

## USO DE HEPARINA EM BOMBA PARA A REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE EM PACIENTES PORTADORES DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COM INSTABILIDADE HEMODINÂMICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

USE OF HEPARIN PUMP TO REDUCED MORBIMORTALITY IN PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM WITH HEMODYNAMIC INSTABILITY: A LITERATURE REVIEW

Pedro Henrique Gonçalves Neves<sup>1</sup>  
Daniel Nobrega Medeiros<sup>2</sup>  
Guilherme Xavier Corrêa da Silva<sup>3</sup>  
Henrik Werneck Vilagra<sup>4</sup>  
João Victor de Moraes Bueno<sup>5</sup>  
Júlia Coelho dos Santos<sup>6</sup>  
Karine Vieira da Rocha<sup>7</sup>  
Pedro Paulo Augusto Carvalho de Almeida<sup>8</sup>  
Fernanda da Costa Barros Teixeira Carvalhedo<sup>9</sup>  
Laura Espindola Sacramento<sup>10</sup>

**RESUMO:** Essa revisão possui como objetivo realizar uma comparação de benefícios entre a eficácia da HNF e a Enoxaparina na diminuição de mortalidade em pacientes adultos com risco aumentado ou vítimas de TEP. A busca dos artigos foi feita utilizando os termos “Unfractionated heparin”, “Low-Molecular-Weight-heparin” e “Pulmonary Embolism” além do operador booleano “and”, por meio de uma ampla revisão da literatura utilizando a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a *Cochrane Library* (CL) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ). Dos 07 estudos, 01 abordou o uso da HBPM versus a HNF em ação terapêutica em pacientes candidatos à trombólise vítimas de TEP. O restante, 06 estudos, avaliaram a segurança e/ou efetividade da HBPM versus a HNF na profilaxia de pacientes com critérios de risco para TEP. O quadro 1 reúne os principais resultados encontrados em todos os estudos que compõem estes resultados. Dessa forma, foi observada que a HBPM é superior na profilaxia de TEP para pacientes instáveis.

**Palavras-chave:** Heparina. Mortalidade. Pacientes adultos. Trombólise.

<sup>1</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Residente de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>5</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>6</sup>Residente de Medicina de Família e Comunidade, RJ, Brasil.

<sup>7</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>8</sup>Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>9</sup>Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>10</sup>Docente do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ.

**ABSTRATIC:** This review aims to compare the benefits between the efficacy of UFH and Enoxaparin in reducing mortality in adult patients at increased risk or victims of PTE. The search for articles was carried out using the terms “Unfractionated heparin”, “Low-Molecular-Weight-heparin” and “Pulmonary Embolism” in addition to the Boolean operator “and”, through a broad review of the literature using the Cochrane Library, the National Library of Medicine (PubMed), the Cochrane Library (CL), and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). Of the 07 studies, 01 addressed the use of LMWH versus UFH in therapeutic action in patients who were candidates for thrombolysis and victims of PTE. The remaining 06 studies evaluated the safety and/or effectiveness of LMWH versus UFH in the prophylaxis of patients with risk criteria for PTE. Table 1 brings together the main results found in all the studies that comprise these results. Thus, it was observed that LMWH is superior in PTE prophylaxis for unstable patients.

**Keywords:** Heparin. Mortality. Adult patients. Thrombolysis.

## INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP) são causas usuais de morbidade e mortalidade. O TEP agudo é uma condição com risco de vida, mas se diagnosticada e tratada apropriadamente, é uma causa rara de morte. Quando há suspeita clínica de TEP, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, após definir uma suspeita clínica intermediária ou alta, com o objetivo de interromper o processo tromboembólico e reduzir a mortalidade associada, que é maior primeiras horas de desenvolvimento dos sintomas. <sup>1</sup>

