

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA DE EMERGÊNCIA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**ANTICOAGULAÇÃO PLENA COM HEPARINA NÃO FRACIONADA NO
DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO
RIO GRANDE DO SUL: ESTUDO DE COORTE**

Filipe Gimenes Renck

Porto Alegre 2023

Filipe Gimenes Renck

**ANTICOAGULAÇÃO PLENA COM HEPARINA NÃO FRACIONADA NO
DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO
RIO GRANDE DO SUL: ESTUDO DE COORTE**

Trabalho de conclusão da Residência Médica em Medicina de Emergência do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre.

Orientadora: Prof^a Dra. Michelle Dornelles Santarém

Coorientadora: Laura Bahlis

Porto Alegre 2023

**ANTICOAGULAÇÃO PLENA COM HEPARINA NÃO FRACIONADA NO
DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO
RIO GRANDE DO SUL: ESTUDO DE COORTE”**

Trabalho de conclusão da Residência em Medicina de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre - HCPA

BANCA EXAMINADORA

Gerson Luis da Silva Nunes- Hospital de Clínicas

Vicente Correa Junior - Hospital de Clínicas

Profa Dra. Michelle Dornelles Santarém - Escola de Enfermagem UFRGS (orientadora)

CIP - Catalogação na Publicação

Renck, Filipe Gimenes

ANTICOAGULAÇÃO PLENA COM HEPARINA NÃO FRACIONADA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO RIO GRANDE DO SUL: ESTUDO DE COORTE / Filipe Gimenes Renck. -- 2023.

24 f.

Orientadora: Michelle Dornelles Santarém.

Coorientadora: Laura Bahlis Fuchs.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Medicina de Emergência, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Anticoagulação. 2. Heparina não fracionada. 3. Medicina de emergência. 4. TTPA. 5. Departamento de emergência. I. Santarém, Michelle Dornelles, orient. II. Fuchs, Laura Bahlis, coorient. III. Título.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste no Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) intitulado “**ANTICOAGULAÇÃO PLENA COM HEPARINA NÃO FRACIONADA NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO DO RIO GRANDE DO SUL: ESTUDO DE COORTE**”, apresentado à Residência de Medicina de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 23 de fevereiro de 2023. O TCR foi produzido de acordo com normas do regimento vigente adotadas pela Residência e será apresentado sob a forma de Artigo com as referências formatadas e organizadas de forma numérica sequencial de acordo com Estilo Vancouver, utilizando o gerenciador de referências Mendeley. O periódico será escolhido após as contribuições da banca examinadora para publicação do mesmo. O Artigo foi escrito apresentando as exigências e recomendações do *STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, para melhorar a qualidade da descrição de estudos observacionais.

O TCR será apresentado em quatro etapas:

- 1) Apresentação, lista de abreviaturas e siglas, lista de tabelas e sumário;
- 2) Objetivos gerais e específicos do TCR;
- 3) Artigo Final;
- 4) Referências;

2. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DE - Departamento de Emergência

HNF - Heparina Não Fracionada

TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado

HBPM - Heparina de Baixo Peso Molecular

NOAC - Novos anticoagulantes orais

DP - Desvio padrão

IIQ - Intervalo interquartilico

IC - Intervalo de confiança

UTI - Unidade de Tratamento Intensivo

3. LISTA DE TABELAS DO ARTIGO¹

Artigo¹: Anticoagulação plena não fracionada no Departamento de Emergência de um hospital público terciário do Rio Grande do Sul: Estudo de coorte

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e de internação hospitalar dos pacientes admitidos a partir de Departamento de Emergência (DE) que utilizaram heparina plena não fracionada. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023. (n=75).

Tabela 2 - Indicação clínica para anticoagulação plena com HNF em pacientes admitidos a partir do DE . Porto Alegre, RS, Brasil, 2023. (n=75).

Tabela 3 - Desfechos clínicos de pacientes dos pacientes admitidos a partir do Departamento de Emergência (DE) que utilizaram heparina plena não fracionada de um hospital público universitário do Sul do Brasil. Porto Alegre, RS, Brasil, 2022. (n= 75).

¹ Artigo a ser publicado em periódico a definir após as contribuições e apresentação do aluno para a banca examinadora.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	5
2. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
3. LISTA DE TABELAS DO ARTIGO.....	7
4. OBJETIVOS.....	9
4.1 Objetivo Principal.....	9
4.2 Objetivo Específico.....	9
5. ARTIGO.....	10
6 Referências Bibliográficas.....	11

4 OBJETIVOS

4.1 Principal

Avaliar a qualidade da anticoagulação plena com heparina não-fracionada em pacientes admitidos no departamento de emergência de um hospital público terciário do Rio Grande do Sul, utilizando-se da análise dos resultados de tempo de tromboplastina parcial ativado e seu tempo para alcance de níveis terapêuticos.

