



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Johnattan Curcio

**Trombocitopenia e eventos hemorrágicos induzidos pelo uso de heparina em
pacientes de uma unidade de terapia intensiva adulto**

Florianópolis
2023

Johnattan Curcio

**Trombocitopenia e eventos hemorrágicos induzidos pelo uso de heparina em
pacientes de uma unidade de terapia intensiva adulto**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Fernandes

Coorientador: Dr. Ademar Nienkoetter Carpes

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Curcio, Johnattan

Trombocitopenia e eventos hemorrágicos induzidos pelo uso de heparina em pacientes de uma unidade de terapia intensiva adulto / Johnattan Curcio ; orientador, Daniel Fernandes, coorientador, Ademar Nienkoetter Carpes, 2023.
67 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. eventos hemorrágicos. 3. trombocitopenia induzida por heparina. 4. heparina. 5. heparina de baixo peso molecular. I. Fernandes, Daniel. II. Carpes, Ademar Nienkoetter. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. IV. Título.

Johnattan Curcio

**Trombocitopenia e eventos hemorrágicos induzidos pelo uso de heparina em
pacientes de uma unidade de terapia intensiva adulto**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 16 de outubro de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Ana Carolina Rabello De Moraes
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Dr. Daniel Fernandes
Orientador

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

Expresso os meus mais profundos agradecimentos a todas as pessoas que desempenharam um papel fundamental na jornada que culminou na conclusão desta dissertação. Este trabalho representa não apenas uma realização acadêmica, mas também um testemunho do apoio, orientação e amor que recebi ao longo do caminho.

Em primeiro lugar, desejo expressar minha profunda gratidão a Deus, cuja magnitude guia todos os meus caminhos e me permite crescer e evoluir constantemente como pessoa. Sinto-me abençoado por Sua orientação constante. Minha mãe, Sueli Hamms Borges, merece um reconhecimento especial por seu amor incondicional, onde quer que ela esteja, sei que está extremamente orgulhosa de minhas realizações.

Minhas irmãs, Anna Beatriz, Rafaella e Raquel, têm sido meus alicerces ao longo desta jornada, oferecendo apoio e amor inabaláveis.

Ao meu pai, Zulmar, devo não apenas a educação que me proporcionou, mas também os melhores valores da vida. Seu apoio incondicional foi fundamental para minha formação.

Gostaria de estender minha gratidão aos meus amigos, Roberto Carlos Amaro Filho e Luiza de Castro Rosa, que têm sido os melhores amigos que alguém poderia desejar. Também quero prestar uma homenagem especial à memória de Larissa Vianna Neveu, que nos deixou em março deste ano. Sentimos profundamente sua falta.

Aos professores que me guiaram com paciência e dedicação, meu sincero agradecimento com toda paciência para compreender meu lado profissional. Eles não apenas transmitiram conhecimento, mas também me ensinaram o valor da amizade e do respeito.

Um agradecimento especial vai para meus orientadores, Daniel Fernandes e Ademar Nienkoetter Carpes, que depositaram confiança em meu potencial para a elaboração deste trabalho e sempre acreditaram em mim. Como também para a professora Aurea Elizabeth Linder que conseguiu despertar em mim o apego pelo meio acadêmico na qual estava adormecido.

Minha equipe de trabalho no Hospital Regional de São José Homero de Miranda Gomes, em particular minha colega Flávia Dias Porto Marques, merece uma

menção especial. Sua crença em mim foi um impulso essencial em minha jornada, especialmente durante os desafios da pandemia de COVID-19, quando trabalhamos incansavelmente.

À Mariah Bonelli Roussenq pela inspiração profissional que tangeu o propósito da temática deste estudo, meu mais sincero agradecimento.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), agradeço por fornecer todo o conhecimento que adquiri desde a graduação. Esta instituição desempenhou um papel fundamental em minha formação.

Aos pacientes que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo, sem vocês nada disso seria possível.

Quero estender minha gratidão a todos aqueles que torceram por mim, ofereceram ajuda, confiaram em meu potencial e de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Fernando Pegorini Nava, meu companheiro, pelo incentivo constante, força e apoio incondicional ao longo desta jornada. Serei eternamente grato a você por ter transformado minha vida em algo melhor.

A todos vocês, meu mais profundo obrigado por fazerem parte deste capítulo significativo da minha vida. Suas contribuições e apoio tornaram esta conquista possível.

“Existem muitas histórias em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”

Carl Sagan

RESUMO

Os efeitos colaterais associados ao uso de heparina e seus derivados no ambiente hospitalar são amplamente documentados na literatura. Eles incluem principalmente hemorragias e trombocitopenias, sendo mais notáveis quando esses medicamentos são administrados sem o devido monitoramento laboratorial diário. Um efeito adverso bastante comum é a trombocitopenia induzida por heparina, caracterizada pela formação de anticorpos contra as plaquetas do sangue, resultando em uma redução significativa, por vezes de até 50%, no número de plaquetas do paciente. Outro efeito de caráter mais comumente observado são os eventos hemorrágicos causados pelo uso de heparina não fracionada, necessitando de um monitoramento laboratorial mais severo. O fenômeno de TIH é mais frequentemente observado em pacientes do sexo feminino, naqueles que foram previamente expostos ao uso de heparina e seus derivados, ou em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas ou cardíacas, já os hemorrágicos podem se apresentar em ambos os sexos. Quando não é devidamente monitorado e gerenciado, pode levar a desfechos adversos graves, tornando essencial a vigilância constante dos pacientes que recebem anticoagulantes dessa classe ou seus derivados. O objetivo deste trabalho foi de conduzir uma investigação sistemática para rastrear a ocorrência de eventos hemorrágicos e trombocitopênicos em pacientes que foram tratados com heparina não fracionada e seus derivados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de adultos. Esses medicamentos foram administrados diariamente na UTI com o propósito de prevenir o tromboembolismo venoso. Dos 137 pacientes acompanhados no uso destes anticoagulantes, os que utilizaram heparina 46% apresentaram trombocitopenia contra 31% dos que utilizaram HBPM, porém o N do grupo HNF foi de 33 pacientes contra 104 do grupo HBPM. Com este estudo foi possível verificar os efeitos colaterais e avaliar a segurança desses medicamentos e, assim, embasar a escolha do agente anticoagulante mais apropriado para cada caso clínico. Com a finalização do texto e a análise dos dados coletados, o projeto cria justificativas para o desenvolvimento de um protocolo institucional para o uso de anticoagulantes na profilaxia do tromboembolismo venoso, garantindo um tratamento mais seguro e eficaz para os pacientes na UTI.

Palavras-chave: Heparina; trombocitopenia; efeitos hemorrágicos; tromboembolismo venoso; profilaxia.

ABSTRACT

The side effects associated with the use of heparin and its derivatives in the hospital setting are extensively documented in the literature. They primarily include bleeding and thrombocytopenia, with the most notable occurrences happening when these medications are administered without proper daily laboratory monitoring. A quite common adverse effect is heparin-induced thrombocytopenia (HIT), characterized by the development of antibodies against blood platelets, resulting in a significant reduction, sometimes up to 50%, in the patient's platelet count. Another commonly observed adverse effect is bleeding events caused by the use of unfractionated heparin, requiring more rigorous laboratory monitoring. The HIT phenomenon is more frequently observed in female patients, those who have been previously exposed to heparin and its derivatives, or in patients undergoing orthopedic or cardiac surgeries, while bleeding events can occur in both genders. When not adequately monitored and managed, it can lead to serious adverse outcomes, making constant surveillance of patients receiving anticoagulants of this class or their derivatives essential. The objective of this study was to conduct a systematic investigation to track the occurrence of bleeding and thrombocytopenic events in patients treated with unfractionated heparin and its derivatives in an Adult Intensive Care Unit (ICU). These medications were administered daily in the ICU to prevent venous thromboembolism. Out of the 137 patients monitored for the use of these anticoagulants, 46% of those who used heparin developed thrombocytopenia, as opposed to 31% of those who used LMWH. However, the sample size for the unfractionated heparin group was 33 patients, while it was 104 for the LMWH group. This study made it possible to assess the side effects and evaluate the safety of these medications, thus providing a basis for choosing the most appropriate anticoagulant for each clinical case. With the completion of the study and the analysis of the collected data, the project provides justifications for the development of an institutional protocol for the use of anticoagulants in the prophylaxis of venous thromboembolism, ensuring a safer and more effective treatment for ICU patients.

Keywords: Heparin, thrombocytopenia, bleeding effects, venous thromboembolism, prophylaxis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Inativação do Fator Xa e trombina (IIa) pela HNF.....	20
Figura 2 - Inativação do fator Xa pela antitrombina catalisada pela HBPM.....	20
Figura 3 - Cascata de Coagulação	23
Figura 4 - Processo fisiopatológico da trombocitopenia induzida por heparina (TIH).....	26
Figura 5 - Surgimento de trombocitopenia nos 4 dias.	38
Figura 6 - Percentual de trombocitopenia por anticoagulante.	39
Figura 7 - Efeitos Colaterais nos quatro dias por anticoagulante.	40
Figura 8 – Monitoramento de plaquetas por idade nos quatro dias.....	41
Figura 9 - Comparação dos valores médios de concentração de hemoglobina nos quatro dias por anticoagulante.....	42
Figura 10 - Comparação dos valores médios de hematócrito nos quatro dias por anticoagulante.....	43
Figura 11 - Alteração dos valores de Hemoglobina por tipo de coagulante dividido por sexo.	44
Figura 12 - Alteração dos valores de Hematócrito por tipo de coagulante dividido por sexo.	46
Figura 13 - Representação da variação dos valores de hematócrito por sexo pelos quatro dias.	47
Figura 14 - Representação dos valores médios de plaquetas para avaliação de trombocitopenia por anticoagulante.....	48
Figura 15 - Representação eventos trombocitopênicos por tipo de dose de anticoagulante.....	49
Figura 16 - Representação eventos hemorrágicos por tipo de dose de anticoagulante.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Heparinas de baixo peso molecular disponíveis atualmente no Brasil.....	17
Tabela 2 - Características da HNF e HBPM (enoxaparina).....	18
Tabela 3 - Proporção de pacientes por tipo de anticoagulante e sexo.....	33
Tabela 4 - Motivo da internação por classificação clínica.....	33
Tabela 5 - Comorbidades dos pacientes com classificação clínica.....	36
Tabela 6 - Comparação dos valores médios de concentração de hemoglobina (Hb) nos quatro dias.....	44
Tabela 7 - Comparação nos valores de Hematócrito (Ht) nos quatro dias.....	45
Tabela 8 - Comparação do surgimento de hemorragia por anticoagulante.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Antitrombina
EP	Embolia pulmonar
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
HRSJ	Hospital regional de São José
TI	Trombocitopenia imune
NHS	Serviço Nacional de Saúde Inglês
POP	Procedimento operacional padrão
SC	Subcutânea
TP	Tempo de atividade da Protrombina
TEV	Tromboembolismo venoso
TIH	Trombocitopenia induzida por heparina
TTP	Tempo de tromboplastina parcial
TVC	Trombose venosa cerebral
TVP	Trombose venosa profunda
SES SC	Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	HEPARINA	16
1.2	HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR.....	16
1.3	FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA HEPARINA NÃO FRACIONADA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR	17
1.4	COMPARAÇÃO ENTRE HEPARINA NÃO FRACIONADA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR.....	19
1.5	EVENTOS HEMORRÁGICOS	21
1.6	TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA	23
1.7	CUIDADOS FARMACÊUTICOS	26
1.8	HIPÓTESE	27
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA	29
3.1	LOCAL DO ESTUDO	29
3.2	AMOSTRA.....	29
3.3	OS COLETA DE DADOS	30
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
3.6	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO.....	31
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	31
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.9	CÁLCULO AMOSTRAL.....	32
4	RESULTADOS	33
5	DISCUSSÃO	52
6	CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO A – FORMULÁRIO DE MONITORIZAÇÃO DE FENÔMENOS HEMORRÁGICOS E TROMBOCITOPÊNICOS	65
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 HEPARINA

A heparina é o anticoagulante de uso clínico mais amplamente utilizado em todo o mundo. Seus diferentes derivados, incluindo a heparina não fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e as heparinas sintéticas, que desempenham papéis terapêuticos cruciais na medicina contemporânea.

Para que a heparina exerça sua ação anticoagulante, é necessário que ela se ligue à antitrombina (AT). Esta interação aumenta significativamente a taxa na qual a AT inibe algumas proteases envolvidas na cascata de coagulação. A AT, por si só, é um inibidor lento de trombina, mas após a formação do complexo HNF-AT, ocorre uma alteração conformacional em sua estrutura, resultando em um aumento surpreendente de sua atividade em até 1000 vezes. Essa transformação converte a AT de um inibidor lento em um inibidor muito rápido. O complexo HNF-AT é capaz de inibir diversos fatores da coagulação, incluindo os fatores IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa, sendo que o fator Xa e o fator IIa são os mais suscetíveis à inibição (HIRSH et al., 2008).

Os anticoagulantes são fundamentais no tratamento de trombooses, embolias e na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a cirurgias e hospitalizações. No entanto, como em qualquer classe de medicamentos, o uso de heparina não está isento de efeitos colaterais e complicações, que podem incluir osteoporose, eosinofilia, hemorragias e trombocitopenias, entre outros. É importante destacar que o redesenho, reformulação e aplicação adequada desses agentes podem contribuir para a redução dos riscos associados ao uso de heparina (Onishi, et al. 2016).

A heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) são dois dos tipos mais comuns de heparina utilizados na prática clínica.

1.2 HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

A HBPM atua inibindo a via comum final da cascata de coagulação sanguínea, que tem como objetivo através de etapas e processos, a formação de um coágulo para ser aderido no local lesionado do vaso a fim de evitar sangramentos mantendo a hemostasia. Com o final da via comum tem-se a conversão de fibrinogênio em fibrina

(FI e FIa respectivamente) através de ativações proteolíticas sequenciais de zimógenos por proteases plasmáticas que forma a trombina responsável por esta conversão (Cagnolati et al. 2017). A HBPM age inibindo a coagulação através da ativação da antitrombina III, que se liga e inibe o fator (Xa) impedindo a ativação da via comum. Com esse processo ocorrendo a protrombina não é ativada para formar a trombina, evitando por fim a conversão de fibrinogênio em fibrina para formação do coágulo. A HBPM é composta por moléculas de heparina fragmentadas, obtidas por despolimerização controlada da HNF, seja por processos químicos ou enzimáticos.

Padronizadas no mercado brasileiro, temos três tipos de HBPM conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Heparinas de baixo peso molecular disponíveis atualmente no Brasil

Fármaco (HBPM)	Nome Comercial	Peso molecular	Meia-vida
Dalteparina	Fragmin	6.000 dáltons	2,7h
Enoxaparina	Clexane	4.200 dáltons	4,5h
Nadroparina	Fraxiparina	4.500 dáltons	2,7h

Fonte: Adaptado de Maciel, 2002.

