM PACIENTES NEUROCRÍTICOS 31
5.4 PREVENÇÃO DE TEV EM PACIENTES COM COVID-19 EM UTI 35
6. CONCLUSÂO 42
7. REFERÊNCIAS 43

1. INTRODUÇÃO:

O tromboembolismo venoso (TEV), uma condição que engloba tanto a trombose venosa profunda (TVP) quanto o tromboembolismo pulmonar (TEP), destaca sua relevância como um problema de saúde pública global, afetando quase 10 milhões de pessoas ao redor do mundo anualmente(1). O impacto financeiro do TEV é considerável, com os custos anuais de cuidados de saúde estimados entre €1.5-3.3 bilhões na Europa e US$7-10 bilhões nos Estados Unidos, refletindo o significativo ônus econômico imposto pelos sistemas de saúde(2–4).

Apesar das taxas de mortalidade relacionadas à TEP estarem em declínio, cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com esta condição morrem dentro de um ano, muitas vezes devido a comorbidades, como o câncer, ao invés de recorrências do próprio TEP(5). Na Europa, especificamente, o TEP é responsável por 8-13 óbitos por 1000 mulheres e 2-7 óbitos por 1000 homens na faixa etária de 15 a 55 anos. Essas estatísticas sublinham a necessidade de implementar estratégias de prevenção e gestão do TEV eficazes, sobretudo em ambientes hospitalares onde o risco de desenvolvimento de TEV é exacerbado(2,5–7).

No contexto das unidades de terapia intensiva (UTI), a complexidade e a gravidade dos casos de TEV são ainda mais pronunciadas, refletindo a confluência de múltiplos fatores de risco intrínsecos a esta população crítica. Pacientes em UTI, frequentemente sujeitos a períodos prolongados de imobilização, procedimentos invasivos e estados pró-inflamatórios ou pró-trombóticos exacerbados por condições como infecções severas ou sepses, estão em um risco elevado de desenvolver TEV(8).

O estudo realizado por Zhang et al. publicado em 2019(9) concentra-se na análise da epidemiologia do TEV em pacientes de UTI. O método de investigação adotado envolveu a utilização de ultrassom para avaliação de TEV, acompanhando os pacientes até a alta da UTI ou dentro de um período de 28 dias de internação. Apesar da aplicação das medidas de profilaxia recomendadas pelas diretrizes, o estudo revelou, de forma prospectiva, uma incidência cumulativa de TEV de 4,45% em 7 dias, 7,14% em 14 dias, 7,53% em 21 dias e 9,55% em 28 dias, entre os 281 pacientes consecutivos monitorados em uma única UTI. Estes resultados evidenciam a considerável prevalência do TEV nesta população, mesmo quando medidas preventivas adequadas são implementadas, enfatizando, assim, a importância da avaliação contínua dos riscos associados ao TEV e da adaptação

das estratégias de profilaxia conforme as necessidades individuais dos pacientes críticos(9).

Ao examinar a incidência de TEV em ambientes de unidades de terapia intensiva a transição do foco epidemiológico para a compreensão da fisiopatologia do TEV se torna essencial para desvendar os mecanismos subjacentes que contribuem para o desenvolvimento desta condição complexa. O entendimento detalhado dos mecanismos subjacentes ao TEV é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção eficazes, minimizando assim o risco de complicações potencialmente fatais em um ambiente de UTI(10).

A fisiopatologia do tromboembolismo venoso, que abrange tanto a trombose venosa profunda quanto o tromboembolismo pulmonar, é intrinsecamente complexa, envolvendo uma interação sinérgica de múltiplos fatores conforme descrito pela clássica tríade de Virchow. Esses fatores incluem estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, cada um contribuindo de maneira significativa para o desenvolvimento do TEV (2,11–13).

A estase venosa, o primeiro componente da tríade, refere-se ao fluxo sanguíneo lento ou interrompido nas veias, frequentemente observado em pacientes imobilizados ou aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos prolongados. Este estado facilita a acumulação de células sanguíneas e a ativação subsequente da cascata de coagulação, aumentando o risco de formação de trombos. Em UTIs, onde a mobilidade do paciente é frequentemente restrita, a estase venosa assume um papel ainda mais crítico na predisposição ao TEV, sublinhando a necessidade de intervenções profiláticas(2,11–14).

Lesão endotelial, o segundo elemento, é induzida por uma variedade de estímulos, incluindo intervenções cirúrgicas, cateterização venosa, ou processos inflamatórios. Essa lesão desencadeia a exposição da matriz subendotelial e liberação de fatores pró-coagulantes, promovendo a adesão e agregação plaquetária. O endotélio danificado não apenas inicia a formação de trombos, mas também modula a resposta inflamatória vascular, contribuindo para um ciclo vicioso de dano endotelial e trombose. A prevenção da lesão endotelial através do manejo cuidadoso de procedimentos invasivos podem mitigar esse risco(2,11–13).

Hipercoagulabilidade, o terceiro pilar, pode ser inerente, como visto em distúrbios genéticos de coagulação, ou adquirida, devido a condições como câncer, terapia hormonal, ou gravidez. Esse estado é caracterizado por um aumento na

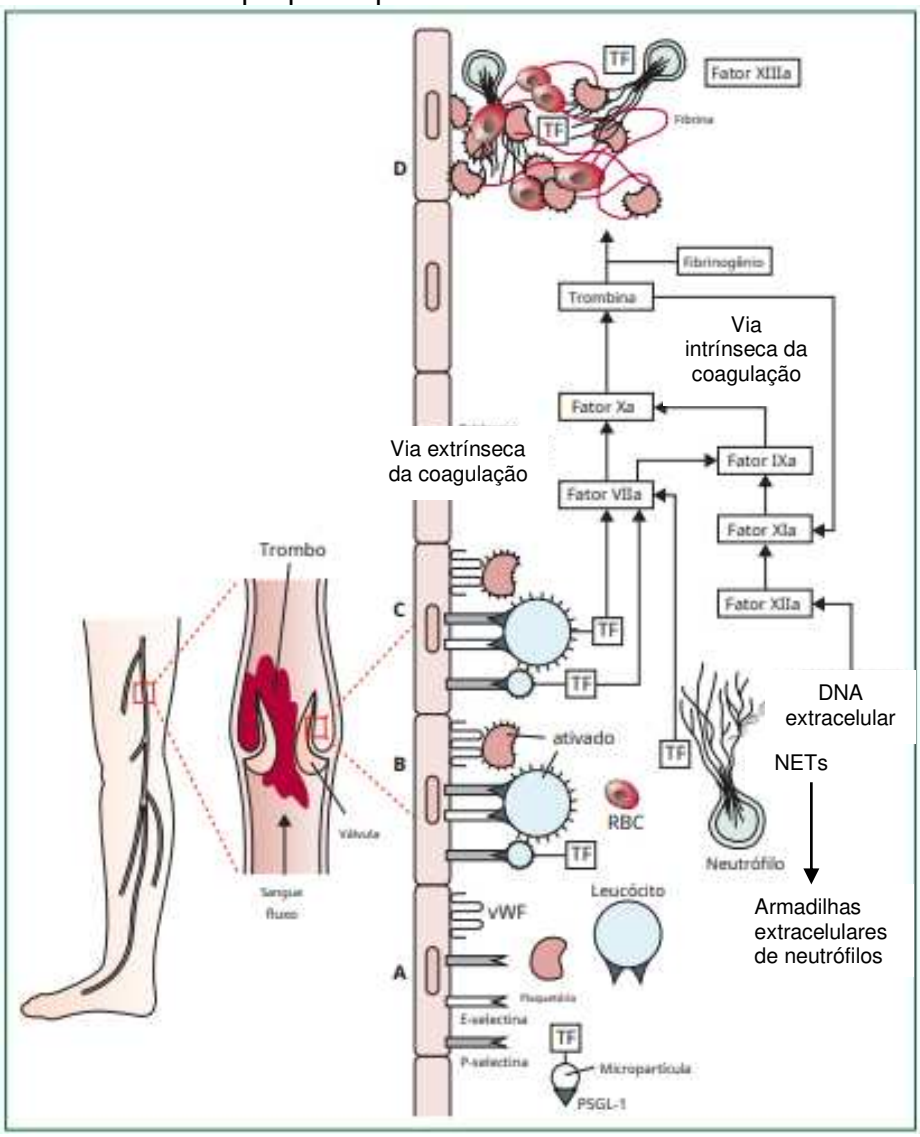
atividade dos fatores de coagulação e uma redução na eficácia dos mecanismos anticoagulantes naturais, predispondo o indivíduo à formação de trombos. O manejo da hipercoagulabilidade, através do uso criterioso de anticoagulantes, é fundamental na prevenção e tratamento do TEV, especialmente em pacientes com riscos adicionais(2,11–13).

Além da tríade de Virchow, a compreensão da fisiopatologia do TEV foi expandida para incluir o papel da inflamação e da imunidade no processo de trombogênese, um fenômeno conhecido como imunotrombose. Esse sistema descreve como componentes do sistema imunológico, incluindo leucócitos e plaquetas, interagem com a cascata de coagulação para promover a formação de trombos. Neutrófilos, por exemplo, liberam “armadilhas” extracelulares de neutrófilos que fornecem uma estrutura para a agregação de plaquetas e a coagulação. Este mecanismo sublinha a interconexão entre inflamação, imunidade e trombose, oferecendo novas perspectivas para a prevenção e o tratamento do TEV, particularmente em pacientes críticos (2,11–13).

Em conclusão, a fisiopatologia do TEV é multifacetada, envolvendo interações entre estase venosa, lesão endotelial, hipercoagulabilidade e processos inflamatórios. A compreensão desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento, particularmente em contextos de cuidados intensivos, onde os riscos são amplificados (2,11–14).