4.2 Específico

- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes que necessitaram de anticoagulação plena com HNF no DE e analisar o seu possível impacto no alcance de níveis terapêuticos.

5. ARTIGO¹

Anticoagulação plena não fracionada no Departamento de Emergência de um Hospital público terciário do Rio Grande do Sul: Estudo de coorte

Therapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in the Emergency Department of a public tertiary hospital in southern Brazil: a cohort study

Filipe Gimenes Renck¹
Laura Bahlis¹
Michelle Dornelles Santarém^{1,2}

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

² Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A heparina não fracionada (HNF) foi um dos primeiros anticoagulantes utilizados na prática clínica, porém algumas de suas características acabam por limitar seu uso. Dentre elas a variabilidade da resposta terapêutica, necessidade de infusão contínua e monitorização frequente dos níveis terapêuticos. Para atingir o alvo terapêutico de forma rápida e eficaz, são estabelecidos protocolos de anticoagulação que são baseados em nomogramas, desenvolvidos com intuito de reduzir o tempo até o alcance destes níveis terapêuticos mínimos. Na instituição do estudo, não existe um protocolo para padronização do tratamento com HNF nos pacientes admitidos e tratados no DE. **OBJETIVO:** avaliar a qualidade da anticoagulação plena com heparina não fracionada (HNF) em pacientes críticos admitidos no departamento de emergência (DE) de um hospital público terciário do Rio Grande do Sul, utilizando-se para isso a análise do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e o tempo para alcance de níveis terapêuticos. **MÉTODOS:** Coorte retrospectiva envolvendo dados de prontuários eletrônicos de pacientes admitidos no departamento de emergência realizada entre 01 de outubro de 2021 e 31 de outubro de 2022. Os participantes foram selecionados através da prescrição de HNF durante a internação. Os pacientes com o tempo de tratamento menor que 12 horas, ausência de 2 exames de TTPA ou registros em prontuário incompletos foram excluídos deste estudo. Variáveis sociodemográficas, clínicas e referentes à internação hospitalar contribuíram para análise desta pesquisa. Os níveis terapêuticos foram considerados entre 1,5x e 2,5x o valor do controle institucional (51 - 85 segundos). Os resultados do TTPA foram classificados em três categorias: subterapêutico, terapêuticos e supraterapêutico. Foram coletados e avaliados os primeiros 8 resultados de TTPA após o início da terapia, os quais corresponderiam a análise de até 48 horas do início da infusão. **RESULTADOS:** Dos 75 pacientes, 50 atingiram níveis terapêuticos mínimos em 24h (66%), porém apenas 26% obtiveram 2 exames consecutivos de TTPA terapêuticos durante este período. Das variáveis sociodemográficas avaliadas, apenas a idade mostrou significância estatística. indivíduos idosos apresentaram maiores chances de alcançar níveis terapêuticos e permanecer anticoagulados durante as primeiras 24h. **CONCLUSÃO:** A anticoagulação com HNF é um desafio dentro das instituições de saúde. Nossa coorte incluiu pacientes e cenários clínicos que refletem a prática clínica real e vivência em unidades de urgência e emergência brasileiras. Os dados mostram uma oportunidade de melhora assistencial importante, através da padronização do atendimento e uso de protocolos assistenciais. **Palavras-Chave:** Heparina; Anticoagulantes; Medicina de emergência.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Unfractionated heparin (UFH) was one of the first anticoagulants used in clinical practice, but some of its characteristics end up limiting its use. Among them, the variability of therapeutic response, need for continuous infusion and frequent monitoring of therapeutic levels. In order to reach the therapeutic target quickly and effectively, anticoagulation protocols are established based on nomograms, developed with the aim of reducing the time until reaching these minimum therapeutic levels. At the study institution, there is no protocol for standardizing UFH treatment in patients admitted and treated in the ED. **OBJECTIVE:** to evaluate the quality of full anticoagulation with unfractionated heparin (UFH) in critically ill patients admitted to the emergency department (ED) of a tertiary public hospital in Rio Grande do Sul, using the activated partial thromboplastin time analysis (APTT) and the time to reach therapeutic levels. **METHODS:** Retrospective cohort involving data from electronic medical records of patients admitted to the emergency department conducted between October 1, 2021 and October 31, 2022. Participants were selected by prescription of UFH during hospitalization. Patients with treatment time of less than 12 hours, absence of 2 APTT exams or incomplete medical records were excluded from this study. Sociodemographic, clinical and hospitalization variables contributed to the analysis of this research. Therapeutic levels were considered to be between 1.5x and 2.5x the institutional control value (51 - 85 seconds). APTT results were classified into three categories: subtherapeutic, therapeutic, and suprathematic. The first 8 APTT results after the start of therapy were collected and evaluated, which would correspond to the analysis up to 48 hours after the start of the infusion. **RESULTS:** Of the 75 patients, 50 reached minimum therapeutic levels within 24 hours (66%), but only 26% had 2 consecutive therapeutic APTT tests during this period. Of the sociodemographic variables evaluated, only age was statistically significant. elderly individuals were more likely to reach therapeutic levels and remain anticoagulated during the first 24 hours. **CONCLUSION:** UFH anticoagulation is a challenge within health institutions. Our cohort included patients and clinical scenarios that reflect real clinical practice and experience in Brazilian urgent and emergency units. The data show an opportunity for important care improvement, through the standardization of care and the use of care protocols. **Key words:** Heparin; Anticoagulants; Emergency medicine.

