

Heparina de Baixo Peso Molecular no Tratamento da Doença Tromboembólica Pulmonar

Miguel Abidon Aidé (*), Monique Silva da Costa (**)

RESUMO

A doença tromboembólica pulmonar é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. A heparina de baixo peso molecular tem representado um avanço no tratamento dessa doença, por ser mais segura, apresentar melhor bioavaliabilidade, melhor ou igual eficácia, possibilidade de tratamento no domicílio, dose única, não requerendo monitoração laboratorial. Porém, um maior número de trabalhos clínicos deverá ser realizado para uma melhor conclusão com respeito à segurança e a eficácia da heparina de baixo peso molecular, em comparação com a heparina não fracionada.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism is one of the most common cause of morbidity and death in hospitalized patients. Low-molecular-weight heparin has represented an advance in the treatment of this disease, because it is safer, has more superior bioavailability than unfractionated heparin, is more efficient and possible used in home care, in the once daily dosing, no laboratory monitoring. But, a number of clinical trial would be made to a better end, pertaining the safe and efficacy of low- molecular- weight heparin to compare with unfractionated heparin.

Palavras-chaves: Heparina, Trombose, Embolia Pulmonar.

Key-words: Heparin, Thrombose, Pulmonary Embolism.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 191-194

Introdução

A doença tromboembólica pulmonar é um dos problemas respiratórios mais comuns e preocupantes na prática médica por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade hospitalares. Constitue a principal causa de morte em pacientes hospitalizados necropsiados. É extremamente constrangedor para nós clínicos que a doença tromboembólica pulmonar seja diagnosticada

mais freqüentemente pelo anátomo-patologista, já que os trabalhos sobre sua incidência são baseados em séries de necrópsia.

Estima-se em mais de 500.000 casos anuais de embolia pulmonar nos EUA, sendo de que mais da metade deles não são diagnosticados, resultando numa mortalidade de 30%. A doença é tão grave que 11% dos casos de embolia pulmonar morrem dentro da primeira hora do episódio embólico (1).

*Professor adjunto da UFF e coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pneumologia.

**Acadêmica de Medicina da UFF

Universidade Federal Fluminense (UFF), Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Pneumologia.

Endereço para Correspondência: Rua Gavião Peixoto, 182/604 - Icaraí - Niterói - Rio de Janeiro - RJ. CEP: 24.230-101.

Artigo recebido para publicação no dia 16/06/1998 e aceito no dia 12/08/1998, após revisão.

Os fatores de risco para doença tromboembólica são por demais conhecidos, favorecendo principalmente a estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão da parede vascular, condições que isoladas ou em conjunto levam à formação do trombo, que em mais de 80% origina-se dos vasos venosos dos membros inferiores e região pélvica.

O diagnóstico, na grande maioria das vezes, é feito por inspeção clínica e uma simples radiografia de tórax, já que a cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão, a tomografia helicoidal e, principalmente, a arteriografia pulmonar são exames muitas vezes não disponíveis na prática médica.

Tratamento e Profilaxia

O tratamento da embolia pulmonar é paralelo ao da Trombose Venosa Profunda (TVP). A droga de escolha é a heparina não fracionada, que diminui a mortalidade de 30% para 9%. A via de administração de preferência é a via venosa, em infusão contínua, monitorando o tempo parcial de tromboplastina ativado, mantendo-o em 2 a 2,5 vezes acima do normal.

Recentemente, outra modalidade de heparina, a heparina de baixo peso molecular ou heparina fracionada, tem representado um avanço no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica pulmonar. Existem pelo menos oito preparados em uso em diversos países.

Vantagens em potencial sobre a heparina não fracionada justificam o intenso interesse pela heparina fracionada ou seja: eficácia igual ao superior, segurança igual ou superior, melhor biodisponibilidade, dose única ou, no máximo, duas vezes ao dia em administração subcutânea, deambulação mais precoce e possibilidade de tratamento no próprio domicílio, não requerendo monitoração laboratorial (2).

Dentre os agentes que têm sido avaliados no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica estão a Enoxaparina (Clexane e Lovenox), Deltaparina (Fragmin), Nadroparina (Fraxiparine) e Tizamparin (Logiparin) (2). Existem dois tipos de heparina fracionada disponíveis em nosso meio: a nadroparina cálcica (Fraxiparina) nas apresentações de 0,3 e 0,6ml, correspondente a 7.500UI e 15.000UI anti-fator Xa, respectivamente, sendo que cada unidade de anti-Xa corresponde a 0,41 unidades internacional de anti-Xa. A outra é a Enoxaparina (Clexane) nas apresentações de 10 e 20mg preparadas em seringas de 0,1ml, corres-

pondente a 10mg de enoxaparina. Ambas as apresentações são para uso subcutâneo. Ainda não está bem estabelecido se a utilização da heparina fracionada deve ser feita em dose única ou fracionada em duas tomadas. Parece que a biodisponibilidade da heparina fracionada permite seu uso em uma só dose, principalmente nos casos de profilaxia da (TVP), ficando a dose fracionada a cada 12h para tratamento da embolia pulmonar.