Na figura 1 podemos observar que a ativação das células endoteliais venosas procoagulantes leva a um aumento da expressão de moléculas de adesão superficial, como a P-selectina e o fator de von Willebrand (A), que facilitam a ligação subsequente de leucócitos circulantes, micropartículas e plaquetas (B). Leucócitos ativados expressam o fator tecidual procoagulante, que se acredita iniciar a via extrínseca da cascata de coagulação (a via intrínseca [contato] é ativada por meio dos fatores XII e XI), levando à ativação do fator X, produção de trombina (C), e culminando na formação de trombo composto por fibrina, células vermelhas do sangue e plaquetas (D). NETs=armadilhas extracelulares de neutrófilos. PSGL-1=ligante glicoproteico P-selectina-1. RBC=célula vermelha do sangue. TF=fator tecidual. vWF=fator de von Willebrand (2).

Figura 1: mecanismo proposta para desenvolvimento de trombose venosa.



FONTE: Khan, F., et al. (2021)

Apesar disso, o tromboembolismo venoso é uma complicação clínica prevenível, cujo processo pode ser evitado pela adoção de medidas profiláticas. Na abordagem especializada para prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes críticos, a incorporação de estratégias não farmacológicas e farmacológicas é imperativa. A aplicação de dispositivos de compressão pneumática intermitente (CPI) e a mobilização precoce constituem a base das intervenções não farmacológicas, otimizando o fluxo venoso e mitigando o risco de estase, que é um precursor chave na formação de trombos. Essas medidas são particularmente relevantes para pacientes imobilizados ou com mobilidade severamente reduzida, atuando como uma barreira física efetiva contra a coagulação venosa(8).

Paralelamente, a profilaxia farmacológica, centrada no uso criterioso de anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a heparina não fracionada (HNF), representa um pilar da prevenção do TEV em ambientes de UTI. A seleção do tipo e da dosagem do anticoagulante é um processo individualizado, que deve levar em consideração o perfil de risco de TEV do paciente em contraposição ao seu risco de eventos hemorrágicos. Esta multiplicidade de abordagens, quando adequadamente balanceada e aplicada, permite uma prevenção eficaz do TEV, minimizando simultaneamente os riscos associados à anticoagulação em uma população de alto risco. A expertise clínica na gestão dessas medidas profiláticas é crucial para otimizar os desfechos em pacientes internados em UTIs, sublinhando a importância de uma abordagem holística e baseada em evidências no manejo do TEV(8).

Nesse contexto, a literatura apresenta os escores de Caprini e Padua são essenciais em UTIs para prevenir o TEV, orientando a aplicação de medidas profiláticas baseadas no risco de cada paciente. Essa abordagem direcionada melhora a eficácia da prevenção, reduzindo a incidência de TEV e promovendo melhores desfechos clínicos(15).

A elaboração de um tema sobre abordagens profiláticas de tromboembolismo venoso em pacientes de unidades de terapia intensiva é essencial devido à significativa incidência e ao impacto grave do TEV nesta população específica.

Essa realidade destaca a necessidade de revisões narrativas abrangentes que explorem estratégias eficazes de prevenção, enfatizando a importância da vigilância contínua e da adaptação das medidas profiláticas às necessidades individuais dos pacientes em ambientes de UTI. A abordagem do tema em uma revisão narrativa proporciona uma oportunidade de discutir as práticas atuais, avaliar a eficácia de diferentes estratégias de prevenção e identificar lacunas no conhecimento que possam direcionar futuras pesquisas, com o objetivo final de melhorar os desfechos clínicos em uma população altamente vulnerável.

2. OBJETIVO:

Descrever a eficácia e a segurança das abordagens profiláticas para prevenir o tromboembolismo venoso em pacientes internados em UTI, através da revisão narrativa da literatura.

3. METODOLOGIA:

Revisão narrativa cuja pergunta norteadora formulada foi: "Quais são os métodos para evitar o desenvolvimento de trombose venosa em unidades de terapia intensiva em pacientes adultos?", a partir da qual foi construída pela estratégia PICO responsável por quatro elementos fundamentais para formular uma pergunta de pesquisa clara e focada. Estes elementos são: P, que se refere a Paciente, Problema ou População estudada, indicando o grupo alvo da pesquisa; I, que representa a Intervenção ou Exposição analisada, como um tratamento ou procedimento específico em questão; C, para Comparação, que diz respeito à alternativa considerada em relação à intervenção principal; e O, de Outcome ou Resultado, que descreve o efeito ou impacto que a pesquisa visa avaliar(16).

Assim sendo, a população deste estudo compreende os indivíduos adultos internados em UTI, a intervenção consiste no uso da profilaxia farmacológica e não farmacológica, a comparação consiste na abordagem entre diferentes métodos profiláticos e o desfecho contempla os efeitos da profilaxia na incidência de TEV.

A primeira etapa da revisão narrativa envolveu a busca de artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, compreendendo o período entre janeiro de 2019 a janeiro de 2024, busca nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBMED e Web of Science (WoS), utilizando os descritores "(prophylaxis or prevention)", "venous thromboembolism" e "intensive care unit".

Na segunda etapa as referências foram compiladas no software Mendeley Reference Manager e, posteriormente, removeram-se as duplicatas, sendo, na terceira etapa, feita a leitura dos títulos e resumos dos artigos, seguida, na quarta etapa, a leitura dos textos completos, sendo excluídos, em cada uma destas duas últimas etapas, os artigos que não contemplavam os critérios de adequação ao tema.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol, abrangendo estudos de coorte prospectiva, ensaios clínicos não randomizados e randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos caso-controle versando sobre a profilaxia do TEV em UTI.

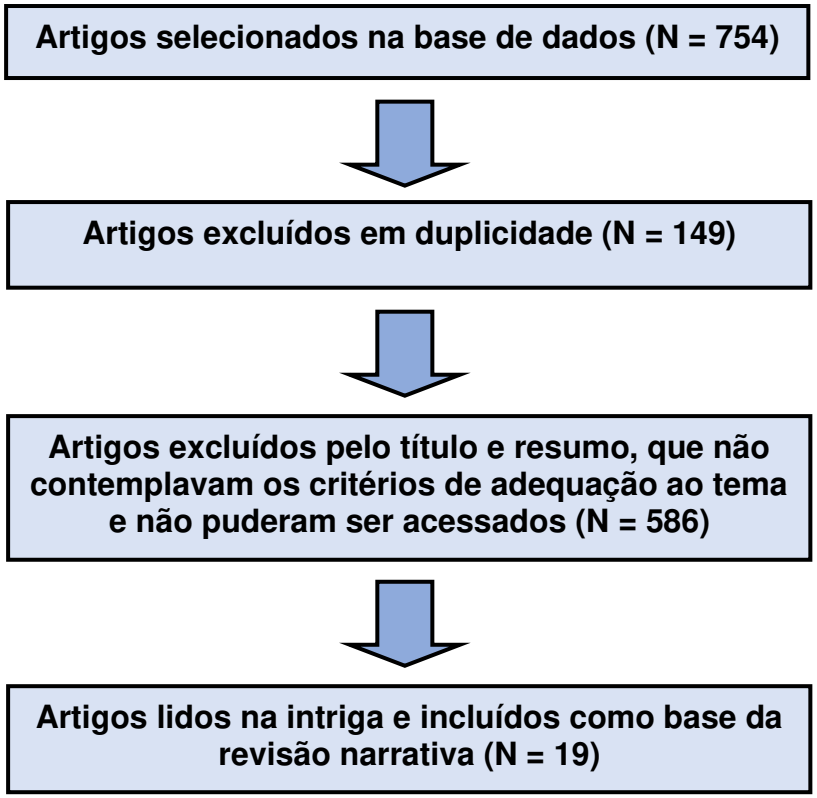
Os critérios de exclusão foram: artigos sobre prevenção de TEV fora do âmbito das UTIs, duplicatas, trabalhos focados em populações pediátricas ou

gestantes, pesquisas baseadas em questionários aplicados a profissionais e protocolos de pesquisa.

4. RESULTADOS

A primeira etapa de busca de artigos nas três bases de dados resultou na seleção de 754 artigos (270 na base PubMed, 266 na base Web of Science e 218 na base BVS), dos quais 149 artigos estavam em duplicidade, restando 605 artigos para leitura dos títulos e resumos. Destes, por sua vez, 586 artigos não contemplavam os critérios de adequação ao tema ou não puderam ser acessados, restando 19 artigos que foram lidos na íntegra (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma da pesquisa e seleção dos artigos científicos.



5. REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÕES

5.1 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE TEV EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A compreensão da frequência de TEV é essencial para otimizar a prevenção em UTIs. Isso direciona a implementação de protocolos de prevenção ajustados ao risco, reduzindo incidência e complicações

associadas(17)Consequentemente, promove cuidado eficaz e seguro, melhorando resultados para pacientes críticos. Um estudo realizado sobre a prevalência de tromboembolia venosa em unidades de terapia intensiva oferece uma visão abrangente sobre a magnitude deste problema de saúde em ambientes críticos de cuidado. A meta-análise, abrangendo 42 estudos com um total de 27.344 pacientes, revelou uma prevalência agregada de TEV de 10,0% (intervalo de confiança de 95%: 7,0% a 14,0%). Esta taxa de prevalência sublinha a importância da TEV como uma complicação significativa em pacientes críticos, destacando a necessidade de estratégias eficazes de prevenção e manejo para mitigar os riscos associados e melhorar os desfechos dos pacientes(18)

Dentre os vários fatores de risco para a TEV identificados, a idade e a malignidade emergem como dois dos mais significativos(18) Pacientes mais velhos têm um risco aumentado de desenvolver TEV, uma realidade que reflete a interseção de várias condições como mobilidade reduzida, prevalência de doenças crônicas e alterações na coagulação sanguínea associadas ao envelhecimento(19) Da mesma forma, a presença de malignidade amplifica significativamente o risco de TEV, atribuível tanto à própria natureza pró-trombótica do câncer quanto aos efeitos colaterais de tratamentos como cirurgia, radioterapia e quimioterapia(20). Esses achados ressaltam a necessidade de vigilância e abordagens de prevenção personalizadas para pacientes de UTI, especialmente aqueles identificados com esses fatores de risco críticos.

