

EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA ENOXAPARINA PARA PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO NAS CIRURGIAS ELETIVAS DE ABDOME, PELVE E VARIZES: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS, SAFETY AND TOLERABILITY OF ENOXAPARIN FOR THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ELECTIVE SURGERY OF THE ABDOMEN, PELVIS AND VARICES: QUICK EVIDENCE REVIEW

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
NASCIMENTO, Lais Cardoso do²
LIMA, Edmila Lucas de³

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, servidora pública e analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), wattusy.araujo@goias.gov.br
2. Enfermeira, mestre e doutoranda da Universidade Federal de Goiás, especialista em Gestão em Saúde, Urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva (UTI), docente da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás (SESG) da Secretaria Estadual de Saúde (SES)-GO, docente convidada da Faculdade Evangélica de Goianésia, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO e servidora pública da SMS de Edéia-GO, lais_cardoso99@hotmail.com.
3. Enfermeira, Doutoranda em Enfermagem. Mestre em atenção à saúde. Especialista em Economia da Saúde. Analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-GO, edmiladelima@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Enoxaparina comparada à profilaxia mecânica e/ou outros medicamentos disponíveis ou não no SUS. **Indicação:** Profilaxia de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes submetidos a cirurgia de abdome, pelve e varizes. **Pergunta:** Há superioridade em eficácia e segurança da enoxaparina (heparina de baixo peso molecular - HBPM) comparada à profilaxia mecânica e a outros medicamentos disponíveis ou não no SUS para prevenção de TEV em pacientes acima de 18 anos, não gestantes, em pós-operatório de cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (overview) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). **Resultados:** Foram selecionadas quatro e incluídas duas revisões sistemáticas com metanálise. **Conclusão:** HBPM no pós-operatório de cirurgia abdominal e pelve reduziu a incidência de TEV geral e TEV sintomático, sem aumentar risco de sangramento e mortalidade. Nas cirurgias de veias varicosas, foi observado uma redução de todos os eventos trombóticos e risco de TVP, sem

aumentar risco de sangramento.

Palavras-chave: Tromboembolia Venosa; Enoxaparina; Cirurgia; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Enoxaparin compared to mechanical prophylaxis and/or other drugs available or not in the SUS. **Indication:** Prophylaxis of Venous Thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery of the abdomen, pelvis and varicose veins. **Question:** There is superiority in efficacy and safety of enoxaparin, compared to mechanical prophylaxis and other drugs available or not in the SUS, for the prevention of VTE for patients over 18 years old, non-pregnant in the postoperative period of elective surgeries of the abdomen, pelvis and varicose veins? **Methods:** Rapid review of evidence (overview) from systematic reviews, with a bibliographic search in the PUBMED database, using a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Methodological Quality Assessment of Systematic Reviews). **Results:** Four were selected and two systematic reviews with meta-analysis were included. **Conclusion:** LMWH in the postoperative period of abdominal and pelvic surgery reduced the incidence of general VTE and symptomatic VTE, without increasing the risk of bleeding and mortality. In varicose vein surgeries, a reduction in all thrombotic events and risk of DVT was observed, without increasing the risk of bleeding.

Keywords: Venous Thromboembolism; Enoxaparin; Surgery; Systematic review

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAS: Ácido acetil salicílico

AMSTAR-2: Escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AVK: Antagonistas da Vitamina K

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

DM: Diferença média

DMP: Diferença média ponderada

DOAC: anticoagulantes orais diretos-*direct oral anticoagulant*

ECRs: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EP: Embolia Pulmonar

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular

HNF: Heparina Não- Fracionada

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

ICr95%: Intervalo de Credibilidade de 95%

MA: Meta-análise

N: número de pacientes

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

Pooled risk ratio: Índice de risco agrupado

RA: Risco absoluto.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias*.

RR: Risco Relativo

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

SPT: Síndrome pós-trombótica

SUS: Sistema Único de Saúde.