1.3 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA HEPARINA NÃO FRACIONADA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

A HNF perde $\frac{1}{4}$ de sua ação após os primeiros 2 a 20 minutos. Isso ocorre de forma mais lenta se for absorvida pela via subcutânea (SC), a qual proporciona um pico de ação após 2 a 4 horas e início da atividade 20 a 30 minutos após introdução do fármaco (Melo *et al.* 2008). A HNF se liga a lipoproteínas de baixa densidade, globulinas e fibrinogênio, bem como sua distribuição é de tal forma que corresponde a 5,5% do peso corporal do paciente. A farmacocinética da HNF não é linear, apresentando três componentes diferentes: depuração inicial rápida, possivelmente devido à fixação aos endotélios; mecanismo de depuração saturável a doses baixas e mecanismo exponencial de primeira ordem a doses altas (Kenneth W et al, 2005). Tem meia-vida de 30 a 180 minutos, variando com a dose e em pacientes com insuficiência hepática crônica, uma vez que sua metabolização ocorre no fígado por

um processo chamado de N-dessulfuração feito pelo retículo endoplasmático e a heparinase. Sua excreção é renal. Contém uma mistura de polissacarídeos com peso molecular entre 3.000 a 30.000 Daltons, atuando na fase final da cascata de coagulação e ativando, concomitantemente, a antitrombina e o co-fator II da heparina. Logo, inibe a trombina e o fator Xa, impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina.

Em termos de farmacocinética, as HBPMs têm várias vantagens sobre a heparina não fracionada. Elas têm uma biodisponibilidade quase completa quando administradas por via subcutânea, o que significa que quase toda a dose administrada entra na circulação sanguínea. Além disso, as HBPMs têm uma meia-vida mais longa (meia-vida de 4 a 5 horas) do que a heparina não fracionada, permitindo que sejam administradas uma ou duas vezes ao dia.

As HBPMs também têm um efeito anticoagulante mais previsível do que a heparina não fracionada. Isso significa que, em geral, não é necessário monitorar os níveis sanguíneos do medicamento, no entanto, pode ser necessário monitorizar pacientes com insuficiência renal. A HBPM é eliminada do corpo principalmente pelos, é absorvida rapidamente e completamente; a absorção é diretamente proporcional à dose administrada, o que indica que, ao contrário da HNF, a absorção é linear (Lage *et al.* 2007).

Tabela 2 - Características da HNF e HBPM (enoxaparina).

Característica	HNF	HBPM (Enoxaparina)
Alvo	Fator Xa e IIa	Fator Xa (mais)
Biodisponibilidade	15 a 20% (SC)	91% (SC)
Meia-Vida(h)	1 a 2 horas	4 a 5 horas
Excreção	Renal (menos metabólitos ativos)	Renal
Metabolização	Hepática	Hepática
Ligação com proteínas plasmáticas	Alta	Baixa
Monitoramento paciente renal	Baixo	Alto

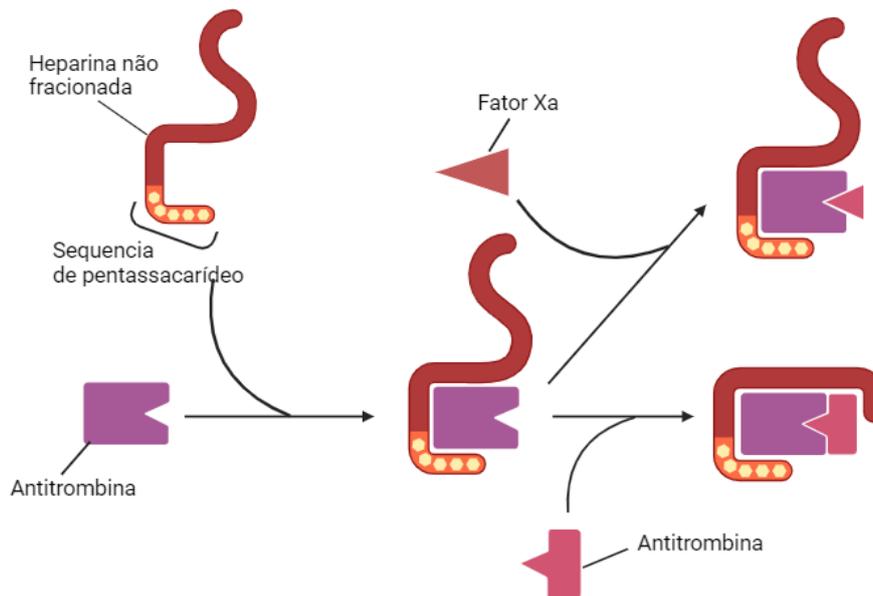
Fonte: Elaborado pelo autor, dados de Drugbank (www.drugbank.com) 2023.

1.4 COMPARAÇÃO ENTRE HEPARINA NÃO FRACIONADA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

As HBPM possuem uma meia-vida plasmática mais longa, melhor biodisponibilidade em doses baixas e uma resposta à dose mais previsível em comparação com a HNF. A heparina tem um início de ação mais rápido pois age inibindo o fator Xa e a trombina, enquanto a HBPM age principalmente inibindo o fator Xa e capacidade reduzida na trombina, já que 25% a 50% das moléculas de HBPM contêm as 18 unidades de sacarídeos necessárias para essa função (Onishi, et al. 2016). Essas características permitem a administração ambulatorial de HBPM por via subcutânea, e da HNF em ambiente hospitalar.

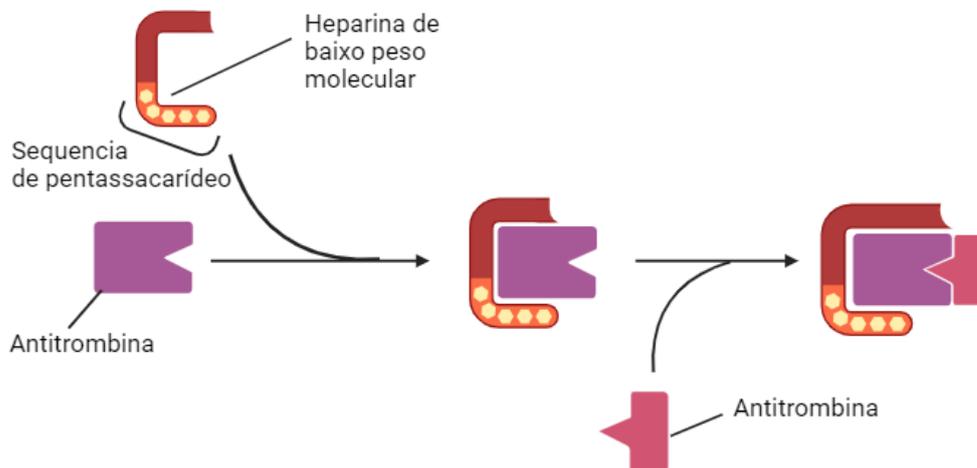
A HNF se liga à antitrombina (**Figura 1**) por meio de uma sequência de pentassacarídeos de alta afinidade (indicada por formas coloridas). A estrutura conformacional da antitrombina é alterada pela ligação à heparina, acelerando sua interação com a trombina ou o fator Xa. Ela pode inativar tanto a trombina quanto o fator Xa. É necessário um alto peso molecular da heparina (mais de 18 resíduos de açúcar) para se ligar à trombina, e a ligação à trombina é necessária para sua inativação. Já as HBPM, catalisam a inativação do fator Xa pela antitrombina (**Figura 2**) e possuem capacidade reduzida de inativar a trombina, pois a maioria dos fragmentos de polissacarídeos na HBPM contém menos de 18 unidades de sacarídeos. (Kumano; Akatsuchi; Amiral, 2021).

Figura 1 - Inativação do Fator Xa e trombina (IIa) pela HNF



Fonte: Adaptado de Hetzel, 2005. Criado com Biorender (biorender.com)

Figura 2 - Inativação do fator Xa pela antitrombina catalisada pela HBPM



Fonte: Adaptado de Hetzel, 2005. Criado com Biorender (biorender.com)

A HBPM é administrada por via subcutânea, caracterizando-se por uma meia-vida que varia de 3 a 6 horas, a HNF tem uma meia-vida curta, geralmente de 1 a 2 horas. Além disso, apresentam uma elevada biodisponibilidade de cerca de 90% e são eliminadas principalmente pela via renal. Uma das características distintivas das HBPM é a sua menor taxa de ligação a proteínas plasmáticas em comparação com a

Heparina Não Fracionada (HNF). Além disso, as HBPM também têm uma menor taxa de ligação a plaquetas, o que contribui para a redução do risco de TIH. A HNF é administrada principalmente por via intravenosa ou subcutânea. Outra vantagem das HBPM em relação à HNF é a sua menor influência sobre os osteoblastos, o que diminui o risco de desenvolvimento de osteopenia. Essas melhorias nas propriedades farmacocinéticas das HBPM tornam sua administração mais previsível e estável em termos de absorção e efeitos terapêuticos fazendo com que a utilização seja mais preferível em comparação à HNF no uso ambulatorial. Como resultado, a monitorização laboratorial frequente, que é muitas vezes necessária no caso da HNF, é menos no caso das HBPM, tornando seu uso mais prático e seguro (GOLAN et al., 2014; HIRSH et al., 2001; MACIEL, 2002).

A monitorização laboratorial do uso de heparinas é uma prática comum em situações clínicas em que a dosagem adequada do medicamento é essencial para evitar complicações hemorrágicas ou trombóticas. O acompanhamento laboratorial é crucial porque a resposta ao tratamento com heparinas pode variar significativamente entre os pacientes e ao longo do tempo. O Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP) é o teste laboratorial mais comumente utilizado para monitorar a terapia com HNF. O teste avalia a capacidade da heparina em prolongar o tempo necessário para que o sangue coagule. Os resultados são expressos como um valor numérico, que deve estar dentro de uma faixa terapêutica específica, geralmente de 1,5 a 2,5 vezes o tempo de coagulação normal. Também pode ser usado para monitorar a terapia com HBPM, embora seu uso seja menos frequente em comparação com a HNF. Como nas HBPMs o efeito anticoagulante é mais previsível e menos variável, o monitoramento do TTP é geralmente realizado de forma menos rotineira (Kumano *et al.*, 2021).

1.5 EVENTOS HEMORRÁGICOS

O processo de coagulação sanguínea é desencadeado quando ocorrem lesões vasculares ou alterações bioquímicas que expõem o sangue a componentes não presentes no interior dos vasos sanguíneos. Isso inclui a expressão do fator tecidual (FT), que desempenha um papel inicial nesse processo. O FT atua como um receptor para o fator VII da coagulação, formando um complexo funcional chamado fator VIIa/FT.

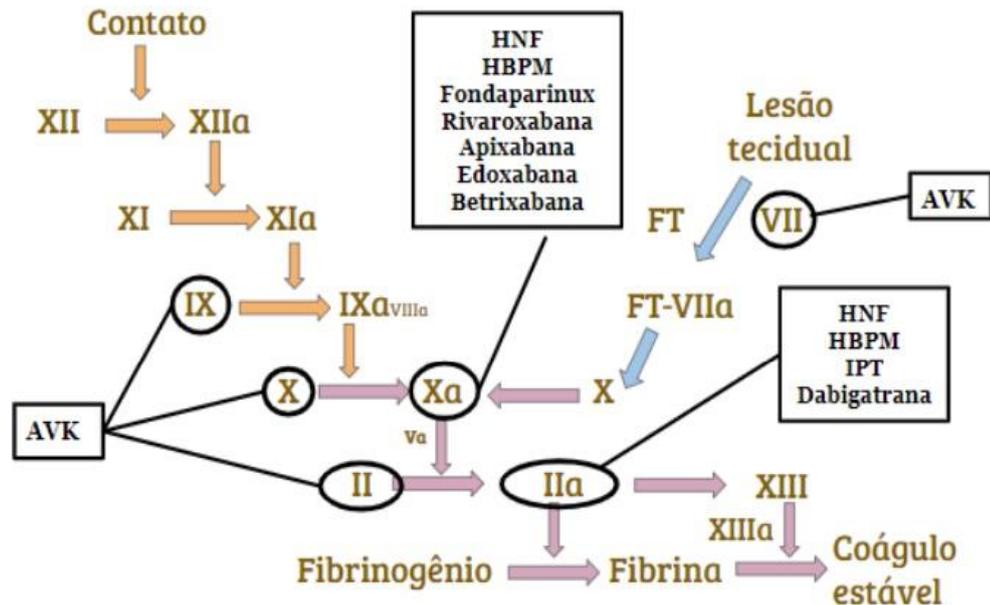
Esse complexo desempenha um papel essencial na coagulação através da cascata de coagulação sanguínea (**Figura 3**), ativando os fatores IX e X, que, por sua vez, levam à formação de trombina e fibrina. A trombina é uma enzima pró coagulante que converte o fibrinogênio em fibrina, promove a ativação das plaquetas e ativa o fator XIII da coagulação, que fortalece o coágulo de fibrina. A antitrombina (AT ou AT-III) é o principal inibidor da trombina e de várias outras enzimas envolvidas na coagulação, incluindo os fatores IXa, Xa e XIa. A AT acelera a dissociação do complexo fator VIIa/FT e impede sua reconexão. A heparina pode intensificar a ação inibitória da AT sobre a coagulação.

Esse processo complexo de coagulação é altamente regulado por uma série de fatores e inibidores, desempenhando um papel crítico na manutenção do equilíbrio entre coagulação e anticoagulação no organismo (Warkentin & Greinacher, 2001; Reilly, 2003).

A administração de heparina está associada a um risco significativo de fenômenos hemorrágicos em pacientes, afetando aproximadamente 5 a 10% dos indivíduos submetidos a esse tratamento anticoagulante (Ahouagi et al, 2013). Esses eventos hemorrágicos podem manifestar-se de diversas maneiras como hematúria (presença de sangue na urina), hemorragia digestiva alta (sangramento no trato gastrointestinal superior), hemoptise (tosse com presença de sangue), epistaxe (hemorragia nasal), equimose (manchas roxas na pele devido a pequenos sangramentos subcutâneos), melenas (fezes de coloração escura devido a sangramento no trato gastrointestinal inferior) e hematomas (acúmulo de sangue em tecidos devido a rompimento de vasos sanguíneos).

Os eventos hemorrágicos relacionados à heparina podem variar em gravidade e frequência dependendo da dosagem, da duração do tratamento e do estado de saúde do paciente.

Figura 3 - Cascata de Coagulação



Fonte: Adaptado de LIPPI; FAVALORO, 2015.

Legenda: Cascata de coagulação com o mecanismo de ação dos principais anticoagulantes.

AVK, antagonista de vitamina K; FT, fator tecidual; HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada; IPT, inibidor parenteral da trombina.

1.6 TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma complicação potencialmente fatal que pode ocorrer após a exposição à heparina não fracionada (HNF) ou, em casos menos comuns, às heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Ela se manifesta como uma diminuição nas contagens de plaquetas sanguíneas.

Uma condição fundamental para o desenvolvimento da trombocitopenia induzida pela heparina é a detecção de um componente chamado PF4 (fator plaquetário 4) após a exposição à heparina (Files JC, Malpass TW, Yee EK, et al, 1981). O PF4 é liberado a partir dos grânulos presentes nas plaquetas quando estas são ativadas, nas lesões endoteliais. O PF4 forma complexos com poliânions, incluindo a própria heparina, esse complexo PF4-heparina tem o potencial de desencadear uma resposta imunológica, resultando na produção de anticorpos IgG específicos direcionados contra esse complexo, conhecidos como anticorpos anti PF4-heparina (Arepally GM, Cines DB, 2020).