A análise dos escores de Caprini e Padua no contexto de UTIs para pacientes idosos revela diferenças significativas na eficácia de cada método na previsão do risco de tromboembolia venosa (TEV). O escore de Caprini demonstrou uma sensibilidade de 68.7%, indicando uma capacidade superior em identificar idosos em risco de TEV, em comparação ao escore de Padua, cuja sensibilidade foi de apenas 35%. Essa distinção ressalta a maior efetividade do escore de Caprini em reconhecer pacientes que poderiam se beneficiar de medidas profiláticas contra TEV, sendo quase o dobro de eficaz em relação ao escore de Padua para este propósito específico em ambientes de cuidado intensivo.(21)

Contrastando com a sensibilidade, a especificidade dos escores aponta para uma vantagem do escore de Padua, que registrou um valor de 81.5% (0.815), sugerindo maior acurácia em excluir pacientes sem risco de desenvolver TEV, enquanto o escore de Caprini apresentou uma especificidade de 54% (0.540).(21)

A utilização combinada dos escores de Caprini e Padua em unidades de terapia intensiva para pacientes idosos pode ser fundamental na prevenção da tromboembolia venosa. Essa abordagem pode ser potencialmente benéfica quando estendida para abarcar a totalidade dos pacientes críticos. Enquanto o escore de Caprini oferece maior sensibilidade, identificando eficazmente pacientes em risco, o escore de Padua destaca-se pela sua alta especificidade, excluindo aqueles sem risco. Essa complementaridade garante uma abordagem mais abrangente e precisa na avaliação do risco de TEV, permitindo intervenções profiláticas mais direcionadas e efetivas para a população idosa em ambientes críticos.

Por fim, os escores diagnósticos de Tromboembolismo Venoso como os escores de Wells para Trombose Venosa Profunda e o escore de Genebra revisado para Tromboembolismo Pulmonar, desempenham um papel crucial no manejo clínico de pacientes com suspeita de TEV. Estas ferramentas estratificam a probabilidade pré-teste de TEV baseando-se em critérios clínicos objetivos e sistemáticos, permitindo uma abordagem diagnóstica mais precisa e racionalizada(22).

O escore de Wells para TVP representa um algoritmo diagnóstico validado que estratifica a probabilidade pré-teste de TVP com base em critérios clínicos ponderados. A ferramenta inclui a avaliação de parâmetros como evidência clínica de trombose em membros inferiores, presença de neoplasia ativa, imobilização recente dos membros inferiores, intervenção cirúrgica maior nas últimas 12 semanas, edema cianótico difuso ou edema unilateral, dilatação de veias superficiais (não varicosa), e uma possível alternativa diagnóstica que seja tão ou mais provável que a TVP. A pontuação atribuída determina a estratificação dos pacientes em categorias de baixa, intermediária ou alta probabilidade, orientando a necessidade subsequente de investigações diagnósticas por imagem, como a ultrassonografia Doppler, para confirmação ou exclusão da TVP. Essa abordagem metodológica visa otimizar o processo de diagnóstico, promovendo uma identificação precisa dos pacientes que requerem intervenção terapêutica imediata(22).

No contexto do Tromboembolismo Pulmonar, o escore de Genebra revisado oferece um mecanismo similarmente estruturado para a estratificação da probabilidade pré-teste com base em variáveis clínicas objetivas. Elementos incluídos na pontuação englobam idade, histórico recente de cirurgia ou fratura nas

extremidades inferiores, presença de neoplasia maligna, sintomatologia unilateral de dor nas extremidades inferiores, sinais clínicos de TVP, ocorrência de hemoptise, e histórico prévio de doenças cardiorrespiratórias. Esta avaliação sistemática categoriza os pacientes em níveis de probabilidade clínica de baixo, moderado e alto risco de TEP, orientando assim a condução de exames diagnósticos adicionais, como a angiotomografia computadorizada pulmonar, para verificação da presença de embolia pulmonar. A implementação desse escore refina a precisão diagnóstica e guia a tomada de decisões clínicas, garantindo a aplicação de estratégias de diagnóstico e tratamento baseadas em evidências, pertinentes ao perfil de risco de cada paciente(22).

5.2 ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA DO TEV EM PACIENTES CRÍTICOS

O estudo conduzido pelo *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* adotou uma metodologia de análise retrospectiva de coorte para comparar a eficácia da heparina não fracionada e da enoxaparina na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes de unidades de terapia intensiva . A seleção dos pacientes foi baseada na admissão em UTIs de neurologia, cirurgia ou clínica, tendo sido submetidos a ultrassonografia doppler venosa ou angiografia por tomografia computadorizada para detecção de TEV. Dos 2228 pacientes identificados, 1836 receberam HNF, em um regime de 5000 UI três vezes ao dia, e 392, enoxaparina, em dose de 30 mg a cada 12 horas, com apenas alguns recebendo 40 mg diariamente. Através do pareamento por escore de propensão, uma coorte equilibrada de 950 pacientes foi criada para análise, permitindo um controle mais rigoroso das variáveis confundidoras e fornecendo um comparativo mais preciso entre os dois métodos de profilaxia(23).

Os resultados deste estudo indicaram que não houve diferença significativa na prevalência de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar entre os grupos tratados com HNF e enoxaparina. Isso sugere que ambos os agentes são comparativamente eficazes na prevenção de eventos de TEV em pacientes de UTI. No entanto, uma descoberta significativa foi a associação da HNF com uma taxa de mortalidade mais elevada (HR 2.04; IC de 95%, 1.13–3.70; $p = 0.019$). Isso indica que os pacientes que receberam HNF tiveram uma probabilidade aproximadamente duas vezes maior de mortalidade em comparação com aqueles que receberam enoxaparina, apontando para possíveis riscos associados ao seu

uso em comparação com a enoxaparina. Esses achados são cruciais para a prática clínica, já que a seleção do agente profilático ideal deve considerar não apenas a eficácia na prevenção de TEV, mas também o impacto na mortalidade dos pacientes(23)

A importância deste estudo reside na sua contribuição para a prática clínica na seleção de agentes para a profilaxia do TEV em ambientes de UTI. A análise detalhada e o uso de pareamento por escore de propensão fortalecem a validade de suas conclusões, sugerindo que, embora a HNF e a enoxaparina sejam eficazes na prevenção de TEV, a escolha do agente pode ter implicações significativas na taxa de mortalidade dos pacientes. Estes resultados destacam a necessidade de avaliações adicionais sobre a segurança da enoxaparina como opção de primeira linha para a profilaxia do TEV em pacientes de UTI, potencialmente influenciando diretrizes futuras para melhorar os resultados dos pacientes e minimizar riscos associados (23)

O estudo PREVENT abordou uma questão clínica crucial sobre a prevenção de trombose venosa profunda em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva. A pesquisa buscou determinar se a compressão pneumática intermitente, quando adicionada à tromboprofilaxia farmacológica padrão com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, poderia reduzir significativamente a incidência de TVP proximal nos membros inferiores. Envolveu 2003 pacientes randomizados para receber ou a terapia combinada de compressão pneumática intermitente mais tromboprofilaxia farmacológica, ou somente a tromboprofilaxia farmacológica, avaliando a ocorrência de TVP proximal através de ultrassonografias de membros inferiores realizadas duas vezes por semana (24).

Os resultados do estudo revelaram que não houve diferença significativa na incidência de TVP proximal entre os grupos. Especificamente, a TVP proximal ocorreu em 37 dos 957 pacientes (3,9%) no grupo de compressão pneumática intermitente e em 41 dos 985 pacientes (4,2%) no grupo de controle, apresentando um risco relativo de 0,93 com intervalo de confiança de 95% de 0,60 a 1,44 (P = 0,74). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de tromboembolismo venoso (incluindo tromboembolismo pulmonar ou qualquer TVP de membros inferiores) ou morte por qualquer causa aos 90 dias. Esses achados sugerem que a adição da compressão pneumática

intermitente à tromboprofilaxia farmacológica não oferece benefícios adicionais na prevenção de TVP proximal em pacientes críticos (24)

Portanto, o estudo PREVENT fornece evidências importantes para a prática clínica no manejo da tromboprofilaxia em pacientes críticos. A ausência de benefício clínico significativo da adição da compressão pneumática intermitente à tromboprofilaxia farmacológica sugere que essa prática pode ser reconsiderada, especialmente considerando a logística de implementação e os custos associados à terapia de compressão. Essas descobertas contribuem para a base de evidências necessárias para orientar as decisões clínicas e as recomendações de diretrizes sobre a prevenção de TVP em pacientes críticos, potencialmente simplificando o regime de cuidados sem comprometer a segurança do paciente (24)

O artigo "Comparison of Chemical and Mechanical Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Nonsurgical Mechanically Ventilated Patients", investiga a eficácia da profilaxia química e mecânica na prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes não cirúrgicos submetidos à ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva. Este estudo retrospectivo incluiu 200 pacientes, metade dos quais recebeu profilaxia mecânica, enquanto a outra metade recebeu profilaxia química. Os principais objetivos do estudo eram comparar as taxas de mortalidade e o tempo de permanência hospitalar entre os dois grupos de profilaxia(25)

Os resultados revelaram que a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de profilaxia química (31%) em comparação com o grupo de profilaxia mecânica (49%), com um valor de $P=0.014$. Além disso, o tempo médio de permanência hospitalar também foi menor no grupo de profilaxia química (6,67 ± 1,045 dias) em comparação com o grupo de profilaxia mecânica (7,27 ± 0,897 dias), com significância estatística ($P<0.001$). Portanto, a profilaxia química mostrou ser mais eficaz na redução da mortalidade e do tempo de permanência hospitalar em pacientes internados em UTI, quando comparada à profilaxia mecânica (25)

Concluindo, o estudo sugere que a profilaxia química, utilizando heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada subcutânea, pode ser preferível à profilaxia mecânica para a prevenção de TEV em pacientes não cirúrgicos ventilados mecanicamente internados em UTIs. A escolha da profilaxia deve, no entanto, ser baseada na seleção cuidadosa do caso e no julgamento clínico individual. Este estudo contribui para a base de evidências existente, favorecendo a

profilaxia química como uma abordagem mais eficaz para reduzir os riscos associados à TEV em um ambiente de UTI (25)

DeBiase et al. (2021), aborda uma comparação crucial na prevenção do tromboembolismo venoso entre a enoxaparina e a heparina não fracionada em pacientes com insuficiência renal crítica em unidades de terapia intensiva. A investigação centra-se na segurança dos dois anticoagulantes, com ênfase no risco de eventos hemorrágicos maiores, definidos por critérios rigorosos que incluem sangramento fatal, sangramento sintomático em área crítica ou sangramento que resulta em uma redução de hemoglobina ≥2 g/dl levando a uma transfusão de ≥2 unidades de hemácias (26).