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Doenças tromboembólicas são causas frequentes de atendimento médico no DE, estas podem ser arteriais ou venosas e tem como base de tratamento a anticoagulação que visa impedir a propagação do coágulo, diminuir o risco de complicações e a recorrência de eventos. (1)

Existem várias opções de anticoagulantes, a heparina não fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os novos anticoagulantes orais (NOAC). A HNF foi um dos primeiros anticoagulantes utilizados e ainda possui importante papel terapêutico, porém algumas de suas características acabam por limitar seu uso. Dentre elas a variabilidade da resposta terapêutica, a infusão contínua e a necessidade de monitorização frequente dos níveis terapêuticos. Assim, opta-se pelo seu uso principalmente em situações em que há risco de sangramento, necessidade de abordagem cirúrgica, obesidade mórbida ou perda de função renal que inviabiliza o uso de outros anticoagulantes. Sua faixa terapêutica é estreita e varia conforme o valor de referência institucional, estabelecida como entre 1,5 - 2,5x o valor do controle da instituição. (1-5) Para atingir o alvo terapêutico mais rapidamente, são estabelecidos protocolos de anticoagulação que são baseados em nomogramas, desenvolvidos para otimizar o tratamento e diminuir o tempo até alcance de níveis terapêuticos. (1,2)

Ao início do tratamento preconiza-se intervalos de monitorização do TTPA a cada 6 horas. (1,2,4) Nesta fase, a demora na coleta dos exames ou mesmo na avaliação dos resultados acabam por prolongar o tempo até alcance de níveis terapêuticos ocasionando diminuição da eficácia do tratamento, aumento de desfechos desfavoráveis e do tempo de permanência hospitalar. (1-4)

Alguns estudos mostram que até 75% dos paciente não conseguem atingir níveis terapêuticos em 24 horas (6), porém, temos outros que trazem dados de sucesso com relação a instauração de protocolos assistenciais para otimizar e padronizar os cuidados com a anticoagulação com HNF, obtendo excelentes resultados como a redução do tempo médio para alcance de níveis terapêuticos e aumento do número de paciente mantendo níveis terapêuticos de TTPA em 24 horas. (4,6,7) Em nossa instituição, não possuímos um protocolo para padronização do tratamento com HNF nos pacientes admitidos e tratados no DE. Assim, o estudo tem por objetivo avaliar a qualidade da anticoagulação plena com heparina não fracionada (HNF) em pacientes críticos admitidos no departamento de emergência (DE) de um hospital público terciário do Rio Grande do Sul, utilizando-se para isso a análise do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e o tempo para alcance de níveis terapêuticos. Os resultados desta análise nos permitem avaliar oportunidades de implantação de fluxos e protocolos institucionais, ocasionando melhora assistencial, aumento da segurança do paciente e melhora da gestão de recursos, através da diminuição do número de internações prolongadas e até mesmo internações desnecessárias em leitos de maior complexidade.

MÉTODOS:

A descrição deste estudo foi baseada na diretriz do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* para a condução da coorte em todas as suas etapas. Coorte retrospectiva, analítico-descritivo, com abordagem quantitativa dos dados, realizada entre 01 de outubro de 2021 até 31 de outubro de 2022 no DE de um hospital público terciário do Sul do Brasil. Dentro deste DE são atendidos pacientes clínicos, ginecológicos/obstétricos e cirúrgicos.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos (≥ 18 anos), que utilizaram HNF em dose plena como parte do tratamento medicamentoso durante sua permanência no DE. Foram excluídos pacientes com tempo de tratamento menor que 12 horas, ausência 2 exames de TTPA ou com registros em prontuário considerados incompletos para atingir os objetivos do estudo. O período entre a data da admissão no DE, a data de alta e/ou transferência do paciente ou óbito foi considerado como o tempo de seguimento do estudo. Este acompanhamento foi realizado através da análise de prontuários eletrônicos destes participantes, de modo que o maior período de seguimento completado foi o máximo de dias de internação hospitalar após as avaliações iniciadas desde a chegada do paciente ao DE. Para associar as variáveis preditoras aos desfechos, os participantes foram divididos em três grupos conforme o tempo necessário para alcance de níveis terapêuticos de TTPA: Grupo 1: 12 a 23h, Grupo 2: 24 a 48h e Grupo 3: > 48h.