A heparina fracionada representa 1/3 da heparina não fracionada. Essa diferença dos seus tamanhos resulta num alterado perfil anticoagulante. A interação entre a heparina não fracionada e a antitrombina III acelera a inativação da trombina, bem como, dos fatores Xa e IXa. A heparina de baixo peso molecular (menos de 18 unidades de açúcar) são incapazes de se ligar à trombina e à antitrombina III simultaneamente, excluindo a máxima aceleração da inativação da trombina pela antitrombina III. Por essa razão, a heparina fracionada tem relativamente mais atividade anti-Xa do que anti-trombina e, conseqüentemente, menor efeito sobre o tempo parcial de tromboplastina (2).

Há muitas evidências de que a profilaxia com heparina reduz a freqüência de doença tromboembólica após grandes cirurgias ou em pacientes de alto risco. Sob esse aspecto alguns trabalhos sugerem que a heparina fracionada é tão efetiva e segura quanto a heparina não fracionada (3).

A profilaxia tem sido iniciada 2 horas antes da cirurgia, na noite anterior ou no pós-operatório imediato, com uma ou duas doses ao dia via subcutânea não requerendo, na maioria das vezes, ajuste da dose (4). Em vários ensaios clínicos a profilaxia com heparina fracionada resultou numa significativa redução da doença tromboembólica no pós-operatório imediato, em comparação com placebo. Pezzuoli e cols., estudando 4.498 pacientes submetidos a cirurgia abdominal, constataram menor incidência de morte por embolia pulmonar quando utilizaram heparina fracionada (nadroparim 25.000 UI/dia) contra placebo (5).

Em outro ensaio clínico, randomizado, a heparina fracionada tem provado ser superior à heparina não fracionada em prevenir a TVP no pós-operatório da cirurgia geral sem aumento de sangramento. Quando se documentou a presença de TVP, com venografia, em pacientes submetidos a cirurgia geral, a heparina fracionada (nadroparim) provou ser superior a heparina não fracionada na prevenção daquela complicação (6).

Enoxaparina é pelo menos tão efetiva quanto à heparina não fracionada na prevenção da TVP em pacientes submetidos a cirurgia geral, sem aumento de sangramento (7). Um grande ensaio clínico, comparando o uso de enoxaparina 20mg/dia em 4.987 pacientes, iniciando a droga 2h antes da cirurgia, contra 4.920 pacientes, nos quais a droga foi administrada na noite antes da cirurgia, resultou em baixa incidência de embolia fatal e não fatal. Não havia diferenças significativas entre os dois grupos em termos de incidência de embolia pulmonar. Isso significa que não há necessidade de se usar a heparina fracionada 2h antes da cirurgia. Houve ocorrência de sangramento em menos de 4% dos casos nos dois grupos, e a trombocitopenia foi insignificante (7).

Alguns poucos estudos têm documentado aumento de complicações hemorrágicas quando se usou heparina fracionada (dalteparina), como demonstram dois trabalhos de Bergqvist e cols (7,8), utilizando-se a droga 2h antes da cirurgia e na noite anterior a ela. Quando se diminuiu a dose de heparina fracionada, em pacientes de baixo risco para TVP, a incidência de sangramento diminuiu.

Nos pacientes que se submetem a cirurgia de quadril (substituição total), a incidência de TVP chega a 50% dos casos, quando não é feita profilaxia, chegando a 6% a incidência de embolia pulmonar fatal. O uso da heparina fracionada nessas situações em prevenir TVP, tem provado ser melhor que placebo. Após a sua utilização, houve diminuição da TVP, demonstrada pela venografia, como também a incidência de sangramento, comparando-se a enoxaparina com heparina não fracionada. Colwell e cols (9) avaliaram a eficácia e a segurança de dois regimes do uso de enoxaparina comparado com 5.000UI de heparina não fracionada a cada 8h. Aqueles que receberam 30mg de enoxaparina duas vezes ao dia desenvolveram menos TVP do que com heparina não fracionada. Aqueles que receberam 40mg em dose única diária de enoxaparina não se mostraram melhor do que no primeiro regime de heparina fracionada (9). Enoxaparina foi aprovada para seu uso nos EUA para essa indicação, administrada na dose de 30mg de 12/12h via subcutânea iniciando-se no pós-operatório imediato, com duração de 7 a 10 dias, sem necessidade de monitoração da coagulação sanguínea, se isso já tenha sido realizado previamente.