A ligação destes anticorpos à PF4-heparina desencadeia a formação de complexos imunogênicos grandes, que têm a capacidade de ativar intensamente as plaquetas por meio da interação com o receptor FcγRIIA localizado na superfície das plaquetas (**Figura 4**). Esse processo de ativação plaquetária resulta em um aumento na agregação das plaquetas, o que leva à redução do número de plaquetas circulantes (trombocitopenia) e à geração subsequente de trombina. A formação de trombina é ainda mais acelerada devido ao aumento da liberação do fator tecidual, causado pela interação dos anticorpos anti PF4-heparina com as células endoteliais e monócitos (Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, et al., 2012). Além disso, a trombina é autorregulada por meio de feedback positivo, o que contribui para a amplificação desse processo (Dwivedi, Rohini & Pomin, Vitor, 2020).

A antitrombina (AT ou AT-III) desempenha um papel fundamental como inibidor principal da trombina, além de exercer uma ação inibitória em várias outras enzimas envolvidas no processo de coagulação, tais como os fatores IXa, Xa e XIa. A AT também promove a rápida separação do complexo fator VIIa/FT e impede sua posterior reunião. É importante destacar que a atividade inibitória da AT no sistema de coagulação pode ser intensificada pela presença da heparina (Franco, 2001). Esse ciclo de geração de trombina excessiva constitui o mecanismo subjacente à alta propensão trombótica observada em pacientes com TIH. Em resumo, a presença de PF4 após a exposição à heparina desencadeia uma reação imunológica que leva à ativação plaquetária, trombocitopenia e geração de trombina, culminando em risco elevado de trombose em pacientes com TIH.

Em muitos casos, a síndrome trombocitopênica induzida pela heparina se manifesta entre 5 a 14 dias após o início do tratamento com heparina (Arepally GM, Ortel TL, 2006). No entanto, em situações em que houve exposição à heparina nos últimos 100 dias, pode ocorrer uma forma de TIH chamada "TIH de início rápido" já no primeiro dia de tratamento com heparina. Isso ocorre devido à presença de anticorpos TIH pré-existentes que foram gerados durante tratamentos anteriores com heparina. Por outro lado, existe também o chamado "TIH de origem tardia", que pode se manifestar semanas após a exposição à heparina. Acredita-se que o TIH de início tardio seja desencadeado por níveis elevados de anticorpos ativadores de plaquetas induzidos pela heparina, que têm a capacidade de ativar as plaquetas independentemente da presença da heparina (Warkentin TE, Kelton JG, 2001).

Dada a evolução clínica mencionada, é crucial realizar avaliações regulares das contagens de plaquetas tanto antes de iniciar a terapia com heparina (para estabelecer uma linha de base) quanto após o início do tratamento, pois a diminuição nas contagens de plaquetas é geralmente o primeiro sinal de TIH. Portanto, é recomendado monitorar as contagens de plaquetas a cada 2 a 3 dias durante as duas primeiras semanas de tratamento ou até que a heparina seja interrompida. Esse monitoramento é especialmente crítico em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, considerando o alto risco associado a essa população. No entanto, é importante notar que os pacientes submetidos a cirurgias com circulação extracorpórea são uma exceção, uma vez que não necessitam de monitoramento rotineiro das contagens de plaquetas quando recebem heparina de baixo peso molecular (Watson H, Davidson S, Keeling D, et al, 2012).

É relevante mencionar que a TIH pode se manifestar de duas formas principais: como trombocitopenia isolada (queda nas contagens de plaquetas) ou como TIH trombótico, que envolve a presença simultânea de trombose. Na maioria dos casos, a ocorrência de eventos tromboembólicos ocorre ao mesmo tempo ou após a diminuição das contagens de plaquetas, embora em alguns pacientes, os eventos tromboembólicos possam começar antes da diminuição das contagens de plaquetas (Nand S, Wong W, Yuen B, et al, 1997).

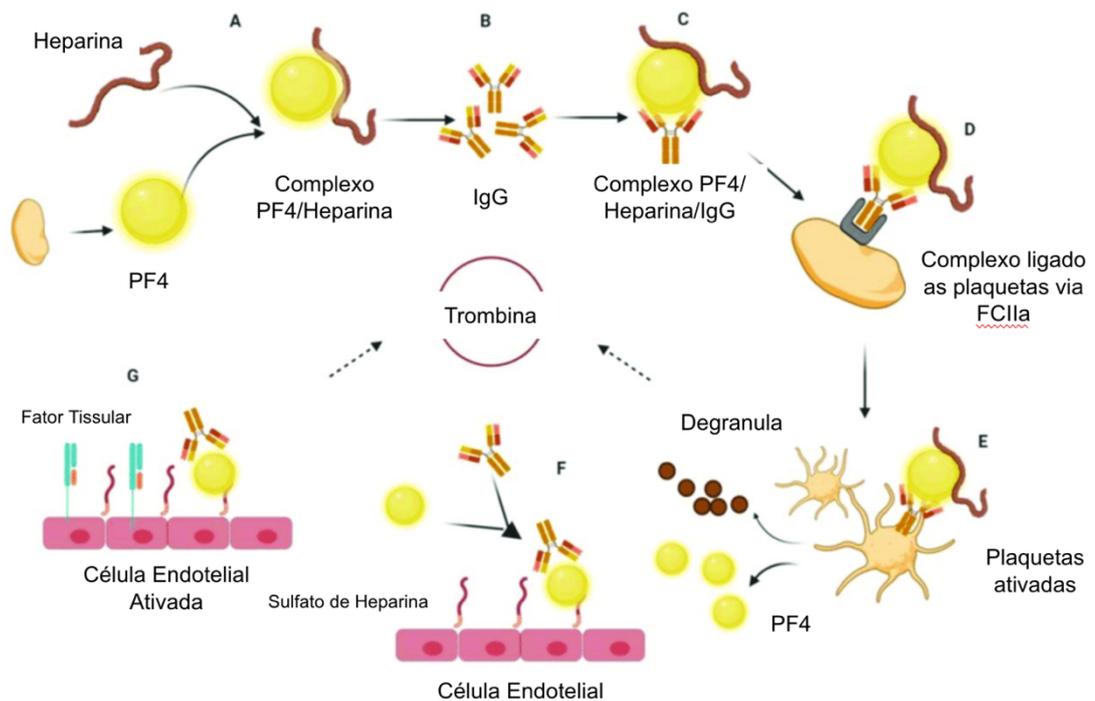
A TIH apresenta desafios diagnósticos e de manejo significativos, e seu impacto é notável. Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência da TIH seja de cerca de 20.000 casos por ano, correspondendo a cerca de 1 em cada 1.500 hospitalizações. Pacientes submetidos a cirurgias cardíacas (6% de chance no desenvolvimento do fenômeno) e aqueles em diálise por lesão renal aguda (5%) apresentam maior risco de TIH. A mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com TIH é quatro vezes maior do que entre pacientes diagnosticados com outras causas de trombocitopenia, resultando em internações mais longas e custos hospitalares significativamente maiores (Arepally e Cines, 2020).

As estratégias atuais de tratamento para pacientes com suspeita ou diagnóstico de TIH dependem do controle dos sintomas e do uso de anticoagulantes alternativos, em vez de abordar diretamente a causa subjacente (trombose iniciada por imunocomplexos). Estudos têm mostrado que mesmo com tratamento anticoagulante não-heparínico, pacientes com TIH ainda apresentam um alto risco de complicações tromboembólicas. Além disso, eventos hemorrágicos graves também podem ocorrer

em pacientes tratados com anticoagulantes não heparínicos, independente do diagnóstico de TIH (confirmado ou suspeito) (Arepally e Cines, 2020).

Análises do Open Health, um banco aberto de dados dos EUA, indicam que a incidência de TIH permaneceu relativamente estável entre os anos de 2009 e 2013, com apenas uma modesta diminuição na prevalência de diagnóstico durante esse período. É importante notar que, embora casos isolados de TIH espontânea tenham sido relatados, sua incidência é provavelmente rara e muito menor do que aquela associada à exposição à heparina (Arepally e Padmanabhan, 2022).

Figura 4 - Processo fisiopatológico da trombocitopenia induzida por heparina (TIH)



Fonte: Adaptado de DWIVEDI; POMIN, 2020

1.7 CUIDADOS FARMACÊUTICOS

Dada a complexidade e os riscos associados ao uso de heparina e seus derivados, é evidente a necessidade de um monitoramento ativo e eficaz para rastrear os efeitos colaterais decorrentes do uso desses medicamentos. Em um ambiente

hospitalar, onde o uso excessivo de anticoagulantes é comum, essa prática deve ser rotineira.

Os farmacêuticos têm habilidades e conhecimentos para prestar serviços de cuidados de saúde a pacientes. Na Itália o papel dos farmacêuticos atuando em doenças como hipertensão, diabetes e doença renal crônica apresentou uma forma de intervenção eficaz no rastreio e controle dessas doenças (Modesti et al., 2017).

Na Inglaterra, o Serviço Nacional de Saúde (National Health Service - NHS) criou um novo programa, o “NHS Health Checks” para prevenção primária de doenças cardíacas, AVC, diabetes, doença renal crônica e demência vascular em adultos entre 40 e 74 anos de idade; e está investindo no desenvolvimento de triagem que possui custo-benefício. O farmacêutico desempenha um papel crucial na garantia do uso seguro de medicamentos. Como especialista em farmacoterapia, ele revisa todas as etapas do processo, incluindo prescrição, distribuição, administração e monitoramento de efeitos colaterais, para assegurar a segurança do paciente e promover o uso adequado de medicamentos (FIP, 2020).

Muitos países têm tornado os cuidados farmacêuticos em processos de rotina na atenção primária, como na Inglaterra, onde estima-se que 2,2 bilhões de Libras são gastos todos os anos com acidentes vasculares cerebrais relacionados àqueles fatores de risco. A monitorização em situações de oportunidade de oferta deste serviço parece ser conveniente para as pessoas e custo-efetiva se aplicada em combinação com serviços de saúde correntes (Veale et al., 2018).

1.8 HIPÓTESE

Face ao exposto, esse estudo teve como hipótese a demonstração da segurança das heparinas de baixo peso molecular prevalecendo no ambiente proposto, quando prescritas para uso profilático de tromboembolismo profundo se comparadas à heparina não fracionada em uma U.T.I de um hospital sem protocolo de prescrição de anticoagulantes com fins profiláticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Rastrear a prevalência dos efeitos colaterais do uso profilático de heparina não fracionada (HNF) e de heparina de baixo peso molecular (HBPM) para prevenção de tromboembolismo entre homens e mulheres internados em uma unidade de terapia intensiva adulto de um hospital regional sem padrão de utilização de protocolo de profilaxia de tromboembolismo através da monitorização dos resultados laboratoriais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar o surgimento de eventos hemorrágicos e de trombocitopenia em pacientes em uso de heparinas em dose profilática e plena;
- b) Comparar a segurança no uso das heparinas através da comparação de resultados laboratoriais e surgimento de efeitos colaterais.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo proposto foi desenvolvido na UTI adulto, um ambiente de prestação de serviços a pacientes em suas necessidades relacionadas aos medicamentos. A UTI possui nove leitos de internação, possui menos de dois anos de abertura, foi aberta decorrendo a pandemia de COVID-19 e permaneceu como unidade de terapia intensiva pertencente à emergência da instituição. Conta com profissionais de todas as áreas de saúde em seu quadro assistencial, com localização na emergência de um Hospital Regional.

O Hospital Regional de São José (HRSJ) é um hospital da rede de atenção à saúde de alta complexidade, vinculado ao ensino superior através dos programas de residência médica e multiprofissional da Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES-SC), com seus programas na qual visa a formação e treinamento de acadêmicos e de profissionais da área farmacêutica, médica e de outras áreas. O HRSJ é o maior hospital público do estado de Santa Catarina e conta com 2 unidades de terapia intensiva, na qual uma delas serviu de piloto para monitorização dos efeitos colaterais do presente estudo.

Foram analisados registros de prontuário e exames laboratoriais a fim de captar o máximo possível de informações a respeito de efeitos colaterais causados pelo uso dessa classe farmacológica. Com base na avaliação das prescrições cria-se a necessidade da criação de um Protocolo Operacional Padrão (POP) para prescrição e manejo dos efeitos colaterais causados por essa classe de medicamentos por todos os profissionais de âmbito multiprofissional envolvidos no cuidado ao paciente.

3.2 AMOSTRA

Durante os atendimentos, todos os indivíduos em uso de heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular prescritos para profilaxia de tromboembolismo tiveram sua monitorização, devido ao risco de eventos adversos associados ao uso de heparina.

Foram coletados dados como sexo, idade, comorbidades, motivo da internação, e dose utilizada para fins profiláticos ou em dose plena. A divisão foi

realizada entre pacientes em uso de heparina não fracionada e os pacientes em uso de heparina de baixo peso molecular. O anticoagulante padronizado na instituição como HBPM é a enoxaparina (Clexane®) que foi utilizada no estudo em comparação a HNF.

3.3 OS COLETA DE DADOS

Os pacientes tiveram os dados coletados sobre o uso de anticoagulantes através do sistema integrado de prontuário eletrônico MICROMED®, utilizado pela instituição que consta todos os registros de dados de todos os profissionais de saúde referentes ao paciente.

Os dados foram coletados através de:

Formulário elaborado pelo autor no Google Forms® (**Anexo A**) de dados de saúde (idade, sexo e comorbidades), que foi preenchido pelo pesquisador durante a coleta de dados através do prontuário eletrônico, sistema de exames e checagem diária com os profissionais da equipe multiprofissional que prestavam atendimento ao paciente, que recebeu um número codificador.

Monitorização do valor basal de exames (D0) do paciente para comparação de perfil de estado antes do uso da droga no decorrer da internação (por 3 dias consecutivos).

A verificação foi realizada no início dos plantões diários pelo período de seis meses, o paciente teve sua monitorização de efeitos colaterais, uso da droga, dose, todos realizados de forma diária e contínua durante o período do estudo, sendo estes dados compilados em uma planilha do Microsoft Excel®, bem como a monitorização dos exames laboratoriais que avaliaram o hemograma em suas dosagens de hemoglobina e hematócrito bem como a contagem de plaquetas.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes admitidos na UTI com prescrição de HNF ou HBPM.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Paciente já diagnosticado com problemas relacionados à coagulação e em tratamento com qualquer anticoagulante: varfarina, apixabana, rivaroxabana ou dabigatrana; incluindo formas não orais (heparinas). Foram excluídos também pacientes que não tiveram sua admissão inicial na Unidade de Terapia Intensiva, bem como os transferidos de outra unidade hospitalar, pacientes portadores de doenças como dengue, insuficiência cardíaca, hemorragia digestiva alta e infarto agudo do miocárdio.