As informações foram buscadas através dos prontuários eletrônicos destes pacientes, utilizando o software institucional. Nesse software, encontram-se os registros dos pacientes atendidos, histórico de consultas ambulatoriais, atendimentos no DE, internações atuais e prévias, exames, procedimentos realizados, entre outros, possibilitando a coleta das variáveis de interesse. As variáveis de interesse foram categorizadas em três grupos: (1) sociodemográficas, (2) clínicas/ laboratoriais e (3) referentes à internação hospitalar. Em relação às variáveis laboratoriais, o TTPA foi o exame utilizado para verificar associação com os desfechos escolhidos. O ponto de corte considerado ótimo para os resultados foi definido como 1,5 - 2,5x o controle do laboratório institucional, correspondendo a um TTPA entre 51-85 segundos. Com base nisso, categorizou-se os exames laboratoriais como subterapêutico, terapêutico e supratrapêutico.

O desfecho principal mensurado foi o número de pacientes que alcançaram níveis terapêuticos de TTPA e a persistências destes em níveis em 24h, definida por 2 exames consecutivos de TTPA dentro da faixa terapêutica. Os resultados foram avaliados através da análise do TTPA e o desfecho categorizado em sim vs não. O principal desfecho secundário foi o percentual de níveis supra e subterapêuticos durante este período, foram avaliadas também variáveis sociodemográficas e clínicas e sua relação com o sucesso da anticoagulação. O tempo de heparinização foi determinado através da

revisão do prontuário e registros do início do tratamento.

Os dados foram conferidos e digitados no programa *Microsoft Excel*® por dois indivíduos diferentes (pesquisador responsável e assistente de pesquisa), sendo estes posteriormente comparados para o controle de possíveis erros de digitação a fim de reduzir vieses.

Foram incluídos todos os pacientes admitidos no DE da instituição, que fizeram uso de HNF durante o período estabelecido pela pesquisa. Foram identificados um total de 137 pacientes, destes, 75 pacientes foram incluídos após avaliação de critérios de exclusão.

Variáveis contínuas foram descritas a partir das suas médias [média (dp)] e desvios-padrão [n (%)]; variáveis categóricas descritas mediante frequências e proporções. As variáveis qualitativas, como sexo, foram comparadas através dos testes de Qui-quadrado e exato de Fisher; as variáveis contínuas com Test-T de Student e Mann-Whitney (conforme normalidade da variável). A distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada por meio da análise gráfica do histograma e do gráfico quantil-quantil. A comparação das características entre os grupos foi realizada.

A análise estatística foi analítica-descritiva, utilizando porcentagem e intervalo de confiança (IC) de 95%, média com desvio padrão. Todas as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences*®, versão 20.0 e no software *R versão 3.6.6.1*.

Este estudo está vinculado ao projeto maior “Desfechos clínicos e gestão da assistência de enfermagem do paciente adulto crítico: Estudo multicêntrico”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA, num. 4.131.571. A pesquisa foi realizada respeitando as recomendações propostas pelo Conselho Nacional de Saúde, de acordo com a Resolução 466/2012, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, assim como a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD). Será assegurada a manutenção do anonimato e sigilo das informações pessoais acessadas, de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), além do compromisso de uso dos dados apenas para fins da pesquisa ora apresentada. O acesso ao banco de dados se dará sem identificação dos pacientes. O banco será armazenado por cinco anos, após este será destruído para preservação dos dados dos pacientes.

RESULTADOS

Um total de 137 pacientes recebeu heparina não fracionada na emergência durante o período avaliado, destes, 75 pacientes foram elegíveis para o estudo. Aqueles menores de 18 anos, com tempo de terapia menor que 12 horas, menos de 2 exames de TTPA ou ausência de registros referentes ao início da anticoagulação foram excluídos, completando um total de 62 pacientes. Das variáveis sociodemográficas avaliadas apenas a idade mostrou significância estatística (Tabela 1). A idade média foi de 65,64 anos com desvio padrão de 12,7 anos. Dentre aqueles que atingiram níveis terapêuticos, a

média de idade foi significativamente maior (71,25 anos com desvio padrão de 9,84) do que nos pacientes que não atingiram o alvo terapêutico (64,65 anos com desvio padrão de 12,69). Homens compuseram 56% da amostra. A maioria dos pacientes apresentavam no mínimo 3 comorbidades associadas entre si (81,3%), porém a presença destas não apresentou correlação direta com a obtenção de níveis terapêuticos em 24 horas. Demais variáveis sociodemográficas avaliadas não apresentaram relação direta com o desfecho analisado.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e de internação hospitalar dos pacientes admitidos a partir de Departamento de Emergência (DE) que utilizaram heparina plena não fracionada. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023. (n=75).

