



# Atualização no uso das heparinas de baixo peso molecular - 1999

Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira (1)  
Ana Paula Machado de Lacerda (2)

## RESUMO

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) mostraram, nos últimos anos, serem compostos no mínimo tão eficazes quanto a heparina não fracionada na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas. Elas trazem vantagens pela facilidade da administração, melhor biodisponibilidade, resposta anticoagulante mais previsível, possibilidade de administração ambulatorial, além de menor incidência de efeitos colaterais quando comparada à heparina não fracionada. Recentes estudos indicam que as HBPM possam ter um importante papel nas tromboes arteriais. Atualmente, as HBPM já são drogas de primeira escolha na profilaxia de determinadas cirurgias e opção vantajosa no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica.

## ABSTRACT

The low molecular weight heparins (LMWH) have been shown, in recent years, to be at least as effective as standard heparin (SH) in the prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. They show advantages due to easy of administration, better bioavailability, more predictable anticoagulant response, outpatient administration, besides lesser side effects incidence, comparing to SH. Recent studies showed that LMWH should have an important role in arterial thrombosis. Nowadays, the LMWH are the drugs of choice in the prophylaxis of some surgeries and an advantageous option in the treatment and prophylaxis of thromboembolic diseases.

**Palavras-chaves:** Heparina de baixo peso molecular, tromboembolismo venoso, profilaxia.

**Key-words:** Low molecular weight heparin, venous thromboembolism, prophylaxis.

## Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) continua a ser uma patologia bastante comum porém pouco diagnosticada. Embora no Brasil não haja estatísticas oficiais, estima-se que nos Estados Unidos pelo menos 5 milhões de episódios de trombose venosa profunda (TVP) ocorram anualmente e que pelo

menos 10% destes episódios, isto é 500.000 casos, desenvolvam TEP, sendo que aproximadamente 10% destes casos, ou seja 50.000, morrerão anualmente em decorrência desta patologia (1,2). O tromboembolismo venoso pode inclusive matar pacientes que não são considerados de risco para morte (3).

1. Professor Auxiliar de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

2. Residente de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Correspondência:** Prof. Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Secretaria de Pneumologia. Av. Brig. Trompowski s/n. 3º andar. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro - RJ. CEP 21949-900.

Artigo recebido para publicação no dia 13/11/1998 e aceito no dia 10/12/1998, após revisão.



A heparina é o agente anticoagulante de escolha nos casos em que há necessidade de anticoagulação rápida devido ao seu início imediato de ação quando administrado por via venosa. Ela pode ser usada tanto em baixas doses para profilaxia quanto em altas doses para o tratamento do tromboembolismo venoso e patologias cardiovasculares, sendo quase sempre utilizada em pacientes internados. Administração ambulatorial de heparina a longo prazo é indicada quando há necessidade de anticoagulação em pacientes grávidas e nos casos de tromboembolismo venoso recorrente em vigência de doses apropriadas de anticoagulação oral (4).

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) foram desenvolvidas a partir da década de 1970, estimuladas por uma série de observações que demonstraram vantagens em relação à heparina não fracionada (HNF). As principais vantagens são: atividade anti-fator II menor que a atividade anti-fator X, menor ligação às proteínas plasmáticas, meia-vida plasmática mais longa, melhor biodisponibilidade e relação custo-benefício mais favorável. Além disto, as HBPM permitem uma administração ambulatorial, sem necessidade de controle dos parâmetros da anticoagulação, com efeito anticoagulante mais previsível e com menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina (5-15).

As HBPM estão aprovadas nos Estados Unidos para a profilaxia do TEP e deverão ser brevemente liberadas para o tratamento ambulatorial das TVP. A sua liberação para o tratamento da EP ainda necessita de maior quantidade de estudos demonstrando a sua eficácia, embora estes compostos já estejam em uso na Europa para ambas as patologias.

### Estrutura e função

A heparina é um glicosaminoglican que consiste de polímeros de resíduos de ácido D-glucorônico e N-acetil-D-glucosamina, alternando-se ao longo de sua estrutura. A heparina não fracionada é uma mistura heterogênea de cadeias de polissacarídeos (16). Seu principal efeito anticoagulante se deve a uma seqüência de pentassacarídeo com uma alta afinidade para a ligação com a antitrombina III (ATIII). Esta interação com a ATIII leva a uma alteração conformacional desta, causando uma aceleração de sua habilidade em inativar os fatores de coa-

