



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

HENRIQUE ARAGÃO ARRUDA

***SERÁ QUE A DOSE PROFILÁTICA DE HEPARINA
DE BAIXO PESO MOLECULAR PARA PREVENIR
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM DOENTES
GRAVES DE MEDICINA INTENSIVA É EFICAZ?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR PAULO JORGE COIMBRA MARTINS**

03/2015

Índice

Abreviaturas	1
Resumo	2
Abstract	4
Introdução	6
Materiais e Métodos	9
Resultados	12
Actvidade Anti-Xa.....	13
Factores associados aos níveis de AFXa	17
Efeitos adversos e mortalidade	18
Discussão	20
Conclusão.....	25
Bibliografia	26

Abreviaturas

AFXa - Factor anti-Xa

APACHE II - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

aPTT - Tempo de tromboplastina parcial activado

AT - Anti-trombina

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CICr - *Clearance* de creatinina

DTE - Doença trombo-embólica

EP - Embolia pulmonar

HBPM - Heparina de baixo peso molecular

HDFVVC - Hemodiafiltração veno-venosa contínua

HNF - Heparina não fraccionada

IMC - Índice de Massa Corporal

INR - *International Normalized Ratio*

SAPS II - *Simplified Acute Physiology Score*

SMI - Serviço Medicina Intensiva

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

TCE - Traumatismo crânio-encefálico

TP - Tempo de protrombina

TVP - Trombose venosa profunda

UCI - Unidade de cuidados intensivos

Resumo

Introdução: O uso de 40 mg de enoxaparina subcutânea para a prevenção de doença trombo-embólica (DTE) nas unidades de cuidados intensivos é uma prática *standard* na Europa. Neste estudo avaliámos a eficácia da terapêutica profilática da DTE através da medição dos níveis de factor anti Xa (AFXa), após administração diária de 40 mg de enoxaparina.

Métodos: Realizámos um estudo prospectivo observacional com 24 doentes, internados consecutivamente entre Setembro e Novembro de 2014 por um período de tempo superior a 48 horas, no serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), que não apresentavam critérios de exclusão.

Foram registados os níveis de AFXa às 4 e às 18 horas após a administração de enoxaparina. Os parâmetros laboratoriais registados incluíram contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), tempo de protrombina (TP) e *clearance* de creatinina (ClCr). Registámos a idade, o género, peso, altura, IMC, diagnóstico de entrada e *scores* de disfunção orgânica APACHE II, SAPS II e SOFA. Foi registada a ocorrência de complicações e o *outcome* dos doentes.

Resultados: Às 4 horas, 22 doentes atingiram o intervalo terapêutico (0,1-0,3 UI/ml). Todos os doentes ficaram abaixo do intervalo terapêutico às 18 horas após a administração de enoxaparina. Valores de IMC e *clearance* de creatinina aumentados correlacionaram-se com níveis diminuídos de AFXa. Em especial, os doentes classificados como hiperexcretores (ClCr > 120 ml/min) apresentaram valores de AFXa mais baixos e *scores* APACHE menores. Um doente desenvolveu uma trombose da veia

jugular. Sete doentes faleceram, tendo a mortalidade real correlação significativa com a mortalidade prevista pelo *score* SAPS II dos doentes.

Conclusão: Nos doentes internados no SMI, a dose de enoxaparina profilática *standard* de 40 mg foi ineficaz para atingir os níveis de AFXa anti-trombóticos recomendados ao longo das 24 horas. Este efeito foi mais evidente nos doentes com taxa de filtração glomerular aumentada.

Palavras-chave: Anti-Factor Xa, Medicina Intensiva, dose profilática HBPM, Tromboembolismo venoso.

Abstract

Introduction: The use of subcutaneous 40 mg of enoxaparin as prevention of thromboembolic disease in the intensive care unit is a standard practice in Europe. In this study we investigated the efficacy of this prophylactic dose by measurement of antifactor Xa (AFXa) levels after daily 40 mg enoxaparin administration.

Methods: This prospective observational study comprised 24 patients, without exclusion criteria, admitted consecutively for a period of more than 48 hours, in the Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) intensive care unit (ICU), between September and November of 2014.

AFXa levels at 4 and 18 hours after enoxaparin administration were recorded. We registered laboratorial parameters, including platelet count, activated *partial thromboplastin time* (aPTT), prothrombin time (PT) and creatinine clearance (CrCl). Age, gender, weight, height, BMI and admission diagnoses were registered as well as APACHE II, SAPS II and SOFA severity scores. Complications and patient outcome were also documented.

Results: At 4 hours, 22 patients were within the recommended therapeutic range (0,1-0,3 IU/ml). At 18 hours after enoxaparin administration, all patients were below the target range. Higher BMI and creatinine clearance correlated with lower AFXa levels. This was more evident on patients classified as hyper excretory (CrCl > 120 ml/min), that had both lower AFXa levels and APACHE scores. One patient developed jugular vein thrombosis. Seven patients died, with a strong correlation between SAPS II predicted mortality and patient outcome.

Conclusion: The standard prophylactic enoxaparin dose of 40 mg proved to be ineffective in reaching recommended target antithrombotic AFXa levels throughout 24 hours on patients admitted in the ICU. This was especially true on patients with higher glomerular filtration rates.