TEV: Tromboembolismo Venoso

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

TVP: Trombose Venosa Profunda

INTRODUÇÃO

Contexto

O tromboembolismo venoso (TEV) pode manifestar-se como tromboembolismo pulmonar (TEP) e/ou trombose venosa profunda (TVP). Devem ser considerados os antecedentes que

potencializem ou predisponham ao risco de desenvolvê-lo, conforme a tríade de *Virchow*: alterações do fluxo (estase), lesão endotelial e hipercoagulabilidade. A manifestação clínica dessas doenças abrange um amplo espectro, desde clinicamente silenciosa à embolia maciça, levando ao óbito.¹

O TEV é a terceira causa mais frequente de síndrome cardiovascular aguda no mundo, com potencial risco de vida. No Brasil, o número de internações relacionadas ao TEV ultrapassou 520 mil, com mais de 67.000 óbitos entre 2010 e 2019. Apresenta alto índice de mortalidade, sendo que cerca de 34% dos pacientes acometidos morrem subitamente ou em poucas horas após a primeira manifestação.¹

A incidência de TEV em pacientes cirúrgicos hospitalizados sem profilaxia é variável. Os pacientes ortopédicos têm um risco de até 50%, pacientes submetidos a cirurgia oncológica até 37% e, na cirurgia geral, até 20%. O risco de TEV após cirurgia é maior até 12 semanas após o procedimento, mas pode persistir por até 1 ano.²

Quase 2/3 dos casos de TEV manifestam-se por TVP isolada, sendo a maioria trombose das veias proximais do membro inferior, e 1/3 por TEP. A TVP é classificada como proximal quando envolve as veias femorais e/ou poplítea, com ou sem o envolvimento de outras veias da perna; e distal quando envolve as veias profundas infra patelares. Os sinais e sintomas mais comuns apresentados pelos pacientes com TVP são dor e edema.¹

A TVP tem como principal complicação o TEP, que pode ser considerado a primeira causa de morbimortalidade evitável no ambiente intra-hospitalar. Os sinais clínicos de TEP são inespecíficos, como dispnéia, dor torácica, hemoptise, síncope ou pré-síncope. Além disso, pode ocorrer a síndrome pós-trombótica (SPT), complicação crônica que acarreta importante impacto socioeconômico.¹

É possível estimar a probabilidade de TEV, através de escores, um deles é o de *Wells* simplificado cuja pontuação é baseada em dados da história clínica e exame físico, se pontuação ≥ 2 TVP provável; ≤ 1 TVP improvável. Apresenta melhor acurácia para pacientes ambulatoriais com TVP proximal e que apresentam escore de alta probabilidade (>2). Essa

ferramenta pode ser associada aos valores séricos do d-dímero: em pacientes com probabilidade baixa/improvável se o d-dímero estiver normal, afasta-se a possibilidade de TVP, se alterado é necessário realizar doppler venoso, sendo este exame o primeiro solicitado caso probabilidade seja moderada/alta. Os pacientes com suspeita de TEP, se baixa probabilidade, é indicado o d-dímero caso negativo exclui TEP e se positivo, é indicado a angiotomografia de tórax ou cintilografia com V/Q (ventilação/perfusão) *spect*. Nos casos de instabilidade hemodinâmica é indicado ecocardiograma transtorácico.¹

Outra escala utilizada em pacientes cirúrgicos é a de Caprini que abrange três itens: idade, porte/duração da cirurgia e fatores de risco. Os pacientes podem ser classificados como risco: muito baixo (escore 0), baixo (escores 1 e 2), risco (escores 3 e 4) e alto (escore (escore \geq 5)).

Segundo a Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare regional de São Paulo em pacientes com risco muito baixo de TEV (0,5% de chance de TEV), recomenda-se deambulação precoce em comparação com a profilaxia medicamentosa (nível de evidência 1B). Para pacientes de baixo risco (1,5% de chance), recomenda-se profilaxia mecânica comparada à profilaxia farmacológica (recomendação 2C). Nos pacientes com risco moderado (chance de 3%), e baixo risco de sangramento, recomenda-se profilaxia medicamentosa (nível de evidência 2B). Já nos pacientes com alto risco de TEV e baixo risco de sangramento, recomenda-se a profilaxia medicamentosa (1B), podendo-se associar a profilaxia mecânica (2C). Nos pacientes com alto risco de sangramento, deve-se utilizar apenas a profilaxia mecânica.²

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento enoxaparina possui os diversos registros na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), sendo o de referência Clexane®, registro número 183260336, validade 10/2027.³

Estágio de incorporação ao SUS

O medicamento enoxaparina para prevenção de TEV em cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes com extensão para o período pós hospitalar não foi incorporado pelo SUS (Sistema

Único de Saúde).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não há PCDT (Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica) para enoxaparina como prevenção de TEV em pacientes acima de 18 anos, não gestantes, submetidos a cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes com extensão para o período pós hospitalar.

