



CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ ROCHA DARZÉ

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA SEGURANÇA E EFICÁCIA DO
TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

SALVADOR

2021

BEATRIZ ROCHA DARZÉ

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA SEGURANÇA E EFICÁCIA DO
TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Luiz Eduardo Fonteles Ritt.

Coorientador: Mateus Santos Viana

SALVADOR

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família, por serem fonte de suporte e compreensão, e constituírem minha base e essência. Em especial, agradeço a meu pai, Eduardo, meu exemplo na profissão e na vida; à minha mãe, Fernanda, meu porto seguro; e à minha irmã, Julia, minha companheira e melhor amiga; por estarem comigo em todos os momentos e sempre acreditarem no meu potencial.

Aos meus orientadores, Dr. Luiz Ritt e Dr. Mateus Viana, pela experiência, paciência, disponibilidade e confiança, que foram fundamentais para o meu crescimento e para a confecção desse trabalho. Agradeço também a Queila Borges, pela participação ativa e assistência ao longo do processo.

Aos meus amigos, companheiros de vida, que comigo vibram os sucessos e vivem as perdas, por terem sido uma fonte de conforto e leveza durante toda essa trajetória.

RESUMO

Introdução: A prevalência da obesidade aumentou significativamente nas últimas décadas e, tendo em vista a sua associação com um maior risco de TEV e DAC, estabelecer um regime de anticoagulação adequado para esse grupo de pacientes é de extrema importância. Pelo fato de a população obesa ser historicamente sub-representada nos ensaios clínicos, sua influência na eficácia do tratamento antitrombótico permanece incerta. **Objetivo:** Avaliar a influência da obesidade na segurança e eficácia do tratamento antitrombótico. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, utilizando as bases de dados MEDLINE/PubMed, Scielo, Cochrane, EMBASE e Lilacs. Foram selecionados artigos caracterizados como estudos randomizados, de coorte ou caso controle, que compararam a ocorrência de desfechos clínicos (MACE e sangramento) entre pacientes obesos e não obesos em uso de anticoagulantes parenterais para o tratamento de SCA ou TEV. Para análise do risco de viés foram utilizadas as ferramentas Cochrane Risk of Bias Tool e Newcastle-Ottawa Scale. A análise estatística foi realizada pelo software Revman 5.4 com risco relativo e IC 95% como parâmetros analíticos.

Resultados: Seis artigos, com um total de 40.939 pacientes, foram elegíveis para a revisão, sendo 3 ensaios clínicos randomizados e 3 coortes retrospectivas. Dos pacientes, 87,7% apresentavam SCA. A taxa de mortalidade foi de 2,6% (IC 95% 2,2%-3,0%) em obesos e de 3,6% (IC 95% 3,3%-4,0%) em não obesos, enquanto a taxa de sangramento maior foi de 6,0% (IC 95% 5,6%-6,4%) no grupo obeso e de 6,2% (IC 95% 5,9%-6,5%) no grupo não obeso. A incidência de sangramento maior foi semelhante entre os grupos com RR: 0,90, IC 95%: 0,77-1,04, $p = 0,14$. A incidência do desfecho permaneceu comparável quando foram analisados separadamente os estudos por anticoagulante: enoxaparina (RR: 0,87, IC 95%, 0,70-1,08, $p = 0,21$) ou HNF (RR: 0,96, IC 95%, 0,79-1,17, $p = 0,67$). A taxa de mortalidade, aferida apenas por 2 estudos, foi menor em pacientes obesos, com RR: 0,71, IC 95% 0,59-0,87, $p = 0,0007$.

Conclusão: Em pacientes tratados para TEV ou SCA, as taxas de complicações tromboticas, morte e sangramento foram comparáveis entre obesos e não obesos, independente do antitrombótico utilizado.

Palavras-chave: Obesidade. Antitrombóticos. Síndrome Coronariana Aguda. Tromboembolismo Venoso. Prognóstico.

ABSTRACT

Background: The prevalence of obesity has increased in recent decades and, considering its association with a higher risk of VTE and CAD, it is necessary to establish an anticoagulation regimen suitable for this group of patients. The obese population is historically underrepresented in clinical trials, so the effect of obesity on the efficacy of antithrombotic treatment is still uncertain. **Aim:** To evaluate the influence of obesity on the safety and efficacy of antithrombotic therapy. **Methods:** This is a systematic review and meta-analysis, using the MEDLINE/PubMed, Scielo, Cochrane, EMBASE and Lilacs databases. Articles characterized as randomized, cohort or case-control studies that compared the occurrence of clinical outcomes (MACE and bleeding) between obese and non-obese patients using parenteral anticoagulants for the treatment of ACS or VTE were selected. To assess the risk of bias, the Cochrane Risk of Bias Tool and the Newcastle-Ottawa Scale were used. Statistical analysis was performed using Revman 5.4 software with relative risk and 95% CI as analytical parameters. **Results:** Six articles, with a total of 40.939 patients, were eligible for this review, being 3 randomized clinical trials and 3 retrospective cohorts. Of the patients, 87.7% had ACS. The mortality rate was 2.6% (95% CI 2.2% -3.0%) in obese patients and 3.6% (95% CI 3.3% -4.0%) in non-obese patients, while the rate of major bleeding was 6.0% (95% CI 5.6% -6.4%) in the obese group and 6.2% (95% CI 5.9% -6.5%) in the non-obese group. The incidence of major bleeding was similar between groups with RR: 0.90, 95% CI: 0.77-1.04, $p = 0.14$. The outcome incidence remained comparable when studies were analyzed separately by anticoagulant: enoxaparin (RR: 0.87, 95% CI, 0.70-1.08, $p = 0.21$) or UFH (RR: 0.96, 95% CI, 0.79-1.17, $p = 0.67$). The mortality rate, measured by only 2 studies, was lower in obese patients, with RR: 0.71, 95% CI 0.59-0.87, $p = 0.0007$. **Conclusion:** In patients treated for VTE or ACS, rates of thrombotic complications, death and bleeding were comparable between obese and non-obese patients, regardless of the antithrombotic used.

Keywords: Obesity. Antithrombotics. Acute Coronary Syndrome. Venous Thromboembolism. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos (de acordo com o PRISMA)	25
Figura 2 – Sumário do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática pela Cochrane Risk of Bias Tool (RoB)	29
Figura 3 – Gráfico do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	30
Figura 4 – Gráfico de Funil representando o viés de publicação (Sangramento Maior)	30
Figura 5 – Gráfico de Funil representando o viés de publicação (Mortalidade)	31
Figura 6 – Gráfico de floresta. Obesos versus não obesos (Sangramento Maior)	33
Figura 7 – Gráfico de floresta. Obesos versus não obesos (Mortalidade)	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação	26
Tabela 2 – Características das amostras populacionais estudadas.....	27
Tabela 3 – Análise do risco de viés pela NOS para estudos observacionais.....	30
Tabela 4 – Desfechos clínicos em obesos e não obesos, por antitrombótico utilizado	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Angina Instável
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ClCr	Clearance de Creatinina
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GUSTO	<i>Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries</i>
h	horas
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparina Não Fracionada
HR	Hazard Ratio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do segmento ST
IC	Intervalo de Confiança
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IMC	Índice de Massa Corpórea
IV	Intravenosa
kg	kilograma
m	metros
MACE	Eventos Adversos Cardíacos Maiores (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>)
min	minutos
ml	mililitros
NHAI	Nomograma de Heparina de Alta Intensidade
NOS	Escala de Newcastle-Ottawa (<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCD	Peso Corporal por Dosagem
PCI	Peso Corporal Ideal
PCM	Peso Corporal Magro
PCT	Peso Corporal Total

PECO	População, Exposição, Comparação e Desfechos (<i>Population, Exposition, Comparison and Outcomes</i>)
Revman	Review Manager
RoB	Cochrane Risk of Bias Tool
RR	Risco Relativo
RU	Revascularização de Urgência
SC	Subcutânea
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCASSST	Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do segmento ST
TCA	Tempo de Coagulação Ativado
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TIH	Trombocitopenia Induzida por Heparina
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
TVP	Trombose Venosa Profunda
U	Unidades
Vd	Volume de distribuição
Vigitel	Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	12
	2.1 Objetivo primário	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
	3.1 Tratamento anticoagulante	13
	3.1.1 Na SCA	13
	3.1.2 No TEV	14
	3.2 Farmacocinética no obeso	15
	3.3 Paradoxo da obesidade	16
4	MATERIAL E MÉTODOS	20
	4.1 Desenho de Estudo	20
	4.2 Estratégia de Busca	20
	4.3 Critérios de Inclusão	21
	4.3.1 TIPOS DE ESTUDO	21
	4.3.2 POPULAÇÃO	21
	4.3.3 DESFECHOS CLÍNICOS	21
	4.4 Critérios de Exclusão	21
	4.4.1 TIPOS DE ESTUDOS	21
	4.4.2 POPULAÇÃO	22
	4.5 Identificação e seleção dos estudos	22
	4.6 Extração de Dados	22
	4.7 Análise do Risco de Viés	23
	4.8 Análise de Estatística	23
	4.8.1 ANÁLISE DE SUBGRUPO	24
	4.9 Considerações Éticas	24
5	RESULTADOS	25
	5.1 Identificação e Seleção dos estudos	25
	5.2 Características dos estudos incluídos	26
	5.3 Estratégias de anticoagulação utilizadas	28
	5.4 Risco de viés dos estudos incluídos	29
	5.5 Principais achados dos estudos	31
	5.6 Síntese dos resultados	32

5.6.1	SANGRAMENTO MAIOR	32
5.6.2	MORTALIDADE.....	33
5.6.3	OUTROS DESFECHOS	33
6	DISCUSSÃO	35
6.1	SCA	35
6.2	TEV	35
6.3	Limitações	37
6.4	Implicações para a prática e pesquisas futuras	38
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A – Bases de dados pesquisadas e fórmulas	46
	APÊNDICE B – Definição de Sangramento Maior adotadas pelos estudos individuais	50
	APÊNDICE C – Gráficos de floresta com subgrupos por indicação do tratamento	51
	APÊNDICE D – Gráficos de floresta com subgrupos por anticoagulante.....	52
	ANEXO A– Definições de PCI e PCD	53

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica em expansão na população mundial, atingindo níveis epidêmicos¹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência da obesidade quase triplicou nos últimos 50 anos, excedendo a marca de 1 bilhão de adultos com sobrepeso e 650 milhões de obesos globalmente². No Brasil, dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), de 2018, revelaram que no conjunto das 27 capitais brasileiras, aproximadamente um em cada cinco habitantes (19,8%) estão obesos e mais da metade da população (55,7%) está com excesso de peso, sendo, portanto, um grande problema de saúde pública³.

O Índice de Massa Corpórea (IMC) é o método mais difundido e prático para avaliar o grau de obesidade, que, apesar de não contemplar a distribuição e composição corporal, foi associado a um maior risco cardiovascular e de mortalidade por todas as causas⁴. Na população geral, pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) apresentam maior incidência de fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus, os quais constituem preditores independentes para doença cardiovascular (DCV)^{5,6}. No entanto, estudos apontam que uma vez estabelecida a doença, a obesidade pode se comportar como fator de proteção, promovendo um melhor prognóstico, principalmente para aqueles indivíduos com sobrepeso ou obesidade leve. Esse fenômeno é conhecido como “paradoxo da obesidade” e foi primeiramente descrito na doença renal em estágio terminal⁷, sendo, posteriormente, evidenciado em muitas formas de DCV^{8,9,10}.

A terapia antitrombótica é um dos pilares do tratamento da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e do Tromboembolismo Venoso (TEV). Apesar de reduzirem significativamente a ocorrência de eventos isquêmicos, os anticoagulantes promovem um maior risco de sangramento, o qual está relacionado a uma maior incidência de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC)¹¹. Classicamente, os anticoagulantes parenterais (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e bivalirudina) são administrados com titulação de dose baseada no peso do paciente¹², levantando dúvidas a respeito da necessidade de se estabelecer um limite máximo de dose para pacientes obesos. Em um estudo com a enoxaparina, foi demonstrado que a população obesa é detentora de uma maior incidência de subdosagem dessa medicação, e que, entre aqueles que recebem a dose recomendada, os obesos apresentam um maior risco de sangramento¹³.

O fondaparinux, por outro lado, quando utilizado para o tratamento da SCA, apresenta dose fixa¹². Os estudos OASIS-5 e OASIS-6 demonstraram que o fondaparinux está associado a uma menor morbimortalidade em pacientes com SCA, quando comparado a enoxaparina, principalmente devido à redução de eventos hemorrágicos^{14,15}. Contudo, pelo fato de a população obesa não ter sido devidamente representada nesses estudos, a aplicação desses resultados para pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ se mantém incerta.