Keywords: Anti Factor Xa, Intensive Care, LMWH prophylaxis dose, Venous Thromboembolism

Introdução

Os doentes internados na unidade de cuidados intensivos (UCI) estão particularmente suscetíveis a doença tromboembólica (DTE), espectro que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP).

Na população médica, os estudos MEDENOX (1999), PREVENT (2004) e ARTEMIS (2006) reportaram uma prevalência de doença tromboembólica entre 4,9 e 14,9%, sendo que a profilaxia reduz esse risco em 50-65%.¹⁻³

Calcula-se que a prevalência de TVP nas UCI (Unidade de Cuidados Intensivos), em doentes sem tratamento profilático situa-se em torno de 10-80%.⁴ Outros estudos estimaram a prevalência desta, sintomática ou não, em 13-31% dos doentes da UCI sem profilaxia.^{4,5}

São diversos os factores de risco que têm sido associados a maior risco preditivo de DTE relacionada com o internamento em UCI. Dentre estes, a idade avançada, a DTE anterior, a neoplasia, o trauma major, o internamento hospital prolongado pré-UCI, a ventilação mecânica, o recurso frequente a sedação, o *score* APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) elevado, a necessidade de procedimentos cirúrgicos de emergência, a inserção de cateter venoso femoral ou a impossibilidade de uso de profilaxia são alguns dos exemplos mais frequentes.^{6,7}

Consequentemente, os doentes da UCI com complicações trombóticas apresentam maiores taxas de duração de internamento, bem como maiores índices de ventilação mecânica e mortalidade.

A utilização profilática de anti-coagulação visa diminuir o risco de DTE nos doentes internados na UCI, sendo que esta é justificada na maior parte deles.^{5,7}

A profilaxia com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) parece reduzir o risco de TVP em 50%.⁸

Por outro lado, estes doentes apresentam também um maior risco de eventos hemorrágicos, por isso a trombopprofilaxia anti-coagulante deve atingir um equilíbrio dinâmico entre os riscos de trombose e hemorragia.^{6,7}

A alta prevalência de DTE na população de doentes críticos, à qual se associa uma elevada morbi-mortalidade, implica que alguma forma de profilaxia deve ser empregue em todos os doentes internados em UCI.

A profilaxia e tratamento da DTE tem sofrido grandes avanços nos últimos anos. Embora a HNF e os anticoagulantes orais como a varfarina sejam eficazes como agentes profiláticos, as suas desvantagens bem como uma melhor compreensão da fisiopatologia da DTE tem impulsionado a pesquisa de novos agentes.⁹

As HBPM são hoje empregues com relativa segurança e eficácia nos doentes médico-cirúrgicos para profilaxia de DTE, uma vez que oferecem amplas vantagens em relação à HNF, tais como melhor biodisponibilidade, semi-vida mais longa, depuração dose-independente, resposta mais previsível e menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina.⁹

O estudo MEDENOX¹ comparou a dose de 20 *mg* subcutânea de enoxaparina *versus* 40 *mg*, tendo demonstrado que a última reduzia o risco relativo de DTE em 63%, sem aumento de complicações hemorrágicas, ao passo que a dose de 20 *mg* equiparava-se ao placebo. A dose profilática de enoxaparina de 40 *mg* subcutânea diária foi então estabelecida como padrão.

As HBPM inibem o processo de coagulação ao ligarem-se à anti-trombina (AT), acelerando a sua atividade inibitória da trombina (fator IIa) e do fator X ativado (fator

Xa). A sua atividade é medida pelos níveis de anti-fatorXa (AFXa), através de um *assay* AFXa, que mede a concentração de AFXa, em unidades/mL (UI/ml). Valores elevados traduzem níveis crescentes de anti-coagulação e valores baixos em anti-coagulação ineficaz.^{10,11}

Teoricamente, a eficácia da profilaxia poderá ser definida como a dose que permite atingir valores próximos do limite superior de fator AFXa considerado seguro, em medições consecutivas, durante o período de internamento, sem aumentar o número de episódios hemorrágicos e, evitando simultaneamente a ocorrência de níveis sub-terapêuticos. Os níveis de pico de AFXa aceites como reflexo de profilaxia anti-coagulante adequada situam-se entre 0,1-0.3 UI/ml, para doentes convencionais.¹¹

Desconhece-se no entanto os níveis correspondentes para doentes da UCI, que são neste momento alvo de investigação, porém suspeita-se que serão mais elevados.

Postulámos que a terapia preconizada de 40mg de enoxaparina é inadequada e que uma abordagem diferente na profilaxia do DTE nesta população de doentes é necessária, tendo em conta que o tratamento com doses sub-terapêuticas se associa a mais complicações e maior duração de internamento, com morbidade e mortalidade aumentadas.

O objectivo primário deste estudo foi avaliar se, após administração diária de 40 mg de enoxaparina subcutânea, os valores de AFXa entre 0,1-0,3 UI/ml, tidos como profiláticos para DTE, foram alcançados.

Secundariamente, avaliámos de que forma a superfície corporal (IMC), a *clearance* da creatinina (ClCr) e *scores* de gravidade dos doentes internados no SMI se correlacionaram com níveis de AFXa.

Materiais e Métodos

1.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, efectuado no Serviço de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), que é um Serviço de 20 camas que recebe doentes com falências potencialmente reversíveis.