gulação, principalmente a trombina (fator IIa) e o fator Xa. Destes fatores, a trombina é a mais sensível à inibição pela interação heparina-ATIII (17). Apenas cerca de um terço das moléculas de heparina contém a seqüência pentassacarídea para a ligação com a ATIII, sendo esta parcela a responsável pela maior parte do efeito anticoagulante da heparina. O fator Xa é inibido somente quando a heparina se liga a antitrombina, causando uma alteração em sua conformação, enquanto que para inativar a trombina, a heparina deve se ligar tanto a trombina quanto a antitrombina, formando um complexo ternário (18). Para obter-se os complexos ternários, a molécula de heparina não fracionada deve exceder 18 unidades sacarídeas (6000 Daltons). Logo, as HBPM, por terem cadeias de unidades sacárides menores, fazem menos complexos ternários. Conseqüentemente, as heparinas não fracionadas têm ação equivalente contra o fator Xa e trombina, ao contrário das HBPM, que não apresentam tamanho suficiente para catalisar a inibição da trombina, exercendo sua maior atividade contra o fator Xa. Ambas as heparinas promovem a liberação pelo endotélio de um "fator inibidor tissular", que também contribui na atividade inibitória contra o fator Xa. Logo a grande diferença entre a heparina não fracionada e as HBPM é que aquela exerce sua atividade inibitória tanto contra o fator Xa quanto contra a trombina, formando um complexo que o inativa. Outros mecanismos de inibição da coagulação e prevenção da hemostasia da heparina não fracionada é por combinar-se ao fator 2 da heparina inibindo a trombina diretamente, especialmente em altas doses em pacientes resistentes à heparina, interferindo com a interação dos fatores de coagulação na superfície das plaquetas e aumentando a permeabilidade capilar vascular.

O peso molecular da heparina não fracionada varia de 3.000 a 30.000 Daltons, que consiste de, aproximadamente, 50 cadeias de monossacarídeos. Já HBPM atuais possuem diferentes pesos moleculares, variando de 4.000 a 6.500D com 60% das cadeias polissacarídeas tendo um peso molecular entre 2.000 e 8.000. Assim, as HBPM têm cerca de um terço do tamanho da heparina não fracionada. As HBPM são manufaturadas a partir da heparina não fracionada (usualmente porcina) por métodos químicos (benzilação seguida de despolimerização alcalina, despolimerização com ácido nitroso,



clivagem com hidrólise com peróxido de hidrogênio) ou enzimáticos (heparinase) - (Tabela 1).

Devido às diferenças entre seus pesos moleculares, as preparações de HBPM diferem também em suas propriedades farmacocinéticas e na proporção de ação anti-fator Xa e anti-fator IIa. As HBPM retêm a habilidade de inibir o fator Xa, mas menor efeito que a heparina não fracionada em inibir a trombina, porque somente 25 a 50% das suas moléculas são grandes o suficiente (> 6000 D) para ligarem-se à trombina e antitrombina simultaneamente. Foi determinada, como padronização internacional, uma HBPM com atividade específica de 168 unidades anti-Xa/mg e 68 unidades anti-IIa/mg (19). Esta padronização permite verificar a potência de um determinado lote de HBPM, além de servir para comparar resultados obtidos com diferentes preparações de HBPM.

### Farmacocinética

A heparina não fracionada não é absorvida pela mucosa gastrointestinal, logo, deve ser administrada por via parenteral (intravenosas contínua, intermitente ou subcutânea profunda).

Tem início de ação imediato quando administrado por via intravenosa. Já por via subcutânea, há considerável variação na sua biodisponibilidade e seu início de ação ocorrer uma a duas horas após.

A meia-vida da heparina no plasma depende da dose administrada. Quando 100, 400 ou 800U/kg

de heparina são injetadas por via intravenosa, a meia-vida da atividade anticoagulante é de aproximadamente 1, 2,5, e 5 horas, respectivamente. No plasma, a heparina pode ser inativada ligando-se às proteínas endógenas, tais como a glicoproteína rica em histidina, a vitronectina polimérica, a fibronectina, as células endoteliais, as lipoproteínas, ao fator plaquetário 4, que é liberado das plaquetas ativadas, e aos multímeros do fator de von Willebrand de elevado peso molecular, isto é, a forma de estoque deste fator que é liberado pelas plaquetas e células endoteliais. A ligação a estas proteínas reduz a sua atividade anticoagulante porque há menos heparina disponível para interagir com a antitrombina (20). Além disso, a antitrombina, trombina e a glicoproteína rica em histidina competem com sítios de ligação na heparina não fracionada. A resposta anticoagulante imprevisível reflete a grande variabilidade nas concentrações plasmáticas de tais proteínas. Estas proteínas estão presentes em concentrações elevadas em pacientes enfermos e são provavelmente responsáveis pela resistência à heparina freqüentemente encontrada nestes pacientes. Além disto, os fatores plaquetário 4 e de von Willebrand são liberados durante o processo de coagulação. Devido a tal resposta imprevisível, é necessária a monitoração laboratorial quando utilizamos heparina em doses terapêuticas.