3.6 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Para avaliação e consideração de evento hemorrágico foi considerado as informações preenchidas pela equipe multiprofissional em prontuário eletrônico MICROMED® a respeito das formas de hemorragia padronizadas na instituição, sendo consideradas os casos de formas de hemorragia como digestiva, epistaxe (sangramentos nasais), hemoptise (hemorragia pulmonar), melena (sangue nas fezes) entre diversas formas. Para avaliação do fenômeno de trombocitopenia deste estudo foi considerado a avaliação do valor laboratorial de plaquetas, em resultados relativos à redução da contagem plaquetária abaixo dos valores de referência do laboratório ($150.000\text{cels}/\text{mm}^3$ à $450.000\text{cels}/\text{mm}^3$), considerou-se o valor abaixo de $140.000\text{cels}/\text{mm}^3$.

O monitoramento foi realizado durante 4 dias devido ao tempo de permanência médio dos pacientes na UTI (± 5 dias).

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo elaborado ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos foi realizado contendo as informações mencionadas e submetido à Plataforma Brasil, registrado sob o número 5.953.191 no mês de fevereiro, tendo sua aprovação no mês de março de 2023 (**Anexo B**).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados através de um formulário elaborado pelo autor no Google Forms, foram armazenados no Excel e analisados no Software de análises estatística R® e Jamovi®. Os dados são expressos como média, desvio padrão, frequência de aparecimento, porcentagem, sendo alguns dados expressos por mediana, valor máximo, mínimo, e intervalo interquartil. Verificou-se a normalidade das amostras através do teste Shapiro-Wilk, a homogeneidade de variância pelo teste de Levene, seguido da análise estatística realizada através da aplicação de ANOVA de duas vias, exato de Fisher e post hoc de Tukey, a fim de investigar de maneira abrangente os efeitos e diferenças significativas entre as variáveis em estudo. Os testes aplicados são indicados nas legendas das figuras.

3.9 CÁLCULO AMOSTRAL

Em um N amostral de 137 pacientes, obtido através do teorema do limite central ($n = N Z^2 p (1-p) / e^2 + Z^2 p (1-p)$ (n: amostra calculada, N: população, Z: variável normal, p: real probabilidade do evento, e: erro amostral)), calculado de acordo com a população média da UTI, através de dados obtidos do setor da tecnologia da informação da instituição, nos apresentou que entre o período compreendido entre dezembro de 2022 à fevereiro de 2023 (data posterior de envio do projeto para o comitê de ética em pesquisa com seres humanos), passaram pela UTI 210 pacientes, e em uma análise anterior a estes 6 meses compreendido entre junho à dezembro de 2022 com 207 pacientes com mais de 30 anos. Para esse estudo foram utilizadas análises com intervalo de 95% e 5% de margem de erro.

4 RESULTADOS

Neste estudo descritivo com uma análise quantitativa, uma coorte de 137 pacientes foi avaliada, composta por 44,5% (n=61) de indivíduos do sexo feminino e 55,5% (n=76) do sexo masculino conforme **tabela 2**. A média de idade da amostra foi de 60 anos, com um desvio-padrão de $\pm 19,64$. Em relação aos motivos de internação, observou-se que o rebaixamento de nível de consciência foi o diagnóstico mais frequente, representando 22,65% (n=31) dos casos, seguido por insuficiência respiratória aguda, com uma incidência de 10,22% (n=14), e intoxicação exógena, com 9,49% (n=13) dos casos, conforme detalhado na **tabela 3**, que apresenta os demais motivos de internação identificadas neste estudo.

Tabela 3 - Proporção de pacientes por tipo de anticoagulante e sexo.

Anticoagulante	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
HBPM	57	47	104
HNF	19	14	33
Total	76	61	137

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Comparação de pacientes em uso de anticoagulante (Heparina não fracionada Vs. Heparina de baixo peso molecular) divididos por sexo.

Tabela 4 - Motivo da internação por classificação clínica.

Classificação	Motivo da Internação	N	(%)
Doenças do Aparelho Respiratório	Rebaixamento do Nível de Consciência	31	22,63%
	Insuficiência Respiratória Aguda	14	10,22%
	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Exacerbado	5	3,65%

Continua na próxima página

	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	4	2,92%
	Dispneia	2	1,46%
	Asma Descompensada	1	0,73%
	Choque Séptico Pulmonar	1	0,73%
	Congestão Pulmonar	1	0,73%
	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		
	Exacerbado por Pneumonia Bacteriana	1	0,73%
	Foco infeccioso pulmonar	1	0,73%
Distúrbios Metabólicos	Cetoacidose Diabética	10	7,30%
	Hipercalemia de Paciente Renal Crônico	1	0,73%
Intoxicações	Intoxicação Exógena	13	9,49%
Doenças Infectocontagiosas	Choque Séptico	8	5,84%
	COVID	1	0,73%
	Descompensação infecciosa	1	0,73%
	Meningite	1	0,73%
	Sepse de foco pulmonar	1	0,73%
Distúrbios Gastrointestinais	Pancreatite	9	6,57%
	Abdome Agudo Obstrutivo	1	0,73%
	Abdome Agudo Perfurativo	1	0,73%
	Colecistite aguda	1	0,73%
	Pancreatite Aguda	1	0,73%
Traumas	Acidente de Moto	2	1,46%
	Politrauma	2	1,46%
	Luxação de Quadril	1	0,73%
	Queda da própria altura	1	0,73%
	Queimadura de extensão corporal - 3º grau.	1	0,73%

Continua na próxima página

Parada Cardiorrespiratória	Parada Cardiorrespiratória	6	4,38%
Cirurgias	Artroplastia de quadril	1	0,73%
	Artroplastia e revisão de quadril direito	1	0,73%
	Obstrução de via aérea por corpo estranho	1	0,73%
	Toracostomia	1	0,73%
	Traqueoplastia	1	0,73%
Distúrbios Neurológicos	Crise epiléptica grave	2	1,46%
	Crise convulsiva tônico clônica	1	0,73%
	Paralisia Arreflexa Ascendente	1	0,73%
Dores de origens diversas	Dor lombar em paciente oncológico	1	0,73%
	Dor Torácica Intensa	1	0,73%
	Dor Abdominal intensa	1	0,73%
Neoplasias	Neoplasia Renal	1	0,73%
Distúrbios Hepáticos	Cirrose Descompensada	1	0,73%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Classificação clínica do motivo de internação dos pacientes na UTI.

No estudo realizado, foi evidenciado que cada paciente analisado apresentou um cenário clínico complexo, com a presença de até três comorbidades distintas. Dentre essas condições, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) destacou-se como a comorbidade mais prevalente, afetando 48,91% (n=67) dos indivíduos avaliados. Em seguida, observou-se o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com uma incidência de 13,87% (n=19), e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com uma representatividade de 12,41% (n=17). É importante ressaltar que outras comorbidades também foram identificadas neste estudo, cujos detalhes podem ser encontrados na **tabela 4**, demonstrando a complexidade dos quadros clínicos estudados.

Tabela 5 - Comorbidades dos pacientes com classificação clínica.

Classificação	Comorbidade	N	(%)	
Hipertensão	Hipertensão Arterial Sistêmica	67	48,91%	
Diabetes	Diabetes Mellitus 2	19	13,87%	
	Diabetes Mellitus 1	16	11,68%	
Problemas Respiratórios	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	17	12,41%	
	Asma	4	2,92%	
	Dispneia grave	1	0,73%	
Saúde Mental	Transtorno Depressivo Maior	8	5,84%	
	Esquizofrenia	2	1,46%	
	Transtorno de Ansiedade Generalizada	2	1,46%	
	Transtorno de Ansiedade Generalizada	2	1,46%	
	Demência	1	0,73%	
	Doença de Alzheimer	1	0,73%	
Transtornos por Uso de Substâncias	Etilismo Grave	3	2,19%	
	Etilismo leve	1	0,73%	
	Etilista pesado	1	0,73%	
	Drogadito (cocaína e crack)	1	0,73%	
Distúrbios Metabólicos	Dislipidemia	5	3,65%	
Infecções	HIV	4	2,92%	
	Tuberculose Óssea	1	0,73%	
Câncer	Câncer de Coluna	1	0,73%	
	Neoplasia Renal	1	0,73%	

Continua na próxima página

	Hepatocarcinoma Metastático	1	0,73%
	Câncer de Pulmão	1	0,73%
Distúrbios Endócrinos	Hipotireoidismo	3	2,19%
	Hipertireoidismo	1	0,73%
Distúrbios Neurológicos	Doença de Parkinson	2	1,46%
	Epilepsia	1	0,73%
Distúrbios Renais	Nefropatia Diabética	1	0,73%
	Insuficiência Renal Crônica	1	0,73%
Distúrbios Urológicos	Hiperplasia Prostática Benigna	2	1,46%
Obesidade	Obesidade Mórbida	2	1,46%
Distúrbios Musculoesqueléticos	Espondilite Anquilosante	1	0,73%
Distúrbios Sensoriais	Deficiência Auditiva	1	0,73%
Doenças Oftalmológicas	Glaucoma	1	0,73%
Doenças Reumáticas	Gota	1	0,73%
Doenças Tropicais	Elefantíase	1	0,73%

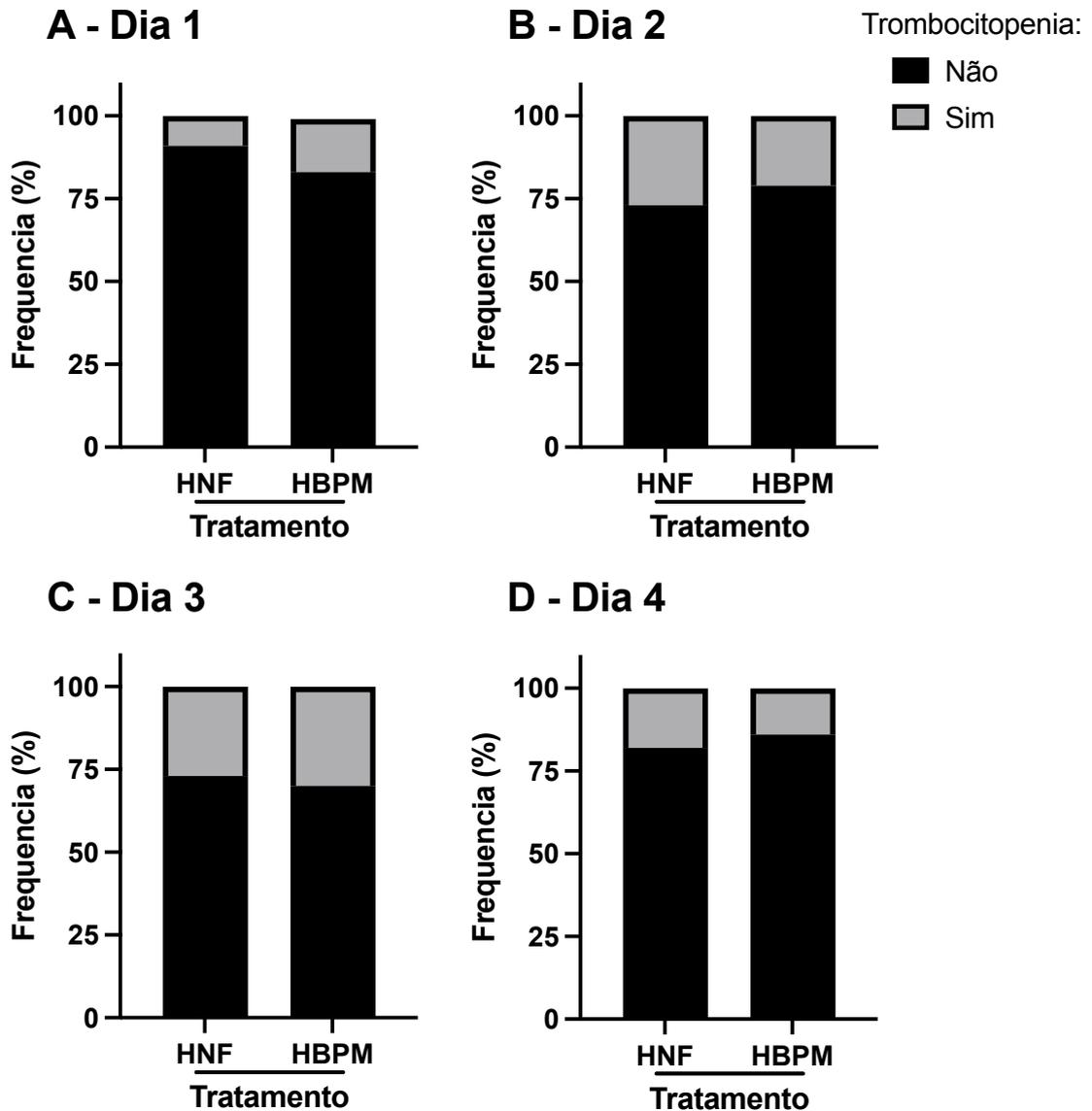
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Comorbidades dos pacientes.

Para avaliação dos dados coletados, primeiramente verificou-se a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade da amostra pelo teste de Levene com $p > 0,05$ confirmando a homogeneidade e normalidade.

Comparou-se (**Figura 5**) durante quatro dias a frequência em porcentagem do surgimento do fenômeno de trombocitopenia de ambos os grupos dos pacientes submetidos à terapia com HNF e aqueles tratados com HBPM através do teste estatístico não paramétrico exato de Fischer que apresentou em cada dia o valores de $p > 0,05$, nos indicando que não houveram diferenças estatisticamente significativas.

Figura 5 - Surgimento de trombocitopenia nos quatro dias.

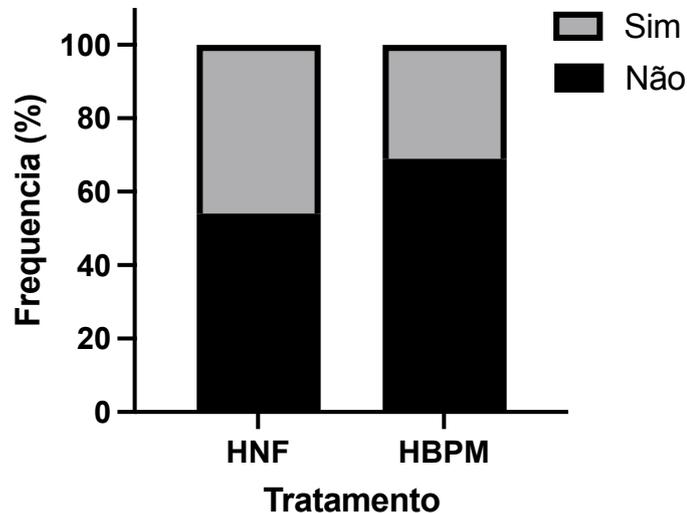


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Figura representando o surgimento de trombocitopenia por dia de ambos os grupos de anticoagulantes por percentual. Os dados foram analisados pelo teste exato de Fisher.

Ao analisarmos a comparação do percentual de trombocitopenia por anticoagulante de pacientes tratados com HNF, conforme demonstrado na **figura 6**, observamos que, dos 33 pacientes submetidos à anticoagulação com HNF, 15 deles desenvolveram trombocitopenia ao longo do período de análise delineado, o que corresponde a 45,55%. Em contraste, no grupo de pacientes tratados com HBPM, 32 dos 104 pacientes apresentaram trombocitopenia, representando uma proporção de 31%.