1.2 População do Estudo

Propusemo-nos estudar uma população de 24 doentes internados consecutivamente por um período superior a 48 horas no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do CHUC entre Setembro e Novembro de 2014.

Excluimos do ensaio os doentes com idade inferior a 18 anos; peso inferior a 50kg ou superior a 100kg; coagulopatia, definida por um INR (*International Normalized Ratio*) duas vezes acima o limite superior, aPTT (tempo parcial de tromboplastina activado) duas vezes acima o limite superior ou plaquetas abaixo de 75000/ μ L; grávidas; doentes com anti-coagulação ou hemorragia activa; doentes com traumatismo crânio-encefálico (TCE); doentes com insuficiência renal, definida por *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min ou em hemodiafiltração veno-venosa contínua (HDFVVC).

1.3 Desenho do Estudo

Todos os doentes internados no SMI no período entre Setembro e Novembro de 2014, que não apresentavam critérios de exclusão, foram seleccionados prospectivamente de forma sequencial para profilaxia de DTE.

Os doentes receberam a dose *standard* de 40mg subcutâneos de enoxaparina 1 *id*. Foram medidos os níveis de AFXa às 4 e às 18 horas após a administração de

enoxaparina, no dia de internamento, no 3º dia, no 5º dia e daí em diante uma vez por semana, até à alta do serviço ou ao 28º dia de internamento.

No momento da admissão, para cada doente do estudo, registámos diagnóstico de entrada, a idade, o género e os parâmetros antropométricos (peso, altura e IMC).

Às 24 horas foram registados os *scores* de gravidade habitualmente utilizados no SMI: APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) e SAPS II, (*Simplified Acute Physiology Score*). Diariamente foi calculado o *score* SOFA, (*Sequential Organ Failure Assessment*).

Ao longo do internamento no SMI foram registados a contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) e tempo de protrombina (TP), bem como a *clearance* de creatinina (por um período nocturno de 8 horas), até ao momento da alta ou o limite temporal do estudo.

Foi calculado o delta SOFA ($SOFA_{\text{final}} - SOFA_{\text{inicial}}$) para períodos de tempo coincidentes com a medição do AFXa. Foram utilizados os seguintes intervalos: do internamento ao 5º dia, do dia 5 ao 12º dia, do dia 12 ao 19º dia e do dia 19 até ao 28º dia, com o delta SOFA a ser calculado para cada um destes períodos. De igual forma, foram calculados os valores médios de contagens das plaquetas para esses intervalos.

No decurso do internamento a ocorrência de DTE foi investigada mediante suspeita clínica e confirmada por *ecodoppler* vascular.

Foi também documentada a ocorrência de hemorragia major (com evidência clínica ou queda significativa da hemoglobina) e a mortalidade.

Foi avaliado o *outcome* do paciente 28 dias após a alta do SMI.

2. Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o *Statistical Package for Social Science* da IBM 21.

Os testes de *Shapiro-Wilk* foram utilizados para avaliar a normalidade de distribuição dos dados, o que aconteceu em todos os parâmetros à excepção da média de AFXa às 18h.

A comparação entre grupos foi feita com recuso ao teste *t* de *Student* para as variáveis normalmente distribuídas e teste de *Wilcoxon* para as variáveis com distribuição não normal.

A análise dos dados demográficos, laboratoriais e clínicos, parâmetros quantitativos foram apresentados em mediana e percentis 25 e 75. Os qualitativos com *n* (%).

Para identificar factores independentemente associados a níveis altos ou reduzidos de AFXa, os dados obtidos foram inseridos num modelo de correlação bivariada (*Pearson* para as correlações com a média de AFXa às 4 horas e *Spearman* para as correlações com a média de AFXa às 18 horas) para testar as associações.

A escolha de 4 horas após a administração de enoxaparina deve-se ao facto da administração do fármaco resultar em níveis de AFXa máximos às 3 a 4 horas.

Para cada análise foi utilizado um nível de significância de 5%.

Resultados

Este estudo incluiu 24 doentes internados no SMI do CHUC.

A maioria dos doentes internados foi do sexo masculino. A mediana de idade da população foi 61 anos, com um IMC mediano de 28,7. A maior parte dos motivos de internamento derivaram de causas médicas e traumáticas. Estes dados encontram-se sumarizados na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Características clínicas da população em estudo (N=24)

<i>Sexo (M:F)</i>	19:5
<i>Idade (anos)</i>	61 (52 – 75)
<i>IMC (kg/m²)</i>	28,7 (25,7 – 31,2)
Motivo internamento	
<i>Médico</i>	11
<i>Cirúrgico</i>	4
<i>Trauma</i>	9

IMC – Índice de massa corporal. Dados expressos como mediana (percentis 25-75)

Os índices de gravidade calculados para população do estudo mostram que a maioria dos doentes se encontrou num grau de disfunção moderado a grave. (**Tabela 2**)
O tempo de internamento médio no SMI foi de 15 dias.