A trombose é causada por um padrão anormal de hemostasia. Pode ser encontrado em muitas espécies, mas é mais comum em clínicas de pequenos animais e humanos. O mecanismo de sua formação está relacionado ao terceiro grupo de Virchow, que se caracteriza pela presença de três disposições para trombose: estase venosa; danos na parede dos vasos sanguíneos e alterações na coagulação do sangue. Desde então esses três grupos se tornaram a base para avaliar os fatores de risco tromboembólicos que é causado principalmente por muitos fatores. <sup>2</sup>

Quando o vaso sofre algum tipo de dano esse processo de homeostase começa a reparar esse endotélio. Para a formação de um coágulo de fibrina no local da lesão endotelial, é necessário que os mecanismos envolvidos nesse processo, constituintes do sistema hemostático, sejam sincronizados para que a perda sanguínea possa ser controlada por meio do equilíbrio entre os componentes endoteliais, plaquetas e plasma, proteínas, evitando a formação de coágulos intravasculares, resultantes da formação excessiva de fibrina. <sup>1,3</sup>

O processo de coagulação é descrito como uma sequência de reações em que o produto de uma reação fornece o substrato necessário para a próxima reação, daí o termo cascata de coagulação. A sequência de reações enzimáticas que se iniciavam quando o sangue entra em contato com a superfície lesada representa um mecanismo interno. A sequência de reação que ocorre quando um vaso sanguíneo é lesado resulta na liberação do tecido extraído, significa mecanismo externo.<sup>2</sup>

Essas duas vias convergem para induzir o fator X em uma via comum que leva à formação de fibrina. Uma grande diferença entre os dois corredores é a velocidade enquanto a trajetória externa é rápida. É limitado apenas pela quantidade de fator tecidual liberado pelo tecido lesionado e pelos fatores X, VII e V no sangue a trajetória interna é mais lenta e demora mais. para estimular a ereção.<sup>3,4</sup>

Alternativamente, pode ser necessária a terapia de primeira linha, que consiste no uso de trombolíticos que atuam diretamente na lise do trombo. Então, a trombólise exógena é combinada com a trombólise autóloga, então complementada com anticoagulantes, que servem como prevenção secundária de recorrências.<sup>1,3</sup>

A Heparina Não Fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de moléculas constituídas por cadeias de polissacarídeos com peso molecular de 3.000 a 30.000 daltons (média de 15.000 daltons), o que corresponde a 45 açúcares. As Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) são fragmentos de UFH obtidos por despolimerização química ou enzimática, com peso molecular de 1.000 a 10.000 daltons, com média de cerca de 5.000 daltons.<sup>4</sup>

A HNF e a HBPM exercem seus efeitos anticoagulantes por meio da ativação da antitrombina III, cuja atividade é acelerada em até 1000 vezes para inibir os fatores de coagulação IIa e Xa e, em menor grau, IXa, XIa e XIIa. A ligação da HNF e HBPM à antitrombina III depende da presença de uma sequência única de pentassacarídeos contida em aproximadamente um terço das moléculas de heparina. Os dois terços restantes têm atividade anticoagulante mínima em concentrações terapêuticas normais. Esta sequência de pentassacarídeos fornece alta afinidade para HNF e HBPM para antitrombina III.<sup>2,5</sup>

Esses medicamentos previnem a formação de novos coágulos sanguíneos. A fibrinólise natural dentro do corpo dissolverá os coágulos sanguíneos já formados. A HNF tem ação anticoagulante imediata e uma meia-vida biológica > 30 min após uma dose única de 25 UI/kg, para 60 min após dose IV única de 100 UI/kg (nível

terapêutico) e para 150 min com dose de 400 UI/kg. A relação dose-resposta não é linear, havendo um incremento da anticoagulação des- proporcional em intensidade e duração ao aumento das doses. Essa variabilidade de resposta requer monitoramento laboratorial frequente. A resistência às dosagens recomendadas de HNF pode limitar seu uso.<sup>5</sup>