Sabe-se que o excesso de gordura corporal ainda pode afetar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos¹⁶, o que, associado ao fato de a população obesa ser historicamente sub-representada nos ensaios clínicos, leva a incertezas por parte dos profissionais da saúde a respeito do real efeito da obesidade na eficácia e segurança do tratamento antitrombótico. Tendo em vista que a obesidade é associada a um maior risco de trombose e doença arterial coronariana, estabelecer um regime de anticoagulação adequado para esse grupo de pacientes é de extrema importância.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a influência da obesidade na segurança e eficácia do tratamento antitrombótico em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda ou Tromboembolismo Venoso.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Tratamento anticoagulante

3.1.1. NA SCA

A doença isquêmica do coração é responsável pelo maior número de mortes no Brasil e em todo o mundo, sendo sua principal causa o IAM^{17,18}. Embora a sobrevivência após um evento coronariano agudo tenha aumentado substancialmente nas últimas décadas, em decorrência dos avanços nas terapias medicamentosas e de reperfusão^{19,20}, esses pacientes ainda se encontram sob risco significativo de eventos adversos, como morte, reinfarto, AVC, insuficiência cardíaca e sangramento maior²¹.

Nesse cenário, a terapia anticoagulante entra como pilar na prevenção de eventos isquêmicos e redução da mortalidade após evento coronariano agudo. A heparina não fracionada (HNF) foi uma das primeiras drogas a serem utilizadas no cenário das síndromes coronarianas agudas, sendo classicamente administrada, por via intravenosa (IV), como bolus inicial de 60U/kg, seguido de infusão contínua de 12U/kg/h²². Em decorrência de sua grande variabilidade farmacocinética e estreita janela terapêutica, a administração da HNF é monitorada rotineiramente com o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa) e, durante Intervenção Coronária Percutânea (ICP) ou cirurgia de by-pass cardiopulmonar, com o Tempo de Coagulação Ativado (TCA)¹².

A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) administrada na dose de 1mg/kg via subcutânea (SC) de 12/12h para o tratamento da SCA^{12,22}. Quando comparada com a HNF, apresenta um perfil farmacocinético mais favorável e efeito anticoagulante mais previsível, o que é evidenciado na prática clínica pela desnecessidade de monitorização contínua após a administração desse medicamento²³. Os estudos ESSENCE e TIMI11B^{24,25}, bem como a sua meta-análise²⁶, demonstraram que a enoxaparina é superior a HNF na redução de mortalidade e eventos isquêmicos, sem aumento significativo na ocorrência de desfechos hemorrágicos. Essas duas drogas também foram comparadas posteriormente no estudo SYNERGY²⁷, o qual incluiu pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST) de alto risco e programados para estratégia invasiva precoce, e não demonstrou diferença para desfechos trombóticos e hemorrágicos pelo escore GUSTO, apesar de ter sido evidenciado uma maior incidência de sangramento pelo escore TIMI no grupo enoxaparina.

Apesar do seu perfil farmacocinético mais seguro, a ausência de monitorização durante a administração da enoxaparina culmina em uma maior preocupação quanto as doses ideais para pacientes obesos e discussão quanto a necessidade de se estabelecer uma dose limite para esses pacientes.

Diferentemente dos demais anticoagulantes parenterais usados na SCA, o fondaparinux é administrado na dose fixa de 2,5mg/dia, dispensando monitorização^{12,22}. No estudo OASIS 5, esse medicamento mostrou-se não inferior a enoxaparina no que diz respeito a ocorrência de eventos isquêmicos e promoveu uma redução significativa do risco de sangramento maior e mortalidade em 30 e 180 dias, benefício que foi confirmado em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) no estudo OASIS 6¹⁴¹⁵. No entanto, devido à baixa representatividade da população obesa nos ensaios clínicos, a extensão dessa superioridade para esse grupo populacional não foi descrita.

A bivalirudina é um anticoagulante parenteral utilizado na SCA com titulação de dose baseada no peso do paciente e indicado como alternativa à HNF durante a ICP, assim como em situações especiais como a trombocitopenia induzida por heparina (TIH)¹². O estudo MATRIX, o qual comparou bivalirudina e HNF quanto a incidência de eventos adversos cardíacos maiores em pacientes com SCA submetidos à ICP, não encontrou diferença entre os medicamentos na ocorrência de eventos isquêmicos ou hemorrágicos. Contudo, foi realizada uma análise de subgrupo que mostrou tendência a melhor prognóstico quando utilizada a bivalirudina em pacientes com sobrepeso e obesos ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$)²⁸.

3.1.2. NO TEV

O TEV, manifestado clinicamente como Trombose Venosa Profunda (TVP) ou Tromboembolismo Pulmonar (TEP), corresponde a terceira síndrome cardiovascular aguda mais frequente globalmente, atrás apenas do IAM e do AVC. O TEP apresenta elevada taxa de mortalidade, estando entre as principais causas de morte cardiovascular na população geral²⁹. O risco de recorrência de TEV, depende, entre outros fatores, da presença de fatores de risco modificáveis ou permanentes no episódio índice³⁰.

A terapia anticoagulante é muito eficaz na prevenção de recorrência de eventos tromboembólicos, no entanto, é associada a um aumento na frequência de complicações hemorrágicas. Para o manejo inicial do TEV, a anticoagulação parenteral é de extrema importância, sobretudo naqueles pacientes que seguirão o tratamento primário com

anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (ex: varfarina), sendo geralmente administrada pela via subcutânea (HBPM ou fondaparinux) ou intravenosa (HNF)^{30,31}.

A HBPM de escolha é a enoxaparina, administrada na dose de 1mg/kg 12/12h para o tratamento inicial do TEV³¹. Tanto a enoxaparina, como o fondaparinux, estão associados à menor risco de sangramento e de TIH, quando comparados à HNF, a qual atualmente é reservada, principalmente, para pacientes com TEP hemodinamicamente instáveis²⁹.

Para o tratamento do TEV, o fondaparinux é administrado na dose de 5mg, 7,5mg ou 10mg para pacientes com peso <50kg, 50-100kg e >100kg, respectivamente³¹. O ensaio clínico MATISSE-DVT, demonstrou não inferioridade do fondaparinux, quando comparado à enoxaparina para o tratamento de pacientes com TVP, no que diz respeito aos desfechos de morte, recorrência de trombose e sangramento. Em consonância com esses achados, o estudo MATISSE-PE, que comparou fondaparinux e HNF para o tratamento de pacientes com TEP hemodinamicamente estáveis, também evidenciou que o fondaparinux é igualmente eficaz e seguro^{32,33}.

3.2. Farmacocinética no obeso

A dose medicamentosa ideal para o manejo de pacientes obesos ainda é alvo de discussão, visto que esse grupo de pacientes é frequentemente excluído dos ensaios clínicos durante a testagem das drogas, limitando as evidências acerca da influência da obesidade na farmacocinética da maioria dos medicamentos¹⁶.

A obesidade está associada a um aumento significativo do tecido subcutâneo, o que, potencialmente, poderia interferir na absorção de medicamentos administrados via subcutânea, transdérmica ou intramuscular³⁴. No entanto, foi demonstrado por Sanderink et al, em um estudo que analisou a farmacocinética e farmacodinâmica da enoxaparina em pacientes obesos e não obesos, que, apesar de os pacientes de maior peso apresentarem uma absorção subcutânea mais lenta, não houve diferença na extensão da absorção entre os dois grupos, concluindo que não seria necessária a modificação da dose de enoxaparina em pacientes com obesidade³⁵. Da mesma maneira, estudos indicam que não há diferença na absorção de medicamentos via oral entre pacientes obesos e não obesos^{36,37}, apesar de ter sido demonstrado que pacientes obesos apresentam uma taxa de esvaziamento gástrico acelerada, débito cardíaco mais elevado e maior perfusão intestinal³⁸.

A distribuição de um medicamento no organismo é determinada por características físico-químicas da droga, bem como dos próprios tecidos. O volume de distribuição (Vd) consiste em um parâmetro que revela a extensão da distribuição medicamentosa em tecidos extravasculares, podendo ser potencialmente afetado pelo aumento da gordura corporal³⁴. Um estudo conduzido por Hanley et al demonstrou que drogas que apresentam ampla distribuição pelo tecido adiposo apresentam Vd normalizado para o peso total semelhante entre obesos e não obesos e, portanto, devem ter sua dose idealmente baseada no Peso Corporal Total (PCT). Por outro lado, aquelas que foram distribuídas de forma incompleta ao longo do excesso de tecido corporal, apresentando menor Vd normalizado pelo peso total em obesos, deveriam ser dosadas com base no Peso Corporal Magro (PCM)³⁹.

Outro parâmetro farmacocinético potencialmente afetado pela obesidade é o clearance da medicação, o qual depende diretamente da função hepática e renal, responsáveis pela eliminação das drogas e seus metabólitos do organismo³⁴. É possível que a infiltração gordurosa e consequente lesão hepática associada a obesidade, esteja relacionada a uma alteração no metabolismo das drogas, entretanto, ainda não há evidências suficientes que comprovem essa suposição³⁴. Da mesma maneira, o impacto do aumento do peso corporal na função renal ainda permanece incerta, entretanto, há indícios de que a presença de obesidade pode influenciar na filtração glomerular, bem como na secreção e reabsorção tubular, e, portanto, na excreção das drogas¹⁶. Um estudo desenvolvido por Chagnac et al, revelou que em pacientes obesos não diabéticos, a obesidade está associada a ocorrência de alterações estruturais e funcionais dos rins, além de uma hiperfiltração glomerular, evidenciada por um aumento da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal em até 51% e 31%, respectivamente, quando comparado aos não obesos⁴⁰.

3.3. Paradoxo da Obesidade

Em 1972, o paradoxo da obesidade foi primeiramente observado na doença renal crônica em estágio terminal. O estudo, envolvendo 1453 pacientes, analisou os principais fatores de risco para a mortalidade em pacientes tratados com hemodiálise crônica e demonstrou uma tendência a um melhor prognóstico entre os pacientes obesos⁷. No contexto da SCA, a influência da obesidade no prognóstico de pacientes com IAM foi analisada por Hoit et al., em 1988. Um total de 1760 pacientes foi dividido em 3 grupos com base no IMC e observou-se uma redução significativa do índice de morte em 1 ano em pacientes obesos (7%) quando

comparados com os de peso normal (13%), mas não houve diferença com relação aos pacientes com sobrepeso (11%)⁴¹. Os achados desse estudo levantam a hipótese de que, na vigência de uma SCA, a obesidade pode não só estar relacionada a um prognóstico semelhante, mas também, desempenhar um papel protetor, quando comparados com aqueles de peso normal.

A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo que possivelmente desempenha o papel mediador do fenômeno do “paradoxo da obesidade”. Essa proteína é sabidamente associada a efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores, e seus níveis plasmáticos são inversamente proporcionais ao IMC^{42,43}. Contudo, embora evidências confirmem que baixos níveis de adiponectina estão relacionados a progressão da aterosclerose e a maior complexidade das lesões coronárias⁴⁴, uma vez instalada a doença arterial coronariana (DAC), elevados níveis dessa adiponectina estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares⁴⁵. Um estudo desenvolvido por Wilson et al, que mensurou os níveis de adiponectina em pacientes com SCA, demonstrou uma associação independente entre elevados níveis plasmáticos dessa proteína e um maior risco de morte e reinfarto em 2 anos⁴⁶.

O papel protetor da obesidade foi evidenciado em uma metanálise envolvendo 26 estudos e 218.532 pacientes, cujos resultados mostraram que o maior risco de mortalidade após um evento coronariano agudo está entre os pacientes com baixo IMC [RR 1.47 (95 % CI 1.24–1.74)], enquanto os pacientes com sobrepeso, obesos e obesos extremos apresentaram menor mortalidade quando comparados com aqueles de IMC normal, com RR = 0.70 (IC 95% 0.64–0.76), RR = 0.60 (IC 95% 0.53–0.68) e RR = 0.70 (IC 95% 0.58–0.86), respectivamente⁹. Por outro lado, um estudo prospectivo desenvolvido por Ariza-Solé et al, o qual analisou a associação entre IMC e mortalidade e suas causas específicas em 1 ano, demonstrou que não houve diferença entre os subgrupos com relação a mortalidade por causas cardiovasculares, contudo, o grupo de baixo peso (<20 kg/m²) apresentou um maior risco de morte por causas extra-cardíacas, quando comparados aos outros subgrupos⁴⁷. Diante disso, o papel prognóstico da obesidade ainda permanece controverso, entretanto, observa-se uma tendência a um pior prognóstico em pacientes de baixo peso, os quais foram associados a uma idade mais avançada e maior incidência de comorbidades não cardiovasculares.