Objetivo

Analisar as evidências científicas dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade do enoxaparina em comparação com comparada à profilaxia mecânica e a outros medicamentos disponíveis ou não no SUS, para prevenção de TEV em pacientes adultos em pós-operatório de cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes com extensão para o período pós hospitalar.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Há superioridade em eficácia, segurança e tolerabilidade da enoxaparina, comparada à profilaxia mecânica e a outros medicamentos disponíveis ou não no SUS, para prevenção de TEV para pacientes acima de 18 anos, não gestantes, em pós-operatório de cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes?

P: Prevenção de TEV em pacientes acima de 18 anos, não gestantes, submetidos a cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes.

I: Enoxaparina.

C: Profilaxia mecânica, placebo, antagonista da vitamina k (AVK) - varfarina, heparina não fracionada (HNF), anticoagulantes orais diretos (DOACs) e ácido acetilsalicílico (AAS).

O: TEV, TVP, TEP, mortalidade, duração de internação hospitalar, sangramento.

S: Revisões sistemáticas (RS) e/ou meta-análise (MA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por silva et al.⁴

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que avaliassem a eficácia e segurança da utilização da enoxaparina, comparada a outras terapias medicamentosas e profilaxia mecânica ou placebo, para prevenção de TEV para pacientes acima de 18 anos, não gestantes, em pós-operatório de cirurgias eletivas abdome, pelve e varizes.

As RS para serem selecionadas deveriam: ter sido publicadas o mais recente possível (últimos 05 anos); revisar o maior número de ECRs realizados até 2022 e ter MA sumarizando os dados dos desfechos.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED, em setembro de 2022, conforme o quadro 1. Buscas adicionais foram realizadas na página eletrônica da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), por relatórios com pareceres técnico-científicos produzidos pelo MS (Ministério da Saúde), guidelines internacionais e nacionais das Sociedades Brasileiras de Angiologia e Cirurgia Vascular e Cardiologia.

Quadro 1. Estratégia de busca e base utilizada

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(("enoxaparin"[Text Word] OR "dabigatran"[Text Word] OR "rivaroxaban"[Text Word] OR "edoxaban"[Text Word] OR "apixaban"[Text Word]) AND (("venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields]) AND ("surger y"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]))) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	61

Fonte: os autores deste artigo.

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 61 registros. Realizada avaliação por dois revisores. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 04 RS. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, verificando se cumpriam os critérios de inclusão, sendo 02 escolhidas para compor esta revisão rápida.

Algumas RS não foram lidas na íntegra por custos para aquisição das mesmas. Foram excluídas as RS e MA sobre cirurgias ortopédicas, posto que observamos que algumas opções de tratamento eram mais eficazes e incluídas nos ECRs de pacientes submetidos a este tipo de cirurgia o que não foi (ou pouco) verificado nos submetidos a cirurgias não-ortopédicas, portanto, foi realizada uma outra NTRR para cirurgias ortopédicas.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das RS foi avaliada através da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), versão 2.⁵