Variáveis		Total	Atingiu alvo em 24h		p-Valor
		N (%)	Sim	Não	
Nº absoluto	-	75	20 (26,6%)	55 (73,4%)	-
Idade (DP)	Anos	65,64 (12,7)	71,25 (9,84)	64,65 (12,69)	0,039 ^a
Sexo	Masculino	42 (56%)	10 (50%)	32 (58,2%)	0,528 ^b
Peso (Mediana / IIQ)	Kg	73,50 (61,75 - 86,25)	-	-	0,156 ^c
Paciente com > 2 doenças crônicas não transmissíveis	-	61 (81,3)	17 (27,9%)	44 (72,1%)	0,623 ^b

^a Teste T de Student. ^b Teste do Q-quadrado. ^c Teste Mann-Whitney-U.

As indicações clínicas para anticoagulação plena com HNF foram descritas na tabela 2. Não houve relação direta entre indicação e melhores resultados para obtenção de níveis terapêuticos. As principais indicações clínicas mais prevalentes foram fibrilação atrial ou eventos tromboembólicos em pacientes com insuficiência renal e eventos tromboembólicos arteriais.

Tabela 2 - Indicação clínica para anticoagulação plena com HNF em pacientes admitidos a partir do DE . Porto Alegre, RS, Brasil, 2023. (n=75).

Indicação de anticoagulação	Total	Atingiu alvo em 24h		p-valor
	N (%)	Sim (20)	Não (55)	
Embolia e trombose arterial	19 (25,3)	6 (31,6%)	13 (68,4%)	0,575 ^b
Insuficiência renal	33 (44)	7 (21,2%)	26 (78,8%)	0,344 ^b
Embolia ou trombose venosa	12 (16)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,200 ^b
Infarto Agudo do miocárdio	13 (17,3)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	0,312 ^b
Fibrilação atrial	20 (26,7)	3 (15%)	17 (85%)	0,168 ^b
Arritmia cardíaca	1 (1,3)	0	1 (100%)	0,544 ^b
Trombo intracardíaco	1 (1,3)	0	1 (100%)	0,544 ^b
Tromboembolismo pulmonar	12 (16)	3 (25%)	9 (75%)	0,887 ^b
Complicação pós procedimento	1 (1,3)	1 (100%)	0 (0%)	0,095 ^b
Outras doenças vasculares periféricas	1 (1,3)	0	1 (100%)	0,544 ^b

^b Teste do Qui-quadrado

Dos pacientes do estudo, 76% necessitaram de internação prolongada (>7 dias), com mediana de tempo de 13 dias (9,0 - 23,25). Destes, 44% internaram em UTI durante este período. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 14,1% por todas as causas, sendo a causa mais prevalente a septicemia em 4,2% da amostra (Tabela 3).

Tabela 3 - Desfechos clínicos de pacientes dos pacientes admitidos a partir do Departamento de Emergência (DE) que utilizaram heparina plena não fracionada de um hospital público universitário do Sul do Brasil. Porto Alegre, RS, Brasil, 2022. (n= 75).

Desfechos	Total	Atingiu alvo em 24h		p-valor
	N (%)	Sim (20)	Não (55)	
Sangramento maior	6 (8)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0,564 ^b
Óbito	11 (14,7)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0,961 ^b
Internação em UTI	33 (44)	6 (18,2%)	27 (81,8%)	0,141 ^b
Tempo de internação prolongado (>7 dias)	57 (76)	16 (28,1%)	41 (71,9%)	0,625 ^b

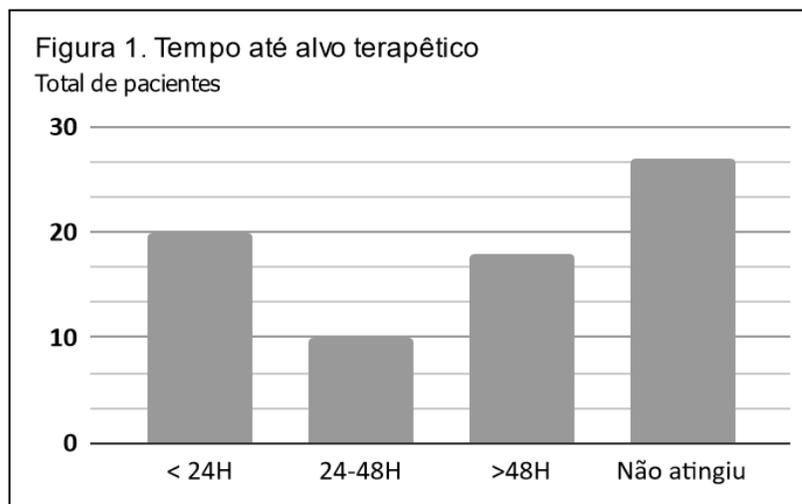
^b Teste do Qui-quadrado

Análise de desfechos primários e secundários associados ao TTPA.