Quando analisada a incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos, o IMC não foi considerado um preditor independente. O estudo realizado por Calabrò et al com base no registro START ANTIPLATELET, que analisou a relação entre IMC e ocorrência de morte, IAM, AVC e sangramento maior em pacientes com SCA, mostrou uma tendência a um pior prognóstico em pacientes com IMC < 25kg/m² (principalmente com relação ao desfecho de

morte por qualquer causa) entretanto, essa diferença não permaneceu significativa após o ajuste para variáveis confundidoras⁴⁸. Diante disso, é possível que o paradoxo da obesidade, na verdade, seja sustentado por fatores confundidores que contribuem para um perfil clínico mais favorável entre a população obesa, como uma idade mais jovem de apresentação, a presença de um tratamento mais agressivo e, ainda, uma menor incidência de disfunção ventricular esquerda.

Em pacientes que foram submetidos a ICP, o impacto da idade no paradoxo da obesidade foi analisado por Fukuoka et al. O estudo mostrou que entre pacientes com mais de 70 anos, a incidência de morte foi maior entre aqueles de baixo IMC ($<20\text{kg/m}^2$), quando comparado àqueles com IMC na faixa normal ($20\text{-}24,9\text{kg/m}^2$) e alta ($>25\text{kg/m}^2$). Entretanto, esse padrão não se mantém na população mais jovem (<70 anos), sendo o alto IMC um preditor independente para uma maior mortalidade nesses pacientes⁴⁹. Quando analisado desfechos a longo prazo após ICP, em pacientes com SCA e angina estável, Biswas et al demonstrou a existência do paradoxo da obesidade, na medida que o sobrepeso (HR 0,85, 95% IC 0.78-0.93) e a obesidade grau I (HR 0,85, 95% IC 0.76-0.94) apresentaram-se como fatores protetores da mortalidade em comparação ao IMC normal. Entretanto, essa proteção não se estendeu para os obesos extremos (HR 1.33, 95% IC 1.07-1.65), os quais obtiveram uma maior mortalidade, evidenciando uma associação em curva J entre IMC e o risco mortalidade a longo prazo⁵⁰.

A presença do paradoxo da obesidade também foi documentada no cenário do TEV. O primeiro estudo prospectivo a avaliar a relação entre mortalidade e IMC em pacientes com TEV agudo foi desenvolvido por Barba et al, com base nos dados do registro RIETE. Esse estudo mostrou que, após 3 meses de tratamento, a taxa de mortalidade foi menor entre os pacientes com sobrepeso (6,2%) ou obesidade (4,2%), quando comparadas àqueles com peso normal (12%). Essa redução de mortalidade permaneceu significativa após análise multivariada, com um RR de 0,6 (IC de 95%, 0,5–0,7) para pacientes com sobrepeso; e de 0,5 (IC de 95%, 0,4–0,6) para obesos. Foi evidenciado também que pacientes com sobrepeso e obesos apresentam reincidência de TEV e taxa de sangramento maior semelhante àqueles de peso normal. O fato de a população de baixo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), conhecida associada a um maior fragilidade e risco de desfechos adversos, ter sido avaliada separadamente do grupo de IMC normal, reforça a hipótese de que pacientes obesos com TEV apresentam melhor prognóstico¹⁰.

Um estudo mais recente, desenvolvido por El-Menyar et al, se propôs a avaliar a associação entre obesidade e TVP. Nesse estudo, as menores taxas de mortalidade foram observadas nos pacientes com obesidade grau III (6%) e houve um crescimento dos casos de

morte com a redução do IMC: obesidade grau II (12%), obesidade grau I (19%), sobrepeso (29%) e peso normal (34%). Após o ajuste para variáveis confundidoras, o $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ foi preditor independente de sobrevida, com $OR = 0.52$; 95% CI: 0.29-0.92; $P = .02$, no entanto, a recorrência de TVP foi maior entre os pacientes obesos⁵². Em consonância com esses achados, quando analisados pacientes hospitalizados com TEP, Stein et al reportaram uma menor taxa de mortalidade entre os pacientes obesos (4,3%), quando comparados aos não obesos (9,5%), com $RR = 0.45$ (IC 95% 0.44-0.46). O fator protetor da obesidade permaneceu significativo quando analisados em subgrupos de gênero, etnia e idade⁵³.

4 METODOLOGIA

4.1. Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise.

4.2. Estratégia de Busca

Foram pesquisadas sistematicamente as principais bases de dados da literatura internacional – MEDLINE/PubMed, Scielo, EMBASE, Lilacs e Cochrane Library (CENTRAL) – entre 9 de março de 2021 e 12 de março de 2021.

A identificação dos estudos foi realizada com base na estratégia de busca PECO, acrônimo para *Population* (P), *Exposition* (E), *Comparison* (C) e *Outcomes* (O):

P: Adultos hospitalizados em uso de anticoagulantes parenterais (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou bivalirudina) para o tratamento de SCA ou TEV.

E: Obesidade

C: Não obesidade

O: Eventos Cardíacos Adversos Maiores (MACE – *Major Adverse Cardiac Events*) ou sangramento.

Foram utilizados os seguintes descritores na busca: (“acute coronary syndrome” OR “myocardial infarction” OR “unstable angina” OR “venous thromboembolism” OR “venous thrombosis” OR “pulmonary embolism”) AND (“obesity” OR “abdominal obesity” OR “overweight”) AND (“enoxaparin” OR “low molecular weight heparin” OR “heparin” OR “fondaparinux” OR “bivalirudin”). Foram utilizadas as ferramentas PubMed MeSH e DeCS, conforme adequação para cada base de dados. Detalhes das estratégias de busca realizadas para cada base de dados estão disponíveis no Apêndice A.

Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados.

4.3. Critérios de Inclusão

4.3.1. TIPOS DE ESTUDOS

Foram selecionados estudos originais, publicados em qualquer ano, que tiveram o seu texto completo em português, inglês ou espanhol. Apenas artigos caracterizados como ensaios clínicos randomizados, estudo de coorte prospectivo, estudo de coorte retrospectivo e estudos de caso controle foram incluídos.

4.3.2. POPULAÇÃO

Foram selecionados artigos que incluam pacientes hospitalizados com diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda [Angina Instável (AI), IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)] ou Tromboembolismo venoso (TVP e TEP) tratados com terapia anticoagulante parenteral (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou bivalirudina), considerando como exposição a obesidade e como comparador a não obesidade.

4.3.3. DESFECHOS CLÍNICOS

Ocorrência de Eventos Cardíacos Adversos Maiores (MACE – *Major Adverse Cardiac Events*), definidos como morte, IAM ou AVC, ou sangramento maior.

A definição de cada desfecho para o nosso estudo se baseou nas definições adotadas pelos artigos incluídos.

4.4. Critérios de Exclusão

4.4.1. TIPOS DE ESTUDOS

Excluíram-se estudos caracterizados como relatos de caso, séries de caso, revisões de literatura e revisões sistemáticas. Também foram excluídos estudos de prevenção/profilaxia.

4.4.2. POPULAÇÃO

Foram excluídos estudos que incluíram pacientes com idade <18 anos e adultos com Clearance de Creatinina (ClCr) < 10mL/min.

4.5. Identificação e Seleção dos Estudos

Dois autores realizaram, independentemente, a busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Com o resultado das pesquisas realizadas nas bases de dados, o processo de seleção foi realizado, individualmente, em três etapas: (1) retirada das duplicadas; (2) exclusão de artigos que não cumpriam os critérios de elegibilidade, com base na leitura do título e resumo; (3) e em seguida, leitura na íntegra dos artigos selecionados, com nova aplicação dos critérios de elegibilidade, a fim de identificar sua qualidade e relevância para o objetivo proposto. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um terceiro autor.

Foi utilizada a ferramenta “Rayyan QCRI” para a seleção dos artigos e os 2 pesquisadores foram cegos às decisões do outro ao longo do processo.

4.6. Extração dos Dados

A extração dos dados foi realizada com base em um formulário de coleta pré-definido.

Extraíram-se as seguintes características dos estudos: título, referência, tipo de estudo (ECR ou estudo observacional), país e ano de publicação, tamanho da amostra. Também foram coletados dados sobre os participantes de cada estudo, tais como: número de participantes, idade, número de participantes de cada sexo, número de obesos e não obesos, IMC médio, tipo de SCA (IAMCSST, IAMSSST ou AI) e TEV (TVP ou TEP) e estratégia de antitrombótico realizada.

Todos os desfechos avaliados pelos estudos foram extraídos, com enfoque nos desfechos clínicos e na comparação entre obesos e não obesos.

O processo de extração de dados foi realizado de forma independente por dois autores e as divergências foram resolvidas por discussão com um terceiro autor. O software Review Manager (Revman) versão 5.4 foi usado para registro de dados, bem como para extração e gerenciamento de dados.

4.7. Análise do risco de viés

A avaliação do risco de viés incluiu a avaliação dos métodos de randomização, alocação de tratamento, cegamento, seleção e comparabilidade dos grupos de estudo e avaliação do desfecho, que foi feita no nível do estudo. Foram utilizados as seguintes ferramentas: a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), para estudos observacionais, e a Cochrane Risk of Bias Tool (RoB), para ensaios clínicos randomizados. Essas avaliações foram feitas por dois autores independentes, e as divergências foram resolvidas por discussão com um terceiro autor.

O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção visual dos gráficos de funil correspondentes às meta-análises dos desfechos primários, os quais foram gerados por meio do software RevMan 5.4.

4.8. Análise Estatística

Na meta-análise, para comparação dos desfechos primários (sangramento maior e morte) entre os grupos obeso e não obeso foram utilizados Risco Relativo (RR) e intervalos de confiança (IC) de 95% como parâmetros analíticos. Para cada grupo de antitrombótico (Enoxaparina; HNF; Fondaparinux) foram gerados RR e IC 95%, a partir do número absoluto de pacientes e de desfechos. A análise estatística e os gráfico de floresta foram realizados pelo software Revman 5.4.

A heterogeneidade foi avaliada por inspeção visual do gráfico de floresta (análise), juntamente com a consideração do teste de chi quadrado para heterogeneidade e a estatística I^2 (teste de Higgins). A heterogeneidade foi considerada estatisticamente significativa com $P < 0,1$ ou pelo percentual de heterogeneidade a saber: 25% ou menos – baixa, 26-50% moderada, maior que 50% alta heterogeneidade. Os estudos também foram examinados quanto à

heterogeneidade metodológica e clínica, particularmente se heterogeneidade estatística significativa for identificada.

Quando considerado apropriado, os resultados de grupos comparáveis dos estudos foram agrupados usando modelos de efeitos fixos ou aleatórios. A escolha do modelo foi orientada por uma consideração cuidadosa da extensão da heterogeneidade e se ela pode ser explicada, além de outros fatores como o número e o tamanho dos estudos incluídos.

4.8.1. ANÁLISE DE SUBGRUPO

Os estudos foram divididos em subgrupos para análise de sensibilidade, devido a sua heterogeneidade. A análise de subgrupo foi realizada por tipo de medicamento utilizado nos estudos selecionados (separando os grupos em: HBPM/enoxaparina, HNF, fondaparinux e bivalirudina) e por indicação de tratamento (SCA ou TEV).

4.9. Considerações Éticas

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

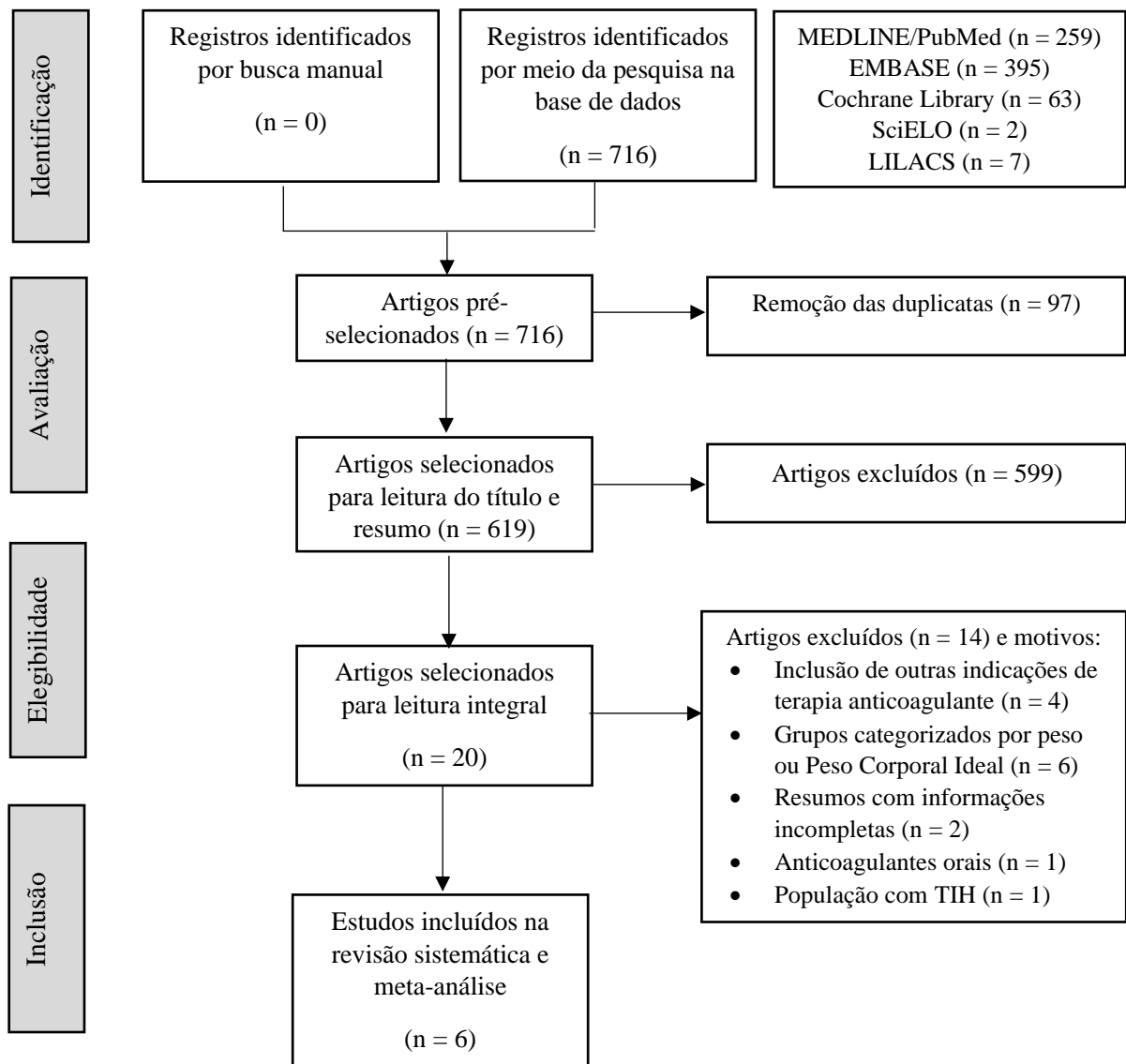
O protocolo do estudo foi publicado na plataforma PROSPERO, em 30/04/2021 (CRD42021243189).