Os trombolíticos são formalmente indicados para síncope maciça de TEP e hipotensão sistêmica, mas também têm sido usados em pacientes normotensos com reações hemodinâmicas pulmonares e extensa trombose ileofemoral devido ao alto risco de síndrome pós- flebítica. Há um consenso razoável sobre as indicações de tromboembolismo exógeno farmacológico em TEP em massa e instabilidade circulatória.<sup>2,4,6</sup>

Seu uso é limitado por fatos como a ausência de um diagnóstico objetivo que acompanha muitos casos clínicos de embolia pulmonar, a existência de risco reconhecido de hemorragia, o alto custo desse tratamento e a experiência dos pacientes que sobrevivem ao evento agudo, geralmente, capaz de responder apenas à terapia anticoagulante e desenvolver rapidamente fibrinólise endógena. Mais estudos são necessários para definir a redução da morbimortalidade quando a terapia TEP ocorre em pacientes com instabilidade hemodinâmica.<sup>3,5</sup>

Desse modo, essa revisão possui como objetivo realizar uma comparação de benefícios entre a eficácia da HNF e a Enoxaparina na diminuição de mortalidade em pacientes adultos com risco aumentado ou vítimas de TEP.

## METODOLOGIA

A abordagem metodológica deste estudo sugere a compilação de uma bibliografia de pesquisas qualitativas e descrições de personagens por meio de uma ampla revisão da literatura com a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a *Cochrane Library* (CL) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) como fontes de dados que será utilizada.

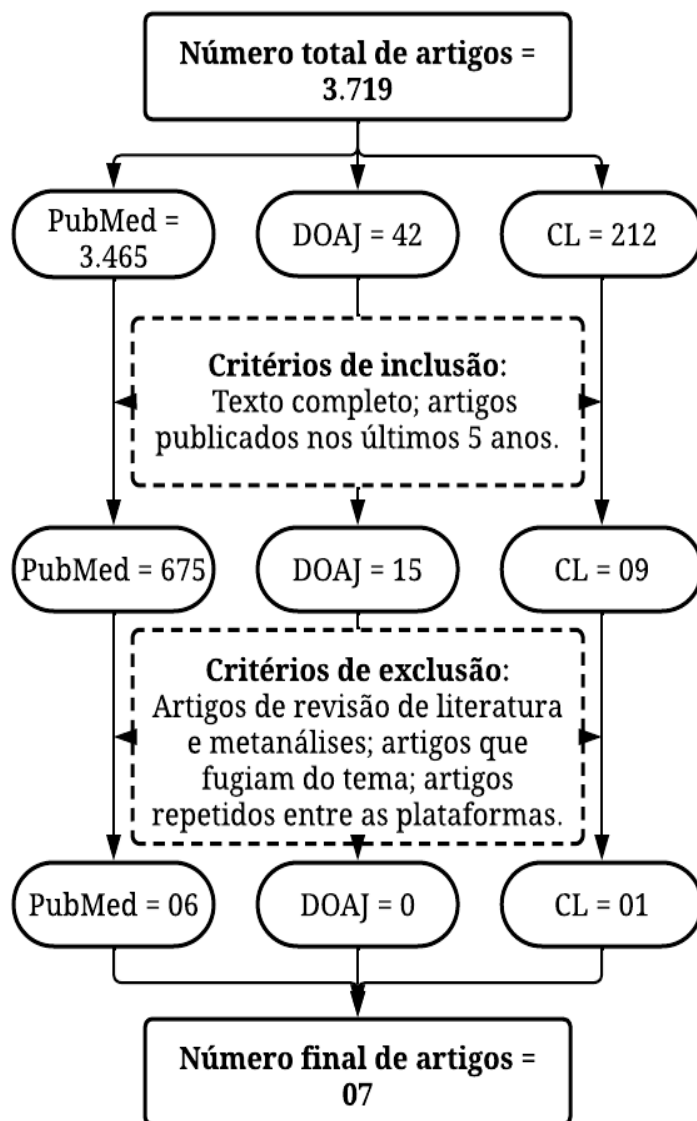
A busca dos artigos foi feita utilizando os termos “Unfractionated heparin”, “Low-Molecular-Weight-heparin” e “Pulmonary Embolism” além do operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas em inglês e foram encontrados no Descritores de Ciências Médicas (DeCS).

Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não, estudos caso-controle e estudos correlacionais com o período de publicação de 2018 a 2023. Além disso, os critérios de exclusão incluem revisões literárias, resumos e meta-análises.

## RESULTADOS

A pesquisa nas plataformas resultou em 3.719 artigos. Com a adição de critérios de inclusão e exclusão, 07 estudos foram viáveis para compor estes resultados, estando 06 deles no PubMed e 01 na CL. Nenhum artigo presente na DOAJ preencheram critérios de elegibilidade. A figura 1 demonstra a dinâmica de seleção.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos estudos.



**Fonte:** Gonçalves Neves PH & Espindola Sacramento AL, 2023.

Dos 07 estudos, 01 abordou o uso da HBPM versus a HNF em ação terapêutica em pacientes candidatos à trombólise vítimas de TEP. O restante, 06 estudos, avaliaram a segurança e/ou efetividade da HBPM versus a HNF na profilaxia de pacientes com critérios de risco para TEP. O quadro 1 reúne os principais resultados encontrados em todos os estudos que compõem estes resultados.

**Quadro 1** – Principais conclusões terapêuticas e profiláticas no uso da HBPM e HNF no TEP.

Primeiro autor e ano	Amostra	Abordagem	Principais conclusões
Graif A, 2020.	156	Terapêutica	Há segurança na anticoagulação plena em paciente submetidos a trombólise guiada por cateter, não sendo observada diferenças entre HNF e HBPM.
Van Matre ET, 2018.	103.798	Profilática	Não há diferença na incidência de TEP comparando as profilaxias com HNF e HBPM. Contudo, a HBPM parece mais segura em se tratando de complicações hemorrágicas.
Samuel S, 2023.	618	Profilática	A eficácia da HNF e HBPM é semelhante na profilaxia de TEP, no entanto a HBPM se associou a menor taxa de mortalidade.
Veeranki SP, 2021.	376.858	Profilática	A enoxaparina está significativamente relacionada com a diminuição da mortalidade, do risco de TEP e de sangramentos maiores.
AlLehaibi LH, 2023.	980	Profilática	A HBPM reduz a chance de eventos trombóticos e mortalidade mais do que a HNF.
Samuel S, 2023.	950	Profilática	Apesar da semelhança na capacidade profilática de TEP, a HBPM tem maior redução da mortalidade em comparação à HNF.
Neifert SN, 2020.	27.513	Profilática	Há menor mortalidade associada ao uso da HBPM.

**Fonte:** Gonçalves Neves PH & Espindola Sacramento AL, 2023.

## DISCUSSÃO

Molécula de heparina, que é uma mistura heterogênea de cadeias mucopolissacarídeo com um peso molecular médio de cerca de 15.000 daltons, juntamente com a antitrombina III, contribui para a inibição de vários fatores de coagulação. A heparina pode ser despolimerizada em fragmentos de heparina de baixo peso molecular (HBPM)<sup>6</sup>. O peso molecular médio é de 4500 daltons. Estudos em animais mostraram que esta nova entorpecente tem um perfil diferente da heparina convencional. Este conhecimento tem gerado crescente interesse clínico. Atualmente, é admitido que a heparina de baixo peso molecular tem meia-vida mais longa que a heparina não fracionada, aproximadamente duas a três vezes, causa menos

sangramento com a mesma atividade antitrombótica e inibe menos a função plaquetária que a "heparina convencional"<sup>7,8</sup>.