Tabela 2 – Duração de internamento e scores de gravidade à admissão

<i>SAPS II (score)</i>	40 (36 – 45)
<i>APACHE II (score)</i>	11 (9 – 15)
<i>SOFA (score)</i>	7 (6 – 9)
<i>Duração média de internamento (dias)</i>	15 (10 – 24)

SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score II*; APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. Dados expressos como mediana (percentis 25-75)

A evolução do estado de disfunção destes doentes foi avaliada pela variação do SOFA em intervalos regulares, durante o internamento. Assistiu-se a uma diminuição do estado de disfunção multiorgânica dos doentes, evidenciado pela descida consistente do *score*. (**Tabela 3**)

Tabela 3 – Variação do SOFA ao longo do internamento (Delta SOFA)

$\Delta SOFA_{internamento-dia5}$	-1 (-3 – 0)
$\Delta SOFA_{dia5-dia12}$	-2 (-3 – 0)
$\Delta SOFA_{dia12-dia19}$	-1 (-3 – 0)
$\Delta SOFA_{dia19-dia28}$	0 (-1 – 0)

SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*. Dados expressos como mediana (percentis 25-75)

Actvidade Anti-Xa

Às 4 horas após a administração, a média dos níveis AFXa foi de 0,19 UI/ml.

Todos os doentes, à excepção de dois, atingiram o intervalo terapêutico (0,1-0.3 UI/ml). Esses dois doentes ficaram, respectivamente, acima e abaixo do intervalo terapêutico. O valor médio de AFXa_{4h} foi significativamente diferente de 0,1 UI/ml (p <0,001).

Às 18 horas após a administração, toda a população do estudo se encontrava abaixo do intervalo terapêutico. Os níveis médios de AFXa às 18 horas foram 0,016 UI/ml. O valor médio de AFXa_{18h} foi significativamente diferente de 0,1 UI/ml (p <0,001). A **Figura 1** apresenta os valores médios de AFXa para cada um dos doentes.

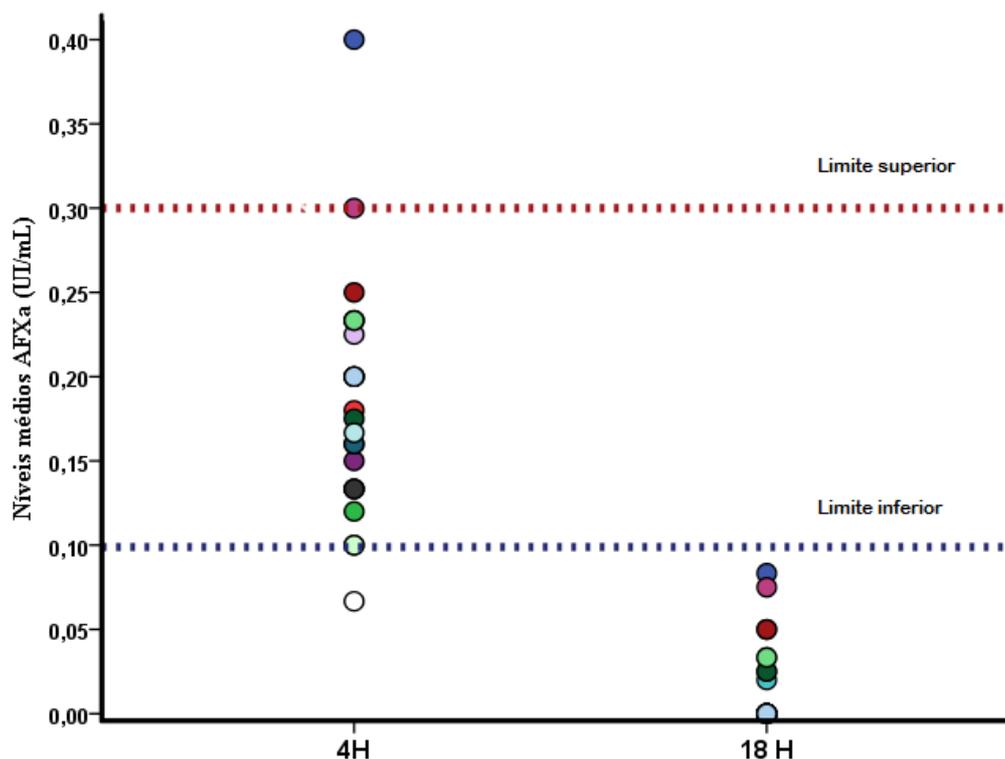


Figura 1 – Gráfico de dispersão dos níveis médios de AFXa de cada doente, às 4 e às 18 horas após a administração de 40 mg de enoxaparina subcutânea.

De forma a verificar características clínicas dos doentes que às 4 horas apresentaram níveis médios de AFXa mais próximos do limiar terapêutico superior (0,2 - 0,3 UI/ml), comparámos os doentes que tiveram níveis $\geq 0,2$ UI/ml com os restantes.

(Tabela 4)

Tabela 4 – Comparação dos valores máximos e mínimos de AFXa às 4 horas com a superfície corporal, clearance de creatinina e os índices de gravidade (N=24)

	AFXa <0,2 UI/ml (N=13)	AFXa $\geq 0,2$ UI/ml (N=11)	P
IMC (kg/m^2)	29,3	27,8	0,360
ClCr (ml/min)	137,9	130	0,735
APACHE II (score)	12	11	0,862
SAPS II (score)	41	40	0,853

IMC, Índice de massa corporal; ClCr, Clearance de creatinina SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Em média, estes doentes apresentaram IMC mais baixos, bem como menores *clearance* de creatinina e *scores* APACHE II e SAPS II, comparativamente aos doentes com níveis de AFXa reduzidos.