É eliminada em duas fases, de modo dose-dependente: uma fase rápida, saturável, refletindo a

**Tabela 1**  
Comparação entre as preparações de HBPM

Preparação	Método de Preparação	Peso molecular médio	Taxa anti-Xa:anti-IIa*
Ardeparin	despolimerização oxidativa	6000	1,9
Dalteparin	despolimerização com ácido nítrico	6000	2,7
Enoxaparin**	despolimerização alcalina e benzilação	4200	3,8
Nadroparin**	despolimerização com ácido nítrico	4500	3,6
Reviparin	despolimerização com ácido nítrico e purificação cromatográfica	4000	3,5
Tinzaparin	digestão da heparinase	4500	1,9

\* As relações foram obtidas dividindo-se a atividade anti-fator Xa (anti Xa) pela atividade antitrombina (7anti IIa), a partir de informações do produtor.

\*\* São as HBPM disponíveis no Brasil. Apresentações:

1- Clexane ↓ (enoxaparin) - seringas com 20, 40, 60, 80 e 100mg.

2-Fraxiparina ↓ (nadroparin) - seringas com 0,3 e 0,6 ml, com 2850 UI e 5700 UI de fator antiXa, respectivamente.



captação hepática e uma fase mais lenta, correspondendo ao *clearance* renal (21).

Parece ser degradada pelo sistema retículo-endotelial, sendo que pequenas quantidades aparecem na urina. Sua meia-vida pode estar relativamente aumentada em pacientes com cirrose hepática e doença renal terminal e reduzida em pacientes com embolia pulmonar.

As HBPM têm maior meia-vida e um *clearance* dose-independente, melhor biodisponibilidade e um efeito anticoagulante mais previsível se comparadas à heparina não fracionada (22). Devido a menor ligação aos macrófagos elas não são retiradas da circulação pelo fígado, o que explica sua maior meia-vida e melhor *clearance*. A meia-vida é 2 a 4 vezes maior que a heparina não fracionada, variando entre 2 a 4 horas após uso intravenoso e entre 3 e 6 horas após uso subcutâneo. A atividade inibitória das HBPM contra o fator Xa persiste por mais tempo que contra a trombina, refletindo um *clearance* mais rápido das cadeias mais longas, com biodisponibilidade de 90% se comparada com 30% menos com a heparina não fracionada subcutânea em baixas doses.

A melhor biodisponibilidade ocorre pela menor ligação às proteínas plasmáticas e às proteínas liberadas pelas plaquetas ativadas e células endoteliais, resultando em menor variabilidade nas concentrações plasmáticas e a não necessidade de monitoração laboratorial (tabela 2), com exceção dos pacientes com insuficiência renal (23), e possivelmente aqueles com peso corporal inferior a

50kg ou maior que 80kg.

As HBPM causam menos sangramento por inibirem menos a função plaquetária que a heparina não fracionada, por não aumentarem a permeabilidade microvascular; e pela menor afinidade às células endoteliais e às proteínas plasmáticas supracitadas, interferindo menos com as plaquetas e vasos sanguíneos (24,25).

Desta forma as HBPM apresentam uma série de vantagens definidas e prováveis em relação a heparina não fracionada (Tabela 3):

### Controle da Eficácia

O tempo de protrombina ativada (TAP) e o tempo parcial de tromboplastina ativada (PTT) são usados para medir as atividades das vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, respectivamente. A heparina prolonga o PTT pela inibição da trombina, aumentando o tempo de coagulação. Após a administração venosa, deve-se monitorar o PTT a cada 6 horas inicialmente até obter-se anticoagulação adequada. Além disso, deve-se considerar uma variação diurna na resposta do PTT em pacientes com infusão contínua de heparina. Um pico é visto às 3h e uma redução da infusão pela manhã em resposta a um PTT alargado poderia resultar em níveis subterapêuticos durante o dia.

As HBPM têm efeito mínimo sobre a trombina, com efeito desprezível sobre o PTT, não requerendo sua monitoração, com dose-resposta previsível.

**Tabela 2**  
*Monitoração dos Anticoagulantes em uso.*

Indicação	Necessidade de Monitoração		
	Heparina não fracionada	HBPM	Anticoagulantes orais
Profilaxia	Nenhuma	Nenhuma	INR
Tratamento	PPT ou concentrações plasmáticas de heparina	Nenhuma	INR

**Tabela 3**  
*Vantagens definidas e prováveis das HBPM*

#### Vantagens definidas

- Resposta anticoagulante mais previsível (devido a menor ligação com as proteínas plasmáticas e células endoteliais).
- Melhor disponibilidade em baixas doses (menor ligação ao endotélio) - maior que 90% após aplicação subcutânea.
- Mecanismo de *clearance* dose-independente (menor ligação aos macrófagos).
- Meia-vida plasmática longa. Aplicação subcutânea 1 ou 2 vezes ao dia (menor ligação aos macrófagos).
- Dose-resposta estável, sendo desnecessária monitoração laboratorial

#### Vantagens Prováveis

- Menor sangramento com efeito antitrombótico equivalente.
- Menor incidência de osteoporose e trombocitopenia comparada a heparina não fracionada



Um método mais acurado de se acessar o efeito das HBPM é a medida da atividade anti-fator Xa, ainda sob processo de padronização quanto a interpretação clínica de seus valores (efeito-dose). As HBPM podem produzir um nível anti-Xa plasmático médio com 0,6 a 1,0 UI/ml.