A profilaxia de TEV em pacientes clínicos não está tão bem estabelecida como em pacientes cirúrgicos. Ao contrário de muitos que veem a cirurgia como seu único fator de risco, os pacientes clínicos podem ter múltiplos fatores de risco para TEV, muitas vezes durando indefinidamente e, portanto, exigindo prevenção a longo prazo. Devido à falta de estudos direcionados de profilaxia mecânica, a quimioprofilaxia é recomendada como o método mais eficaz para prevenir TEV em pacientes clínicos<sup>9</sup>.

As recomendações são baseadas nas diretrizes do American College of Chest Physicians para prevenção de TEV e nas diretrizes brasileiras para prevenção de TEV em pacientes hospitalizados. A profilaxia é recomendada para pacientes clínicos hospitalizados com 40 anos ou mais que ficam deitados ou sentados à beira do leito por pelo menos metade do dia (excluindo o tempo de sono) e têm pelo menos um fator de risco para TEP. Pacientes com menos de 40 anos de idade devem ser avaliados individualmente quanto ao risco<sup>10</sup>.

Embora a literatura não possa definir com precisão o dose ideal de HNF para profilaxia em pacientes clínicos, a maioria dos estudos utiliza uma dose de 5.000 UI SC a cada 8 horas. Por outro lado, há evidências de que altas doses profiláticas de HBPM são mais eficazes na prevenção de TEV em pacientes clínicos do que baixas doses e, em estudo recente em pacientes com AVC, uma dose de HNF 5.000 UI a cada 12 horas foi menor do que a profilática enoxaparina em altas doses, sugerindo que os pacientes clínicos se beneficiam de altas doses profiláticas<sup>11</sup>.

Apesar dos grandes avanços tecnológicos na realização de procedimentos percutâneos associados ao uso de adjuvantes potentes e eficazes, ainda persistem dúvidas sobre o melhor tratamento anticoagulante durante o procedimento. Prevenir o desenvolvimento de eventos isquêmicos abdominais agudos e ao mesmo tempo evitar a frequência de sangramento durante o período hospitalar. Está associada a uma deterioração comprovada do curso clínico agudo e de longo prazo<sup>12,13</sup>.

A enoxaparina foi comparada à heparina devido à heparinização. Pode ainda ser a profilaxia mais amplamente utilizada no mundo. Embora alguns investigadores tenham relatado que a heparina em baixa dose é eficaz no tromboembolismo de grandes vasos, muitos estudos mostram pouco ou nenhum efeito. Além disso, o sangramento aumentou muito. O número de hematomas em feridas cirúrgicas

aumentou. dosagens de heparina de 15.000 UI por dia manifestaram ser mais eficazes em vários estudos publicados<sup>14</sup>.

Estudos comparando HNF e HBPM com placebo exibiram uma redução na incidência de TVP em aproximadamente 70 % sem aumentar o risco de sangramento. Estudos comparando HBPM com HNF não demonstrar diferença na eficácia ou sangramento. A profilaxia com agentes antiplaquetários isoladamente não é recomendada. Estudos usando drogas antiplaquetárias para profilaxia exibiram nenhum ou nenhum benefício sobre as terapias recomendadas acima. A profilaxia para pacientes clínicos deve durar de 6 a 14 dias<sup>15</sup>.

Nenhum dos estudos examinou a profilaxia por menos de 6 dias. Um estudo não publicado mostrou que o uso de profilaxia por mais quatro semanas em pacientes com alto risco médico (grande perda de mobilidade associada à idade de 75 anos ou mais, história de TEV ou cancer) reduziu o risco de TEV, mas aumentou o risco de sangramento e o clínico deve considerar a relação risco / benefício da profilaxia contínua em seu paciente individual<sup>16</sup>.

A heparina é o anticoagulante de escolha quando é necessário um efeito anticoagulante veloz e pode ser administrada por via intravenosa (HNF / HBPM) ou subcutânea (HBPM). A heparina não fracionada (HNF) é o anticoagulante mais antigo e amplamente utilizado, que representa o padrão de tratamento para outras drogas, usado para a mesma indicação. Eles exercem um efeito anticoagulante ligando-se à antitrombina III (AT III) para formar o complexo HNF-AT III, que inibe principalmente os fatores IIa (trombina) e Xa, além do fator Xa. Outros métodos de coagulação, como XIIa, XIa e IXa<sup>16</sup>.