Quanto ao tratamento da embolia pulmonar, recente estudo Europeu (10), comparando dose fracionada diária subcutânea de enoxaparina com infusão contínua de heparina não fracionada revelou, através da venografia, superioridade da heparina fracionada quando os dois grupos foram acompanhados por 10 dias consecutivos. O número de recorrência de eventos trombocombólicos foi menor no grupo usando heparina fracionada, sendo que a incidência de sangramento foi igual nos dois grupos. Esses resultados sugerem que a administração subcutânea da heparina fracionada a cada 12h, pelo menos é tão efetiva e segura quanto o uso contínuo da heparina não fracionada e que o regime de dose única parece ser promissor (10).

Outro estudo comparativo entre heparina fracionada (fraxiparina) e heparina não fracionada, em 101 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar submaciça diagnosticado através de angiografia pulmonar, utilizou-se a heparina não fracionada em infusão contínua seguida de dose em "bolus" (11). A fraxiparina foi utilizada por via subcutânea, na dose fixa de 400UI, 600UI e 900UI por quilo de peso. A angiografia pulmonar e a flebografia foram repetidas no 3º dia de tratamento, demonstrando melhora significativa da obstrução vascular em todos os grupos. Não houve recidiva da embolia pulmonar em nenhum dos grupos. Porém, o sangramento foi maior nos grupos da heparina fracionada na dose de 600 e 900UI/Kg. A relação eficácia e segurança ficou demonstrada com dose fixa de fraxiparina de 400UI/Kg subcutânea na embolia pulmonar submaciça. Alguns autores condicionam a dose da fraxiparina ao peso corporal do paciente (11). Paciente com menos de 55Kg receberiam 0,5ml (12.500UI anti-Xa); naqueles entre 55 e 80Kg, 0,6 ml (15.000UI anti-Xa), e naqueles com mais de 80 Kg, 0,7 ml (17.500UI anti-Xa) a cada 12h, sem a necessidade de monitoração laboratorial. Quanto à enoxaparina, a dose recomendada para embolia pulmonar submaciça é de 2mg por kg de peso, dividida em duas tomadas diárias por via subcutânea (12).

Para dar segmento à anticoagulação, existe quase uma unanimidade do uso dos derivados cumarínicos, em especial a warfarina sódica, após o 5º dia de iniciada a heparina.

Existem substanciais evidências de que a heparina fracionada em uso profilático e no tratamento da Doença Tromboembólica Pulmonar é, pelo menos, tão efetiva quanto a heparina não

fracionada. Porém, um maior número de trabalhos deverá ser realizado para uma melhor conclusão com respeito a segurança e eficácia da heparina fracionada em comparação com a heparina não fracionada. Há, no momento, dados insuficientes para podermos estabelecer o uso da heparina fracionada como rotina no tratamento da embolia pulmonar. A existência de vários preparados de heparina fracionada pode ser considerada como anticoagulantes distintos.

Resultados clínicos de determinado preparado de heparina fracionada não podem ser estendidos para outras heparinas fracionadas, devendo, portanto, serem interpretados individualmente e com muita cautela.

Recente consenso do "American College of Chest Physicians" para embolia pulmonar não estabeleceu o uso da heparina fracionada como droga de escolha no tratamento ambulatorial ou em regime de internação, tanto na TVP como para embolia pulmonar.

Referências Bibliográficas

- 1-Keley M, Fishman AP. Doença Pulmonar Tromboembólica. In: Fishman AP, editor. Diagnóstico das Doenças Pulmonares. São Paulo: Editora Manole, 1992; 1091-1118.
- 2-Tapson VF, Hull RD. Management of Venous Thromboembolic Disease. In: Tapson VF, Fulkeison WJ, Saltzman HA, editors. Clinics in Chest Medicine: Venous Thromboembolism. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 281-294
- 3-Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Clin Orthop 1989; 242:212-216.
- 4-Hull RD, Rascoe GE, Pinev GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 326:975-982.
- 5-Pezznoli G, Neri Serneri GC, Settembini P, et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular-weight heparin. A multicentre, double blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo Int Surg 1989; 74:205-210.
- 6-The European Fraxiparin Study Group. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg 1988; 75:1058-1068.
- 7-Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, et al. Low-molecular-weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. Br J Surg 1988; 75:880-890.
- 8-Bergqvist D, Benoni C, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin(enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med 1996; 355: 696-700.
- 9-Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. J Bone Joint Surg 1994; 76 A:3.
- 10-Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1993; 153:1541.
- 11-Couto AA, Couto KCP, Coutinho DS, et al. Heparina de baixo peso molecular: Estado atual. Arq Bras Med 1998; 72:67-70.
- 12-Rosenfeld GM. Utilização da heparina e dos anticoagulantes orais na prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol 1996; 67:209-213.



Liberdade para respirar!

Liberdade para viver!

Teofilina de liberação programada

Teolong®

MAIS FÔLEGO POR MAIS TEMPO



- ASMA
- ENFISEMA
- BRONQUITE

Xarope
crianças e adultos
15ml = 100mg

1 cápsula de
100mg, 200mg ou 300mg
a cada 12 horas



BASF Pharma

UM NOME POR TRÁS DE GRANDES MEDICAMENTOS.