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Característica das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Felder, <i>et al.</i> ⁶
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança da trombotoprofilaxia prolongada com HBPM por pelo menos 14 dias após cirurgia abdominal ou pélvica em comparação com a trombotoprofilaxia administrada durante o período hospitalar para prevenção de TEV de início tardio.
Método	<p>RS da Colaboração Cochrane, de 7 ECR (n= 1.728 participantes), com MA, evidências avaliadas através do sistema GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>), com análise do risco de viés através da ferramenta da Cochrane, RoBs (<i>Risk of Bias in Systematic Reviews</i>).</p> <p>Foram incluídos pacientes submetidos a cirurgia abdominal minimamente invasiva ou pélvica aberta (por doença benigna e maligna) com trombotoprofilaxia intra-hospitalar com heparina de baixo peso molecular (HBPM) seguida de placebo ou sem trombotoprofilaxia.</p> <p>O desfecho primário considerado foi a incidência de TEV por 30 dias após cirurgia, incluindo TEV e TEP sintomática ou assintomática. Desfechos secundários: incidência de todos os tipos de TVP, de TVP proximal, TEV sintomático, complicações 3 meses após cirurgia incluindo sangramento (maior ou menor) e mortalidade.</p>
Conclusões	Houve redução significativa no risco de TEV em pacientes em trombotoprofilaxia prolongada (≥ 14 dias) versus apenas durante a internação, sem aumentar as complicações hemorrágicas ou a mortalidade. Esse achado também foi verificado para TVP isolada e para TVP proximal e sintomática.
Limitações	<p>Diferentes tipos de HBPM foram utilizados. No entanto, o número de pacientes incluídos em cada estudo não foi grande o suficiente para fazer uma comparação confiável entre as HBPM.</p> <p>Esta RS não avaliou HNF, avK, DOACs para trombotoprofilaxia cirúrgica prolongada. ECRs avaliando os anticoagulantes orais em pacientes cirúrgicos abdominais e pélvicos eram poucos.</p> <p>Apenas 01 estudo avaliou cirurgia laparoscópica, com pequeno número de pacientes, assim não se pode comparar cirurgia aberta versus laparoscópica.</p> <p>A RS apresentada não estratifica os pacientes de acordo com o risco de TEV relacionado a fatores de risco prévios o que pode aumentar as chances de TEV em pós operatórios. São necessários mais estudos a fim de avaliar o tempo certo de trombotoprofilaxia no pós operatório.</p>
Evidência	RS com confiabilidade ALTA (conforme AMSTAR-2 ⁵)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Alameer, et al.⁷
Objetivo	Avaliar o papel da tromboprofilaxia na prevenção de TEV em pacientes submetido a intervenções para veias varicosas.
Método	RS e MA de ECRs e estudos coorte realizada de acordo com <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Ferramentas RoBs para análise do risco de viés para estudos randomizados e para estudos de coorte. Foram incluídos 8 estudos com 6479 pacientes acima de 18 anos submetidos a cirurgia veias varicosas (aberta ou endovenosa) com tromboprofilaxia intra-hospitalar com HBPM seguida de placebo ou sem tromboprofilaxia. Os desfechos avaliados foram: todos os eventos trombóticos, risco de TVP e risco de sangramento.
Conclusões	Foi observado uma redução de risco de todos os eventos trombóticos e risco de TVP sem aumento no risco de sangramento.
Limitações	Heterogeneidade e a falta de ECRs com grande tamanho amostral, dificultando a síntese de evidências para aplicação clínica. Esta RS combinou MA de ECRs e coorte. Na análise de sensibilidade ao se avaliar somente ECRs, apenas 01 ensaio apresentou evento de TVP e foi realizada MA deste estudo.
Evidência	RS com confiabilidade BAIXA (conforme AMSTAR-2 ⁵)

Fonte: os autores deste artigo.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ⁵																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Felder et al. ⁶	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Alameer et al. ⁷	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os autores deste artigo.

Síntese dos resultados

A RS de Felder *et al.* (2019) avaliou a trombotoprofilaxia estendida para pacientes submetidos a cirurgias abdominais e pélvicas. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de todos os tipos TEV e foi observado que houve uma incidência de 13.2% no grupo controle comparado a 5.3% nos pacientes que receberam HBPM no período pós hospitalar (*Odds Ratio* - OR: 0.38, IC 95% 0.26 a 0.54; $I_2 = 28\%$; 7 estudos, número de pacientes (n)= 1728; qualidade da evidência moderada). Na análise de sensibilidade foi excluído 01 estudo (Vedovati 2014) e ainda assim observou-se a mesma redução na incidência no grupo profilaxia estendida (5.2%) comparado ao grupo controle (12.8%) (OR 0.38, IC 95% 0.27 a 0.56; $I_2 = 38\%$; 6 estudos, n= 1620; evidência de qualidade moderada).⁶

Para desfecho secundário todas as causas de TVP também houve redução da incidência no grupo profilaxia estendida, 6.0%, comparado ao grupo controle, 12.9% (OR 0.39, IC 95% 0.27 a 0.55; $I_2 = 28\%$; evidência de qualidade moderada). A exclusão prematura de um estudo (Jorgensen 2002) não impactou nos resultados. A ocorrência de 5.2% no grupo profilaxia estendida e 12,4% o grupo controle (OR: 0.40, IC 95% 0.27 a 0.58; $I_2 = 38\%$; 6 estudos, n= 1620; evidência de qualidade moderada). Outro desfecho secundário TVP proximal também apresentou redução na incidência com profilaxia prolongada, 0.8%, contra 3.9% no grupo controle (OR 0.22, IC 95% 0.10 a 0.47; $I_2 = 0\%$; 7 estudos, n= 1728; evidência de qualidade moderada). O TEV sintomático (desfecho secundário) foi associado a uma tendência, não significativa, de redução no grupo controle 1.3% *versus* 0.1% no grupo medicamentoso (OR 0.30, IC 95% 0.08 a 1.11; $I_2 = 0\%$; 7 estudos, n= 1728; evidência de qualidade moderada).⁶