Este estudo retrospectivo incluiu 460 pacientes, divididos quase igualmente entre aqueles que receberam enoxaparina (231) e HNF (229), todos com algum grau de comprometimento renal. Os resultados destacaram uma diferença significativa na incidência de sangramentos maiores, com enoxaparina mostrando um aumento significativo no risco de eventos hemorrágicos maiores em comparação com a HNF, após ajuste para fatores de confusão. Especificamente, enoxaparina foi associada a um aumento no risco de sangramento maior (OR: 1.84; 95% CI: 1.11–3.04; $p = 0.02$), um achado que ressalta a necessidade de cautela na seleção de agentes anticoagulantes para profilaxia de TEV em pacientes críticos com insuficiência renal (26)

Este estudo contribui para o corpo crescente de literatura que examina as práticas ótimas de profilaxia contra TEV em populações de pacientes críticos com variáveis de saúde complexas. A seleção entre enoxaparina e HNF para profilaxia contra TEV em pacientes de UTI com insuficiência renal deve ser informada por uma avaliação cuidadosa dos riscos de sangramento, juntamente com outras considerações clínicas. Este trabalho sublinha a importância de personalizar escolhas de tratamento com base nas condições específicas do paciente, ao mesmo tempo que fornece evidências valiosas para informar diretrizes clínicas futuras (26)

Os quatro estudos analisados oferecem perspectivas valiosas sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso em populações de pacientes críticos, com foco particular na eficácia e segurança dos regimes anticoagulantes em contextos específicos de insuficiência renal e condições críticas. Cada estudo aborda uma faceta única da complexidade inerente à seleção de anticoagulantes em ambientes

de terapia intensiva, levando a conclusões importantes que podem informar a prática clínica (23–26)

Ao comparar os quatro artigos analisados com as recomendações apresentado no documento "Thromboprophylaxis in critical care" publicado na *Intensive Care Medicine* em 2023, observa-se uma confluência significativa em termos de recomendações e descobertas sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes críticos, bem como algumas distinções notáveis nas conclusões e orientações específicas(8)

Os artigos e as recomendações concordam amplamente sobre a importância da profilaxia do TEV em ambientes de terapia intensiva, reconhecendo o risco elevado de TEV nessa população de pacientes devido a fatores como imobilização prolongada e ventilação mecânica. Eles também destacam a eficácia da heparina de baixo peso molecular sobre a heparina não fracionada para a maioria dos pacientes críticos, uma recomendação apoiada pelo consenso com base na evidência de que a HBPM pode reduzir a taxa de TEV sem aumentar o risco de sangramento, em comparação com a HNF(8,23,26).

Helms J et al. (2023) sugerem a preferência pela HNF ou doses reduzidas de HBPM em pacientes com insuficiência renal severa, considerando a excreção renal da HBPM e potencial acumulação, alinhando-se com as preocupações apresentadas nos estudos analisados sobre o risco de sangramento em pacientes com comprometimento renal recebendo enoxaparina. Além disso, enquanto o uso de dispositivos de compressão mecânica foi questionado em um dos estudos por não reduzir significativamente a incidência de TEV em comparação com a profilaxia farmacológica sozinha, o consenso ainda recomenda como adição à profilaxia farmacológica em pacientes de alto risco, refletindo uma abordagem mais cautelosa e individualizada(8,24–26).

Os estudos reconhecem a necessidade de pesquisas adicionais e a importância de personalizar a abordagem de profilaxia do TEV, especialmente em subpopulações de pacientes críticos com condições específicas, como aqueles com COVID-19, onde o risco de eventos trombóticos pode ser elevado. Ambos enfatizam a complexidade da decisão clínica em torno da profilaxia do TEV em UTIs, destacando a necessidade de considerar cuidadosamente as características individuais do paciente, riscos de sangramento e a eficácia dos diferentes regimes de profilaxia (8,23–26).

FIGURA 3 : Tromboprofilaxia em paciente criticamente enfermos

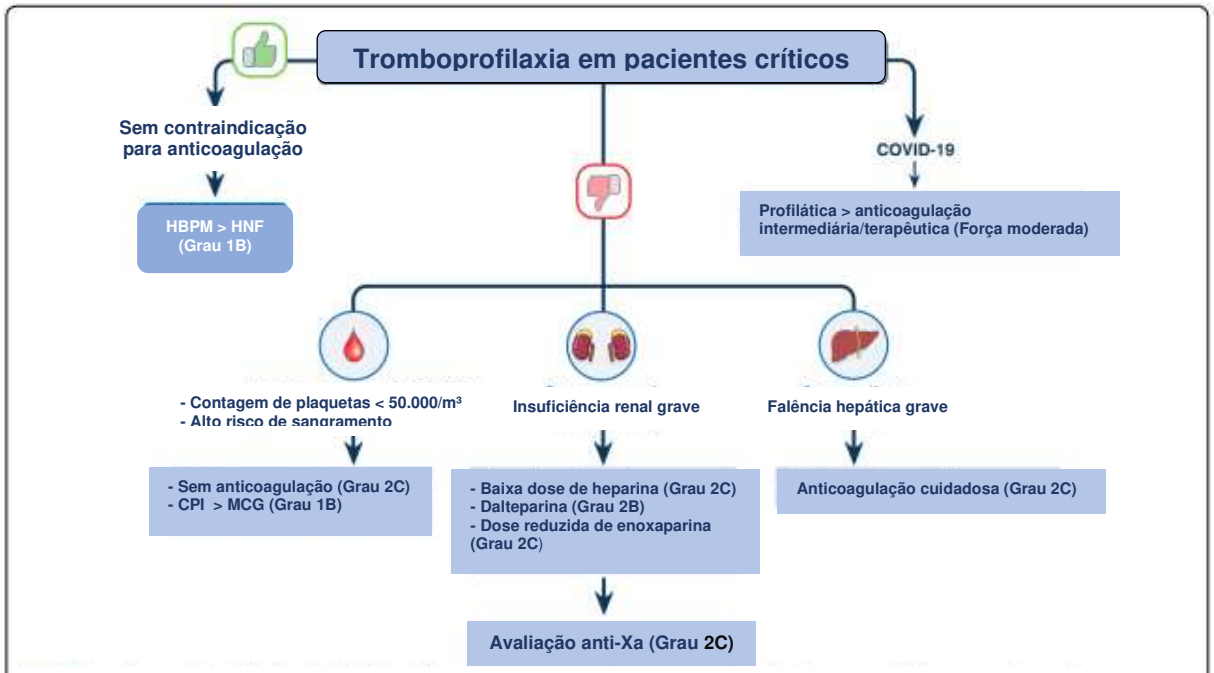


Fig. 3 Tromboprofilaxia em pacientes críticos. A classificação das recomendações baseiam-se nas diretrizes europeias sobre tromboembolismo venoso perioperatório e na profilaxia tromboembólica, e nas mais recentes diretrizes sobre o uso de anticoagulação para tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19 da International Society of Thrombosis and Haemostasis. COVID-19 doença do coronavírus 2019, MCG meias de compressão graduada, CPI compressão pneumática Intermitente, HBPM heparina de baixo peso molecular, HNF heparina não fracionada.

FONTE: Helms J et al. (2023)

5.2.1 VIGILÂNCIA ULTRASSONOGRÁFICA NA DETECÇÃO PRECOCE DE TEV EM PACIENTES CRÍTICOS; UMA ABORDAGEM PROFILÁTICA PARA COMPLICAÇÕES GRAVES?

O estudo de Arabi et al. (2020), investigou o impacto da vigilância ultrassonográfica programada para trombose venosa profunda em pacientes críticos clinico-cirúrgicos. Esta pesquisa foi um subestudo planejado do ensaio PREVENT, que comparou a eficácia da adição de compressão pneumática intermitente à profilaxia farmacológica padrão contra a profilaxia farmacológica sozinha na prevenção de TEV. O objetivo principal foi examinar a relação entre a realização de ultrassonografia de vigilância bissemanal e a mortalidade por todas as causas em 90 dias (27)

O estudo dividiu os participantes em dois grupos: o grupo de vigilância, que incluiu pacientes inscritos no PREVENT que receberam ultrassonografias programadas, e o grupo sem vigilância, constituído por pacientes elegíveis não inscritos que não receberam ultrassonografia programada. A análise foi realizada

utilizando modelos de regressão logística e Cox de riscos proporcionais para avaliar o impacto da vigilância ultrassonográfica nos desfechos de mortalidade em 90 dias, incidência de TVP e tromboembolismo pulmonar (27).