5 RESULTADOS

5.1. Identificação e seleção dos estudos

Por meio da pesquisa nas bases de dados, foram identificados 716 registros, dos quais 97 eram duplicatas, remanescendo 619. Não foram encontrados artigos elegíveis por busca manual. Após o processo de triagem com título e resumo, foram selecionados 20 estudos para a leitura na íntegra, dos quais 14 foram excluídos com base nos critérios de elegibilidade. Ao final do processo de seleção, 6 estudos foram incluídos para a análise qualitativa, bem como para a análise quantitativa (meta-análise), como pode-se observar na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos (de acordo com o PRISMA)



Fonte: próprio autor.

5.2. Características dos estudos incluídos

Os artigos excluídos com os respectivos critérios de exclusão foram apresentados na Figura 1. Ao final, foram selecionados 6 estudos para a revisão sistemática, dentre os quais, 3 são coortes retrospectivas e 3 são análises post-hoc de ensaios clínicos randomizados (Tabela 1). Spinler et al⁵⁴ realizou uma análise de subgrupo com base nos dados conjuntos dos ensaios clínicos ESSENCE e TIMI-11B, enquanto Mahaffey et al⁵⁵ utilizou a base de dados do ensaio SYNERGY. Os 3 estudos randomizados compararam enoxaparina a HNF para o tratamento da SCA. Davidson et al⁵⁶ utilizou dados dos ensaios clínicos MATISSE, que testaram o fondaparinux para o tratamento do TEV, em alternativa ao tratamento clássico com heparinas (HNF, enoxaparina).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

Estudos	País	Desenho de estudo	Duração total do estudo	Indicação para terapia anticoagulante	Anticoagulante utilizado
<i>Spinler 2003</i> ⁵⁴	Estados Unidos	Análise post-hoc de ensaios clínicos randomizados (ESSENCE e TIMI11B)	ESSENCE: Outubro 1994 – Maio 1996 TIMI11B: Agosto 1996 – Março 1998	SCA	ESSENCE: Enoxaparina e HNF TIMI11B: Enoxaparina e HNF
<i>Davidson 2007</i> ⁵⁶	Estados Unidos	Análise post-hoc de ensaios clínicos randomizados (MATISSE-DVT e MATISSE-PE)	MATISSE-DVT: Abril 2000 – Julho 2001 MATISSE-PE: Maio 2000 – Março 2002	TEV	MATISSE-DVT: Fondaparinux e Enoxaparina MATISSE-PE: Fondaparinux e HNF
<i>Spinler 2009</i> ¹³	Estados Unidos	Estudo observacional Coorte retrospectiva	Janeiro 2004 – Março 2006	SCA	Enoxaparina
<i>Mahaffey 2010</i> ⁵⁵	Estados Unidos	Análise post-hoc de ensaio clínico randomizado (SYNERGY)	SYNERGY: Agosto 2001 – Dezembro 2003	SCA	SYNERGY: Enoxaparina e HNF
<i>Hosch 2017</i> ⁵⁷	Estados Unidos	Estudo observacional Coorte retrospectiva	Julho 2013 – Julho 2015	TEV	HNF
<i>Shlensky 2020</i> ⁵⁸	Estados Unidos	Estudo observacional Coorte retrospectiva	Janeiro 2010 – Dezembro 2016	TEV	HNF

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados

Um total de 40.939 pacientes que receberam anticoagulação para o tratamento da SCA ou TEV, entre os anos de 1994 e 2016 foram incluídos na revisão, dos quais 35.895 (87,7%) apresentavam SCA. Em apenas 1 estudo⁵⁷, o grupo obeso representou mais da metade da

população estudada (58,8%), enquanto no geral, essa prevalência foi de 34,2%. A prevalência do sexo masculino foi de 61,5%. Todos os estudos tiveram os Estados Unidos como país sede, no entanto, pacientes foram recrutados em diferentes regiões do mundo como Europa, América do Norte, América do Sul, Oceania. Os critérios de elegibilidade e a definição da exposição de cada estudo incluído podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características das amostras populacionais estudadas.

Estudos	Crítérios de elegibilidade	Definição da exposição	Tamanho amostral	Obesos n (%)	Sexo masculino n (%)
<i>Spinler 2003</i> ⁵⁴	Pacientes com SCASSST que receberam enoxaparina ou HNF IV contínua. Foram excluídos dos ensaios aqueles que apresentavam um CICr <30 mL/min (ESSENCE) ou um nível de creatinina sérica ≥2,0 mg/dL (TIMI 11B).	Obesidade foi definida como um IMC ≥ 30 kg/m ²	6997	1839 (26,3%)	4593 (65,6%)
<i>Davidson 2007</i> ⁵⁶	Foram incluídos os dados dos pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (para o tratamento de TEV) e que apresentavam resultados disponíveis dos desfechos primários do estudo (recorrência de TEV ou sangramento).	Obesidade foi definida como um IMC ≥ 30 kg/m ²	4327	1216 (28,1%)	2091 (48,3%)
<i>Spinler 2009</i> ¹³	Pacientes inscritos no CRUSADE entre 01/01/ 2004 e 31/03/ 2006, que receberam enoxaparina para o tratamento inicial de SCASSST e para os quais foram coletadas informações sobre a dose inicial de enoxaparina. Foram excluídos pacientes que foram transferidos para outra instituição, não tinham IMC documentado, não tinham CICr estimado documentado ou era <30 ml/min, ou foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio durante a internação.	Pacientes foram divididos em 4 grupos com base no IMC: <18.5; 18.5–24.9; 25.0–29.9; ≥ 30 kg/m ²	19.061	7428 (39%)	11.613 (60,9%)
<i>Mahaffey 2010</i> ⁵⁵	Pacientes com SCASSST. Foram excluídos pacientes que apresentavam contra-indicações para HNF ou enoxaparina, realizaram ICP ou terapia trombolítica nas 24 horas anteriores, com elevado risco de complicações hemorrágicas devido a AVC ou cirurgia recente, RNI > 1,5, distúrbio hemorrágico passado ou presente; ou CICr <30 mL/min	Pacientes foram divididos em 5 grupos com base no IMC: <20; 20-25 kg/m ² ; 25-30; 30-35; ≥ 35 kg/m ²	9837	3137 (31,9%)	6514 (66,2%)
<i>Hosch 2017</i> ⁵⁷	Pacientes ≥18 anos que receberam HNF para o tratamento de TEV (TVP e/ou TEP), gerenciados pelo protocolo de dosagem de farmácia. Foram excluídos pacientes que obtiveram um TTPa terapêutico antes de 6h após o início da heparina.	Pacientes foram divididos em 3 grupos com base no IMC: <30; 30-40; ≥ 40 kg/m ²	294	173 (58,8%)	143 (48,6%)
<i>Shlensky 2020</i> ⁵⁸	Pacientes ≥18 anos que apresentaram TEV documentado como indicação para heparina e estivessem no HIHN por pelo menos 24 horas. Foram excluídos pacientes que não autorizaram a revisão de seus registros médicos para pesquisa, receberam uma trombectomia (devido ao aumento do risco de sangramento) ou receberam um agente fibrinolítico.	Pacientes foram divididos em 3 grupos com base no IMC: <30; 30-40; ≥ 40 kg/m ²	423	193 (45,6%)	223 (52,7%)

RNI: Razão Normalizada Internacional.

NHAI: Nomograma de Heparina de Alta Intensidade.

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

5.3. Estratégias de anticoagulação utilizadas

Dos 6 estudos, 5 utilizaram HNF, 4 usaram enoxaparina e apenas 1 utilizou fondaparinux. Não foram encontrados artigos que utilizaram bivalirudina. Para o tratamento da SCA, em Spinler et al⁵⁴, os pacientes foram randomizados no ensaio ESSENCE para 1mg/kg de enoxaparina SC 12/12h + bolus e infusão contínua IV de placebo; ou injeções SC de placebo + HNF IV com bolus de 5000U seguido de infusão contínua de dose ajustada ao TTPa (alvo = 55-85s). Já no ensaio TIMI11B, os participantes foram randomizados para HNF IV com bolus de 70U/kg seguido de dose inicial de $15U \times kg^{-1} \times h^{-1}$ com ajuste visando TTPa alvo de 1,5-2,5x o valor normal + injeções SC de placebo; ou enoxaparina com bolus IV de 30mg seguido de 1mg/kg SC 12/12h + placebo IV. Em ambos os estudos, não houve dose máxima para pacientes obesos.

Em Mahaffey et al⁵⁵, a randomização do estudo SYNERGY se deu entre HNF IV com bolus de 60U/kg seguido de infusão contínua de 12U/kg/h, ajustada para o TTPa alvo de 1,5-2,0x o limite superior de normalidade da instituição; ou enoxaparina 1mg/kg SC 12/12h. Não houve limite de dose. Spinler et al¹³, por outro lado, como uma coorte retrospectiva, selecionou aqueles pacientes da iniciativa CRUSADE que haviam utilizado enoxaparina para o tratamento da SCA, e analisaram a média de dose dada aos pacientes, adotando como dose ideal um valor entre 0,95-1,05mg/kg SC.

Para o tratamento do TEV, Davidson et al⁵⁶ utilizou dados proveniente dos ensaios MATISSE. O MATISSE-DVT, randomizou os pacientes para receberem fondaparinux, com dose diária de 5mg SC (2,5mg para <50kg e 7,5 para >100kg) + placebo SC 12/12h; ou enoxaparina 1mg/kg SC 12/12h + dose diária de placebo, para o tratamento de pacientes com TVP. No ensaio MATISSE-PE, para o tratamento de TEP, os pacientes foram randomizados também para fondaparinux, com mesma posologia do estudo anterior, mas como alternativa, os pacientes receberam HNF IV, com bolus inicial de 5000U, seguido de infusão contínua de no máximo 1250U/h, visando manter o TTPa entre 1,5-2,5x o valor normal.

Os estudos Hosch et al⁵⁷ e Shlensky et al⁵⁸, são coortes retrospectivas que avaliaram o uso da HNF para o tratamento do TEV. Em Hosch et al⁵⁷, os pacientes incluídos foram aqueles que receberam HNF de acordo com o protocolo dosado pela farmácia, que consistia em bolus inicial de 80U/kg (dose máxima de 10.000U), seguido de infusão contínua de 18U/kg/h (dose máxima de 2500U/h), visando manter o TTPa entre 57-96s. De acordo com esse protocolo, as doses são

baseadas no peso corporal, a menos que o paciente exceda >20% do seu Peso Corporal Ideal (PCI), casos nos quais as doses se baseiam no Peso Corporal por Dosagem (PCD). As definições de PCI e PCD adotadas no artigo encontram-se no Anexo A. Em Shlensky et al⁵⁸, por outro lado, os pacientes selecionados foram aqueles anticoagulados de acordo com o nomograma de heparina de alta intensidade (NHAI). Nesses casos, os pacientes receberam um bolus inicial opcional de 80U/kg, seguido de infusão contínua de 18U/kg/h, (ajustada para o TTPa) com doses calculadas utilizando o valor do peso corporal independente do peso do paciente.