No entanto, as diferenças registadas entre os dois grupos de doentes não alcançaram significância estatística.

Durante o internamento foram avaliados parâmetros da hemóstase, bem como a *clearance* de creatinina. A **Tabela 5** ilustra os valores laboratoriais medidos ao longo do internamento.

Tabela 5 – Mediana dos valores laboratoriais de coagulação e *clearance* de creatinina durante o internamento

<i>Plaquetas</i> ($\times 10^9/L$)	260 (222 – 421)
<i>TP</i> (segundos)	15,7 (14,8 – 16,9)
<i>aPTT</i> (segundos)	28,8 (26,5 – 30,9)
<i>Clearance Creatinina</i> (ml/min)	137,2 (101,8 – 175,5)

TP, Tempo de protrombina; aPTT, Tempo de tromboplastina parcial activada. Dados expressos em mediana (percentis 25-75)

Não houve uma variação significativa entre os valores TP, aPTT e *clearance* de creatinina medidos no decurso da administração do fármaco durante o internamento.

Considerando os mesmos intervalos de tempo utilizados no cálculo do delta SOFA, as plaquetas, por sua vez, evidenciaram uma descida dos valores de base, até ao 5º dia do internamento ($p=0,074$), seguido de uma subida nos valores do 6 ao 12º dia ($p=0,001$). Do 12º ao 19 dia assistiu-se a uma redução nos valores médios ($p=0,694$) e nova redução nos valores médios do 19º até ao 28º dia de internamento ($p=0,031$).

Treze dos doentes foram caracterizados como hiperexcretadores (assim definidos por terem *clearance* creatinina superior a 120 ml/min). Relativamente aos restantes, estes apresentaram diferenças nos níveis de AFXa, IMC, APACHE II e SAPS II.

(Figura 2)

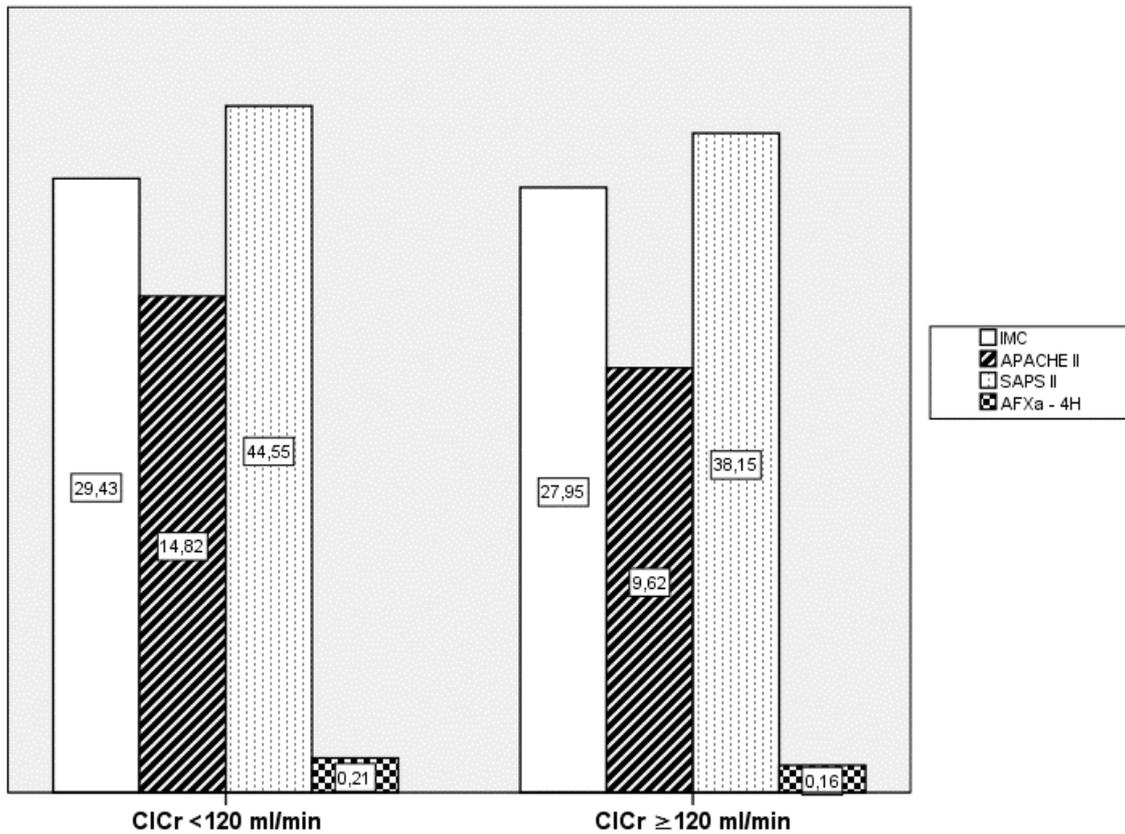


Figura 2 – Comparação de valores IMC, APACHE II, SAPS II e Média AFXa às 4 horas. Hiperexcretadores vs Não-hiperexcretadores

Diferenças estatisticamente significativas foram apenas verificadas nos valores do *score* APACHE II (14,82 vs 9,62, $p < 0,01$).