Os resultados indicaram que a vigilância ultrassonográfica estava associada a uma redução significativa na mortalidade em 90 dias, com um HR ajustado de 0,75, indicando um decréscimo de 25% no risco de mortalidade comparado ao grupo sem vigilância. Além disso, o estudo revelou um aumento significativo na detecção de TVP no grupo de vigilância, com um HR ajustado para o diagnóstico de TVP de 5,49. A vigilância ultrassonográfica também resultou em diagnóstico mais precoce de TVP e TEP, sugerindo que a identificação e o tratamento precoces de condições tromboembólicas podem contribuir para a melhoria dos desfechos dos pacientes (27)

Notavelmente, enquanto a vigilância aumentou a detecção de TVP, não houve mudança significativa na frequência de diagnóstico de TEP entre os grupos, o que pode indicar que a intervenção precoce em casos de TVP detectados pode ter prevenido a progressão para TEP. Esses achados enfatizam a importância da vigilância ultrassonográfica como uma estratégia potencialmente valiosa para melhorar a segurança e os desfechos dos pacientes em unidades de terapia intensiva, ao permitir a detecção precoce e o tratamento de eventos tromboembólicos venosos (27)

Este subestudo do PREVENT oferece evidências significativas apoiando a ultrassonografia de vigilância programada como uma ferramenta útil na prática de cuidados intensivos, destacando seu papel potencial em reduzir a mortalidade e melhorar a gestão clínica de pacientes críticos através da detecção precoce de TVP. Esses resultados podem estimular a reavaliação das práticas atuais de profilaxia de TEV em UTIs e sugerem a necessidade de mais pesquisas para explorar o impacto da vigilância ultrassonográfica em diversas populações de pacientes críticos(27).

Os estudos atuais exploram o potencial do uso de ultrassonografia como uma ferramenta promissora na prevenção de tromboembolismo venoso, oferecendo novas perspectivas para a detecção precoce e prevenção de trombose venosa profunda em pacientes críticos, evidenciando a importância da vigilância para a TVP em ambientes de terapia intensiva e o impacto potencial da profilaxia anticoagulante(9,27–29)

Uma semelhança fundamental entre os estudos é o reconhecimento de que pacientes em unidades de terapia intensiva têm um risco elevado de desenvolver TVP, apesar da implementação de profilaxia anticoagulante seguindo as diretrizes atuais. Estudos investigaram métodos para aprimorar a detecção precoce de TVP, seja por meio de triagem ultrassonográfica sistemática ou avaliação periódica. A utilização da ultrassonografia como ferramenta de diagnóstico para a identificação precoce de TVP subclínica é um tema comum, sugerindo que esta pode ser uma estratégia valiosa para reduzir complicações associadas à TVP em pacientes críticos.(9,27–29)

No entanto, as diferenças nos achados e recomendações dos estudos destacam a complexidade do manejo da TVP em UTIs. O estudo do PREVENT sugere benefícios significativos da vigilância ultrassonográfica em termos de redução da mortalidade e aumento da detecção de TVP, enquanto outros estudos apresentam perspectivas variadas sobre a frequência e a necessidade de tal vigilância. Por exemplo, o estudo de Dagadaki et al. (2019) sugere que a incidência de TVP não justifica a vigilância ultrassonográfica rotineira para todos os pacientes de UTI, contrastando com a recomendação de vigilância após a terceira semana ou em pacientes selecionados com múltiplos fatores de risco do estudo do PREVENT(28) Além disso, a análise dos custos e benefícios da vigilância ultrassonográfica adiciona uma dimensão importante à discussão, sugerindo que a abordagem deve ser personalizada com base no risco individual do paciente e na presença de fatores de risco significativos (9,27–30).

Essas comparações reforçam a natureza dinâmica das práticas de prevenção e detecção da TVP em ambientes de UTI. Embora haja consenso sobre o risco elevado de TVP em pacientes críticos e o valor da ultrassonografia na detecção precoce, as divergências entre os estudos quanto à implementação de protocolos de vigilância refletem a necessidade de mais pesquisas. É crucial equilibrar os benefícios potenciais da detecção precoce com as considerações práticas, como a viabilidade, os custos e a carga de trabalho associados à realização de exames ultrassonográficos periódicos. Portanto, a decisão de adotar uma estratégia de vigilância ultrassonográfica em UTIs deve ser informada por uma avaliação cuidadosa das evidências disponíveis, considerações de custo-benefício e características individuais dos pacientes.(9,27–30)

5.2.2 A MOBILIZAÇÃO PRECOCE INFLUENCIA A INCIDÊNCIA DE TEV ?

O estudo de Al-Dorzi et al. (2023) realizado como uma análise post hoc do ensaio PREVENT, tem como objetivo analisar o impacto da mobilização precoce na prevenção de TEV nesses pacientes(31). A mobilidade dos pacientes foi monitorada diariamente usando uma ferramenta de avaliação que classifica a mobilidade em uma escala de 0 a 7, onde 0 representa a amplitude de movimento passiva e 7 indica a capacidade de caminhar longe da cama ou da cadeira por pelo menos quatro passos. Com base nos níveis de mobilidade nos primeiros três dias de internação na UTI, os pacientes foram categorizados em grupos: aqueles que alcançaram níveis de mobilidade de 4 a 7 (pelo menos de pé ativamente), de 1 a 3 (transferência passiva da cama para a cadeira ou sentar ativamente), e o nível 0 (amplitude de movimento passiva). Este método de categorização permitiu uma análise comparativa direta do impacto da mobilidade precoce nos desfechos estudados. Além disso, todos os pacientes, incluindo aqueles nos grupos de mobilização precoce, estavam recebendo profilaxia farmacológica para TEV(31)

Dos 1708 pacientes incluídos, apenas 85 (5,0%) tinham um nível de mobilidade precoce de 4–7, e 356 (20,8%) tinham nível de mobilidade 1–3, enquanto 1267 (74,2%) estavam no nível de mobilidade 0. Quanto à incidência de TVP de membros inferiores, os resultados demonstraram que a diferença entre os grupos de mobilidade precoce não foi estatisticamente significativa. Entre os pacientes com nível de mobilidade precoce 4-7, 1 de 85 (1,2%) desenvolveu TVP, enquanto no grupo de mobilidade 1-3, 7 de 348 (2,0%) apresentaram TVP. No grupo com mobilidade nível 0, 50 de 1230 (4,1%) pacientes desenvolveram TVP. A análise estatística, que ajustou os dados para outros fatores que poderiam influenciar o risco de TVP, gerou razões de risco ajustadas (aHR) de 1,19, com um valor de p de 0,87, para o grupo de mobilidade 4-7 e 0,91, com um valor de p de 0,83, para o grupo de mobilidade 1-3, comparados ao grupo de mobilidade 0, com intervalos de confiança amplos e valores de p que indicam que essas diferenças não são estatisticamente significativas, sugerindo que a mobilidade precoce, nos níveis observados neste estudo, não influenciou de forma determinante a incidência de TVP nos pacientes críticos analisados (31)

Dessa forma, o valor de p maior que 0,05 em ambos os casos reforça que as diferenças observadas poderiam ser devidas ao acaso. Além disso, os intervalos de confiança amplos refletem uma significativa incerteza nas estimativas, que pode

ser atribuída à baixa ocorrência do evento de interesse (TVP) e ao pequeno tamanho da amostra em certos níveis de mobilidade, limitando a precisão dessas estimativas.

Este estudo reforça a importância da mobilização precoce em pacientes críticos como uma estratégia segura que não aumenta o risco de TEV. Contudo, a falta de associação direta com a redução da incidência de TEV reitera a complexidade da prevenção de TEV em pacientes críticos. A necessidade de ensaios controlados randomizados para explorar a extensão e a modificabilidade dessa associação entre mobilização precoce e TEV é claramente destacada(31).

5.3 PROFILAXIA DE TEV EM PACIENTES NEUROCRÍTICOS

A profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes neurocríticos representa um componente vital do manejo em unidades de terapia intensiva neurológica, dada a elevada susceptibilidade destes pacientes a complicações tromboembólicas potencialmente fatais. Esses pacientes, frequentemente imobilizados e submetidos a tratamentos intensivos devido a condições como acidente vascular cerebral, hemorragias intracranianas e lesões cerebrais traumáticas, enfrentam um risco significativamente aumentado de desenvolver TEV. Esta condição não apenas agrava a morbidade e a mortalidade, mas também pode prolongar a estadia hospitalar e aumentar os custos de tratamento. Portanto, a implementação de estratégias de profilaxia eficazes, incluindo a administração de anticoagulantes e o uso de dispositivos de compressão mecânica, é essencial para mitigar o risco de TEV e melhorar os desfechos clínicos em pacientes neurocríticos, destacando a importância da avaliação cuidadosa do risco-benefício e da personalização do tratamento profilático(32–34)

Alshaya et al (2023) forneceram uma análise comparativa importante entre duas estratégias de profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes neurocríticos(35). A pesquisa avaliou a incidência de TEV em 212 pacientes divididos em dois grupos: um que recebeu somente profilaxia química e outro que recebeu uma combinação de profilaxia química e mecânica. Os resultados demonstraram que a incidência de TEV no grupo que recebeu apenas profilaxia química foi de 11,3%, comparada a 15,2% no grupo que recebeu a combinação de tratamentos, com um p-valor de 0,49. Este dado indica que não houve uma

diferença estatisticamente significativa na eficácia da prevenção de TEV entre os dois métodos de profilaxia(35)

Além disso, o estudo destacou uma diferença significativa nos eventos de sangramento entre os grupos, com uma incidência de 11,3% no grupo de profilaxia química e 26,1% no grupo de combinação, evidenciado por um p-valor de 0,01. Essa observação sugere que a profilaxia química sozinha não apenas é comparável à combinação de profilaxia química e mecânica em termos de prevenção de TEV, mas também apresenta um perfil de segurança mais favorável em relação ao risco de sangramento. A importância desses achados reside na potencial influência sobre as práticas clínicas em UTIs neurológicas, onde a seleção da estratégia de profilaxia de TEV deve equilibrar eficácia na prevenção de complicações tromboembólicas e minimização do risco de eventos adversos, como sangramento. Esses dados numéricos fornecem uma base quantitativa para revisar e potencialmente ajustar as diretrizes de profilaxia de TEV em pacientes neurocríticos, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada baseada no perfil de risco individual(35)