5.4. Risco de viés dos estudos incluídos

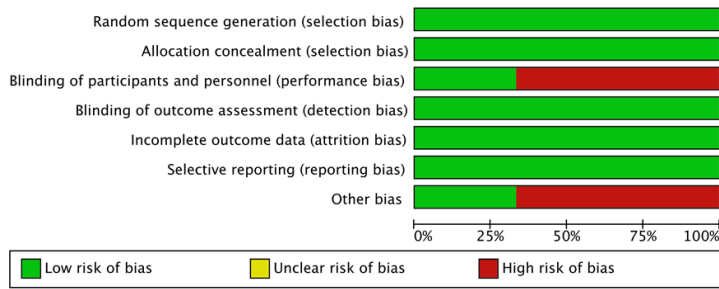
Os estudos caracterizados como análises post-hoc de ensaios clínicos randomizados (ECR) apresentaram fraquezas metodológicas referentes a alocação conhecida e a outros vieses, observado nas Figuras 2 e 3. Em Davidson et al⁵⁶ e Mahaffey et al⁵⁵, não houve cegamento dos participantes e dos avaliadores quanto ao tipo de intervenção aplicada, justificado pelas diferentes vias de administração e posologia das medicações (HNF por via IV; enoxaparina e fondaparinux por via SC). Spinler et al⁵⁴ e Davidson et al⁵⁶, por outro lado, obtiveram suas análises através da fusão do banco de dados de dois ECR, elevando o risco de viés da amostra selecionada, por comprometimento da randomização e da metodologia adotada.

Figura 2 - Sumário do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática pela Cochrane Risk of Bias Tool (RoB).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Davidson 2007	+	+	-	+	+	+	-
Mahaffey 2010	+	+	-	+	+	+	+
Spinler 2003	+	+	+	+	+	+	-

Fonte: próprio autor.

Figura 3 - Gráfico do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.



Fonte: próprio autor.

Com relação aos estudos de coorte, Spinler et al¹³ foi classificado como baixo risco de viés, somando ao total 9 estrelas. O limitado período de follow-up foi observado em Shlensky et al⁵⁸ e Hosch et al⁵⁷, sendo que esse último também apresentou fraquezas metodológicas referentes à comparabilidade entre os grupos (Tabela 3).

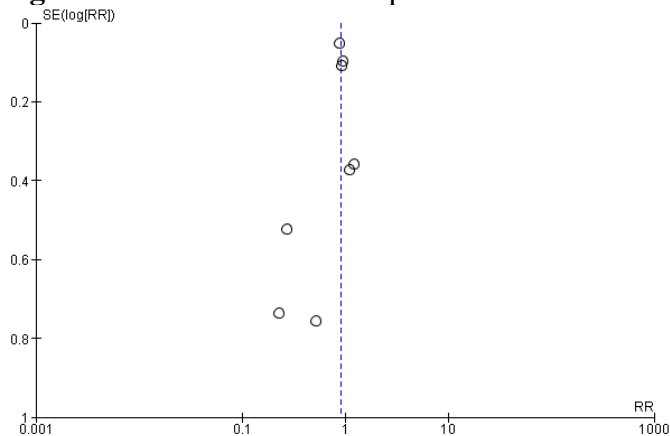
Tabela 3 - Análise do risco de viés pela NOS para estudos observacionais.

Estudos	Seleção	Comparabilidade	Desfecho
<i>Spinler 2009</i> ¹³	****	**	***
<i>Hosch 2017</i> ⁵⁷	****	-	**
<i>Shlensky 2020</i> ⁵⁸	****	**	**

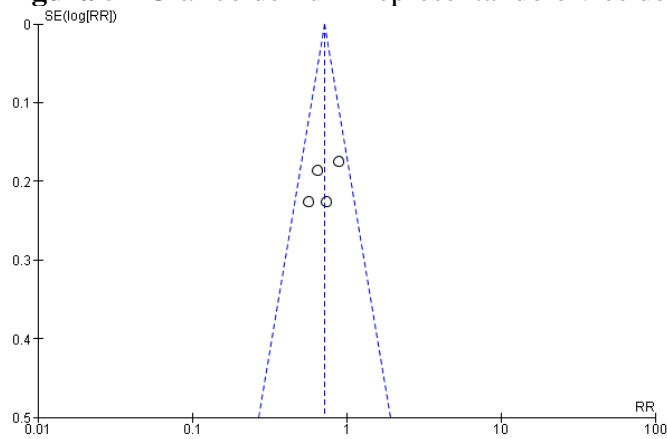
Fonte: próprio autor.

A análise dos gráficos de funil nas Figuras 4 e 5 permite inferir um baixo risco de viés de publicação de todos os artigos incluídos na meta-análise, apesar do número reduzido de estudos incluídos.

Figura 4 - Gráfico de Funil representando o viés de publicação (Sangramento Maior)



Fonte: próprio autor.

Figura 5 - Gráfico de Funil representando o viés de publicação (Mortalidade)

Fonte: próprio autor.

5.5. Principais achados dos estudos

A Tabela 4 expõe a incidência dos desfechos clínicos avaliados pelos estudos, por medicação utilizada, para o grupo obeso e não obeso. Todos os estudos incluídos na revisão avaliaram a taxa de sangramento maior durante o período de internamento, a qual foi de 6,0% (IC 95% 5,6%-6,4%) em obesos e de 6,2% (IC 95% 5,9%-6,5%) em não obesos. As definições de sangramento maior adotadas em cada estudo encontram-se no Apêndice B. Com relação aos desfechos de eficácia, apenas 2 estudos analisaram a mortalidade em 30 a 43 dias de follow-up. A taxa de mortalidade encontrada no grupo obeso foi de 2,6% (IC 95% 2,2%-3,0%) e no grupo não obeso, de 3,6% (IC 95% 3,3%-4,0%). Apenas Spinler et al⁵⁴ reportou o reincidência do infarto isoladamente, enquanto o desfecho de AVC não foi mensurado por nenhum dos estudos.

Tabela 4 - Desfechos Clínicos em obesos e não obesos, por antitrombótico utilizado.

Estudos	Anticoagulante (Indicação)	Desfecho	Follow-up	Incidência obesos n/N (%)	Incidência não obesos n/N (%)
<i>Spinler 2003</i> ⁵⁴	Enoxaparina (SCA)	Morte	43 dias	24/921 (2,6%)	91/2595 (3,5%)
		IAM	43 dias	45/921 (4,9%)	125/2595 (4,8%)
		RU	43 dias	83/921 (9%)	257/2595 (9,9%)
		Morte/IAM/RU	43 dias	132/921 (14,3%)	418/2595 (16,1%)
		Sangramento Maior	Internação	4/921 (0,4%)	41/2595 (1,6%)
	HNF (SCA)	Qualquer sangramento	Internação	107/921 (11,7%)	243/2595 (9,5%)
		Morte	43 dias	23/918 (2,5%)	113/2563 (4,4%)
		IAM	43 dias	56/918 (6,1%)	154/2563 (6%)
		RU	43 dias	107/918 (11,7%)	308/2563 (12%)
		Morte/IAM/RU	43 dias	165/918 (18,0%)	492/2563 (19,2%)
<i>Davidson 2007</i> ⁵⁶	Fondaparinux (TEV)	TEV recorrente	3 meses	22/594 (3,7%)	61/1560 (3,9%)
		Sangramento maior	Internação	2/590 (0,3%)	23/1549 (1,5%)
	Heparinas* (TEV)	TEV recorrente	3 meses	30/622 (4,8%)	70/1551 (4,5%)
		Sangramento maior	Internação	7/611 (1,1%)	18/1540 (1,2%)
<i>Spinler 2009</i> ¹³	Enoxaparina (SCA)	Sangramento Maior	Internação	513/7428 (6,9%)	900/11.633 (7,7%)
<i>Mahaffey 2010</i> ⁵⁵	Enoxaparina (SCA)	Morte/IAM	30 dias	202/1585 (12,8%)	486/3331 (14,5%)
		Morte	6 meses	262/1585 (16,5%)	605/3331 (18,2%)
		Morte	30 dias	37/1585 (2,3%)	119/3331 (3,6%)
		Morte	6 meses	69/1585 (4,4%)	209/3331 (6,3%)
		Morte	1 ano	108/1585 (6,8%)	269/3331 (8%)
	HNF (SCA)	Sangramento severo (GUSTO)	Internação	39/1585 (2,5%)	94/3331 (2,8%)
		Sangramento maior (TIMI)	Internação	138/1585 (8,7%)	308/3331 (9,2%)
		Morte/IAM	30 dias	206/1552 (13,3%)	515/3369 (15,3%)
		Morte	6 meses	253/1552 (16,3%)	628/3369 (18,6%)
		Morte	30 dias	45/1552 (2,9%)	110/3369 (3,3%)
<i>Hosch 2017</i> ⁵⁷	HNF (TEV)	Morte	6 meses	75/1552 (4,8%)	182/3369 (5,4%)
		Morte	1 ano	95/1552 (6,1%)	262/3369 (7,8%)
		Sangramento severo (GUSTO)	Internação	28/1552 (1,8%)	76/3369 (2,3%)
		Sangramento maior (TIMI)	Internação	111/1552 (7,2%)	257/3369 (7,6%)
<i>Shlensky 2020</i> ⁵⁸	HNF (TEV)	Sangramento	Internação	20/173 (11,5%)	17/121 (14%)
		Queda na Hb ≥ 2 g/dL e ≥ 2 unidades de concentrado de hemácias recebidos	Internação	3/173 (1,7%)	4/121 (3,3%)
		Eventos trombóticos	Internação	0/173	0/121
<i>Shlensky 2020</i> ⁵⁸	HNF (TEV)	Sangramento Maior	Internação	13/193 (6,7%)	14/230 (6,1%)
		Complicações trombóticas	Internação	1/193 (0,5%)	1/230 (0,4%)

RU: Revascularização de Urgência.

*HNF no MATISSE-PE e enoxaparina no MATISSE-DVT.

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

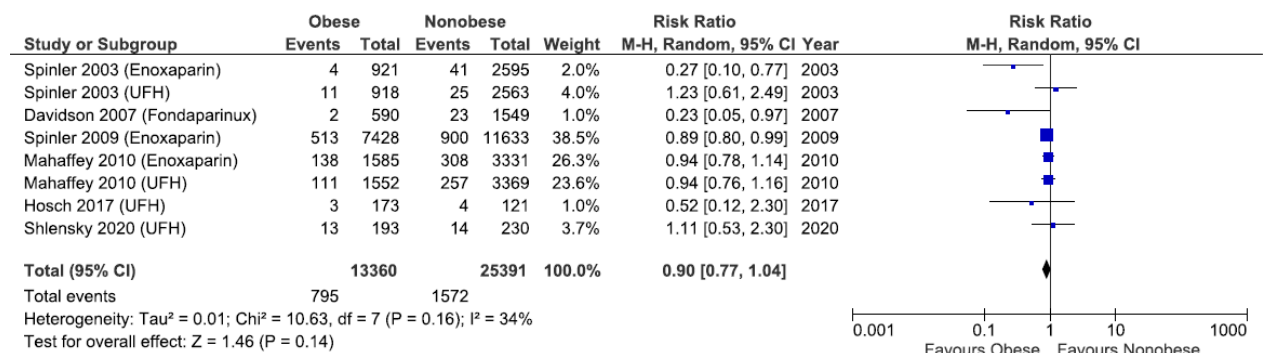
5.6. Síntese dos resultados

5.6.1. SANGRAMENTO MAIOR

Os resultados desta análise mostraram que, durante o período intra-hospitalar, a taxa de sangramento maior foi semelhante entre obesos e não obesos em uso de anticoagulantes

parenterais, com RR: 0,90, IC 95%: 0,77-1,04, $p = 0,14$ (Figura 6). A heterogeneidade foi considerada moderada, com um I^2 de 34% e Chi^2 de 10,63. A incidência do desfecho permaneceu comparável quando foram analisados separadamente os estudos sobre SCA (RR: 0,91, IC 95%, 0,79-1,04, $p = 0,16$) e TEV (RR: 0,60, IC 95%, 0,22-1,60, $p = 0,30$), bem como quando foi analisado por anticoagulante: enoxaparina (RR: 0,87, IC 95%, 0,70-1,08, $p = 0,21$) ou HNF (RR: 0,96, IC 95%, 0,79-1,17, $p = 0,67$). Os gráficos de floresta das análises de subgrupo encontram-se, respectivamente, nos Apêndices C e D.

Figura 6 - Gráfico de floresta. Obesos versus não obesos (Sangramento Maior).