No entanto, a trombina humana (fator IIa) foi aproximadamente 10 vezes mais sensível à inibição do complexo III do HNF-AT do que o fator Xa. Este complexo impede o crescimento de coágulos sanguíneos. Mas isso não leva à dissolução dos coágulos sanguíneos existentes. Isso ocorre porque a trombina ligada à fibrina é protegida da inibição por esse complexo. Apenas 1/3 da dose gerida de heparina se liga ao AT III e este complexo é responsável pela maior parte de sua atividade anticoagulante. Os 2/3 restantes têm pouca atividade anticoagulante nas dosagens comumente prescritas<sup>17</sup>.

A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de polissacarídeos com peso molecular entre 2.000 e 30.000 daltons. Atua capturando e



ativando a antitrombina. Existe uma janela de tratamento estreita e o nível de tromboplastos em tempo hábil, algumas das quais muitas vezes estimuladas. A anticoagulação com HNF tem sido amplamente utilizada em pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA-NSTE), com base em vários estudos randomizados mostrando menor incidência de morte ou reinfarto em combinação com HNF e AAS do que com AAS quando usado isoladamente. Começa com um bolus intravenoso inicial de 60 U / kg, até um máximo de 4.000-5.000 UI (4.000 NSTE-ACS e 5.000 NSTE-ACS), progredido de uma infusão contínua de até 12 UI / kg / h, até um máximo de 1.000 UI<sup>18</sup>.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são construídas despolimerizando a HNF e selecionando a de menor peso molecular (entre 2.000 e 10.000 daltons). Apresentam melhor absorção subcutânea, menor ligação às proteínas, menor ativação plaquetária, menor risco de trombocitopenia e efeito mais previsível e reprodutível. Em geral, não é necessário monitorar a anticoagulação ou ajustar a dose. Apenas em pacientes com insuficiência renal, e ocasionalmente em pacientes obesos e idosos, recomenda-se afinar a dose (consulte a tabela terapêutica) e monitorar o efeito da HBPM com a administração do antifator Xa<sup>19</sup>.

As vias de administração preferidas para HNF são as infusões intravenosas contínuas e, em menor escala, as vias subcutâneas. No entanto, com o advento das heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), essa via foi gradativamente abandonada devido à facilidade de administração dessas novas heparinas. No entanto, se a HNF for escolhida como SC, recomenda-se uma dose maior dessa heparina para recompensar a menor biodisponibilidade determinada por essa via de administração<sup>20</sup>. Deve-se sempre lembrar que a anticoagulação imediata requer um "bolus" intravenoso de paciente para paciente com distúrbios trombóticos, bem como a determinação do chamado fenômeno de resistência à heparina. A heparina também se liga o células endoteliais e macrófagos. alterações farmacocinéticas<sup>21</sup>.

A artroplastia total do quadril (ATC) é considerada uma cirurgia ortopédica de grande porte e, portanto, o risco do paciente é considerado alto. A trombose venosa profunda (TVP) desprotegida durante esta cirurgia varia de 30 % a 70 %, de acordo com a literatura. Numerosos estudos recentes mostraram que a necessidade de anticoagulantes é importante na artroplastia total do quadril e reduz drasticamente a incidência de TVP<sup>22</sup>.

A doença tromboembólica não pode ser ignorada, pois pode levar à pior complicação do PTH: a morte por embolia pulmonar. Este evento pode ocorrer em 1-2 % dos casos. Os fatores que favorecem as doenças tromboembólicas são conhecidos desde a época de Virchow<sup>23</sup>. A tríade básica consiste em: congestão venosa, lesão endotelial e presença de coagulopatia. Os fatores de risco na população em geral incluem idade avançada, especialmente acima de 70 anos, sedentarismo, obesidade, varizes, tabagismo, doenças cardiovasculares, etc<sup>24</sup>.