Figura 6 - Percentual de trombocitopenia por anticoagulante.



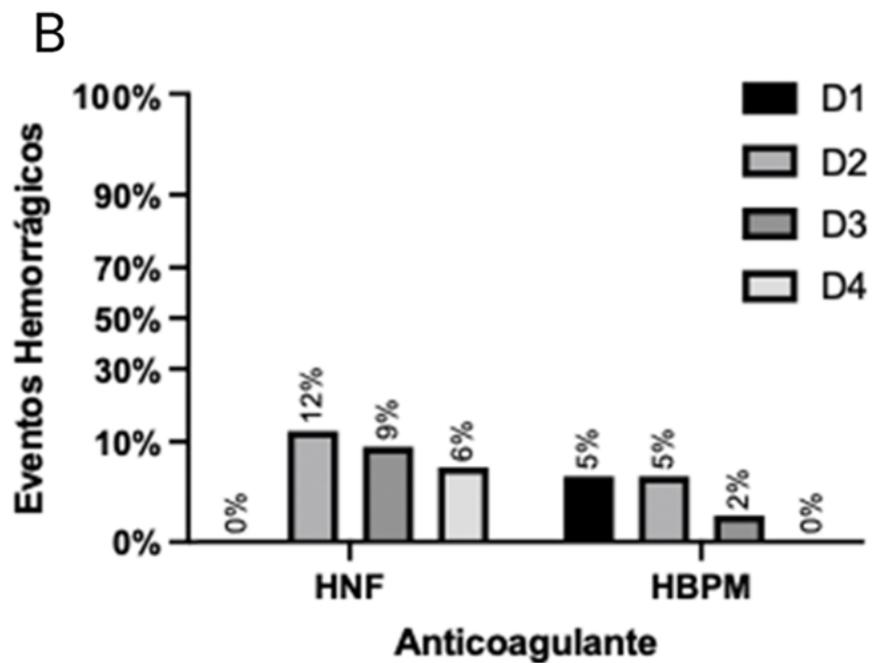
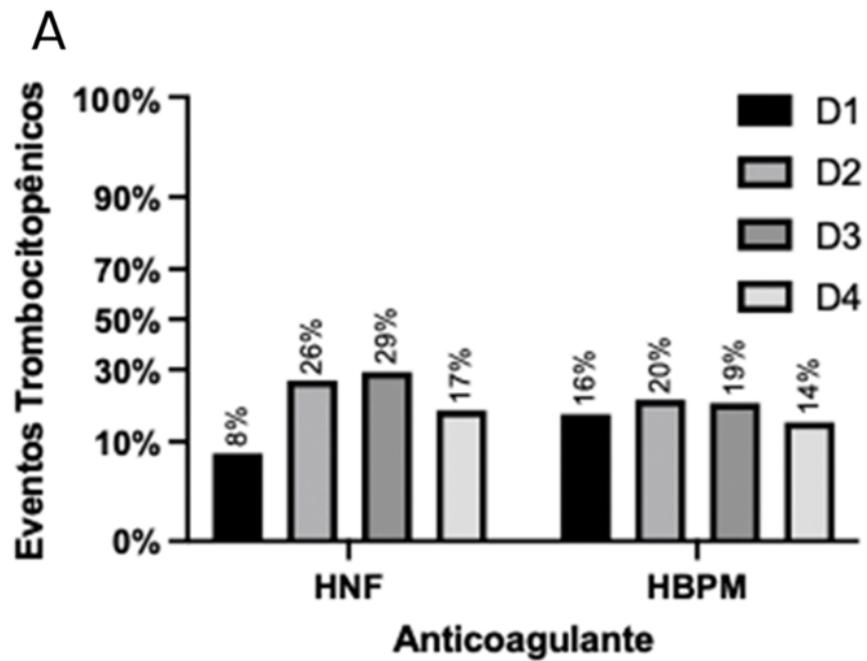
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Figura de comparação de trombocitopenia por anticoagulante por percentual.

Os dados foram analisados pelo teste exato de Fisher.

Na análise comparativa do monitoramento dos eventos hemorrágicos e trombocitopenia para cada tipo de anticoagulante empregado, conforme evidenciado no **figura 7**, notou-se que a ocorrência de efeitos colaterais de forma mais acentuada nos dias 2 e 3 de acompanhamento de forma mais destacada nos pacientes que receberam HNF em comparação àqueles que foram tratados com HBPM, sendo atribuída uma significância estatística ($p=0,002$) quanto aos eventos hemorrágicos entre os pacientes anticoagulados.

Figura 7 - Efeitos Colaterais nos quatro dias por anticoagulante.



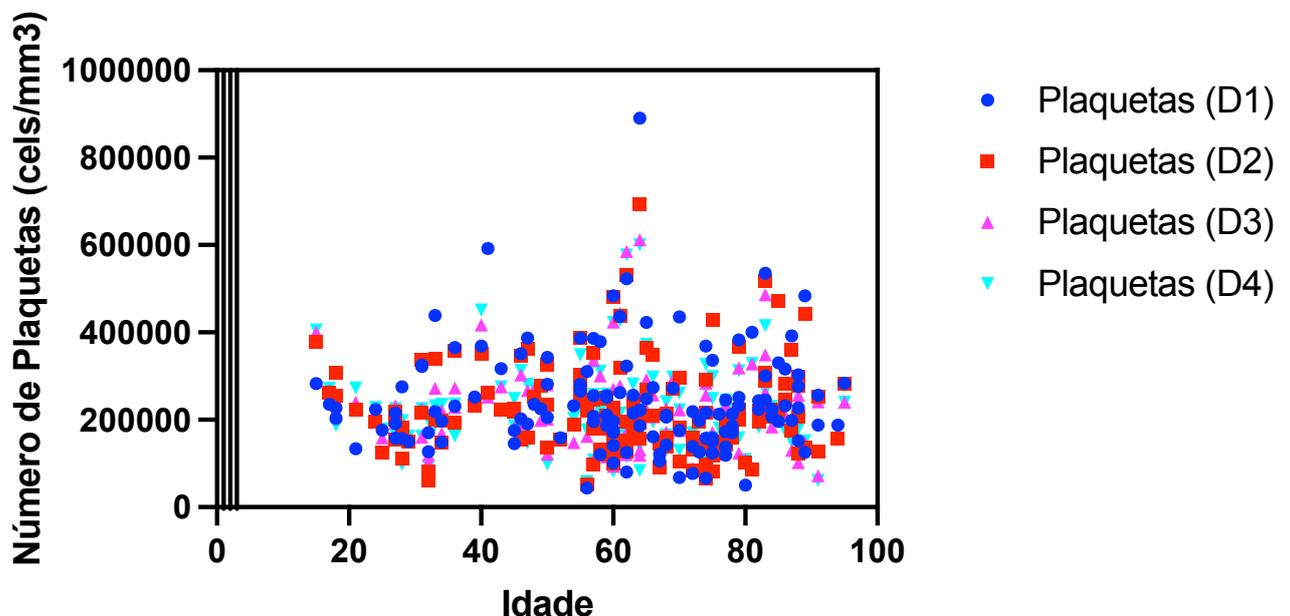
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Figura de comparação percentual do surgimento de trombocitopenia (A) e de hemorragia (B) por anticoagulante.

Na avaliação do risco relativo, registramos um valor de 0,67, indicando uma redução de 33% do risco de desenvolvimento da trombocitopenia do grupo HBPM em relação ao grupo HNF. Por outro lado, observamos um aumento de 0,33 no risco de desenvolver o fenômeno trombocitopênico. É importante ressaltar que essas diferenças podem ser atribuídas, ao tamanho da amostra estudada, particularmente evidente no grupo tratado com HNF em comparação com o grupo tratado com HBPM. É necessário considerar a limitação do tamanho da amostra ao interpretar esses resultados, e estudos futuros com amostras maiores podem fornecer uma compreensão mais considerável dessa possível associação.

Para a avaliação dos resultados laboratoriais dos exames de hemoglobina, hematócrito e contagem de plaquetas, empregou-se uma abordagem de análise que envolveram três fatores, a avaliação de plaquetas por idade nos demonstrou valores abaixo da média nos pacientes na faixa etária entre 60 e 80 anos, considerando um maior volume dos indivíduos nessa faixa etária, conforme figura 8 em sua representação dos 4 dias de monitoramento dos valores de plaquetas.

Figura 8 – Monitoramento de plaquetas por idade nos quatro dias.



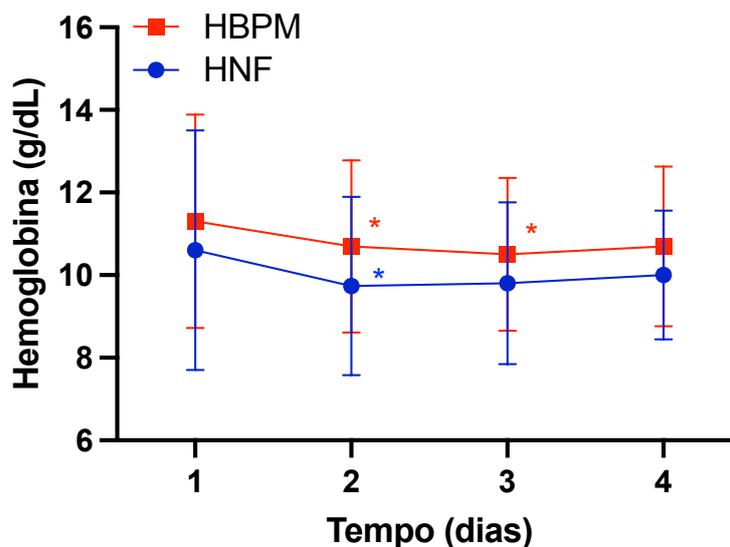
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Figura representando a comparação dos quatro dias do número de plaquetas pela idade.

Conforme os dias progrediram, foi possível observar uma redução nos níveis de

hemoglobina ao longo desses quatro dias acentuando-se nos dias 2 e 4. No teste de Anova de dois fatores realizado para comparar os níveis de concentração de hemoglobina nos grupos que receberam HNF e HBPM (**Figura 9**), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no fator tratamento ($p=0,049$), porém no post hoc não indicou diferença entre os grupos quando avaliado tempo a tempo. Ao analisar a **figura 9**, observa-se que os pacientes tratados com HBPM mantiveram níveis de concentração de hemoglobina mais estáveis ao longo do tempo, sem evidenciar uma redução súbita em contraste com os pacientes que receberam HNF.

Figura 9 - Comparação dos valores médios de concentração de hemoglobina nos quatro dias por anticoagulante.



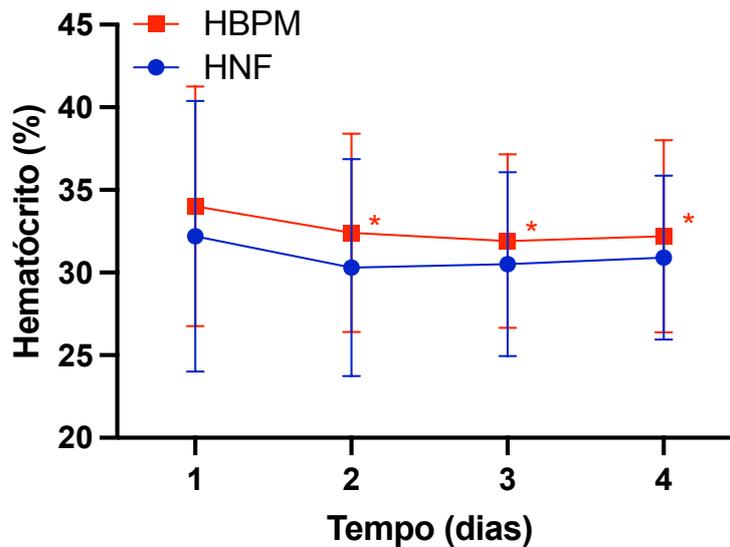
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Níveis de concentração de hemoglobina por tipo de anticoagulante ao longo de quatro dias. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão da média. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey. * $p < 0,05$ em relação ao primeiro dia de tratamento (dia 1) de cada grupo (HBPM ou HNF).

Quando examinamos os valores de hematócrito, constatamos uma diminuição até o terceiro dia, após o qual os valores se estabilizaram (**Figura 10**). No entanto, é importante destacar que os pacientes do sexo masculino continuaram a apresentar valores de hematócrito superiores aos pacientes do sexo feminino ao longo do período

de análise ilustrado na **figura 7**, isso se dá devido os valores de referência do sexo masculino serem superiores ao feminino (os valores do hematócrito considerados normais variam entre 40 a 50% nos homens e 35 a 45% nas mulheres (SBAC, 2017).

Figura 10 - Comparação dos valores médios de hematócrito nos quatro dias por anticoagulante.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Valores médios de hematócrito por tipo de anticoagulante ao longo de quatro dias. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão da média. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey. * $p < 0,05$ em relação ao primeiro dia de tratamento (dia 1) de cada grupo (HBPM ou HNF).

Foi realizada uma avaliação dos níveis de concentração de hemoglobina (Hb) ao longo de um período de quatro dias, com subsequente estratificação por sexo. Para essa análise, foram empregados os valores de referência estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas para o adulto, que preconizam para o sexo masculino um intervalo de 13,0 g/dL a 17,0 g/dL, e para o sexo feminino, um intervalo de 12,0 g/dL a 15,0 g/dL. Os pacientes de ambos os sexos apresentaram valores abaixo dos valores de referência. Além disso, os resultados foram expressos em média e desvio-padrão de acordo com o tipo de anticoagulante administrado, sendo apresentados de maneira detalhada na **tabela 5** e nas figuras de acompanhamento **A, B, C e D**.

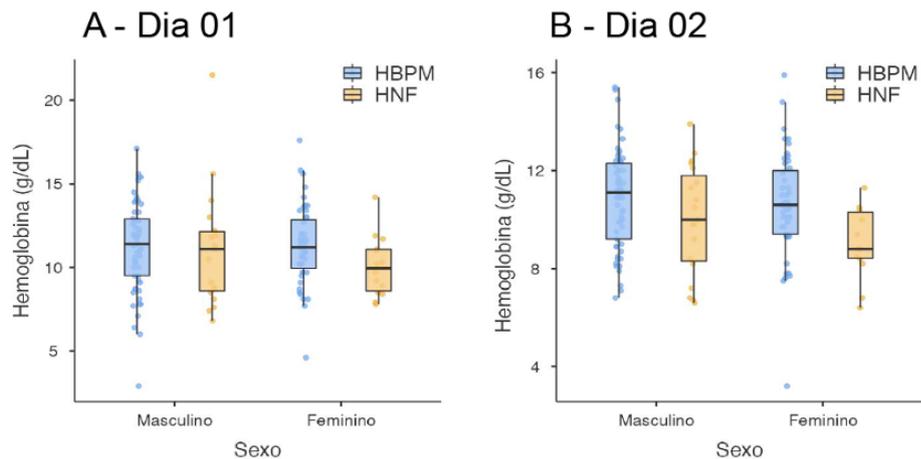
Tabela 6 - Comparação dos valores médios de concentração de Hemoglobina (Hb) nos quatro dias.