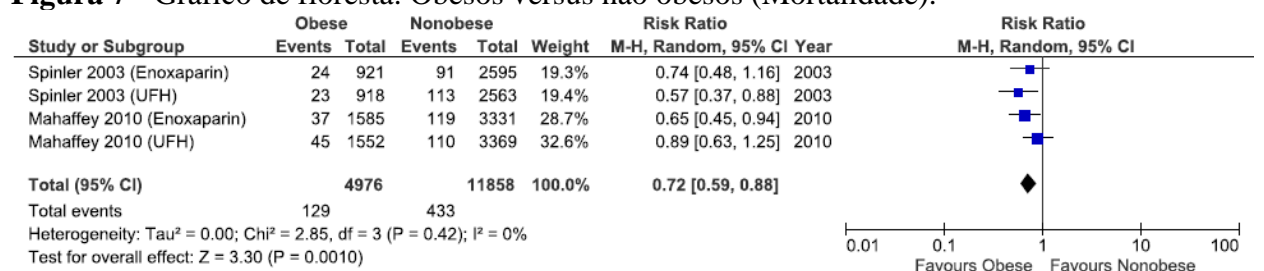


Fonte: próprio autor.

5.6.2. MORTALIDADE

Apenas 2 artigos avaliaram a incidência de morte, ambos no cenário da SCA^{54,55}. Durante um período de follow-up de 30 a 43 dias, a taxa de mortalidade foi menor em pacientes obesos, quando comparados aos não obesos, com RR: 0,71, IC 95% 0,59-0,87, $p = 0,0007$ (Figura 7). A heterogeneidade foi considerada baixa, com um I^2 de 0% e Chi^2 de 2,85. Não foi possível realizar análise individualizada para cada agente antitrombótico, devido ao número reduzido de artigos na análise.

Figura 7 - Gráfico de floresta. Obesos versus não obesos (Mortalidade).



Fonte: próprio autor.

5.6.3. OUTROS DESFECHOS

Para dos demais desfechos previamente estabelecidos (IAM e AVC) não foi realizada a meta-análise, devido ao limitado número de artigos. Apenas um estudo (Spinler et al⁵⁴) avaliou o desfecho de IAM isoladamente, enquanto a incidência de AVC não foi aferida por nenhum dos estudos incluídos na revisão.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar a influência da obesidade na segurança e eficácia do tratamento antitrombótico após evento coronariano agudo ou tromboembolismo venoso. De acordo com essa revisão sistemática, a obesidade tem pequeno ou nenhum impacto na incidência de desfechos clínicos após a terapia anticoagulante. Poucos estudos relataram desfechos trombóticos e de morte, limitando conclusões acerca da eficácia, no entanto, o uso de HNF, enoxaparina e fondaparinux parece ser seguro na população obesa ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$).

6.1. SCA

No contexto da SCA, a obesidade não teve impacto nos desfechos clínicos após o uso de HNF ou enoxaparina na análise combinada dos ensaios ESSENCE e TIMI 11B. Não foi observada diferença entre obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) e não obesos na incidência do desfecho primário composto por morte, IAM e necessidade de revascularização de urgência (RU) ou na ocorrência de sangramento maior, demonstrando, contudo, tendência a um maior risco de qualquer sangramento entre aqueles de maior IMC ⁵⁴. Apesar da ausência de limite máximo de dose adotada nos ensaios, resultados da presente análise mostraram que, para esse estudo, pacientes obesos e não obesos tratados com HNF tiveram incidência semelhante de sangramento maior e, aqueles de $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ tratados com enoxaparina apresentaram desfecho mais favorável (RR: 0,27, IC 95%, 0,10-0,77). Esses achados reforçam a conclusão da presente meta-análise e vão de encontro a necessidade de se estabelecer uma dose limite para pacientes obesos, sugerindo que o maior peso não influencia nos desfechos clínicos após tratamento anticoagulante.

Somado a isso, dados do ensaio SYNERGY, no qual 9873 pacientes foram randomizados para receber HNF ou enoxaparina sem limite de dose, não identificaram diferença significativa na ocorrência de morte, infarto e sangramento maior associada ao IMC ⁵⁵. Esse achado foi reforçado na presente meta-análise, em que a taxa de sangramento maior não se alterou em pacientes obesos tratados com enoxaparina ou HNF, apesar da ausência de limite máximo de dose adotada.

Em contrapartida, Spinler et al¹³ estudaram, com base no registro CRUSADE, a dose inicial de enoxaparina em relação ao peso do paciente e mostraram que, na prática clínica, os

pacientes com sobrepeso e obesos tendem a ser tratados com doses reduzidas do medicamento (<0,95 mg/kg), sobretudo os de peso > 150kg, quando comparados com aqueles de peso normal. Esse dado levanta a hipótese de que a frequente subdosagem em pacientes obesos pode atuar como um fator protetor contra o sangramento, estando relacionado às comparáveis taxas de sangramento maior entre obesos e não obesos na presente meta-análise. Além disso, embora haja limitada representatividade de indivíduos pesando >150kg nessa coorte (n = 37), foi observado que, desses pacientes, aqueles que receberam a dose recomendada de enoxaparina (0,95-1,05 mg/kg), apresentaram maior risco de sangramento, quando comparados àqueles que receberam dose reduzida, sugerindo que a dosagem convencional de enoxaparina baseada no peso talvez seja muito elevada para esse grupo de pacientes¹³. No entanto, o baixo tamanho amostral e o perfil observacional do estudo limitam conclusões mais robustas.

O estudo OASIS 5, mostrou que o fondaparinux é não inferior à enoxaparina no que diz respeito a ocorrência de eventos isquêmicos após SCASSST e promove uma redução significativa do risco de sangramento maior e mortalidade em 30 e 180 dias, contudo, a baixa representatividade da população obesa no estudo limita a aplicação desses resultados para esse grupo de pacientes¹⁴ e o questionamento acerca da eficácia da dose fixa de 2,5mg em pacientes obesos ainda é incerta. No entanto, uma análise interna desse estudo mostrou que, entre os pacientes que utilizaram fondaparinux, a incidência de sangramento durante a terapia e no dia 9 foi inversamente proporcional ao peso corporal, sendo aqueles com peso > 100 kg os que apresentaram melhor prognóstico⁵⁹, o que sugere que a segurança desse tratamento talvez não seja afetada pela presença da obesidade. Contudo, não foram encontrados estudos que compararam a incidência de desfechos clínicos entre obesos e não obesos em uso de fondaparinux.

No que diz respeito ao desfecho de mortalidade, na nossa meta-análise, a síntese dos resultados dos estudos Spinler et al⁵⁴ e Mahaffey et al⁵⁵ mostrou tendência a um melhor prognóstico entre os pacientes obesos no período de 30 e 43 dias, dado que aponta no sentido do “paradoxo da obesidade” previamente descrito na literatura^{8,9,10}. No entanto, a impossibilidade de ajustar os dados para variáveis confundidoras, característica do nosso desenho de estudo, gera a hipótese de que esse resultado talvez seja sustentado pelo diferente perfil clínico dos pacientes obesos já descrito anteriormente, como a maior prevalência de pacientes jovens, com menos comorbidades, que receberam tratamento mais intensivo com medicações que reduzem mortalidade, entre outros.

6.2. TEV

Um estudo desenvolvido por Barletta et al, que comparou os valores de TTPa atingidos por pacientes com e sem obesidade mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), utilizando o nomograma baseado no peso para o tratamento do TEV, mostrou que aqueles do grupo de maior peso apresentaram uma maior incidência de supra dosagem e que o IMC foi preditor independente para valores supra terapêuticos de TTPa, sugerindo a possível necessidade de um limite de dose para aqueles com $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ⁶⁰.

Nesse cenário, dois estudos da presente revisão se propuseram a estudar a influência do IMC na eficácia e segurança da HNF em pacientes com TEV. Em Hosch et al⁵⁷, os pacientes receberam a dose de HNF baseada no peso corporal, a não ser que seu peso excedesse 20% do PCI, casos nos quais foi baseada no PCD. Em contrapartida, Shlensky et al⁵⁸ desenvolveu o estudo no cenário em que todos os pacientes, independente do peso, receberem a mesma posologia da medicação, baseada no peso corporal. Apesar das diferentes abordagens, nenhum dos estudos encontrou diferença entre as 3 classes de IMC (<30 , $30-40$ e $>40 \text{ kg/m}^2$) no que diz respeito ao tempo necessário para atingir o primeiro valor terapêutico de TTPa e à ocorrência de sangramento durante o estudo. Corroborando com os achados de Barletta et al⁶⁰, Shlensky et al⁵⁸ também identificou uma maior incidência de valores supra terapêuticos de TTPa no grupo de obesos mórbidos, no entanto, esse achado não se refletiu na ocorrência de sangramento, sugerindo que não há impacto clínico do IMC na segurança da HNF no TEV. Contudo, além do reduzido tamanho amostral, os estudos trazem como limitação a identificação dos eventos hemorrágicos através do resumo de alta, que podem potencialmente ter subestimado o número de eventos.

O fondaparinux foi testado como opção ao tratamento convencional com as heparinas nos ensaios clínicos MATISSE, que demonstraram a não inferioridade dessa medicação, quando utilizada em 3 doses baseadas no peso (2,5; 5 e 7,5mg)^{32,33}. Davidson et al⁵⁶, com base nos dados dos estudos MATISSE, mostrou que a não inferioridade do fondaparinux se mantém mesmo no subgrupo de pacientes obesos ($IMC > 30$), corroborando para os achados da revisão, segundo os quais a obesidade traz pouco ou nenhum impacto na segurança e eficácia do tratamento anticoagulante. De forma semelhante, na nossa meta-análise, quando analisado por medicação, não houve diferença significativa na incidência de sangramento maior entre obesos e não obesos em ambos os grupos tratamento: fondaparinux ou heparinas (HNF ou enoxaparina). Contudo, apesar do largo intervalo de confiança, resultados dessa análise

mostraram que os pacientes obesos em uso de fondaparinux apresentaram tendência a reduzida taxa de sangramento maior quando comparados aos não obesos (RR: 0,23, IC 95%, 0,05-0,97). Nesse caso, apesar de haver ajuste de dose por peso na administração do fondaparinux (5mg para <50kg; 7,5mg para 50-100kg; 10mg para >100kg), todos os pacientes pesando >100kg, recebem a mesma dose diária de 10mg, não havendo progressão da dose com o peso, o que pode ser um potencial fator de proteção de sangramento para os obesos mórbidos.

6.3. Limitações

A presente revisão apresenta algumas limitações. Devido a elevada prevalência de pacientes com SCA (87,7%) na amostra estudada, esta análise diz respeito principalmente a pacientes que sofreram um evento coronariano agudo, com limitadas conclusões acerca de pacientes com TEV. A classificação dos eventos hemorrágicos e as estratégias de anticoagulação adotadas foram vastas, limitando a união desses dados. Devido a variação na definição e coleta de desfechos não foi possível uma análise de desfechos combinados maiores. Além disso, devido a impossibilidade de controlar para variáveis confundidoras, outros fatores, como o uso de outros antiplaquetários e anticoagulantes e as diferenças de perfil clínico entre obesos e não obesos (idade, sexo, comorbidades), podem ter influenciado os resultados obtidos. O perfil da população estudada também variou entre os estudos.

6.4. Implicações para a prática e pesquisas futuras

Diante da pequena quantidade de estudos e da impossibilidade de controlar para variáveis confundidoras, não se pode obter conclusões robustas a respeito da influência da obesidade na segurança e eficácia do tratamento antitrombótico com base em estudos individuais. Tendo em vista os resultados obtidos nesta meta-análise, gera-se a hipótese de que não é necessário um tratamento diferenciado para pacientes obesos com SCA ou TEV, no que diz respeito a terapia anticoagulante. Estudos randomizados futuros, na população específica de obesos, são necessários para obter conclusões mais robustas.

7 CONCLUSÃO

Com base nas evidências atualmente disponíveis, a obesidade apresenta pouco ou nenhum efeito sobre as taxas de complicações trombóticas, morte e sangramento em pacientes tratados com anticoagulantes parenterais para TEV ou SCA. Estudos subsequentes são necessários para validação desses achados.

REFERÊNCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
2. Shiriki Kumanyika, Ph.D., M.P.H., and William H. Dietz, M.D. PD. Solving Population-wide Obesity — Progress and Future Prospects. *N Engl J Med*. 2020;1–3.
3. Saúde M da. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico [Internet]*. G. Estatística e Informação em Saúde. 2019. 131 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf
4. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: An expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672–86.
5. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353.
6. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg [Internet]*. 2008;207(6):928–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022>
7. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriès C, Rojas P, et al. Mortality Risk Factors in Patients Treated by Chronic Hemodialysis. *Nephron [Internet]*. 1982;31(2):103–10. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/182627>
8. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13–22.
9. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gąsior M, Gierlotka M, Wasilewski J, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(11):801–12.
10. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Valdés V, Todolí JA, Di Micco P, et al. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):595–600.
11. Suh JW, Mehran R, Claessen BE, Xu K, Baber U, Dangas G, et al. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with

Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1750–6.

12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.