O uso de HNF durante procedimentos de revascularização percutânea é recomendado pelas diretrizes de cardiologia estado-unidense e européia, e o monitoramento dos níveis de anticoagulação durante a intervenção com testes como o ACT é recomendado. Apesar de seu uso divino e baixo custo mas deve ser lembrado que tem algumas limitações<sup>25</sup>.

Como há grande variabilidade na resposta biológica à HNF, é notoriamente difícil manter níveis estáveis de anticoagulação, daí a necessidade de monitoramento frequente por meio de testes como ACT ou tempo para tromboplastina parcial ativada (TTPa). Nesse sentido, as HBPMs, incluindo a enoxaparina, podem constituir uma alternativa muito interessante, pois apresentam meia-vida mais longa, melhor biodisponibilidade, menor potencial de indução de ativação plaquetária e ação preferencial sobre o fator Xa. Como resultado, induzem um estado de anticoagulação mais estável e previsível, eliminando a necessidade de monitoramento frequente dos níveis de anticoagulação<sup>15,16</sup>. No entanto, o óbvia desvantagem da HBPM é seu alto custo, o que limita seu uso mais difundido em procedimentos diagnósticos e terapêuticos<sup>26</sup>. Essa desvantagem poder ser superada se tivesse eficácia clínica e segurança muito maiores do que a HNF, o que ainda precisa ser demonstrado<sup>20,27</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As heparinas, sejam elas HBPM ou HNF, promovem a redução da morbimortalidade quando a terapia TEP ocorre em pacientes com instabilidade hemodinâmica. Dessa forma, foi observada que a HBPM é superior na profilaxia de TEP para pacientes instáveis. São de total importância que os responsáveis pelo manejo de pacientes graves estejam atualizados e cientes das melhores indicações e condutas.

## REFERÊNCIAS

1. MIRANDA CH, et al. Uso de trombolíticos no tratamento do tromboembolismo pulmonar agudo: as coisas não são tão simples quanto se pensa. *J bras pneumol*, 2019;45(1):e20180297.
2. SEROPIAN IM, et al. Estudio unicéntrico del tratamiento con trombolíticos dirigidos por catéter en el tromboembolismo pulmonar agudo. *Medicina*, 2021;81(3):382-388.
3. CURTARELLI A, et al. Profilaxia de tromboembolismo venoso, podemos fazer melhor? Perfil de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso no Hospital Universitário do interior do Estado de São Paulo. *J vasc bras*, 2019;18:e20180040.
4. OSCAR VC. Farmacologia básica e clínica dos anticoagulantes. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 2022;63(1):55-63.
5. GALI J, CAMARGO D. Trombopprofilaxia na artroplastia total do joelho. *Rev Bras Ortop*, 2019;54(01):001-005.
6. LLANCAQUEO M. Manejo del síndrome coronario agudo en el paciente adulto prefeito. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2017;28(2):291-300.
7. GRAIF A, Kimbiris G, Grilli CJ, Agriantonis DJ, Putnam SG, Leung DA. Safety of Therapeutic Anticoagulation with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin Infusion during Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(4):537-543.
8. VAN Matre ET, Reynolds PM, MacLaren R, et al. Evaluation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin and fondaparinux for pharmacologic venous thromboembolic prophylaxis in critically ill patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2018;16(12):2492-2500.
9. SAMUEL S, To C, Ling Y, Zhang K, Jiang X, Bernstam EV. Enoxaparin may be associated with lower rates of mortality than unfractionated heparin in neurocritical and surgical patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(3):439-448.
10. Veeranki SP, Xiao Z, Levorsen A, Sinha M, Shah BR. Real-World Comparative Effectiveness and Cost Comparison of Thromboprophylactic Use of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in 376,858 Medically Ill Hospitalized US Patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):443-452.
11. ALLEHAIBI LH, Alomar M, Almulhim A, et al. Effectiveness and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin as Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients: Real-World Evidence. *Ann Pharmacother*. 2023;57(4):361-374.
12. SAMUEL S, Li W, Dunn K, et al. Unfractionated heparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in intensive care units: a propensity score adjusted analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(4):617-625.