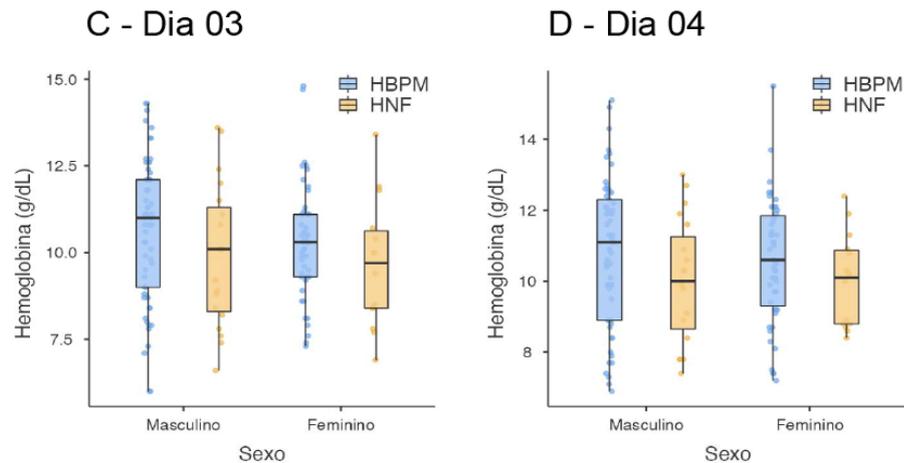
Sexo	Anticoagulante	Hb	DP	Hb	DP	Hb	DV	Hb	DP
		D1		D2		D3		D4	
Masculino	HBPM	11.2	±2.74	10.9	±2.04	10.6	±2.09	10.8	±2.08
	HNF	11.1	±3.49	10.0	±2.23	9.90	±2.07	10.0	±1.74
Feminino	HBPM	11.3	±2.37	10.6	±2.17	10.3	±1.66	10.6	±1.77
	HNF	10.1	±1.81	9.36	±2.06	9.66	±1.86	10.0	±1.33

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Comparação nos valores médios de concentração de Hemoglobina no decorrer dos quatro dias divididos por sexo e anticoagulante utilizado representado por valores médios e desvio-padrão.

Figura 11 - Monitoramento dos valores de concentração de Hemoglobina por tipo de coagulante dividido por sexo nos quatro dias.





Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Monitoramento dos valores de concentração de hemoglobina por dia, durante os quatro dias de ambos os anticoagulantes por sexo. Os dados são expressos pela mediana (linha central), primeiro e terceiro quartil (limites da caixa), valor máximo e mínimo (linha vertical). Dia 1 de acompanhamento (A), dia 2 de acompanhamento (B), dia 3 de acompanhamento (C), dia 4 de acompanhamento (D).

Da mesma forma, procedeu-se à avaliação dos valores de hematócrito (Ht) ao longo de um período de quatro dias, seguida de estratificação por sexo. Para essa análise, adotaram-se os valores de referência adulto para o sexo masculino de 40% a 45% e, para o sexo feminino, de 39% a 46%. Assim como os valores apresentados na comparação da hemoglobina, os valores de hematócrito dos pacientes analisados também estavam abaixo dos valores de referência. Adicionalmente, os resultados foram expressos em termos de média e desvio-padrão, conforme a classificação do tipo de anticoagulante administrado, apresentando-se na **tabela 6**, bem como nos gráficos de acompanhamento **A, B, C e D**.

Tabela 7 - Comparação nos valores de hematócrito (Ht) nos quatro dias

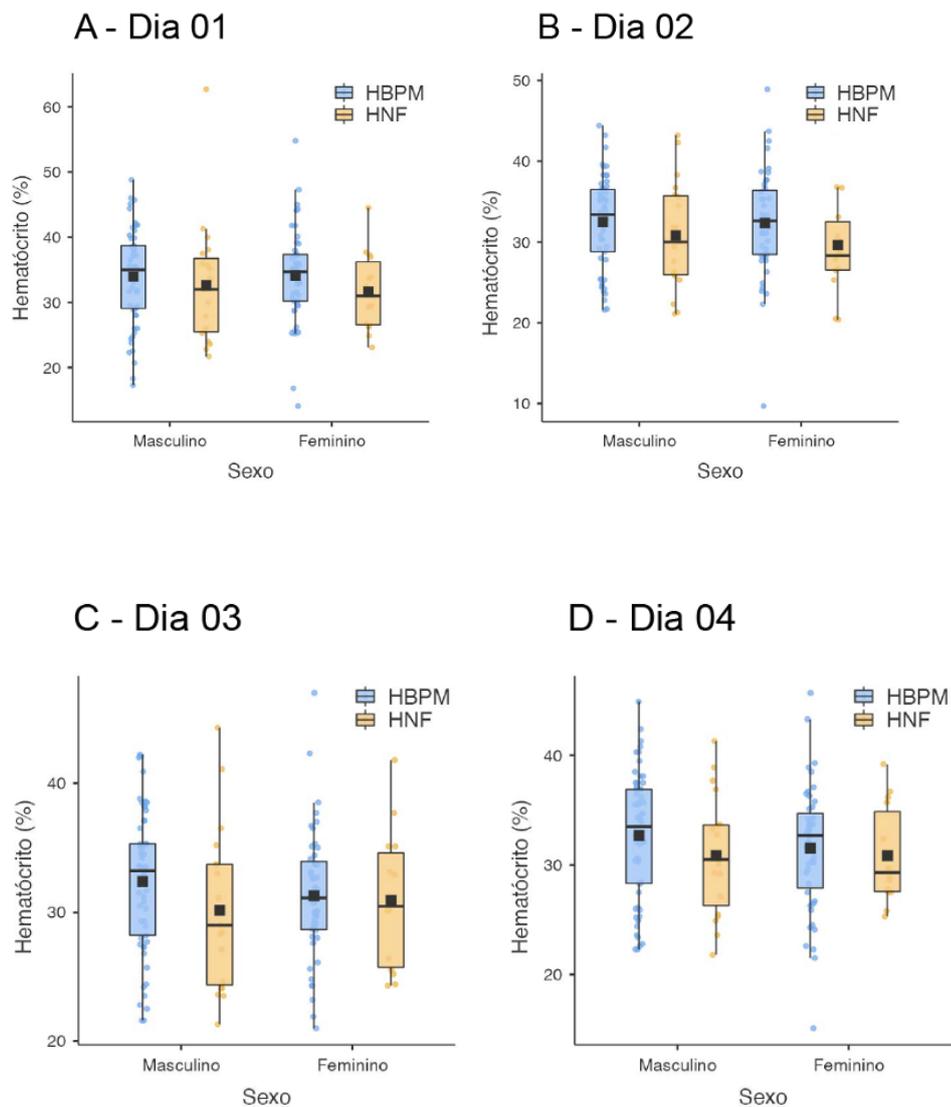
Sexo	Anticoagulante	Ht	DP	Ht	DP	Ht	DP	Ht	DP
		D1		D2		D3		D4	
Masculino	HBPM	34.0	±7.33	32.5	±5.62	32.4	±5.39	32.7	±5.82
	HNF	32.6	±9.61	30.8	±6.70	30.1	±6.27	30.9	±5.44

Feminino	HBPM	34.1 ±7.28	32.3 ±6.51	31.3 ±5.06	31.5 ±5.80
	HNF	31.6 ±6.08	29.6 ±6.55	30.9 ±5.39	30.9 ±4.44

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Comparação dos valores de hematócrito no decorrer dos quatro dias divididos por sexo e anticoagulante utilizado representado por valores médios e desvio-padrão.

Figura 12 - Monitoramento dos valores de Hemoglobina por tipo de coagulante dividido por sexo nos quatro dias.

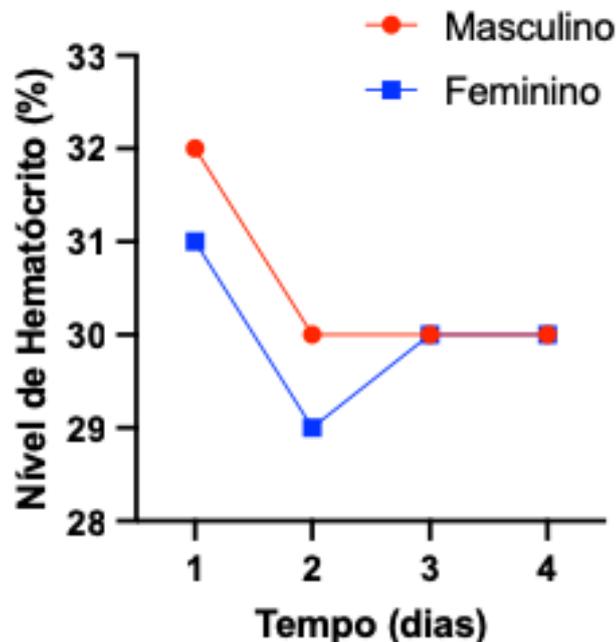


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Monitoramento dos valores de hematócrito por dia, durante os quatro dias de ambos os anticoagulantes por sexo. Os dados são expressos pela mediana (linha central), primeiro e terceiro quartil (limites da caixa), valor máximo e mínimo (linha vertical). Dia 1 de acompanhamento (A), dia 2 de acompanhamento (B), dia 3 de acompanhamento (C), dia 4 de acompanhamento (D).

Além disso, após a condução do teste estatístico ANOVA foi conduzida post hoc de Tukey, a fim de comparar as variações nas concentrações de hemoglobina ao longo dos dias. Observou-se que o valor no primeiro dia foi significativamente superior em relação aos outros, apresentando uma diferença notável, especialmente quando comparado ao terceiro dia, o qual as discrepâncias foram ainda mais acentuadas conforme **figura 10**.

Figura 13 - Representação da variação dos valores de hematócrito por sexo pelos quatro dias.



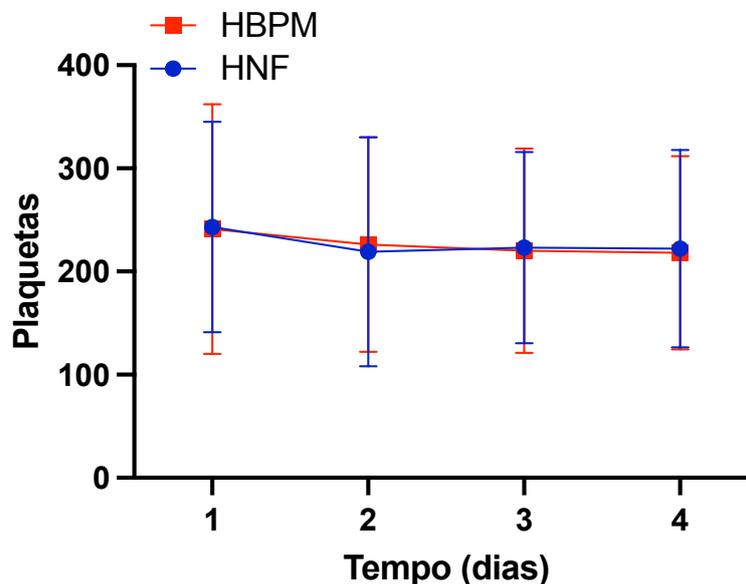
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Níveis de hematócrito por sexo ao longo de quatro dias. Os dados são expressos pelo percentual dos valores em porcentagem de hematócrito. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey.

Para a análise dos fenômenos de trombocitopenia, é essencial realizar o acompanhamento laboratorial dos níveis de plaquetas, conforme ilustrado na **figura**

15 a comparação dos valores médios de plaqueta nos quatro dias em relação os dois anticoagulantes. No primeiro dia, os valores são semelhantes, como indicado pela mediana. A partir do segundo dia, observa-se que os pacientes tratados com HBPM exibem uma maior estabilidade nos valores das plaquetas, enquanto aqueles que receberam HNF apresentam uma dispersão mais ampla dos dados, possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra, o que resulta em maior variabilidade.

Figura 14 - Representação dos valores médios de plaquetas para avaliação de trombocitopenia por anticoagulante.



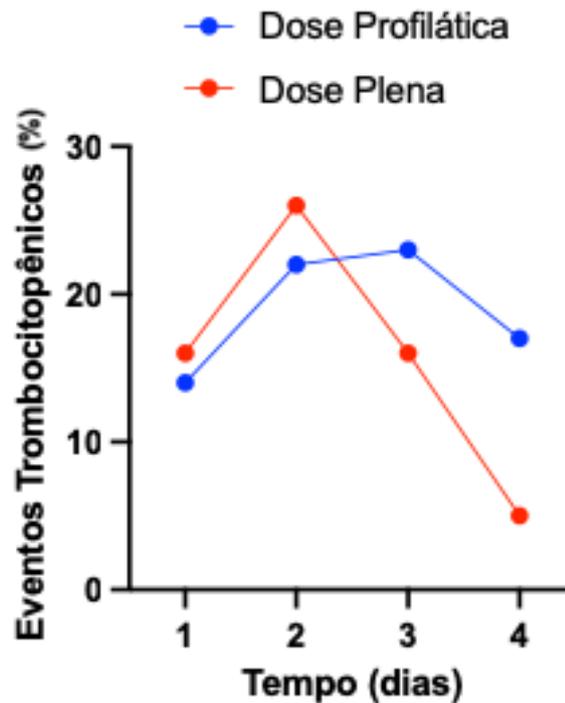
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Níveis médios de plaqueta por anticoagulante ao longo de quatro dias. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão da média. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey.

Na **Figura 16**, foi conduzida uma análise comparativa das doses de anticoagulantes, tanto plenas quanto profiláticas, no contexto da ocorrência do fenômeno de trombocitopenia e na **Figura 17** para eventos hemorrágicos, considerando os anticoagulantes HNF e HBPM. Os resultados demonstram que, de acordo com esta figura, a administração da dose plena tem um maior aparecimento do evento trombocitopênico, ressaltado no segundo dia, em comparação com os pacientes que receberam a dose profilática do anticoagulante. Essa observação revela uma relação proporcional entre a dose administrada e a probabilidade de

desenvolvimento da trombocitopenia, com a dose plena resultando em uma proporção maior em relação à dose profilática.

Figura 15 - Representação eventos trombocitopênicos por tipo de dose de anticoagulante.



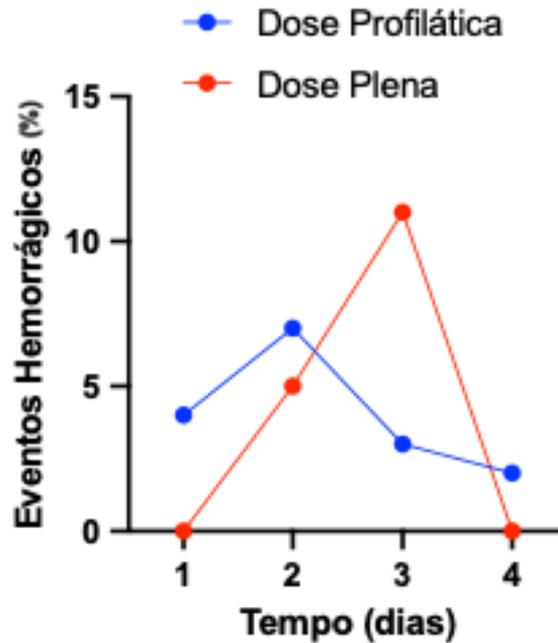
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Surgimento de eventos trombocitopênicos por tipo de dose (profilática ou plena) durante os quatro dias de ambos os anticoagulantes. Os dados são expressos pelo percentual de pacientes com o aparecimento do evento trombocitopênico. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey.