13. Spinler SA, Ou FS, Roe MT, Gibler WB, Ohman M, Pollack C V., et al. Weight-based dosing of enoxaparin in obese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE initiative. *Pharmacotherapy.* 2009;29(6):631–8.

14. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1464–76.

15. Yusuf S. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2006;295(13):1519–30.

16. Badimon L, Hernández Vera R, Padró T, Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):681–8.

17. Organização Mundial da Saúde. Causes of death [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 3]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/causes-of-death>

18. Maria G, Oliveira M De, Campos L, Brant C, Polanczyk CA, Nascimento BR, et al. Special Article Cardiovascular Statistics – Brazil 2020. 2020;1–132. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/ingles/aop/2020/AOP_estatistica-cardiovascular-ingles.pdf

19. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: Risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;302(7):767–73.

20. Heidenreich PA, McClellan M. Trends in treatment and outcomes for acute myocardial infarction: 1975-1995. *Am J Med.* 2001;110(3):165–74.

21. Brieger D, Fox KAA, FitzGerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum Á, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95(11):888–94.

22. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, et al. Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento st (II edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol.* 2021;102(3 SUPPL. 1):1–61.

23. Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med.* 1997;

24. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of low- molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;447–52.
25. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. October. 1999;1593–601.
26. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-essence meta-analysis. *Circulation.* 1999;100(15):1602–8.
27. SYNERGY. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed with an Intended Early Invasive Strategy. *Jama.* 2004;292(1):45–54.
28. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;373(11):997–1009.
29. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J [Internet].* 2019;54(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
30. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693–738.
31. Lorga Filho A M, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, Franci A, Manica ALL, Volschan A, De Paola AAV, Greco AIL, Ferreira ACN, Sousa ACS, Pesaro AEP, Simão AF, Lopes ASSA, Carvalho ACC, Timerman A, Ramos AIO, Alves BR, Caramelli B PV. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101.
32. Büller HR. Fondaparinux or Enoxaparin for the Initial Treatment of Symptomatic Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867.
33. Büller, H. R. Davidson, B. L. Decousus, H. Gallus, A. Gent, M. Piovella, F. Prins, M. H. Raskob, G. Bouthier, J. Lensing AWA. Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2003;349.
34. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: Limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther [Internet].* 2011;90(1):77–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.104/nature06264>
35. Sanderink GJ, Liboux A Le, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):308–18.

36. Bowman S, Hudson S, Simpson G, Munro J, Clements J. A comparison of the pharmacokinetics of propranolol in obese and normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(5):529–32.
37. Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, Gellee C. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(6):684–7.
38. Edelman AB, Cherala G, Stanczyk FZ. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: A review. *Contraception* [Internet]. 2010;82(4):314–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.04.016>
39. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71–87.
40. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2000;278(5 47-5):817–22.
41. Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* [Internet]. 1987 Dec;114(6):1334–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3687686>
42. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012;94(10):2143–9.
43. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Singh G, Correa R. Obesity and its cardiovascular effects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(4):1–11.
44. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):85–9.
45. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, Seelhorst U, Winkelmann BR, Tiran B, et al. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4277–86.
46. Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, Ray KK, De Lemos JA, Zhou S, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: Observations from the Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PR. *Am Heart J* [Internet]. 2011;161(6):1147–1155.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.02.014>
47. Ariza-Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Ferreiro JL, Romaguera R, et al. Body mass index and acute coronary syndromes: paradox or confusion? *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(2):158–64.
48. Calabrò P, Moscarella E, Gragnano F, Cesaro A, Pafundi PC, Patti G, et al. Effect of Body Mass Index on Ischemic and Bleeding Events in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes (from the START-ANTIPLATELET Registry). *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1662–8.

49. Fukuoka S, Kurita T, Dohi K, Masuda J, Seko T, Tanigawa T, et al. Untangling the obesity paradox in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention (detail analysis by age). *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;289:12–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.011>
50. Biswas S, Andrianopoulos N, Dinh D, Duffy SJ, Lefkovits J, Brennan A, et al. Association of Body Mass Index and Extreme Obesity With Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(21).
51. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(12):1339–49.
52. El-menyar A, Asim M, Al-thani H. Obesity Paradox in Patients With Deep Venous Thrombosis. 2017;
53. Stein PD, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: The mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thromb Res* [Internet]. 2011;128(6):518–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.019>
54. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: Analysis from the ESSENCE and TIMI 11b studies. *Am Heart J*. 2003;146(1):33–41.
55. Mahaffey KW, Tonev ST, Spinler SA, Levine GN, Gallo R, Ducas J, et al. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010;139(2):123–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.10.008>
56. Davidson BL, Büller HR, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1191–4.
57. Hosch LM, Breedlove EY, Scono LE, Knoderer CA. Evaluation of an Unfractionated Heparin Pharmacy Dosing Protocol for the Treatment of Venous Thromboembolism in Nonobese, Obese, and Severely Obese Patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017;51(9):768–73. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617801831&from=export>
58. Shlensky JA, Thurber KM, O’Meara JG, Ou NN, Osborn JL, Dierkhising RA, et al. Unfractionated heparin infusion for treatment of venous thromboembolism based on actual body weight without dose capping. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2020;25(1):47–54.
59. Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011;155(2):137–49.
60. Barletta JF, DeYoung JL, McAllen K, Baker R, Pendleton K. Limitations of a

standardized weight-based nomogram for heparin dosing in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2008;4(6):748–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2008.03.005>

APÊNDICE A
Bases de dados pesquisadas e fórmulas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Pubmed	(("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndromes" OR "Coronary Syndrome, Acute" OR "Coronary Syndromes, Acute" OR "Syndrome, Acute Coronary" OR "Syndromes, Acute Coronary" OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR "Anginas, Unstable" OR "Unstable Anginas" OR "Angina Pectoris, Unstable" OR "Angina Pectori, Unstable" OR "Unstable Angina Pectori" OR "Unstable Angina Pectoris" OR "Unstable Angina" OR "Angina at Rest" OR "Angina, Preinfarction" OR "Anginas, Preinfarction" OR "Preinfarction Angina" OR "Preinfarction Anginas" OR "Myocardial Preinfarction Syndrome" OR "Myocardial Preinfarction Syndromes" OR "Preinfarction Syndrome, Myocardial" OR "Preinfarction Syndromes, Myocardial" OR "Syndrome, Myocardial Preinfarction" OR "Syndromes, Myocardial Preinfarction" OR "Non-ST Elevated Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Non ST Elevated Myocardial Infarction" OR "NSTEMI" OR "Non-ST-Elevation Myocardial Infarction" OR "Infarction, Non-ST-Elevation Myocardial" OR "Infarctions, Non-ST-Elevation Myocardial" OR "Myocardial Infarction, Non-ST-Elevation" OR "Myocardial Infarctions, Non-ST-Elevation" OR "Non ST Elevation Myocardial Infarction" OR "Non-ST-Elevation Myocardial Infarctions" OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Infarction, Myocardial" OR "Infarctions, Myocardial" OR "Myocardial Infarctions" OR "Cardiovascular Stroke" OR "Cardiovascular Strokes" OR "Stroke, Cardiovascular" OR "Strokes, Cardiovascular" OR "Myocardial Infarct" OR "Infarct, Myocardial" OR "Infarcts, Myocardial" OR "Myocardial Infarcts" OR "Heart Attack" OR "Heart Attacks" OR "ST Elevation Myocardial Infarction"[Mesh] OR "ST Segment Elevation Myocardial Infarction" OR "ST Elevated Myocardial Infarction" OR "STEMI" OR "Anterior Wall Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Myocardial Infarction, Anterior Wall" OR "Anterolateral Myocardial Infarction" OR "Anterolateral Myocardial Infarctions" OR "Infarction, Anterolateral Myocardial" OR "Infarctions, Anterolateral Myocardial" OR "Myocardial Infarction, Anterolateral" OR "Myocardial Infarctions, Anterolateral" OR "Anteroseptal Myocardial Infarction" OR "Anteroseptal Myocardial Infarctions" OR "Infarction, Anteroseptal Myocardial" OR "Infarctions, Anteroseptal Myocardial" OR "Myocardial Infarction, Anteroseptal" OR "Myocardial Infarctions, Anteroseptal" OR "Acute Anterior Wall Myocardial Infarction" OR "Inferior Wall Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Diaphragmatic Myocardial Infarction" OR "Diaphragmatic Myocardial Infarctions" OR "Infarction, Diaphragmatic Myocardial" OR "Infarctions, Diaphragmatic Myocardial" OR "Myocardial Infarction, Diaphragmatic" OR "Myocardial Infarctions, Diaphragmatic" OR "Myocardial Infarction, Inferior Wall" OR "Inferior Myocardial Infarction" OR "Infarction, Inferior Myocardial" OR "Infarctions, Inferior Myocardial" OR "Inferior Myocardial Infarctions" OR "Myocardial Infarction, Inferior" OR "Myocardial Infarctions, Inferior" OR "Acute Inferior Myocardial Infarction" OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "Thromboembolism, Venous" OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Phlebothrombosis" OR "Phlebothromboses" OR "Thrombosis, Venous" OR "Thromboses, Venous" OR "Venous Thromboses" OR "Deep Vein Thrombosis" OR "Deep Vein Thromboses" OR "Thromboses, Deep Vein" OR "Vein Thromboses, Deep" OR "Vein Thrombosis, Deep" OR "Deep-Venous Thrombosis" OR "Deep-Venous Thromboses" OR "Thromboses, Deep-Venous" OR "Thrombosis, Deep-Venous" OR "Deep-Vein Thrombosis" OR "Deep-Vein Thromboses" OR "Thromboses, Deep-Vein" OR "Thrombosis, Deep-Vein" OR "Thrombosis, Deep Vein" OR "Deep Venous Thrombosis" OR "Deep Venous Thromboses" OR "Thromboses, Deep Venous" OR "Thrombosis, Deep Venous" OR "Venous Thromboses, Deep" OR "Venous Thrombosis, Deep" OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "Pulmonary Embolisms" OR "Embolism, Pulmonary" OR "Embolisms, Pulmonary" OR "Pulmonary Thromboembolisms" OR "Pulmonary Thromboembolism" OR "Thromboembolism, Pulmonary" OR "Thromboembolisms,	249

Pulmonary") AND ("Heparin"[Mesh] OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparin, Unfractionated" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin, Sodium" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin" OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR "Heparin, Low Molecular Weight" OR "LMWH" OR "Low Molecular Weight Heparin" OR "Low-Molecular-Weight Heparin" OR "Enoxaparin"[Mesh] OR "Enoxaparine" OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR "Lovenox" OR "Clexane" OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966" OR "Nadroparin"[Mesh] OR "Nadroparine" OR "Nadroparin Calcium" OR "Calcium, Nadroparin" OR "Fraxiparin" OR "Fraxiparine" OR "CY 216" OR "CY-216" OR "CY216" OR "LMF CY-216" OR "LMF CY 216" OR "LMF CY216" OR "Dalteparin"[Mesh] OR "Tedelparin" OR "FR-860" OR "FR 860" OR "FR860" OR "Kabi-2165" OR "Kabi 2165" OR "Kabi2165" OR "Dalteparin Sodium" OR "Sodium, Dalteparin" OR "Fragmin" OR "Fragmine" OR "Tinzaparin"[Mesh] OR "2-Propenoic acid, 3-phenyl-" OR "2 Propenoic acid, 3 phenyl" OR "3-phenyl- 2-Propenoic acid" OR "Tinzaparin Sodium" OR "Innohep" OR "Fondaparinux"[Mesh] OR "Fondaparinux Sodium" OR "Quixidar" OR "Arixtra" OR "bivalirudin" [Supplementary Concept] OR "Phe-Pro-Arg-Pro-(Gly)4-desulfohirudin-(53-64)" OR "Phe-Pro-Arg-Pro-(Gly)4 desulfato-Tyr63'-hirugen" OR "Phe-Pro-Arg-Pro-(Gly)4-Asn-Gly-Asp-Phe-Glu-Glu-Ile-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu" OR "CTB-001" OR "Hirulog" OR "Hirulog-1" OR "Angiomax" OR "BG 8967" OR "BG8967" OR "BG-8967")) AND (("Obesity"[Mesh]) OR "Obesity, Morbid"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR "Morbid Obesity" OR "Obesities, Morbid" OR "Obesity, Severe" OR "Obesities, Severe" OR "Severe Obesity" OR "Morbid Obesity")