É importante ressaltar que não houve diferença significativa em relação à incidência de sangramento geral (tanto maior quanto menor) entre os grupo controle (2.8%) e o grupo HBPM (3.4%) (OR 1.10, IC 95% 0.67 a 1.81; $I_2 = 0\%$). Não houve diferença significativa em relação à mortalidade em 90 dias.⁶

Foi observado que trombotoprofilaxia com HNF ou HBPM foi provavelmente comparável em eficácia. No entanto, a HBPM permite aplicação uma vez ao dia e apresenta um menor risco de trombocitopenia induzida por heparina.⁶

Na RS de Felder *et al.*⁶ a profilaxia estendida com HBPM (≥ 14 dias) comparada a profilaxia somente no intra-hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia abdominal e pélvica demonstrou reduzir a incidência de TEV, sem aumento de riscos, sendo, portanto, indicada pela eficácia e segurança comprovadas. A robustez do resultado na análise primária de TEV geral e de TEV sintomático foi demonstrada que a exclusões dos dados não publicados em um estudo revisado (Jorgensen 2002 apud Felder *et al.*⁶) e exclusão do estudo revisado que incluía exclusivamente avaliação por cirurgia laparoscópica (Vedovati 2014 apud Felder *et al.*⁶) não alteraram as conclusões da RS que compõe esta NTRR.⁶

Alameer *et al.*⁷, realizaram uma RS e MS para determinar o impacto da trombofilaxia na prevenção de TEV em pacientes submetidos a cirurgia de veias varicosas (cirurgia aberta ou endovenosa). Foram incluídos 8 estudos com 6.479 pacientes dos quais 4.574 receberam trombofilaxia (71%) e 1905 pacientes não receberam (29%). Dos pacientes que receberam trombofilaxia, 2.764 (60,4%) receberam HBPM, 734 (16%) rivaroxabana, 531 (11,6%) HNF e 450 (9,8%) fondaparinux e 95 (2%) receberam HBPM ou HNF.⁷

Em relação ao desfecho todos os eventos trombóticos a MA incluiu três estudos (1 coorte e 2 ECRs) foi evidenciado um baixo risco de eventos no grupo profilaxia comparado ao não profilaxia (1.6% vs. 6.1%) (*Risk Ratio* – RR = 0.63 [0.04 a 10.43], IC 95%, $p=0.74$), não houve evidência de heterogeneidade significativa na MA (Cochran's Q = 46.75, *Degree of Freedom* (DF)= 2, $p < 0.00001$, $I_2 = 96\%$). A análise de sensibilidade incluiu apenas um ECR não produziu resultados diferentes em ambos os grupos relacionado a este desfecho. Cinco estudos avaliaram o risco de TVP, a MA demonstrou baixo risco de TVP nos pacientes que receberam trombofilaxia comparado ao não profilaxia (0.45% vs. 2.3%) (RR= 0.59 [0.08 a 4.60], IC 95%, $p=0.61$). Entretanto, a inconsistência em relação a inclusão de estudos coorte e ECRs e a variabilidade na duração da trombofilaxia resultou em heterogeneidade significativa (Cochran's Q= 22.02, DF = 3, $p < 0.0001$, $I_2 = 86\%$). A análise de sensibilidade incluiu apenas 1 ECR e demonstrou baixo risco de TVP no grupo profilaxia (0.22% vs. 4.15%) (RR = 0.05, IC 95%, [0.02 a 0.13] $p < 0.00001$, heterogeneidade não aplicável). Em relação ao risco de sangramento, 02 ECRs foram incluídos e a MA destes demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0.11% vs. 0.14%) (RR = 0.66 [0.06 a 7.21], IC 95%, $p=0.73$).⁷

Um ECR desta RS comparou as trombofilaxias rivaroxabana *versus* fondaparinux⁷, a intervenção do nosso PICOS foi a enoxaparina, por isso, essa análise não será detalhada nesta NTRR.