Na avaliação do tipo de dose por anticoagulante em referência ao aparecimento de eventos hemorrágicos, podemos observar que corroborando com os resultados expressos nos eventos trombocitopênicos, o tipo de dose (plena ou profilática) de ambos os anticoagulantes os resultados demonstram que, de acordo com esta figura, a administração da dose profilática tem um maior aparecimento do evento hemorrágico, ressaltado no segundo dia, em comparação com os pacientes que receberam a dose plena. Em comparação a dose plena, uma menor porcentagem de

aparecimento dos eventos é demonstrada na **figura 17** entre os dias 1 e 4 sem o surgimento do evento colateral avaliado.

Figura 16 - Representação eventos hemorrágicos por tipo de dose de anticoagulante.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Surgimento de eventos hemorrágicos por tipo de dose (profilática ou plena) durante os quatro dias de ambos os anticoagulantes. Os dados são expressos pelo percentual de pacientes com o aparecimento do evento hemorrágico. A análise estatística foi realizada através do teste estatístico Anova de Duas Vias para medidas repetidas seguido pelo post hoc de Tukey.

Nos eventos hemorrágicos, realizou-se uma nova aplicação do teste estatístico exato de Fischer, cujos resultados, conforme evidenciado na **Tabela 8**, revelaram significância estatística com um valor de p de Pearson igual a 0,04. Esses achados indicam a existência de diferenças entre os grupos tratados com HBPM e HNF, sendo então a incidência mais evidente nos pacientes em uso de HBPM.

Tabela 8 - Comparação do surgimento de hemorragia por anticoagulante

Anticoagulante	Hemorragia		Total
	Sim	Não	
HBPM (Enoxaparina)	94	10	104
HNF	25	8	33
Total	119	18	137

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Legenda: Teste Estatístico Exato de Fisher para comparação dos valores de surgimento de Hemorragia por Anticoagulante.

Na análise dos dados coletados, empregando algumas ferramentas estatísticas e gráficas para investigar os efeitos colaterais da administração de HNF e HBPM em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) para prevenção de tromboembolismo, encontramos diferenças entre HNF e HBPM de avaliação clínica corroborando com estudos anteriores na avaliação da segurança do uso destes fármacos. Os achados deste estudo revelam uma série de observações relevantes e destacam a complexidade das respostas individuais dos pacientes à terapia anticoagulante.

5 DISCUSSÃO

A trombocitopenia induzida por heparina é uma condição clínica que pode ser afetada por diversos fatores. A escolha entre os dois tipos principais de heparina (heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM)), pode desempenhar um papel crucial na suscetibilidade à TIH. Além disso, a predisposição à TIH pode variar de acordo com o perfil do paciente, incluindo a condição clínica do paciente (por exemplo, doenças que alteram a homeostasia ou pós-cirúrgicos), a duração do tratamento com heparina, a alteração na dosagem do medicamento e até mesmo o gênero, com uma prevalência geralmente maior em pacientes do sexo feminino (Franco, 2001).

Importante observar que pacientes tratados com HNF tendem a apresentar uma probabilidade significativamente maior de desenvolver o tipo II de trombocitopenia induzida por heparina, tornando a escolha do agente anticoagulante uma consideração crítica na gestão do risco de TIH em pacientes clínicos ou cirúrgicos (Warkentin, 2005).

Ao longo de mais de quatro décadas, a trombocitopenia induzida por heparina tem sido objeto de investigação, e apesar dos avanços na identificação dos elementos cruciais desencadeadores dessa síndrome, como a trombocitopenia, a trombose e os anticorpos dependentes de heparina, permanecem inúmeras questões em aberto. Estas incluem a discrepância entre a manifestação clínica da TIH e os resultados dos diagnósticos laboratoriais, a variabilidade na presença de anticorpos patogênicos para TIH em diferentes indivíduos, os mecanismos subjacentes à formação de trombose induzida por heparina, a relação entre eventos trombóticos e os diversos estados clínicos dos pacientes afetados, bem como as estratégias terapêuticas adequadas para abordar essa condição complexa (Giffhorn et al., 2001).

Neste estudo para avaliação das plaquetas, procedeu-se à análise dos resultados relativos à redução da contagem plaquetária de 50%. Há registros na literatura referentes ao conceito de trombocitopenia, que descrevem essa condição como uma diminuição na contagem plaquetária que varia de 30% a 40% (Warkentin et al., 2006). Ao se considerar a ocorrência de trombocitopenia, definida como uma diminuição igual ou superior a 50%, identificou-se uma associação com o gênero feminino. Este achado está em consonância com os dados previamente relatados na literatura (Greinacher et al., 2005).

Com base nos resultados derivados do estudo em que 137 pacientes foram submetidos à análise, 104 pacientes empregaram HBPM, o que corresponde a 75% da amostra estudada. Os 33 pacientes restantes utilizam heparina não fracionada como agente anticoagulante. Destes, 15 pacientes que utilizaram a heparina não fracionada manifestaram uma redução na contagem plaquetária característica da trombocitopenia induzida por heparina.

A escolha entre diferentes tipos de heparina pode exercer uma influência considerável na incidência da trombocitopenia induzida por heparina, com uma maior associação desta condição com o uso de heparina não fracionada em comparação com a heparina de baixo peso molecular (Warkentin et al., 2006). Para uma confirmação precisa do diagnóstico de TIH, a dosagem do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina é considerada o método ideal. Contudo, é importante ressaltar que este exame não é disponibilizado no laboratório conveniado à instituição da pesquisa, logo não é possível confirmar a presença do evento, apenas indicar um possível surgimento da característica do mesmo.

A análise da relação entre o tipo de heparina e a ocorrência de trombocitopenia revelou uma incidência mais elevada deste distúrbio em pacientes que utilizaram ambos os tipos de heparina em comparação com aqueles que empregaram apenas um deles. Ao comparar especificamente os pacientes que desenvolveram trombocitopenia e usaram exclusivamente HBPM com aqueles que usaram exclusivamente HNF, além dos que utilizaram ambos os tipos de heparina, observamos uma diferença, porém não estatisticamente significativa. De fato, a HBPM parece associar-se a uma menor incidência de trombocitopenia, como também demonstrado por Oliveira et al. (2008). Neste estudo, a percentagem de pacientes com trombocitopenia em relação à utilização de ambos os tipos de heparina, apenas HNF e apenas HBPM foi de 45,55% (n=15) para 33 pacientes, em contraste com 30,77% (n=104), respectivamente.

O uso prévio de heparina está associado ao início rápido da trombocitopenia induzida por heparina, devido à presença do anticorpo circulante, que pode ocorrer em até 100 dias após a exposição à heparina (Warkentin; Greinacher, 2004). Neste estudo, não foi possível verificar que os pacientes que haviam recebido heparina anteriormente, antes do tratamento atual, para saber se estaria associado a uma maior incidência de trombocitopenia, definida como uma redução igual ou superior a 50% na contagem de plaquetas. Adicionalmente, notou-se que essa característica

(redução na contagem plaquetária) de trombocitopenia ocorreu predominantemente durante os primeiros dos quatro dias do atual tratamento com heparina.

No estudo conduzido por Warkentin et al. (2006), foi identificado que o gênero dos pacientes é um fator de risco para o desenvolvimento da trombocitopenia induzida por heparina (TIH), com as mulheres apresentando um risco maior em comparação com os homens. No entanto, neste estudo específico, não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre o gênero dos pacientes e a ocorrência de TIH, apenas de indicio como a redução da contagem plaquetária.

Quando analisamos os efeitos colaterais, encontramos diferenças significativas entre HNF e HBPM de avaliação clínica nos eventos hemorrágicos. O desenvolvimento de trombocitopenia foi mais acentuado nos pacientes tratados com HNF, destacando-se a importância do tipo de anticoagulante na ocorrência desse fenômeno.

Na avaliação dos eventos hemorrágicos, a HBPM apresentou uma significância estatística no aparecimento em comparação à HNF, supõe-se a discrepância entre o tamanho dos grupos (HNF=33 e HBPM=104), pois os eventos hemorrágicos estão mais associados aos pacientes em uso de HNF.

É relevante destacar que a média de idade da população analisada, tanto para os homens quanto para as mulheres, foi superior a 60 anos, o que caracteriza uma população predominantemente idosa. É conhecido na literatura que os idosos tendem a demonstrar uma maior redução nos índices hematimétricos, como os níveis de hemoglobina e hematócrito. Além disso, é importante considerar que a presença de comorbidades entre os pacientes pode contribuir, em conjunto com a idade, para essa redução nos referidos valores em congruência com os valores de referência pré-estabelecidos pela sociedade brasileira de análises clínicas (SBAC, 2017).

A monitorização dos níveis de hemoglobina e hematócrito serviram de base para controle, evidenciando a estabilidade dos níveis de hemoglobina em pacientes tratados com HBPM, enquanto os pacientes que receberam HNF apresentaram uma maior variação ao longo do tempo.

Frente aos resultados obtidos deste estudo destacaram a importância do monitoramento constante dos pacientes submetidos à terapia anticoagulante, especialmente no que diz respeito a hemorragias. As análises estatísticas indicaram diferenças significativas entre os grupos tratados com HNF e HBPM, enfatizando a necessidade de uma abordagem individualizada na administração desses agentes.

No tratamento da Trombocitopenia induzida por heparina (TIH), o indicado é o uso de quatro drogas principais: hirudina, argatroban, danaparóide e fondaparinux. A hirudina, extraída das glândulas salivares de sanguessugas medicinais, é um inibidor direto da trombina altamente eficaz e não afetada pelo fator-4-plaquetário. No entanto, é metabolizada pelos rins, o que pode aumentar o risco de acúmulo em pacientes com insuficiência renal. O uso de fondaparinux, um anticoagulante de baixo peso molecular, no tratamento da TIH é uma das primeiras linhas de escolha visto que estudos clínicos recentes têm demonstrado que o fondaparinux possui um perfil de segurança e eficácia favorável em pacientes com TIH, oferecendo uma alternativa viável aos tratamentos convencionais, (Pimenta et al, 2016). A ação anticoagulante seletiva do fondaparinux, que atua inibindo a ativação do fator Xa, sem afetar a trombina, pode reduzir o risco de sangramento excessivo, uma preocupação importante em pacientes com TIH. Além disso, a administração subcutânea do fondaparinux torna seu uso mais conveniente em comparação com outras opções terapêuticas.

Em casos mais graves, o uso de agentes antiagregantes plaquetários e imunoglobulina intravenosa como terapias adjuvantes para aumentar a contagem de plaquetas. Após a normalização da contagem de plaquetas, é possível iniciar a administração de anticoagulantes orais. A plasmaferese também é uma opção de tratamento que pode reduzir a mortalidade em pacientes com TIH quando realizada dentro dos primeiros quatro dias após o início da trombocitopenia (Dong *et al.*, 2016).

O estudo adotou uma abordagem experimental prospectiva com análise quantitativa. No contexto da prática farmacêutica voltada para o cuidado ao paciente, quando a plaquetopenia foi detectada, houve a recomendação ao médico assistente de reavaliar o uso de heparina não fracionada ou de heparina de baixo peso molecular. Essa ação foi motivada pela preocupação com o desenvolvimento da Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) ou o risco de sangramento em pacientes. A intervenção demonstrou eficácia em todos os pacientes que apresentaram uma redução de mais de 50% nas contagens plaquetárias. É importante ressaltar que o acompanhamento diário, conduzido pelo farmacêutico responsável pelo estudo, envolveu a colaboração da equipe multidisciplinar, incluindo profissionais de enfermagem, nutrição e medicina, que desempenharam um papel crucial na monitorização de efeitos hemorrágicos, bem como sinais e sintomas de plaquetopenia. Mesmo quando o farmacêutico não estava fisicamente presente na instituição, a comunicação eficiente com a equipe médica

permitiu ações imediatas em resposta a efeitos colaterais potencialmente relacionados ao uso de heparina ou heparina de baixo peso molecular, incluindo a troca ou suspensão do anticoagulante.

Durante a análise excluiu-se 32 pacientes devido à falta de atendimento aos critérios de inclusão, e 12 pacientes faleceram durante o monitoramento, impedindo a observação pelo período de quatro dias necessários. Entre as limitações do estudo, destaca-se o tamanho da amostra, que, embora tenha produzido resultados clinicamente relevantes, não permitiu a obtenção de associações estatisticamente significativas. A literatura científica indica que a TIH geralmente se desenvolve após o quinto dia de uso de heparina. No entanto, devido às restrições de tempo, espaço e à duração da internação dos pacientes, o estudo não pôde acompanhar os pacientes por mais de quatro dias, já que a maioria não permaneceu internada por mais de cinco dias. Além disso, a ausência de monitorização laboratorial imunológica e de dosagem de fator antiplaquetário representa outra limitação do estudo, bem como o não monitoramento dos exames de avaliação das vias intrínseca e extrínseca da coagulação para avaliação de eventos hemorrágicos, os exames de TP e TTP. Acredita-se que os resultados podem estar enviesados também quanto aos efeitos hemorrágicos, visto que foram obtidos apenas os dados inseridos de prontuário para consideração ou não do efeito hemorrágico.

Algumas comorbidades e motivo da internação dos pacientes (covid, cirrose, etilismo, insuficiência renal e hepática como por exemplo) podem alterar os valores de hemoglobina, plaqueta e hematócrito na avaliação dos índices, o que pode enviesar os resultados, porém quando se trata de pacientes não-saudáveis e com diversas comorbidades, não avaliou-se este parâmetro visto que todos os pacientes apresentam fatores que poderiam excluir os resultados, desta forma procedeu-se a avaliação conforme descrita anteriormente.

Os achados do estudo contribuem para a compreensão dos riscos e benefícios associados a diferentes agentes anticoagulantes, fornecendo uma base inicial para o desenvolvimento de protocolos clínicos para prescrição de anticoagulantes com fins profiláticos na UTI na instituição em que o estudo proposto foi executado. Compreender a resposta individual do perfil de cada paciente a essas terapias é essencial para garantir tratamentos mais seguros, promovendo melhores resultados clínicos para os pacientes na UTI bem como a demonstração de dados

neste ensaio clínico para criação do protocolo operacional padrão de prescrição de anticoagulantes de fins profiláticos.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho demonstra um papel fundamental no diagnóstico da TIH, que é caracterizada pela redução da contagem de plaquetas em 50% ou mais em relação à contagem prévia à administração de heparina. Os resultados do estudo apresentam indícios de uma possível associação entre o uso de diferentes tipos de heparina e o desenvolvimento de fenômenos trombocitopênicos e os eventos hemorrágicos.