O desfecho principal mensurado foi o número de pacientes que alcançaram níveis terapêuticos de TTPA e a persistências destes em níveis em 24h, definida por 2 exames consecutivos de TTPA dentro da faixa terapêutica de referência (1,5 - 2,5x o valor do controle).

Dos 75 pacientes do estudo, 50 (66%) tiveram pelo menos 1 exame de TTPA acima do limiar terapêutico mínimo considerado, porém apenas 20 (26,6%) permaneceram anticoagulados dentro de níveis terapêuticos em 24h do início da terapia. Para análise de desfechos secundários foram avaliados 600 exames e categorizados em 3 grupos conforme níveis terapêuticos. Dos 600 exames realizados, apenas 129 (21,5%) foram classificados terapêuticos, 190 (31,6%) apresentaram níveis subterapêuticos e 281 (46,8%) níveis supra terapêuticos. A mediana de dias de uso de HNF foi de 5 (2,75 e 8). Já a mediana de ajustes de dose foi de 2 (1 a 4). A figura 1 mostra a distribuição dos pacientes conforme o tempo necessário para alcance de 2 exames consecutivos dentro do nível terapêutico. Dos 75 pacientes, 20 pacientes atingiram em menos de 24 horas, 10 entre 24 - 48 horas, 18 em > 48 horas e 27 não atingiram o alvo dentro dos 8 exames avaliados. Dos pacientes, 60% não conseguiram atingir o alvo ou o fizeram somente após 48 horas do início da terapia.

Figura 1 - Distribuição de pacientes conforme tempo para alcance de alvo terapêutico do TTPA em pacientes admitidos a partir do Departamento de Emergência (DE) que utilizaram HNF de um hospital público universitário do Sul do Brasil. Porto Alegre, RS, Brasil, 2022. (n= 75).



DISCUSSÃO

Dos 75 pacientes avaliados, 66% tiveram pelo menos 1 exame de TTPA acima do limiar terapêutico mínimo nas primeiras 24 horas, porém apenas 26,6% obtiveram 2 exames de TTPA consecutivos dentro do limiar terapêutico dentro deste período.

Em 2020, uma coorte retrospectiva mostrou que somente 15% dos 200 pacientes avaliados atingiram 2 exames consecutivos de TTPA dentro dos níveis terapêuticos nas primeiras 24h, com um tempo médio de 47 horas.⁽⁸⁾ Já em 2003 encontramos outro estudo, também retrospectivo, que avaliou dados dos pacientes anticoagulados com HNF no Hospital Geral de Massachusetts, instituição vinculada à universidade de Harvard. O estudo mostrou que mesmo após um exame de TTPA dentro de níveis terapêuticos, apenas 29% dos pacientes permaneciam assim pelos próximos 2 exames consecutivos.⁽¹⁾ Temos em 2013 a publicação dos resultados de outra coorte retrospectiva realizada em um hospital universitário terciário em Amsterdam avaliando a anticoagulação plena com HNF em pacientes críticos admitidos na UTI. O estudo incluiu 101 pacientes e apenas 56% atingiu o limiar terapêutico mínimo em 24 horas.⁽³⁾

Os dados disponíveis na literatura corroboram nossos achados e nos mostram quão difícil é o tratamento com HNF, tanto pela sua farmacocinética irregular, quanto pelo seu estreito limiar terapêutico.⁽⁹⁾ Contudo, a obtenção de níveis de TTPA acima do limiar terapêutico mínimo em 24h deve ser buscada, pois está associada a menor mortalidade hospitalar, diminuição de recorrência de