O estudo de Samuel et al (2023) investigou a eficácia e segurança da heparina não fracionada em comparação com a heparina de baixo peso molecular (especificamente enoxaparina) na profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes internados em unidades de terapia intensiva de cuidados neurocríticos, cirúrgicos e médicos(36)

Nos pacientes neurocríticos avaliados neste estudo, a incidência de tromboembolismo venoso após o ajuste por escore de propensão não mostrou diferenças significativas entre os grupos tratados com heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular. Entretanto, uma tendência para uma maior taxa de mortalidade foi observada nos pacientes neurocríticos que receberam HNF em comparação com aqueles tratados com enoxaparina, com um risco relativo (RR) de 0,37 (95% CI 0,13–1,07, p = 0.062), indicando uma possível redução de 63% no risco de mortalidade para o grupo tratado com enoxaparina, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística(36)

Este achado sugere que, enquanto a profilaxia com HNF e HBPM pode ser igualmente eficaz na prevenção de TEV em pacientes neurocríticos, a enoxaparina pode oferecer vantagens em termos de redução do risco de mortalidade nesta população específica. Isso destaca a importância de considerar não apenas a eficácia na prevenção de TEV, mas também o impacto potencial sobre

os desfechos de mortalidade ao escolher o agente de profilaxia em pacientes neurocríticos (36)

Viarasilpa et al. (2020) destacaram a importância crítica de estratégias de prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes neurocríticos. Apesar da quimioprofilaxia generalizada, a incidência de 2,9% de TEV nessa população ressalta a necessidade de abordagens profiláticas mais efetivas. Identificar fatores de risco modificáveis, como a cateterização venosa central e a duração prolongada da imobilização, fornece pontos de intervenção específicos para reduzir o risco de TEV. Estes dados sugerem que a remoção precoce de cateteres venosos centrais e a promoção da mobilização precoce dos pacientes podem ser estratégias preventivas chave (37)

Nos artigos analisados sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes neurocríticos, um conceito comum é a alta prioridade dada à prevenção de TEV nessa população vulnerável. Todos os estudos reconhecem a significativa morbidade e mortalidade associadas ao TEV em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, especialmente aqueles com condições neurológicas críticas. A necessidade de uma abordagem profilática eficaz é um ponto de consenso, sublinhando a importância de medidas preventivas para melhorar os desfechos dos pacientes (35,36). A utilização tanto da heparina não fracionada quanto da heparina de baixo peso molecular, particularmente enoxaparina, com uma ênfase geral na eficácia desses agentes na redução do risco de eventos tromboembólicos sem aumentar significativamente o risco de sangramento (36)

Adicionalmente, a abordagem em relação à combinação de profilaxia química e mecânica apresenta divergências. Um dos estudos revisados questiona a eficácia adicional da profilaxia mecânica quando combinada com a quimioprofilaxia, não encontrando uma redução significativa na incidência de TEV com a adição de medidas mecânicas. Essa divergência destaca a complexidade da decisão clínica na escolha da estratégia de profilaxia mais apropriada, enfatizando a necessidade de considerar o equilíbrio entre eficácia na prevenção de TEV e o potencial risco de complicações associadas às intervenções profiláticas em pacientes neurocríticos(36)

O consenso da Neurocritical Care Society sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes de cuidados neurocríticos, publicado em 2016, oferece uma abordagem baseada em evidências para a prevenção de TEV em uma variedade de condições neurocríticas, incluindo acidente vascular cerebral

isquêmico, hemorragia intracraniana, hemorragia subaracnóide aneurismática, lesão cerebral traumática, tumores cerebrais e lesões da medula espinhal. Este consenso enfatiza a importância da profilaxia do TEV devido ao alto risco de morbidade e mortalidade associadas a eventos tromboembólicos em pacientes críticos com diagnósticos neurológicos, destacando a necessidade de estratégias preventivas específicas para cada tipo de paciente, baseadas na avaliação do risco de TEV versus o risco de sangramento. As recomendações incluem o uso de heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, compressão pneumática intermitente, meias de compressão e filtros de veia cava inferior em diferentes contextos clínicos, considerando sempre a estabilidade dos hematomas e a presença de coagulopatias(34)

Portanto, enquanto os artigos discutem o uso de profilaxia mecânica e suas combinações com a profilaxia farmacológica, o consenso fornece recomendações detalhadas para o uso de medidas mecânicas, como compressão pneumática intermitente e meias de compressão, em conjunto com a anticoagulação farmacológica, ressaltando a segurança e eficácia dessa abordagem combinada (34–37)

5.4 PREVENÇÃO DE TEV EM PACIENTES COM COVID-19 EM UTI

Nopp et al. (2020) abordaram o risco de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19, com especial atenção aos internados em Unidades de Terapia Intensiva(38) A metodologia empregada envolveu uma revisão sistemática e meta-análise de 86 estudos, englobando um total de 33,970 pacientes, dos quais 28,173 foram incluídos na análise quantitativa, com 19.4% desses pacientes (aproximadamente 5,468 indivíduos) estando em UTIs. Essa análise detalhada revelou que a prevalência de TEV nesse grupo altamente vulnerável foi de 22.7%, enquanto a prevalência de tromboembolismo pulmonar atingiu 13.7%. Tais achados sublinham a necessidade crítica de medidas preventivas robustas e estratégias de tratamento eficazes para combater complicações tromboembólicas severas em pacientes de UTI acometidos pela COVID-19, refletindo o alto risco de tais eventos nessa população(38)

A análise epidemiológica destaca uma incidência significativa de eventos tromboembólicos entre pacientes com COVID-19, sublinhando a importância de estratégias de prevenção. Este cenário epidemiológico serve como pano de fundo

para uma investigação mais aprofundada dos mecanismos patofisiológicos da COVID-19.

A infecção por SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, tem sido associada a um estado de hipercoagulabilidade característico, marcado por uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos venosos. Este fenômeno patológico é mediado por múltiplos mecanismos interconectados que exacerbam a coagulação. A lesão endotelial direta induzida pelo vírus desempenha um papel central na patogênese do TEV, comprometendo a integridade do endotélio vascular e facilitando a agregação plaquetária e a formação de trombos. Além disso, a COVID-19 provoca uma resposta inflamatória sistêmica robusta, conhecida como tempestade de citocinas, que leva à ativação disseminada da cascata de coagulação, exacerbando ainda mais o risco de eventos trombóticos(39)

As anormalidades hemostáticas observadas em pacientes com COVID-19, incluindo elevações no fator VIII, fator de von Willebrand, fibrinogênio e concentrações de D-dímero, refletem a hipercoagulabilidade intrínseca associada à doença. Estas alterações laboratoriais são indicativas de uma ativação coagulativa sistêmica e têm sido associadas a um prognóstico desfavorável, sublinhando a importância de uma abordagem terapêutica dirigida para mitigar o risco de TEV. A imobilização prolongada de pacientes em estado crítico, especialmente aqueles sob cuidados intensivos, contribui adicionalmente para o risco de TEV, agravando o quadro de coagulopatia induzida pela COVID-19 (39)

Diante deste contexto, a endoteliopatia, resultante da invasão viral direta ou de lesão endotelial mediada por imunidade, emerge como um contribuinte significativo para a patogênese do TEV em pacientes com COVID-19. A trombose microvascular, particularmente no leito vascular pulmonar, evidencia a complexidade do espectro trombótico associado à COVID-19, sugerindo a ocorrência de trombose in situ como um mecanismo subjacente à tromboembolismo pulmonar observada nestes pacientes. Estes mecanismos patofisiológicos sublinham a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes para a profilaxia de TEV em pacientes hospitalizados com COVID-19, enfatizando a importância de abordagens individualizadas baseadas na avaliação do risco trombótico versus hemorrágico(39)

Vedovati et al (2023) realizaram uma meta-análise sobre a profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes críticos de UTI com COVID-19 representa

um desafio clínico significativo, conforme evidenciado pela meta-análise que comparou a eficácia e segurança da heparina em doses padrão e altas (doses intermediárias ou terapêuticas)(40). O estudo revelou que a administração de heparina em alta dose conseguiu reduzir a incidência de TEV para 8,8% em comparação com 11,6% observado com a dose padrão, sugerindo um benefício claro da dose mais alta na prevenção de TEV em um ambiente de UTI (RR 0,70; IC 95% 0,52 a 0,93). Este dado sublinha a importância da profilaxia anticoagulante robusta em pacientes severamente afetados pelo COVID-19, onde o risco de complicações tromboembólicas é exacerbado pelas condições inflamatórias e hipercoaguláveis associadas à infecção(40)

Na mesma análise, pacientes que receberam heparina em doses altas apresentaram uma incidência de sangramento maior de 6,6%, em contraste com 3,6% naqueles tratados com doses padrão, indicando um risco quase dobrado de eventos hemorrágicos graves com o aumento da dose de heparina (RR 1,90; IC 95% 1,32 a 2,71). Este aumento no risco de sangramento destaca a necessidade crítica de balancear os benefícios da prevenção de TEV com os potenciais riscos hemorrágicos ao optar por regimes de anticoagulação mais intensivos em pacientes de UTI com COVID-19. Assim, a individualização da terapia anticoagulante, considerando fatores de risco específicos do paciente e características clínicas, torna-se essencial para otimizar os resultados clínicos nestes pacientes altamente vulneráveis(40).