Factores associados aos níveis de AFXa

Foi aplicado um modelo de correlação bivariada de *Pearson* para avaliar a associação entre os níveis de AFXa às 4 horas após administração da enoxaparina com o IMC, a *clearance* de creatinina, o APACHE II e SAPS II. Uma correlação de *Spearman* foi efectuada para testar a relação dos mesmos parâmetros com os níveis de AFXa às 18 horas. (Tabela 6)

Tabela 6 – Factores associados aos níveis de AFXa às 4 e 18 horas

	AFXa _{4h}		AFXa _{18h}	
	<i>Pearson</i>	p	<i>Spearman</i>	p
<i>IMC (kg/m²)</i>	-0,188	0,378	-0,260	0,221
<i>CICr (ml/min)</i>	-0,248	0,242	-0,205	0,337
<i>APACHE II (score)</i>	0,167	0,436	0,112	0,603
<i>SAPS II (score)</i>	0,121	0,575	-0,256	0,227

IMC, Índice de massa corporal; CICr, *Clearance* de creatinina; APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score II*

Foi evidenciada uma correlação negativa ligeira entre os níveis de AFXa e o IMC e *clearance* de creatinina, tanto às 4 como às 18 horas. No entanto, esta associação não alcançou significância estatística.

Efeitos adversos e mortalidade

Foi registado um evento trombótico. Não houve indícios laboratoriais que permitissem prever a ocorrência desta complicação. **(Figura 3)** Os valores laboratoriais medidos no dia em que ocorreu esta complicação foram: Plaquetas $465 \times 10^9/L$, tempo de protrombina (TP) de 17,8 (N: 12 –14) e tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) de 30 (N: 28 – 45) segundos. A última medição do AFXa, feita 3 dias antes da complicação, foi de 0,2 UI/ml às 4 horas e 0 UI/ml às 18 horas.

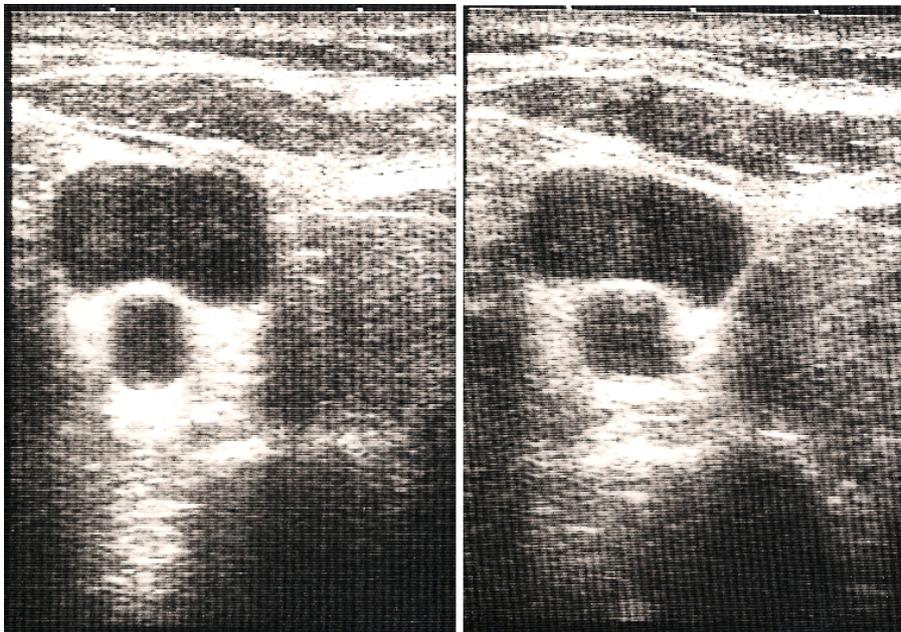


Figura 3 – Ecografia da veia jugular demonstrando um trombo num doente sob terapêutica anti-coagulante.

Não se registou a ocorrência de hemorragia major durante o estudo.

No decurso do estudo, 7 dos doentes faleceram, 5 deles no SMI e 2 durante o período de *follow-up* de pós-alta do serviço. Os restantes doentes tiveram alta hospitalar do CHUC.

Relativamente ao *outcome* dos doentes, foram analisados os *scores* APACHE II e SAPS II e as respectivas probabilidades de mortalidade previstas. Estes dados encontram-se sumarizados na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Comparação entre mortalidade real e a mortalidade prevista pelo score de gravidade

	Doentes com alta hospitalar (N=17)	Doentes que faleceram (N=7)	P
<i>APACHE II (score)</i>	11	15	0,059
<i>Mortalidade prevista APACHE II (%)</i>	11	20	0,126
<i>SAPS II (score)</i>	39	47	0,019
<i>Mortalidade prevista SAPS II (%)</i>	24	39	0,023

APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score II*

Houve uma associação significativa entre o *score* SAPS II e a probabilidade de morte fornecida por este com o *outcome* dos doentes ($p < 0,05$). Apesar de mais elevado nos doentes que de facto vieram a falecer, tanto o *score* APACHE II como a probabilidade de morte prevista não evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de doentes com alta do hospital e os que faleceram.

Discussão

Comparativamente à população habitualmente internada no SMI, a amostra incluída neste estudo tem algumas particularidades que a seguir descrevemos.