No entanto, é importante salientar que para estabelecer de forma definitiva as relações entre os tipos de heparina, a ocorrência de trombocitopenia e a TIH, são necessários novos estudos que envolvam um monitoramento prolongado, inclusão de monitoramento de exames como TP e TTP, análises mais criteriosas para avaliação do que é considerado evento hemorrágico e uma amostra de pacientes mais ampla. Isso poderá permitir uma análise mais precisa e conclusiva dos vínculos entre esses elementos com uma maior significância estatística.

Além disso, este estudo enfatiza a importância do papel do farmacêutico na supervisão e avaliação laboratorial do uso de medicamentos pertencentes a essa classe terapêutica. Isso realça ainda mais a necessidade de desenvolver um protocolo operacional padrão para a prescrição da profilaxia do tromboembolismo venoso na instituição a fim de garantir uma abordagem segura e eficaz no uso de heparina e seus derivados, prevenindo potenciais complicações, como a TIH.

REFERÊNCIAS

- AREPALLY, Gowthami M.; CINES, Douglas B. **Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia.** v. 225, p. 131-140, 2020.
- AREPALLY, Gowthami M.; PADMANABHAN, Anand. **Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 41, n. 1, p. 141-152, 2021.
- ANTONIOU, J.; Papastergiou, F.; De Rango. **Benefits of active involvement of community pharmacists in Know Your Pulse awareness campaign.** *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl_1, 22 Outubro 2022, S. ehx504.P4608.
- AHOUAGI AE, Simoni CR, Azevedo EA, Silva EV, Nascimento MMG, Rosa MB, et al. **Heparina: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização.** *Boletim ISMP Brasil*, 2013; 2: 2312-7.
- ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA N. 49 de 2009.** Acesso em 20 de agosto de 2023. Disponível em <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28888>.
- BEURSKENS, Danielle MH. **The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin.** *Thrombosis and Haemostasis*, v. 120, n. 10, p. 1371-1383, 2020.
- CAGNOLATI, D.; SANKARANKUTTY, A. K.; ROCHA, J. P. S.; BEER, A; SILVA, O. C. **Hemostasia e distúrbios da coagulação.** *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Ribeirão Preto - SP*, 2017.
- CARNEIRO JL, Targueta GP, Marino LO. **Avaliação da profilaxia do tromboembolismo venoso em hospital de grande porte.** *Rev Col Bras Cir.*, 2010;37(3):204-10.
- COLILLA S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. **Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population.** *Am J Cardiol*, 2013; 112(8):1142–7.

CUKER A, Arepally GM, Chong BH, et al. **American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia.** *Blood Adv*, 2018;2(22):3360-3392. International consensus on treatment of HIT.

DWIVEDI, Rohini & Pomin, Vitor. (2020). **Marine Antithrombotics.** *Marine Drugs*, 18, 514. [10.3390/md18100514]

DONG K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, Zhu Y. **Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Oct 31;10(10):CD005134.

EP. **Europace.** Volume 19, Issue suppl_1, 1 October 2017, Pages i25.

FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. **Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against?** *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 755-757, 1 jan. 2011.

FERNANDES, Caio Julio Cesar dos Santos et al. **Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2016; 42(2):146-154.

FIP (International Pharmaceutical Federation). **Patient safety: Pharmacists' role in Medication without harm.** *The Hague International Pharmaceutical Federation (FIP)*, v. 1, p. 105, 2020.

FORSTER, Alice S et al. **Enhanced invitation methods to increase uptake of NHS health checks: study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials*, 2014, 15:342.

FRANCO R.F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise.** *Medicina, Ribeirão Preto*, 2001;34:229-237.

GREENBERG, Edythe M. Lyn; KALED, Elizabeth S. Sue. **Thrombocytopenia.** *Critical Care Nursing Clinics*, v. 25, n. 4, p. 427-434, 2013.

GREINACHER, A.; SELLENG, K.; WARKENTIN, T. E. **Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 15, n. 11, p. 2099-2114, 2017.

GIFFHORN H., Rampinelli A., Bonatelli Filho L., Collaço J. **Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso.** *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2002; 17(2):166-170.

HALD et al. **Opportunistic screening for atrial fibrillation in a real-life setting in general practice in Denmark—The Atrial Fibrillation Found On Routine Detection (AFFORD) noninterventional study.** *Plos One*, Nov 13, 2017.

HASSELL, K. **Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management.** *Thrombosis Research*, v. 123, p. S16-S21, 2008.

HETZEL, Gerd R.; SUCKER, Christoph. The heparins: all a nephrologist should know. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 2036-2042, 19 jul. 2005. Oxford University Press (OUP)

HIRSH, Jack; BAUER, Kenneth A.; DONATI, Maria B.; GOULD, Michael; SAMAMA, Meyer M.; WEITZ, Jeffrey I. **Parenteral Anticoagulants.** *Chest*, v. 133, n. 6, p. 141-159, jun. 2008.

HOGAN, Marie; BERGER, Jeffrey S. **Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management.** *Vascular Medicine*, v. 25, n. 2, p. 160-173, 2020.

HUI, P., Cook, D.J., Lim, W., Fraser, G.A. & Arnold, D.M. (2011) **The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review.** *Chest*, 139, 271–278.

J.C. Files, T.W. Malpass, E.K. Yee, J.L. Ritchie, L.A. Harker. *Blood*, 58 (1981), pp. 607-618.

JUNQUEIRA DR, Zorzela LM, Perini E. **Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 4: CD007557.

KASTHURI RS, Glover SL, Jonas W, et al. **PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FRI.** *Blood*, 2012;119(22):5285-5293.

KENNETH W, Mahaffey, Cohen M, et al. **High-risk patients with acute coronary syndromes treated with lowmolecular-weight or unfractionated heparin.** *JAMA* 2005; 294 :2594-2600.

KUMANO, Osamu; AKATSUCHI, Kohei; AMIRAL, Jean. **Updates on Anticoagulation and Laboratory Tools for Therapy Monitoring of Heparin, Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants.** *Biomedicines*, v. 9, n. 3, p. 264, 7 mar. 2021.

LAGE, Sílvia G; CARVALHO, Ricardo T; KOPEL, Liliâne; BASTOS, Jaime F; A RIBEIRO, Marcelo; FAGUNDES JUNIOR, Antonio Ap; ARAUJO, Helia Beatriz N; STRUNZ, Célia C. **Estudo de segurança e eficácia da enoxaparina sódica na profilaxia e terapêutica antitrombótica.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 327-345, mar. 2007. GN1 Genesis Network.

LEE, Eun-Ju; LEE, Alfred Ian. **Thrombocytopenia.** *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 43, n. 4, p. 543-557, 2016.

LEE, Grace M.; AREPALLY, Gowthami M. **Heparin-induced thrombocytopenia.** *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*, v. 2013, n. 1, p. 668-674, 2013.

LIP, Gregory YH; LANE, DA. **Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review.** *JAMA*, 2015;314(8):837-47.

LOBBAN TCA, Breakwell NE, Antouniou S. **How multinational community pharmacists worked with AF Association and Arrhythmia Alliance pulse rhythm check campaign (Know Your Pulse) to raise awareness of and identify people at risk of AF.**

MAGALHÃES, LP et al. **II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial.** *Arq Bras Cardiol*, 2016; 106(4Supl.2):1-22.

MALTA, DC. **Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study.** *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v. 135, n. 3, p. 213-221, June 2017.

MASSARO, Ayrton R; LIP, Gregory Y. H. **Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina.** *Arq Bras Cardiol*, 2016; 107(6):576-589.

MELO, Eduardo I.; PEREIRA, Mariana S.; CUNHA, Rodrigo S.; SÁ, Mauro Paes Leme de; MOURÃO, Paulo A. S.. **Controle da qualidade das preparações de heparina disponíveis no Brasil: implicações na cirurgia cardiovascular.** *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 169-174, jun. 2008. FapUNIFESP (SciELO).

MODESTI, Pietro Amedeo et al. **The involvement of pharmacies in the screening of undiagnosed atrial fibrillation.** *Intern Emerg Med.*, 2017; 12:1081–1086.

MORAN PS, Teljeur C, Harrington P, Smith SM, Smyth B, Harbison J et al. **Cost-Effectiveness of a National Opportunistic Screening Program for Atrial Fibrillation in Ireland.** *Value Health*, 2016 Dec; 19(8):985–95.

NAND S, Wong W, Yuen B, et al. **Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution.** *Am J Hematol*, 1997;56(1):12-16.

NAKAMURA et al. Pharmaceutical services and health promotion: how far have we gone and how are we faring? *Scientific output in pharmaceutical studies Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 50, n. 4, oct./dec., 2014.

NATTEL et al. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 50, n. 4, oct./dec., 2014, 2014.

NATTEL, Stanley; HARADA, Masahide. **Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives.** *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 63, No. 22, 2014.

NEUNERT, C. et al. **Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 13, n. 3, p. 457-464, 2015.

ONISHI, Akihiro et al. **Heparin and anticoagulation.** *Frontiers in Bioscience-Landmark*, v. 21, n. 7, p. 1372-1392, 2016.

OLIVEIRA SC. **Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais.** São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008. [tese]. Acesso em 22 de Agosto de 2023 [<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-04112008-155406/>]

PANDE et al. **The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation, and costs in low- and middle-income countries (Review).** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD010398, 2013.

PIMENTA, Rafael Elias Farres; YOSHIDA, Winston Bonetti; ROLLO, Hamilton Almeida; SOBREIRA, Marccone Lima; BERTANHA, Matheus; MARIÕBA, Jamil Victor de Oliveira; JALDIN, Rodrigo Gibin; CAMARGO, Paula Angeleli Bueno de. **Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda.** *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 15, n. 2, p. 138-141, jun.

**ANEXO A – FORMULÁRIO DE MONITORIZAÇÃO DE FENÔMENOS
HEMORRÁGICOS E TROMBOCITOPÊNICOS**

FORMULÁRIO DE MONITORIZAÇÃO DE FENÔMENOS HEMORRÁGICOS E/OU TROMBOCITOPÊNICOS- UTI ADULTO						
Dados do paciente						
Codificador		Prontuário		Leito		
Sexo		Idade				
Comorbidades						
Motivo de internação						
Hemorragia(H) e/ou Trombocitopenia(T)?						
Data	S/N	Sinais	Data	S/N	Sinais	
Hemograma						
Exame						
	Data	Data	Data	Data	Data	Data
Hemoglobina						
Hematócrito						
Uso do Anticoagulante				Observações:		
Heparina	Dose	Derivados (qual)	Dose			

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TROMBOCITOPENIA E FENÔMENOS HEMORRÁGICOS EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO INDUZIDOS PELO USO DE HEPARINA

Pesquisador: JOHNATTAN CURCIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67218523.5.0000.0113

Instituição Proponente: Instituto de Cardiologia de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.953.161

Apresentação do Projeto:

"O estudo proposto será desenvolvido na UTI adulto II, um ambiente real de prestação de serviços a pacientes em suas necessidades relacionadas aos medicamentos. A UTI possui 9 leitos de internação ativos e conta com profissionais de todas as áreas de saúde em seu quadro assistencial com localização na emergência de um Hospital Regional. Durante os atendimentos todos os indivíduos em uso de heparina ou de derivados para profilaxia terão sua monitorização dos eventos adversos associados ao uso de heparina. A coleta de dados dos pacientes será feita através do prontuário médico integrado (MICROMED) com risco mínimo de exposição ao paciente devido a não coleta de dados sensíveis como nome, endereço e números de registro. O protocolo do estudo seguirá o proposto após aprovação do comitê de ética do estado de Santa Catarina bem como da própria instituição. O paciente em sua admissão será monitorizado através da prescrição médica, onde será avaliado o uso ou não de anticoagulantes para fins profiláticos bem como o não uso do mesmo seguido da monitorização dos exames laboratoriais como hemograma completo e testes de coagulação (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada e do Tempo de Atividade da Protrombina), além de relatos clínicos em prontuário. Rastrear a prevalência dos efeitos colaterais do uso profilático de heparina e de heparina de baixo peso molecular (HBPM) entre homens e mulheres internados em uma unidade de terapia intensiva adulto (UTI) de um hospital regional sem padrão de utilização de protocolo de profilaxia de tromboembolismo. Os dados coletados serão tabulados para posterior análise.

Endereço: Rua Adolfo Donato Silva s/n

Bairro: Praia Comprida

UF: SC

Município: SAO JOSE

CEP: 88.103-901

Telefone: (48)3664-3016

E-mail: treinamentoioisc@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.953.161

Objetivo da Pesquisa:

"Verificar o surgimento de efeitos hemorrágicos e de trombocitopenia em pacientes em uso de heparinas em dose profilática e plena. Classificar os graus de efeitos colaterais do uso do anticoagulante. Quantificar as dosagens e comparar a segurança, eficácia e efetividade dentre as heparinas utilizadas para fins profiláticos."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Por se tratar apenas de uma coleta de dados, sem envolvimento de dados sensíveis o estudo não apresenta riscos.

Benefícios:

. Em um ambiente hospitalar, que culmina no uso excessivo de medicamentos e principalmente de anticoagulantes, essa prática deve ser rotineira, por isso e dentre o exposto acima o presente estudo tem o objetivo da criação de um método para monitoração constante dos fenômenos hemorrágicos e trombocitopênicos causados pelo fármaco heparina e seus derivados a fim de levar a orientação na escolha de um fármaco mais seguro, eficaz e efetivo na profilaxia no ambiente hospitalar. A prática em si, traz o benefício da segurança da escolha do fármaco, da efetividade no tratamento e a redução de efeitos colaterais decorrentes do uso inadequado."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Endereço: Rua Adolfo Donato Silva s/n
Bairro: Praia Comprida **CEP:** 88.103-901
UF: SC **Município:** SAO JOSE
Telefone: (48)3664-3016 **E-mail:** treinamentoicsc@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.953.161

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ao longo do projeto define risco mínimo quanto ao uso de dados de prontuário. Na apresentação ao CEP consta como "não apresenta riscos". Como no projeto os riscos estão apresentados corretamente, fica entendido que houve falha no preenchimento por parte do pesquisador, o que não acarretará em pendência ou reprovação do projeto. Fica ressaltada a presença de riscos mínimos nesta pesquisa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2084621.pdf	08/02/2023 09:31:12		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia.pdf	08/02/2023 09:29:46	JOHNATTAN CURCIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	08/02/2023 09:29:01	JOHNATTAN CURCIO	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_e_Ciencia.pdf	08/02/2023 09:27:58	JOHNATTAN CURCIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	08/02/2023 09:20:53	JOHNATTAN CURCIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE.pdf	08/02/2023 09:17:45	JOHNATTAN CURCIO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	08/02/2023 09:16:31	JOHNATTAN CURCIO	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Adolfo Donato Silva s/n
Bairro: Praia Comprida **CEP:** 88.103-901
UF: SC **Município:** SAO JOSE
Telefone: (48)3664-3016 **E-mail:** treinamentoicsc@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.953.161

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE, 20 de Março de 2023

Assinado por:
Amândio Rampinelli
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Adolfo Donato Silva s/n

Bairro: Praia Comprida

UF: SC

Município: SAO JOSE

Telefone: (48)3664-3016

CEP: 88.103-901

E-mail: treinamentoicsc@gmail.com