eventos tromboembólicos e diminuição do tempo de internação. ⁽⁹⁾

Em 2010, a revista CHEST publicou uma coorte retrospectiva que avaliou a desfechos de 400 pacientes anticoagulados com HNF por tromboembolismo pulmonar (TEP). As variáveis analisadas foram a presença ou não de níveis terapêuticos em 24h e o local de início da terapia, se na emergência ou após a admissão hospitalar. Os desfechos analisados foram mortalidade intra hospitalar por todas as causas e mortalidade em 30 dias. O estudo mostrou que pacientes que iniciaram a anticoagulação com HNF no DE tiveram uma menor taxa de mortalidade intra hospitalar (1.4% vs 6.7%; $p=0.009$), assim como uma menor mortalidade em 30 dias (4.4% vs 15.3%; $p \geq 0.001$). Aqueles que atingiram níveis terapêuticos de TTPA nas primeiras 24h apresentaram também uma menor mortalidade intra-hospitalar (1.5% vs 5.6%; $P = .093$) e em 30 dias (5.6% vs 14.8%; $p = 0.037$). ⁽⁹⁾ Valores terapêuticos de TTPA em até 24 horas também se relacionou em outro estudo, a melhores desfechos no contexto de síndrome coronariana aguda, com diminuição de reinfarto. ⁽¹⁰⁾ Assim, tendo em vista que a relação entre níveis de TTPA supraterapêuticos e eventos hemorrágicos permanece controversa e que o benefício do alcance de níveis terapêuticos precocemente é bem estabelecido, tanto pela redução da recorrência de eventos tromboembólicos quanto pela redução de mortalidade, é preferível níveis supraterapêuticos a infraterapêuticos durante o início do tratamento. ^(6,11)

Uma opção para melhoria assistencial e maior segurança do paciente são os protocolos institucionais. Temos alguns estudos que mostraram melhora nos desfechos após implementação de protocolos institucionais ajustados pelos enfermeiros, com redução do tempo para anticoagulação e melhoria na segurança do paciente. ^(6,11) Em 1993 temos a descrição do primeiro ensaio clínico randomizado que comparou o uso de nomogramas ao ajuste terapêutico da HNF. O estudo foi realizado em dois hospitais universitários nos Estados Unidos com um total de 115 pacientes avaliados. Foi o primeiro estudo no qual os exames de TTPA foram solicitados pelos enfermeiros assistentes a cada 6h e as doses de infusão foram tituladas conforme os resultados de TTPA, fazendo uso de 2 nomogramas pré-estabelecidos, o primeiro ajustado pelo peso atual e o segundo com dose fixa “padrão” para todos os pacientes, independentemente do peso. Os resultados na ocasião foram interessantes, pois identificaram que a abordagem utilizada atualmente, baseada em peso atual, não só apresentou melhores taxas de anticoagulação terapêutica em 24h (97% vs 77% no grupo padrão $p < 0.002$), como também diminuiu o risco relativo de novos eventos tromboembólicos em 5 vezes (1.1 para 21,9). Cerca de 89% dos pacientes alcançaram níveis terapêuticos de TTPA nas primeiras 24 horas. ⁽⁷⁾ o estudo em questão, demonstrou também que em pacientes idosos, as doses necessárias para atingir alvos terapêuticos foram menores, dado que corrobora nossos achados na análise de desfechos secundários, onde pacientes idosos foram mais propensos a alcançarem alvos terapêuticos dentro das primeiras 24 horas.

Em 2017, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva que avaliou os resultados pré e

pós-implementação de um protocolo institucional de anticoagulação com HNF ajustado por enfermeiros. Este estudo foi realizado em um hospital terciário em Boston, vinculado à escola médica de Harvard. As solicitações de TTPA eram criadas automaticamente no momento da prescrição da HNF e sua solicitação recebia a observação “conforme necessário” a qual seria ajustada pelos enfermeiros de acordo com o horário de instalação da HNF. A partir daí, os ajustes eram realizados conforme nomograma baseado no peso e os próximos exames eram agendados por estes profissionais. Os resultados encontrados foram positivos, o tempo médio para o alcance de níveis terapêuticos caiu de 18.7 h para 11.6 o aumento do número de pacientes mantendo níveis terapêuticos de TTPA em 24h passou de 74.4% para 88.5% ($p < 0.0005$).⁽⁶⁾

Considerando estudos prévios relatados percebemos uma importante janela para melhoria assistencial em nossa prática clínica. Existem diversos estudos mostrando benefício significativo após a implementação de protocolos institucionais de anticoagulação plena com HNF, utilizando nomogramas ajustados pela enfermagem. Os resultados são extremamente positivos e possivelmente reprodutíveis.

Dentro dos vieses possíveis temos a ausência de um protocolo institucional, fato que repercute na administração do bolus ao início da terapia e ainda no ajuste da dose de infusão pelo peso atual conforme sugerido por Raschke et al.⁽⁷⁾

Nosso estudo possui algumas limitações. Trata-se de estudo unicêntrico, retrospectivo, no qual as variáveis avaliadas foram coletadas em prontuário eletrônico, ou seja, dependentes de registros por profissionais da assistência. Sabe-se que as evoluções multiprofissionais em DE, principalmente de pacientes gravemente enfermos, por vezes são registradas de maneiras incompletas, priorizando informações pontuais sobre o estado do paciente naquele momento, onerando os registros destes, bem como a busca em prontuários eletrônicos, principalmente dados da chegada do paciente nestes departamentos.