Este estudo inclui uma maior percentagem de homens (79%) que é um pouco superior à distribuição habitual por género dos doentes internados do SMI que é de 67%. Uma idade mediana de 61 anos (a mediana etária do SMI é de 64 anos).

Os indicadores de gravidade SAPS II e APACHE II para a amostra estudada, são discretamente mais baixos relativamente à população habitualmente internada no SMI.

Por fim, a distribuição por patologias com um predomínio da patologia médica sobre a patologia cirúrgica e traumática também é um pouco diferente daquela que em regra está presente no SMI no período estudado em que predominava a patologia traumática e cirúrgica sobre a médica. Tal fenómeno deve-se às características do estudo que excluía doentes com patologia crânio-encefálica da terapêutica profilática com HBPM a fim de minimizar o eventual risco hemorrágico. Alguns doentes cirúrgicos viram-se excluídos do estudo por motivo semelhante.

O uso de 40 mg *sc* de enoxaparina para a prevenção de DTE nas UCI é uma prática *standard* na Europa.

A administração de 40 mg *sc* de enoxaparina foi ineficaz na população deste estudo, uma vez que não se conseguiram, durante o internamento, atingir níveis de AFXa médios de anti-coagulação ao longo das 24 horas ($p < 0,001$).

Estudos similares apresentaram resultados semelhantes, embora as razões pelas quais os doentes da UCI têm níveis mais baixos não estejam completamente esclarecidas.^{11,12}

Em causa estão alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica que caracterizam os doentes de medicina intensiva em disfunção multiorgânica.

Alterações nos volumes de distribuição e compartimentos, distúrbios hidroelectrolíticos e ácido-base, ligação à albumina e proteínas de fase aguda são alguns dos factores fisiopatológicos comuns aos doentes críticos relacionados com uma farmacocinética alterada. ¹¹

A excreção alterada de fármacos devido a uma função renal e hepáticas diminuídas, bem como maior ocorrência de interações farmacodinâmicas são outras causas potencialmente responsáveis por esta resposta alterada à administração de fármacos. ^{11,12}

Neste estudo não foi estabelecida uma relação estatisticamente significativa entre a superfície corporal dos doentes e os níveis de AFXa alcançados tanto às 4 (Correlação *Pearson*: -0,188, $p=0,378$) como às 18 horas (Correlação *Spearman*: -0,260, $p=0,221$).

O consenso dos estudos nesta área parece indicar uma relação inversa entre o IMC dos doentes e os níveis de AFXa. Um estudo demonstrou que doentes com peso acima dos 90 kg ficaram abaixo da faixa terapêutica. ¹³ A nossa incapacidade em estabelecer esta correlação deve-se provavelmente ao número reduzido de doentes incluídos no estudo e à grande homogeneidade de IMC encontrados (normonutridos), sem grandes discrepâncias tanto no sentido da malnutrição quanto da obesidade.

De maneira semelhante, não evidenciámos neste estudo uma relação entre a *clearance* de creatinina e os níveis de AFXa precoces e tardios após a administração da HPBM estatisticamente significativa (*Pearson*: -0,248, $p=0,242$) e às 18 horas (*Spearman*: -0,205, $p=0,337$).

Aproximadamente 20 a 40% dos doentes internados numa UCI têm alguma forma de disfunção renal, definida por *clearance* de creatinina de 30 mL/min ou necessidade de terapia renal de substituição.⁸

Uma vez que a enoxaparina é maioritariamente excretada por essa via, os doentes com função renal comprometida apresentam bioacumulação do fármaco e maiores níveis médios de AFXa. Sugere-se uma maior monitorização dos níveis de AFXa nesta população, dado o maior risco de hemorragia.⁸

Neste estudo foram excluídos os doentes com grau de disfunção renal acentuado, evitando eventual risco hemorrágico decorrente da acumulação da HBPM.

O subgrupo de doentes hiperexcretores ($\text{CICr} > 120 \text{ ml/min}$) evidenciou menores níveis de AFXa, IMC, APACHE II e SAPS II, com diferenças estatisticamente significativas encontradas nos *scores* de APACHE II ($p < 0,01$).

Os parâmetros de coagulação (TP e aPTT) avaliados neste estudo não evidenciaram uma variação relacionada com o tratamento anticoagulante. Este achado é consistente com outros estudos.^{11,12}

À semelhança de alguns estudos, que referem uma diminuição da contagem de plaquetas ao longo do tratamento com HBPM, tal influência também se verificou neste estudo. Na nossa amostra assistiu-se, após uma subida estatisticamente significativa das contagens de plaquetas do 6º ao 12º dia ($p=0,001$), a uma diminuição ao longo do

internamento, mais evidente e com significado estatística do 19º dia até ao fim do internamento ($p=0,031$).

Estes achados tem de ser interpretados com base nalgumas limitações do estudo, nomeadamente o número reduzido de doentes nos períodos mais tardios do estudo.

Alguns estudos sugerem a ocorrência de trombocitopenia com o tratamento prolongado com HBPM. A incidência deste efeito é estimada em cerca de 25% dos doentes tratados com heparina.

A mortalidade nesta população foi superior à prevista pelo APACHE II médio dos doentes (29% vs 13,6%).