O estudo INSPIRATION (2021) investigou o impacto da administração profilática com enoxaparina em dose intermediária (1 mg/kg diariamente) ou dose padrão (40 mg diariamente) em pacientes com COVID-19 graves internados em unidades de terapia intensiva, focando na prevenção de eventos tromboembólicos venosos, necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou morte. O estudo foi realizado em 10 centros acadêmicos no Irã, com 600 pacientes randomizados, dos quais 562 (93,7%) foram incluídos na análise primária. Os resultados mostraram que a taxa de eventos combinados (TEV, necessidade de ECMO ou morte) foi similar entre os dois grupos, com 45,7% no grupo de dose intermediária e 44,1% no grupo de dose padrão, revelando uma diferença de risco absoluto de 1,5% (IC 95%, -6,6% a 9,8%; odds ratio, 1,06 [IC 95%, 0,76-1,48]; P = 0,70). Essa similaridade nos desfechos sugere que aumentar a dose de anticoagulação profilática para além do padrão não oferece benefícios adicionais na

prevenção de complicações tromboembólicas graves em pacientes críticos com COVID-19 (41)

A segurança da terapia anticoagulante, especialmente em doses elevadas, é uma preocupação significativa devido ao risco de sangramento. Neste estudo, eventos de sangramento maior foram observados em 2,5% dos pacientes no grupo de dose intermediária, comparados a 1,4% no grupo de dose padrão. Embora a diferença não tenha alcançado significância estatística para demonstrar não inferioridade (P para não inferioridade > 0,99), indica uma tendência de aumento no risco de sangramentos maiores com doses mais altas de anticoagulação. Além disso, trombocitopenia severa, um efeito colateral potencialmente perigoso da anticoagulação, ocorreu exclusivamente no grupo de dose intermediária (2,2%), reforçando a necessidade de cautela ao considerar regimes de anticoagulação mais intensos em ambientes de UTI(41)

A relevância destes achados reside na orientação prática para a gestão de pacientes com COVID-19 em estado crítico. A coagulopatia associada ao COVID-19 tem sido um desafio clínico, com muitos pacientes apresentando um estado pró-trombótico significativo, aumentando o risco de TEV. Este estudo sugere que a utilização de uma estratégia de anticoagulação profilática em dose padrão continua a ser a abordagem mais equilibrada, minimizando o risco de complicações tromboembólicas sem aumentar desnecessariamente o risco de sangramento. Portanto, os resultados do INSPIRATION fornecem evidências cruciais para informar as práticas clínicas e as diretrizes de tratamento, enfatizando a importância da dosagem apropriada de anticoagulantes em pacientes graves de COVID-19, para equilibrar eficazmente os benefícios da prevenção de TEV contra os riscos de eventos adversos significativos (41)

O estudo HEP-COVID (2021) abordou uma questão crítica no manejo de pacientes hospitalizados com COVID-19, incluindo aqueles em unidades de terapia intensiva, que enfrentam riscos elevados de complicações tromboembólicas devido à natureza pró-trombótica da doença. A investigação centrou-se na comparação entre o uso de heparina em dose terapêutica versus doses profiláticas ou intermediárias padrão, com o objetivo de identificar a estratégia mais eficaz e segura para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos e arteriais, bem como a redução da mortalidade. Nos pacientes de UTI especificamente, os resultados não demonstraram diferença significativa no desfecho primário de eficácia entre os

grupos de tratamento, sugerindo que a dose terapêutica de heparina não ofereceu benefícios adicionais em comparação com as doses padrão em termos de prevenção de eventos tromboembólicos venosos e arteriais ou redução da mortalidade nesse subconjunto de pacientes críticos (42)

O estudo indicou que a incidência combinada de TEV, tromboembolismo arterial ou morte foi de 55,3% no grupo de dose padrão em comparação com 51,1% no grupo de dose terapêutica entre os pacientes em UTI, com um risco relativo ajustado que não indicou benefício significativo da dose terapêutica. Essa constatação é particularmente importante, pois ressalta a complexidade do manejo da tromboprofilaxia em pacientes gravemente doentes com COVID-19. A ausência de um efeito benéfico claro da anticoagulação em dose terapêutica nesse grupo sugere que fatores intrínsecos à severidade da doença e à resposta inflamatória sistêmica podem limitar a eficácia das intervenções anticoagulantes (42)

Além disso, o estudo avaliou a segurança da anticoagulação em dose terapêutica, uma consideração crucial dada a preocupação com o risco potencial de sangramento maior. A incidência de sangramento maior foi de 1,6% no grupo de dose padrão versus 4,7% no grupo de dose terapêutica entre os pacientes de UTI, indicando um aumento não significativo no risco de sangramento maior com a heparina em dose terapêutica. Esse achado sublinha a necessidade de uma abordagem cuidadosa na seleção de pacientes para anticoagulação em dose terapêutica, equilibrando os benefícios potenciais na prevenção de complicações tromboembólicas contra os riscos de sangramento em uma população já vulnerável(42)

O estudo HEP-COVID contribui para o corpo crescente de evidências sobre a gestão da coagulopatia em pacientes com COVID-19, enfatizando que, enquanto a anticoagulação pode ter um papel na redução de eventos tromboembólicos e morte em pacientes hospitalizados com COVID-19, o mesmo regime de tratamento pode não ser aplicável ou benéfico para todos, particularmente aqueles em cuidados intensivos. Esses resultados sublinham a importância de estratégias de tratamento individualizadas, baseadas no risco específico de cada paciente e na avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos da anticoagulação em doses terapêuticas(42)

Sulaiman et al (2022) abordaram uma questão crítica no tratamento de pacientes críticos com COVID-19: a eficácia e segurança de diferentes estratégias

de profilaxia para tromboembolismo venoso, comparando enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), com heparina não fracionada (HNF)(43). A pesquisa focou em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, onde o risco de eventos trombóticos é exacerbado pela natureza hiperinflamatória e pró-trombótica da COVID-19. Após o pareamento por escore de propensão para garantir comparabilidade entre os grupos, 130 pacientes foram analisados, revelando uma incidência significativamente maior de eventos trombóticos no grupo tratado com HNF (18,3%) em comparação com o grupo que recebeu enoxaparina (4,6%). Este resultado indica uma superioridade notável da enoxaparina na prevenção de complicações trombóticas em um ambiente de cuidados intensivos, reforçando sua potencial preferência como agente de profilaxia em pacientes críticos com COVID-19(43).

Em termos de segurança, o estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos no que se refere ao sangramento total e ao sangramento maior, o que sugere um perfil de segurança comparável entre as duas opções de tratamento. No entanto, observou-se uma tendência de maior necessidade de transfusões de produtos sanguíneos no grupo recebendo HNF, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. Este achado pode indicar um risco ligeiramente aumentado de sangramento com HNF que não se traduziu em um aumento estatisticamente significativo de sangramentos clinicamente relevantes. A similaridade nos perfis de segurança oferece flexibilidade na escolha do regime anticoagulante, permitindo que as decisões de tratamento sejam adaptadas às características individuais dos pacientes e às preferências clínicas, dentro de um contexto de equilíbrio entre eficácia e segurança(43)

A publicação deste estudo no *Thrombosis Journal* contribui significativamente para a literatura existente sobre a gestão de coagulopatia em pacientes com COVID-19. A comparação direta entre enoxaparina e HNF em um contexto de cuidados críticos oferece insights valiosos para a prática clínica, especialmente em um momento em que as diretrizes continuam a evoluir com o surgimento de novas evidências. Embora ambos os agentes sejam eficazes para a profilaxia de TEV, a enoxaparina demonstrou uma eficácia superior sem comprometer a segurança, o que pode influenciar a escolha de tratamento em ambientes de UTI. Estes resultados reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada na seleção de terapias anticoagulantes para pacientes críticos com

COVID-19, levando em consideração tanto o potencial de benefício na prevenção de eventos trombóticos quanto o risco de complicações hemorrágicas(43)

A gestão da profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva é complexa, dada a natureza pró-trombótica da doença e o risco elevado de complicações hemorrágicas associadas à anticoagulação. Os estudos revisados oferecem perspectivas valiosas sobre estratégias ótimas de anticoagulação, focando em dosagens e tipos de anticoagulantes específicos. Por exemplo, o estudo INSPIRATION não encontrou benefícios significativos ao aumentar a dose de anticoagulação para além do padrão na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes de UTI, destacando um desafio importante na identificação da dosagem ótima que maximiza a eficácia sem aumentar o risco de sangramento(41)

Por outro lado, o estudo HEP-COVID mostrou uma redução significativa em eventos tromboembólicos e morte com o uso de heparina em dose terapêutica em comparação com a profilaxia padrão, mas esse benefício não foi observado em pacientes em nível de UTI. Isso sugere que os benefícios da anticoagulação em dose terapêutica podem ser limitados a pacientes fora do ambiente crítico da UTI, possivelmente devido à complexidade dos casos e à gravidade da doença em pacientes críticos, que podem influenciar a resposta à anticoagulação(42)

A meta-análise publicada no *Internal and Emergency Medicine* reforça essa complexidade, indicando que enquanto doses elevadas de heparina podem reduzir o risco de TEV, elas também aumentam significativamente o risco de sangramento maior, sem demonstrar um benefício claro em pacientes de UTI. Esse achado é crucial, pois enfatiza a necessidade de balancear cuidadosamente os riscos e benefícios da anticoagulação, especialmente em um ambiente de UTI onde os pacientes já estão em risco elevado de complicações(40)

Finalmente, o estudo que compara enoxaparina com heparina não fracionada no *Thrombosis Journal* oferece uma direção promissora, sugerindo que a enoxaparina pode ser mais eficaz na prevenção de eventos trombóticos sem aumentar o risco de sangramento em comparação com a HNF. Isso destaca a importância da seleção do tipo de anticoagulante na otimização das estratégias de profilaxia de TEV em pacientes críticos com COVID-19. Coletivamente, esses estudos sublinham a importância de uma abordagem individualizada na escolha da estratégia de anticoagulação, levando em consideração tanto a fase da doença

quanto as características específicas do paciente, para equilibrar eficácia e segurança no manejo do TEV em pacientes com COVID-19 em UTIs(43)