Vale ressaltar que apesar de ser um estudo realizado em um centro único, este foi realizado em um hospital de referência em tecnologia e inovações em saúde da Região Sul do Brasil, que atende um número expressivo de pacientes de múltiplas especialidades da clínica médica e que durante a pandemia, período onde estes dados foram coletados, tornou-se referência para atendimento de pacientes graves acometidos pelo Sars-CoV-2, além da demanda espontânea de pacientes acometidos pelas demais doenças, contribuindo ainda mais para a superlotação deste setor. Sabe-se que, pacientes com tres ou mais comorbidades (carga tripla de doenças crônicas não transmissíveis) (DCNT), como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, doenças isquêmicas do coração, insuficiência cardíaca, obesidade atrelado a sedentarismo e tabagismo, entre outras, contribuem de forma substancial para o desenvolvimento de complicações e eventos adversos secundárias a estas comorbidades.

Por este estudo ter sido realizado em um país em desenvolvimento como o Brasil, fica difícil de generalizar os resultados de forma externa, uma vez que as tecnologias de ponta, inovações tecnológicas, presença de fluxos pré-estabelecidos para a utilização padronizada da HNF, presença de profissionais capacitados a este tipo de atendimento e também o número de leitos específicos de terapia intensiva são substancialmente menores do que os países desenvolvidos.

CONCLUSÃO

A anticoagulação com HNF é um desafio dentro das instituições de saúde. Esta pesquisa traz dados originais associados ao manejo e atendimento inicial de pacientes que fizeram uso de HNF na emergência durante a pandemia por Sars-CoV-2 . A análise das variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e associação com os desfechos estabelecidos nos permite confrontar nossa realidade com os dados disponíveis de outras instituições, gerando assim oportunidades de melhoria e adequação assistencial.

Nossa coorte incluiu pacientes e cenários clínicos que refletem a prática clínica real e vivência em unidades de urgência e emergência brasileiras, na maioria com superlotação. Esta realidade, dificulta a utilização de medicamentos de alta vigilância que precisam de ajustes e coletas laboratoriais seriadas frequentes. A participação de profissionais além da equipe médica, poderá otimizar o tratamento clínico destes pacientes desde que protocolos assistenciais sejam construídos baseado em evidências científicas atuais, diminuindo custos e eventos adversos durante a infusão desta terapia juntamente com o cenário de superlotação destes serviços em nosso país. Os protocolos para este pacientes, servem não só para melhoria e padronização da assistência, mas também para diminuição da demanda cognitiva sobre as equipes assistentes. Resultados na literatura reforçam o quanto importante é o envolvimento multidisciplinar nestas situações.

Nossas análises reforçam e abrem a oportunidade da construção de um protocolo institucional com possível comparação de séries temporais dos dados pré e pós-implementação deste fluxo, que certamente irá facilitar a tomada de decisão no cenário de emergência, buscando, portanto, a gestão efetiva dos recursos hospitalares materiais/ humanos e de saúde disponíveis.

Conflitos de Interesses:

Os autores da pesquisa não possuem potenciais conflitos de interesse com relação à pesquisa, autoria, e / ou publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hylek EM, Regan S, Henault LE, Gardner M, Chan AT, Singer DE, et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003;163(5).
2. Coene KLM, van der Graaf F, van de Kerkhof D. Protocolled redefinition of the therapeutic range for unfractionated heparin: Lost in translation? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(1).
3. Aarab R, van Es J, de Pont ACJM, Vroom MB, Middeldorp S. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. *Neth J Med*. 2013 Nov;71(9):466–71.
4. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. The use and limitations of unfractionated heparin. *Crit Pathw Cardiol*. 2010;9(1).
5. van Roesse S, Middeldorp S, Cheung YW, Zwinderman AH, de Pont ACJM. Accuracy of aPTT monitoring in critically ill patients treated with unfractionated heparin. *Netherlands Journal of Medicine*. 2014;72(6).
6. Schurr JW, Stevens CA, Bane A, Luppi C, Culbreth SE, Miller AL, et al. Description and Evaluation of the Implementation of a Weight-Based, Nurse-Driven Heparin Nomogram in a Tertiary Academic Medical Center. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(2).
7. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9).
8. George C, Barras M, Coombes J, Winckel K. Unfractionated heparin dosing in obese patients. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2).
9. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;137(6).
10. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated Partial Thromboplastin Time and Outcome after Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction Results from the GUSTO-I Trial. *Circulation*. 1996;93(5).
11. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous Intravenous Heparin Compared with Intermittent Subcutaneous Heparin in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(18).