Segundo a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia vascular regional de São Paulo, a profilaxia medicamentosa nos pacientes com risco moderado, em cirurgia geral, é realizada com heparina não fracionada (HNF), 5.000 UI por via subcutânea (SC), iniciando-se 2 horas antes do procedimento e mantendo-se de 12/12 horas após; ou com a administração de HBPM. Na prática clínica, está disponível a enoxaparina, 20 mg SC, mantendo-se, após, de 24/24 horas. Nos casos de alto risco para TEV, recomenda-se HBPM (enoxaparina), 40 mg 12 horas antes da cirurgia e de 24/24 horas após; ou fondaparinux 2,5 mg na mesma sequência ou HNF 5.000 UI, iniciando-se 2 horas antes do procedimento e mantendo-se de 8/8 horas, 12 horas após. Não existem evidências do uso de anticoagulantes orais diretos em pacientes cirúrgicos não ortopédicos. São necessários novos estudos para que possamos usar esses fármacos com segurança nessas populações.²

Os pacientes obesos têm chance de 2 ou mais vezes de ter uma trombose quando comparados a não obesos, sendo considerado de alto risco para TEV. A cirurgia bariátrica é uma excepcionalidade. Estudos avaliaram um regime de profilaxia estendida usando HBPM que se mostrou simples, efetivo e associado a baixa incidência de sangramento. Trabalhos recentes demonstram diferentes doses para profilaxia em obesos, mas a utilização de 40 mg de HBPM, 2 vezes ao dia, por um período de 10 dias, sugere reduzir a incidência de TEV.²

Segundo as Diretrizes Europeias sobre Profilaxia Perioperatória de TEV em paciente obeso submetido à cirurgia, a profilaxia estendida por 10 a 15 dias mostrou-se mais eficaz para prevenção (4.5% vs. 0%; P=0.006) e risco de sangramento baixo (0.56 vs. 5.3%; P=0.02).⁸

CONCLUSÃO

Observamos que o uso de HBPM no pós-operatório de cirurgia abdominal e pelve reduziu a incidência de TEV geral e TEV sintomático, portanto, demonstrou benefício clínico para os pacientes com redução de complicações potencialmente fatais (RS de evidência de qualidade

moderada pelo GRADE / RS de alta qualidade pelo AMSTAR).

Em relação à cirurgia de veias varicosas, foi observado uma redução de todos os eventos trombóticos e risco de TVP, sem aumento no risco de sangramento (nível II OCEBM⁹/ RS de baixa qualidade pelo AMSTAR).

Não foram encontradas RS comparando a enoxaparina (HBPM) aos anticoagulantes orais (DOACS E AVK) para pacientes submetidos a cirurgia abdominal, pelve e de varizes. Não foram encontradas evidências que a varfarina, o AVK disponível na RENAME, seria uma opção eficaz nessa população para profilaxia de TEV em pacientes submetidos a cirurgia de abdome, pelve e varizes.

Alguns estudos sugerem a possibilidade DOACs como opção de tratamento e, apesar de também não serem disponibilizados pelo sus, poderiam ser uma opção terapêutica com menor custo de tratamento e maior facilidade de administração quando comparados a enoxaparina, já que está é uma medicação subcutânea e com maior custo diário. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança desta tecnologia para profilaxia de TEV em pacientes submetidos a cirurgias não ortopédicas.

Estudos sobre a viabilidade econômica para o estado de goiás seriam necessários a fim de considerar a incorporação da tecnologia enoxaparina para os perfis de pacientes analisados nesta NTRR.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Wattusy, Lais e Edmila não possuem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Esta pesquisa científica não teve financiamento externo.

REFERÊNCIAS

1. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SN, Alcantara ML, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(4):797-857.

Araújo WEC, Nascimento LC, Lima EL. Eficácia, segurança e tolerabilidade da enoxaparina para prevenção de tromboembolismo venoso nas cirurgias eletivas de abdome, pelve e varizes: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás "Candido Santiago". 2023;9(9a4):1-15.

2. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascul ar regional de São Paulo. Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019; 56. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://sbacv.org.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso-e-atualizacao-no-tratamento-do-tev.pdf>
3. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Clexane®: bula do profissional [Internet]. Suzano – SP: Sanofi Medley; 2022; 32. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260336>
4. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2022 Oct 25];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2007 Dec 15;7(1):10. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
6. Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Mado R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019; (8):1-59. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450215/pdf/CD004318.pdf>
7. Alameer A, Aherne T, Naughton P, Aly S, McHugh S, Moneley D, et al. Peri-procedural thromboprophylaxis in the prevention of DVT in varicose vein interventions: A systematic review and meta-analysis, The Surgeon. 2022 Dec;20(6):e392-e404.
8. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb;35(2):77-83.
9. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>