A mortalidade prevista pelo SAPS II correlacionou-se de forma mais aproximada com aquela que encontrámos neste estudo, pois tanto o *score* obtido (41) quanto a mortalidade prevista pelo SAPS II (26,5%) se correlacionaram com os resultados de forma significativa ($p = 0,019$ e $0,023$ respectivamente). O SAPS II é um indicador mais fiável de mortalidade para os doentes internados nas UCI do sul da Europa.¹⁴

Uma limitação deste estudo foi o número reduzido de doentes. A amostra reduzida contribuiu para uma menor capacidade deste estudo comprovar as relações testadas de forma estatisticamente significativa. Como referimos anteriormente, o facto de haver variações tão díspares no tempo de internamento não permitiu retirar conclusões acerca da variação de alguns parâmetros ao longo do tempo, uma vez que a amostra se reduziu de uma forma significativa no intervalo de tempo correspondente aos últimos dias de acompanhamento.

Alguns estudos questionam-se quanto à eficácia clínica da medição do AFXa como método ideal para avaliar a eficácia da terapêutica anti-coagulante com HBPM.^{15,16} Contudo, outros constataam uma associação entre níveis baixos de AFXa e um risco aumentado de DTE em doentes cirúrgicos e traumáticos da UCI¹⁷ e uma associação entre os níveis de AFXa e a ocorrência de trombose pós-operatória.¹⁸ Por isso, a medição dos níveis de AFXa permanece como o método mais aceite para avaliar a actividade anticoagulante das HBPM.^{19,20}

A DTE parece afectar de forma adversa o prognóstico dos doentes na UCI. A TVP e a EP são entidades de difícil diagnóstico clinicamente, pelo que são muitas vezes complicações silenciosas nos doentes da UCI.

É difícil prever a mortalidade directamente associada a estas complicações na população dos cuidados intensivos dado a escassez de estudos e a presença de inúmeras variáveis, mas estudos epidemiológicos abordando esses factores parecem estimar uma morbidade e mortalidade atribuíveis elevadas.⁸

É necessária mais investigação no sentido de encontrar a dose ideal de enoxaparina de forma a delinear um regime de profilaxia anticoagulante eficaz nesta população. Um estudo de 2002 sugeriu que uma dosagem de enoxaparina baseada no peso poderá ser útil em doentes obesos internados na UCI.²¹ Outro estudo mais recente demonstrou uma forte correlação entre doses crescentes de enoxaparina e níveis AFXa consistentemente adequados, sugerindo dosagem inadequada como um mecanismo fundamental da ineficácia terapêutica da enoxaparina na UCI.²²

Conclusão

A dose de profilaxia recomendada para esta população foi ineficaz em alcançar um efeito anti-trombótico ao longo das 24 horas e, não obstante o facto do número reduzido de doentes incluídos neste estudo ter dificultado de certo modo a obtenção de conclusões com significado estatístico, parece existir uma relação entre a taxa de filtração glomerular destes doentes e a dificuldade encontrada em atingir estes níveis de anti-coagulação.

Os estudos demonstram que a profilaxia anticoagulante é importante na população de doentes críticos. Embora seja difícil objectivar clinicamente muitas dessas complicações, verificámos pelo menos num doente a ocorrência de TVP.

Tais resultados levam-nos a propor que a terapêutica de profilaxia com HBPM se faça com doses maiores, particularmente em doentes hiperexcretores internados em medicina intensiva. Esta será uma hipótese a verificar em estudos futuros.

Bibliografia

1. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. For the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
2. Leizorovicz A., Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients *Circulation*.2004; 110: IV-13-IV-19.
3. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials.*Thromb Haemost.* 2000; 83:14-19.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133: 381S-453S.
5. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95-104.
6. Geerts W, Selby R, et al: Prevention of Venous Thromboembolism in the ICU. *CHEST* 2003; 124:357S - 363S.
7. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:493-501.
8. Cook DJ, Crowther MA: Thromboprophylaxis in the intensive care unit: Focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 2010; 38(2Suppl):S76-S82.
9. Cate JW Evolution of therapies in deep vein thrombosis management.*Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999 Aug; 10 Suppl 2:S5-10. Review.

10. Lehman CM, Frank EL. Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay? *LabMedicine*. 2009; Volume 40, Number 1.
11. Mayr AJ, et al: Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Res* 2002, 105:201-204.
12. Priglinger U et al: Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003, 31:1405-1409.
13. Kessler CM, Esparraguera IM, Jacobs HM. Monitoring the anticoagulant effects of a low molecular weight heparin preparation: correlation of assays in orthopedic surgery patients receiving ardeparin sodium for prophylaxis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:642-50.
14. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270(24):2957-63. PMID 8254858.
15. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemostasis* 1994; 72:330- 4.
16. Hemker H, Wielders S, Kessels H, Be'guin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemostasis* 1993; 70:617- 24.
17. Malinoski D, Jafari F, Ewing T, et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma* 2010; 68:874-80.

18. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62:940-4.
19. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T. W. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb. Haemost.* 99,807-818.
20. Morris TA. Heparin and low molecular weight heparin: background and pharmacology. *Clin Chest Med* 2003; 24:39-47.
21. Kessler CM. Low molecular weight heparins: practical considerations. *Semin Hematol* 1997; 34:35- 42.
22. Robinson S, Zincuk A, Strom T, Larsen TB, Rasmussen B, Toft P: Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. *Crit Care* 2010, 14: R41.