('acute coronary syndrome'/exp OR 'acute coronary syndrome' OR 'acute coronary syndromes' OR 'heart infarction'/exp OR 'cardiac infarct' OR 'cardiac infarction' OR 'cardial infarct' OR 'heart attack' OR 'heart infarct' OR 'heart infarction' OR 'heart micro infarction' OR 'heart muscle infarction' OR 'infarction, heart' OR 'myocardial infarct' OR 'myocardial infarction' OR 'myocardium infarct' OR 'myocardium infarction' OR 'premonitory infarction sign' OR 'second heart attack' OR 'subendocardial infarction' OR 'transmural cardiac infarction' OR 'transmural heart infarction' OR 'transmural infarction, heart' OR 'unstable angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris, unstable' OR 'angina, unstable' OR 'unstable angina' OR 'unstable angina pectoris' OR 'venous thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism, venous' OR 'vein thromboembolism' OR 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis'/exp OR 'phlebo-thrombosis' OR 'phlebothrombosis' OR 'thrombosis, venous' OR 'vein thrombosis' OR 'vena thrombosis' OR 'venothrombosis' OR 'venothrombotic event' OR 'venous thrombosis' OR 'lung embolism'/exp OR 'chronic lung embolism' OR 'embolism, lung' OR 'lung embolism' OR 'lung embolization' OR 'lung embolus' OR 'lung embolus recurrence' OR 'lung emboly' OR 'lung microembolism' OR 'lung microembolization' OR 'lung microembolus' OR 'lung thromboembolism' OR 'microembolus, lung' OR 'pulmonary embolism' OR 'pulmonary embolization' OR 'pulmonary embolus' OR 'pulmonary microembolism' OR 'pulmonary thromboembolic disease' OR 'pulmonary thromboembolism' OR 'thromboembolism, lung') AND ('heparin'/exp OR 'alpha heparin' OR 'ammonium heparinate' OR 'benzalkonium heparin' OR 'heparine' OR 'clarin' OR 'contusol' OR 'disebrin' OR 'eleparon' OR 'elheparin' OR 'elheparon' OR 'endogenous heparin' OR 'epiheparin' OR 'gag 98' OR 'helberina' OR 'hep flush kit' OR 'hep lock' OR 'hep-lock' OR 'hep-lock u/p' OR 'hep-pak cvc' OR 'hepaflex' OR 'hepalean' OR 'heparin' OR 'heparin injection b.p.' OR 'heparin leo' OR 'heparin lock flush' OR 'heparin lock flush plus sodium chloride' OR 'heparin lock flush preservative free' OR 'heparin monosulfate' OR 'heparin monosulphate' OR 'heparin novo' OR 'heparin ointment' OR 'heparin potassium' OR 'heparin sodium' OR 'heparin sodium 1, 000 units and sodium chloride 0.9%' OR 'heparin sodium 1, 000 units in dextrose 5%' OR 'heparin sodium 1, 000 units in sodium chloride 0.9%' OR 'heparin sodium 10, 000 units in dextrose 5%' OR 'heparin sodium 10, 000 units in sodium chloride 0.45%' OR 'heparin sodium 10, 000 units in sodium chloride 0.9%' OR 'heparin sodium 12, 500 units in dextrose 5%' OR 'heparin sodium 12, 500 units in sodium chloride 0.45%' OR 'heparin sodium 12, 500 units in sodium chloride 0.9%' OR 'heparin sodium 2, 000 units and sodium

EMBASE

395

'cardiovascular disease' OR 'cardiovascular diseases' OR 'cardiovascular disorder' OR 'cardiovascular disturbance' OR 'cardiovascular lesion' OR 'cardiovascular syndrome' OR 'cardiovascular vegetative disorder' OR 'complication, cardiovascular' OR 'disease, cardiovascular' OR 'major adverse cardiovascular event' OR 'bleeding'/exp OR 'abnormal bleeding' OR 'bleeding' OR 'bleeding complication' OR 'blood effusion' OR 'blood loss' OR 'capillary bleeding' OR 'haemorrhage' OR 'haemorrhage model' OR 'haemorrhagic activity' OR 'hemorrhage' OR 'hemorrhage model' OR 'hemorrhagia' OR 'hemorrhagic activity' OR 'spontaneous haemorrhage' OR 'spontaneous hemorrhage') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies' OR 'non experimental study' OR 'nonexperimental studies' OR 'nonexperimental study' OR 'observation studies' OR 'observation study' OR 'observational studies' OR 'observational studies as topic' OR 'observational study' OR 'observational study as topic' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort').

Cochrane Library (CENTRAL)	"acute coronary syndrome" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina" OR "pulmonary embolism" OR "venous thrombosis" OR "deep venous thrombosis" in Title Abstract Keyword AND "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR "unfractionated heparin" OR "heparin" OR "fondaparinux" OR "bivalirudin" in Title Abstract Keyword AND "obesity" OR "abdominal obesity" OR "overweight"	63
LILACS e SciELO	("Acute coronary syndrome" OR "Myocardial Infarction" OR "Heart Attack" OR "Cardiac Attack" OR "Angina, Unstable" OR "Angina, Preinfarction" OR "Myocardial Preinfarction Syndrome" OR "Angina at Rest" OR "Pulmonary Embolism" OR "Pulmonary Thromboembolism" OR "Thromboembolism, Pulmonary" OR "Venous Thrombosis" OR "Phlebothrombosis" OR "Thrombosis, Venous" OR "Deep Vein Thrombosis" OR "Thrombosis, Deep Vein") AND ("Heparin, Low-Molecular-Weight" OR "LMWH" OR "Low-Molecular-Weight Heparin" OR "Enoxaparin" OR "Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "alpha-Heparin" OR "fondaparinux" OR "bivalirudin") AND ("Obesity" OR "Obesity, Abdominal" OR "Central Obesity" OR "Overweight")	9 (7 LILACS e 2 SciELO)

Fonte: próprio autor.

APÊNDICE B

Definição de Sangramento Maior adotada pelos estudos individuais

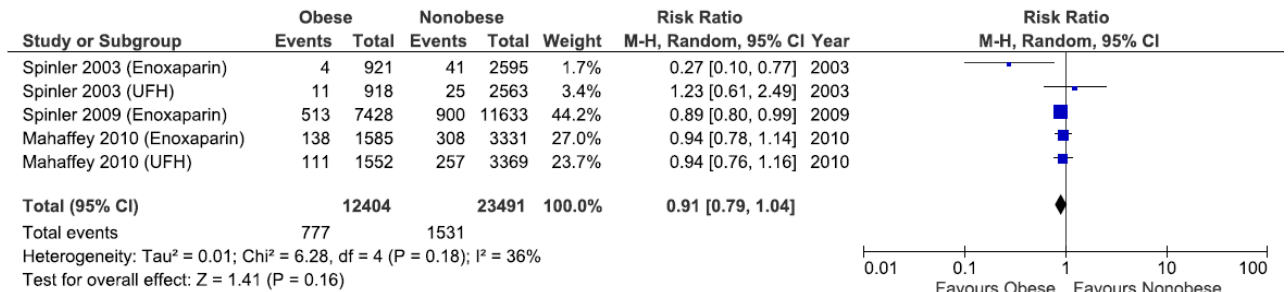
Estudos	Definição de Sangramento Maior
<i>Spinler</i> 2003 ⁵⁴	Sangramento evidente resultando em morte; sangramento retroperitoneal, intracraniano ou intraocular; uma queda na concentração de hemoglobina ≤ 3 g/dL ou a necessidade de transfusão ≤ 2 unidades de sangue.
<i>Davidson</i> 2007 ⁵⁶	Sangramento clinicamente evidente e associado a uma diminuição de 2g/dL (ou 20 g / L) ou mais no nível de hemoglobina, levando à transfusão de 2 ou mais unidades de glóbulos vermelhos ou sangue total, foi retroperitoneal ou intracraniana, ocorreu em um órgão crítico ou contribuiu para a morte.
<i>Spinler</i> 2009 ¹³	Qualquer hemorragia intracraniana, sangramento retroperitoneal, hematócrito basal de 28% ou mais com transfusão de concentrado de hemácias ou menor que 28% com transfusão de concentrado de hemácias e um evento de sangramento testemunhado, ou uma diminuição absoluta no hematócrito de em pelo menos 12%.
<i>Mahaffey</i> 2010 ⁵⁵	(Classificação TIMI) O sangramento será classificado como maior se associado a uma diminuição de 5 g/dL na hemoglobina (cada unidade de concentrado de hemácias ou sangue total transfundido contará como 1 g de hemoglobina) ou uma diminuição absoluta de 15% no hematócrito (cada unidade de concentrado de hemácias ou sangue total transfundido contará como pontos de 3%) ou é intracraniano (confirmado por ressonância magnética ou tomografia computadorizada)
<i>Hosch</i> 2017 ⁵⁷	Queda na hemoglobina de uma linha de base de ≥ 2 g/dL com subsequente transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias durante a terapia com heparina.
<i>Shlensky</i> 2020 ⁵⁸	Qualquer sangramento fatal e/ou sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniano, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdico, ou intramuscular com síndrome compartimental e/ou sangramento causando uma queda em nível de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou levando à transfusão de ≥ 2 unidades de sangue total ou glóbulos vermelhos.

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

APÊNDICE C

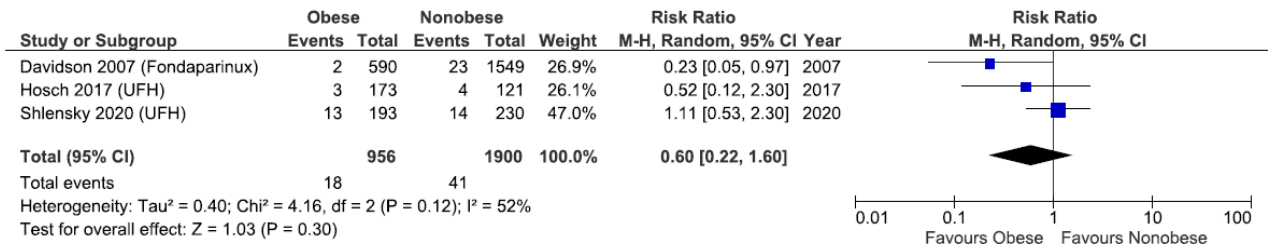
Gráficos de floresta com subgrupos por indicação do tratamento

1. Subgrupo SCA



Fonte: próprio autor.

2. Subgrupo TEV

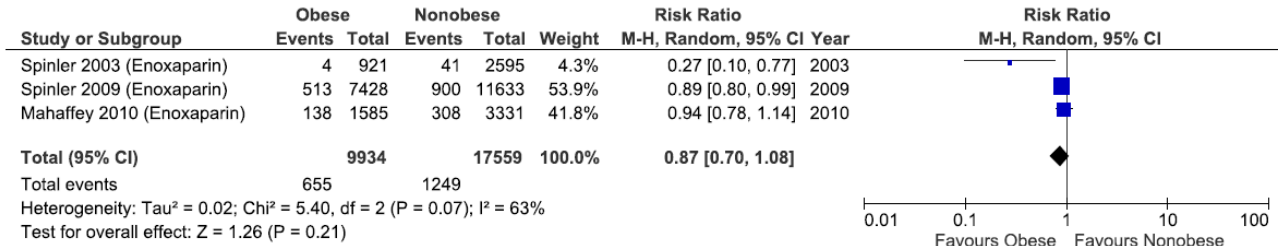


Fonte: próprio autor.

APÊNDICE D

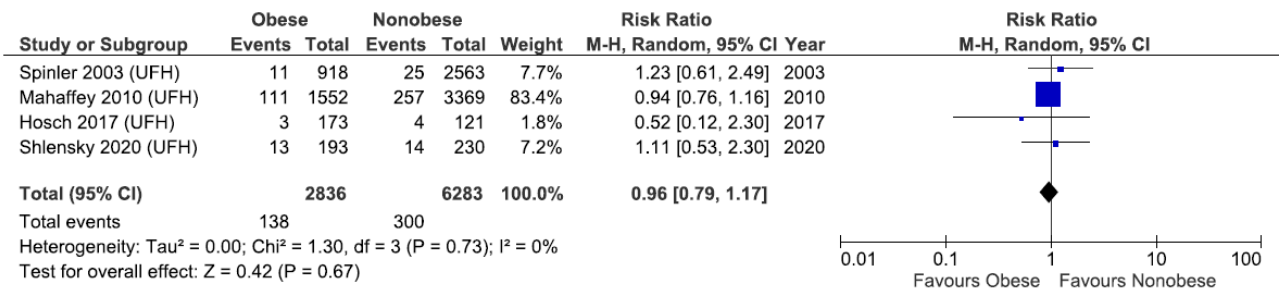
Gráficos de floresta com subgrupos por anticoagulante

1. Subgrupo Enoxaparina



Fonte: próprio autor.

2. Subgrupo HNF



Fonte: próprio autor.

ANEXO A**Definições de PCI e PCD****Definições de Dosagens**

<i>Peso Corporal Ideal (kg)</i>	Homens: $50 + (2,3 \times \text{Altura em polegadas} > 60 \text{ polegadas})$ Mulheres: $45,5 + (2,3 \times \text{Altura em polegadas} > 60 \text{ polegadas})$
<i>Peso Corporal por Dosagem (kg)</i>	$\text{PCI} + [0,4 (\text{Peso Corporal} - \text{PCI})$

Fonte: modificada de Hosch et al⁵⁷.