Por fim, as diretrizes da American Society of Hematology (ASH) sobre a anticoagulação em pacientes com COVID-19, publicadas no *Blood Advances* em 2021, proporcionam uma abordagem baseada em evidências para a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com doença aguda e crítica relacionada à COVID-19. Estas diretrizes recomendam a utilização de anticoagulação de intensidade profilática em vez de intensidade intermediária ou terapêutica para pacientes com COVID-19 sem TEV suspeito ou confirmado, tanto em ambientes agudos quanto críticos. Esta recomendação reflete uma precaução contra o aumento do risco de sangramento sem evidência clara de benefício na prevenção de TEV para intensidades de anticoagulação superiores à profilática(39)

Ao comparar esta diretriz com os achados dos últimos quatro estudos discutidos, percebe-se uma congruência geral nas recomendações contra o uso rotineiro de anticoagulação em doses mais altas do que a profilática em pacientes críticos de UTI com COVID-19. Por exemplo, os estudos INSPIRATION e HEP-COVID, ao avaliarem diferentes intensidades de anticoagulação, não demonstraram benefícios significativos que justifiquem o aumento do risco associado com doses mais altas de anticoagulação. Especificamente, o estudo INSPIRATION não encontrou diferenças significativas em desfechos primários entre doses intermediárias e padrão de anticoagulação, alinhando-se com as diretrizes da ASH que favorecem a anticoagulação de intensidade profilática(39,41,42)

Contudo, o estudo HEP-COVID sugere um benefício na redução de eventos tromboembólicos com o uso de dose terapêutica de heparina em pacientes hospitalizados com COVID-19 com níveis muito elevados de D-dímero, mas este benefício não se estendeu aos pacientes em nível de UTI, onde a ASH recomenda cautela. Este achado específico pode parecer divergir das diretrizes da ASH que recomendam uniformemente intensidade profilática, destacando a complexidade da tomada de decisão clínica baseada em riscos individuais de TEV e sangramento(39,42)

Além disso, o estudo comparando enoxaparina com HNF e a meta-análise avaliando doses padrão versus elevadas de heparina não apresentaram divergências diretas com as diretrizes da ASH, mas reforçam a necessidade de avaliações cuidadosas sobre o tipo de anticoagulante e a dosagem. Ambos

enfatizam a importância de balancear os benefícios na prevenção de TEV contra os riscos de sangramento, uma consideração central nas recomendações da ASH. Em suma, enquanto as diretrizes da ASH e os estudos revisados compartilham um tema comum de cautela na intensificação da anticoagulação em pacientes críticos com COVID-19, eles também destacam a importância de considerar o contexto clínico individual e as características do paciente na escolha da estratégia de anticoagulação mais apropriada (39,40,43)

6. CONCLUSÂO

Para evitar o desenvolvimento de trombose venosa em unidades de terapia intensiva em pacientes adultos, é essencial a utilização de escores de risco, como Caprini e Padua, para identificação precisa de pacientes em alto risco. A preferência por anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular, em detrimento da heparina não fracionada, devido a um perfil de segurança mais favorável, e a implementação de vigilância ultrassonográfica programada para detecção precoce de TEV, são estratégias chave. A adição de profilaxia mecânica não mostrou benefícios adicionais significativos, destacando a importância da profilaxia farmacológica. Para pacientes neurocríticos e com COVID-19, recomenda-se doses profiláticas de heparina, seguindo diretrizes atuais, enfatizando a necessidade de abordagens de prevenção personalizadas e baseadas em evidências.

7. REFERÊNCIAS

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2014 Nov;34(11):2363–71. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.114.304488
2. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Vol. 398, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 64–77.
3. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. Vol. 137, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2016. p. 3–10.
4. Barco S, Woersching AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2016 Apr 1;115(4):800–8.
5. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir Med. 2020 Mar 1;8(3):277–87.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides S V., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):522–9.
7. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. Thromb Res. 2018 Apr 1;164:157–62.
8. Helms J, Middeldorp S, Spyropoulos AC. Thromboprophylaxis in critical care. Intensive Care Med. 2023 Jan 1;49(1):75–8.
9. Zhang C, Zhang Z, Mi J, Wang X, Zou Y, Chen X, et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. Medicine (United States). 2019 Jun 1;98(23).
10. Wang KL, Van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: A systematic review and network meta-analysis. Heart. 2019 Apr 1;105(7):545–52.
11. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. Vol. 122, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 337–51.
12. Van Montfoort ML, Stephan F, Lauw MN, Hutten BA, Van Mierlo GJ, Solati S, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jan;33(1):147–51.
13. Owens AP, MacKman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. Vol. 108, Circulation Research. 2011. p. 1284–97.
14. Li L, Zhou J, Huang L, Zhen J, Yao L, Xu L, et al. Prevention, treatment, and risk factors of deep vein thrombosis in critically ill patients in Zhejiang province, China: a multicenter, prospective, observational study. Ann Med. 2021;53(1):2234–45.
15. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: A retrospective study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Oct 1;23(4):538–43.

16. Ho GJ, Liew SM, Ng CJ, Shunmugam RH, Glasziou P. Development of a search strategy for an evidence based retrieval service. PLoS One. 2016 Dec 1;11(12).
17. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Vol. 2, Blood Advances. American Society of Hematology; 2018. p. 3198–225.
18. Gao X, Zeng L, Wang H, Zeng S, Tian J, Chen L, et al. Prevalence of Venous Thromboembolism in Intensive Care Units: A Meta-Analysis. Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
19. Li L, Zhen J, Huang L, Zhou J, Yao L, Xu L, et al. The risk factors for deep venous thrombosis in critically ill older adult patients: a subgroup analysis of a prospective, multicenter, observational study. BMC Geriatr. 2022 Dec 1;22(1).
20. Mei R, Wang G, Chen R, Wang H. The ICU-venous thromboembolism score and tumor grade can predict inhospital venous thromboembolism occurrence in critical patients with tumors. World J Surg Oncol. 2022 Dec 1;20(1).
21. Chen X, Huang J, Liu J, Deng H, Pan L. Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis of elderly intensive care unit patients in a Chinese general hospital. Ann Palliat Med. 2021 Apr 1;10(4):4453–62.
22. Albricker ACL, Freire CMV, Dos Santos SN, De Alcantara ML, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Joint Guideline on Venous Thromboembolism, 2022. Arq Bras Cardiol. 2022;118(4):797–857.
23. Samuel S, Li W, Dunn K, Cortes J, Nguyen T, Moussa D, et al. Unfractionated heparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in intensive care units: a propensity score adjusted analysis. J Thromb Thrombolysis. 2023 May 1;55(4):617–25.
24. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. New England Journal of Medicine. 2019 Apr 4;380(14):1305–15.
25. Ajmal F, Haroon M, Kaleem U, Gul A, Khan J. Comparison of Chemical and Mechanical Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Non-surgical Mechanically Ventilated Patients. Cureus. 2021 Nov 14;
26. DeBiase C, Giuliano CA, Doshi M, Ganoff M, Alexander Paxton R. Enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in renally impaired ICU patients. Pharmacotherapy. 2021 May 1;41(5):424–9.
27. Arabi YM, Burns KEA, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Al-Hameed FM, Arshad Z, et al. Surveillance or no surveillance ultrasonography for deep vein thrombosis and outcomes of critically ill patients: a pre-planned sub-study of the PREVENT trial. Intensive Care Med. 2020 Apr 1;46(4):737–46.
28. Dagadaki O, Birbas K, Mariolis T, Baltopoulos G, Myrianthefs P. Necessity of the Periodical Ultrasound Assessment of the Peripheral Venous System in Intensive Care Unit Patients. Ultrasound Med Biol. 2019 Feb 1;45(2):367–73.
29. Tini G, Moriconi A, Ministrini S, Zullo V, Venanzi E, Mondovecchio G, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill patients: a pilot trial. Intern Emerg Med. 2022 Nov 1;17(8):2269–77.
30. Gibson CD, Colvin MO, Park MJ, Lai Q, Lin J, Negassa A, et al. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who

Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. J Intensive Care Med. 2020 Oct 1;35(10):1062–6.
31. Al-Dorzi HM, AlQahtani S, Al-Dawood A, Al-Hameed FM, Burns KEA, Mehta S, et al. Association of early mobility with the incidence of deep-vein thrombosis and mortality among critically ill patients: a post hoc analysis of PREVENT trial. Crit Care. 2023 Dec 1;27(1).
32. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. Vol. 137, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2016. p. 3–10.
33. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The effi cacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison [Internet]. Vol. 369, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com
34. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. Neurocrit Care. 2016 Feb 1;24(1):47–60.
35. Alshaya AI, Alyahya H, Alzoman R, Faden R, Alshaya OA, Al Sulaiman K, et al. Chemical versus Mechanical and Chemical Venous Thromboembolism Prophylaxis in Neurocritically Ill Patients: A Cohort Study. Clin Pharmacol. 2023;15:1–8.
36. Samuel S, To C, Ling Y, Zhang K, Jiang X, Bernstam E V. Enoxaparin may be associated with lower rates of mortality than unfractionated heparin in neurocritical and surgical patients. J Thromb Thrombolysis. 2023 Apr 1;55(3):439–48.
37. Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Jordan J, Marashi SM, van Harn M, Akioyamen NO, et al. Venous Thromboembolism in Neurocritical Care Patients. J Intensive Care Med. 2020 Nov 1;35(11):1226–34.
38. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Oct 1;4(7):1178–91.
39. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):872–88.
40. Vedovati MC, Graziani M, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of two heparin regimens for prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis. Intern Emerg Med. 2023 Apr 1;18(3):863–77.
41. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2021 Apr 27;325(16):1620–30.
42. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, 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: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Dec 1;181(12):1612–20.

43. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Korayem GB, Hafiz A, Alalawi M, Badreldin HA, et al. Standard dosing of enoxaparin versus unfractionated heparin in critically ill patient with COVID-19: a multicenter propensity-score matched study. Thromb J. 2022 Dec 1;20(1).