13. NEIFERT SN, Chapman EK, Rothrock RJ, et al. Lower Mortality and Morbidity with Low-Molecular-Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Trauma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(23):1613-1618.
14. ROBERTSON L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 Jun 1];2017(2).
15. AMARAL FC, Baptista-Silva JC, Nakano LC, Flumignan RL. Intervenções farmacológicas para prevenção de tromboembolismo venoso em pessoas submetidas à cirurgia bariátrica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 Jun 1];2022(11).
16. LI M, Li J, Wang X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2023 Jun 1];2023(4).
17. WANG X, Ouyang M, Yang J, Song L, Yang M, Anderson CS. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [homepage on the Internet] 2021 [cited 2023 Jun 1];2021(12).
18. SENTURK A, Ucar EY, Berk S, et al. Should Low-Molecular-Weight Heparin be Preferred Over Unfractionated Heparin After Thrombolysis for Severity Pulmonary Embolism? *Clin Appl Thromb Hemost* [homepage on the Internet] 2016 [cited 2023 Jun 1];22(4):395-399.
19. BYRNE JP, Geerts W, Mason SA, et al. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: A propensity-matched analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 Jun 1];82(2):252-262.
20. RITT LEF, Flato UP, Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. Antitrombóticos nas síndromes coronarianas agudas: diretrizes atuais e novas evidências. *Rev bras ter intensiva* [homepage on the Internet] 2008 [cited 2023 Jun 1];20(2).
21. CENTEMERO M, Maia F, Sousa AGMR, et al. Segurança e efetividade da enoxaparina versus heparina não-fracionada no tratamento de pacientes submetidos a implante eletivo de stents não-farmacológicos: resultados imediatos e tardios. *Rev Bras Cardiol Invasiva* [homepage on the Internet] 2008 [cited 2023 Jun 1];16(2):178-184.
22. LASTÓRIA S, Rollo HA, Yoshida WB, Giannini M, Moura R, Maffei FHA. Prophylaxis of deep-vein thrombosis after lower extremity amputation: Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin. *Acta Cir Bras* [homepage on the Internet] 2006 [cited 2023 Jun 1];21(3):184-186.
23. GUTIÉRREZ Martínez AJ, López-Zabala L, Moronta-Franco M, et al. Anticoagulación sostenible en COVID-19: Revisión de predicción de gravedad y

razonamiento clínico. Rev salud pública [homepage on the Internet] 2020 [cited 2023 Jun 1];22(3):1-9.

24.MARQUES MA, Fiorelli SKA, Barros BCS, Ribeiro AJA, Ristow AV, Fiorelli RKA. Protocolo para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia de varizes dos membros inferiores. Rev Col Bras Cir [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 Jun 1];49:e20223326.

25.RAYMUNDO SRDO, Lobo SMA, Hussain KMK, Hussein KG, Secches IT. O que mudou nas últimas décadas na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes internados: artigo de revisão. J vasc bras [homepage on the Internet] 2019 [cited 2023 Jun 1];18:e20180021.

26.DAMIN CR. Estudo aberto, randomizado, comparativo, para avaliar a eficácia e segurança da enoxaparina comparada à heparina não fracionada na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril. Revista Brasileira de Ortopedia [homepage on the Internet] 1996 [cited 2023 Jun 1];31(10).

27.NASCIMENTO BR, Washizu EKM, Brant LCC, Sousa MR de. Terapia anticoagulante no tratamento das síndromes coronárias agudas: revisão. [cited 2023 Jun 1];22(1):1-128.