## Complicações

São várias as complicações associadas a heparina não fracionada, sendo o sangramento o mais descrito, primariamente relacionado a outros fatores de risco, mas por si só aumentado em mulheres e pacientes com mais de 65 anos. Trombocitopenia, em cerca de 3% dos casos, surgindo entre os dias 5 e 10 de uso; osteoporose, com incidência entre 2 e 3%, após o terceiro mês de uso e bastante relacionada a gravidez; elevação de enzimas hepáticas; hipoaldosteronismo; hipersensibilidade; reações cutâneas alérgicas e necrose cutânea.

Quanto às HBPM, são menos freqüentes e menos severas as complicações como sangramento, osteoporose e trombocitopenia, embora não se tenham acumulado tempo e experiência suficientes. Como todas as HBPM apresentam reação cruzada com a HNF, elas não devem ser utilizadas nos pacientes que desenvolveram trombocitopenia induzida pela heparina.

## Experiência clínica com as HBPM

### 1) Profilaxia da TVP

**a) Cirurgia Geral:** Sabe-se que o risco de TVP em paciente cirúrgicos pode persistir por mais de 6 meses após o procedimento. Existem várias formas de profilaxia em pacientes de risco para TVP, tais como o uso de heparina em baixas doses, o uso de cumarínico e a compressão pneumática intermitente. Nos pacientes de moderado risco (cirurgia geral abaixo dos 40 anos, IAM, patologia clínica crônica) está indicada o uso de heparina não fracionada em baixas doses ou a compressão pneumática intermitente. As HBPM não mostraram vantagens significativas em relação aos outros métodos profiláticos neste grupo de pacientes. Já nos pacientes de alto risco (cirurgia de grande porte em quadril ou joelho, cirurgia extensa para neoplasia, principalmente em abdômen ou pelve, TEP prévio), as HBPM se mostraram mais eficazes que os outros métodos. Foram realizados estudos randomizados, comparando-se grupos tratados com

heparina com grupos controles não tratados. Em todos os estudos, iniciou-se a profilaxia no pré-operatório. Os resultados mostraram a eficácia do uso de profilaxia quando comparado ao grupo controle (26,27). Já com as HBPM, o estudo de Pezzuoli et al (28) comparou o uso de placebo com enoxaparina, mostrando que houve diferença significativa na mortalidade global (0,53% versus 0,36 %, respectivamente,  $p < 0,05$ ) e na mortalidade por tromboembolismo (0,36% versus 0,09%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Ockelford e colaboradores realizaram um estudo randomizado com uma HBPM comparada com placebo, mostrando uma redução significativa da incidência de trombose venosa de membros inferiores, sem diferença significativa na incidência de hemorragia (29). Já dois estudos de Bergvist et al compararam o uso de uma HBPM (Fragmin®) com a heparina não fracionada. No primeiro estudo, a dose de HBPM foi administrada duas horas antes da cirurgia, mantendo-se a mesma dose diariamente. Ocorreu trombose em 6,4 % dos pacientes do grupo das HBPM em comparação com 4,3 % do grupo da HNF, não havendo diferença estatisticamente significativa. Entretanto, houve aumento significativo de hemorragias nos pacientes que receberam a HBPM, em relação ao outro grupo (11,6% versus 4,6%, respectivamente) (30). No segundo estudo, o esquema posológico foi modificado, mudando-se o horário de administração da HBPM para a noite anterior à cirurgia. A incidência foi de 5,5% nos pacientes que receberam Fragmin e 8,7 % naqueles que receberam heparina em baixas doses, não havendo neste caso aumento significativo na incidência de hemorragias (6% versus 3%), sendo estas de pequeno porte (31).

Em resumo, em se tratando de cirurgia geral, os estudos controlados com placebo demonstraram que as HBPM testadas são eficazes e seguras. Parece não haver aumento no sangramento de grande e pequeno porte nas dosagens recomendadas. Não há diferença em termos de sangramentos, entre os grupos de HBPM e HNF em baixas doses. Não existe diferença significativa entre a heparina não fracionada e as HBPM para profilaxia de trombose venosa após cirurgia geral, sendo as HBPM mais convenientes pois podem ser usadas em dose única diariamente, a longo prazo, ambulatorialmente, permitindo alta precoce, com melhor qualidade vida. Todavia, são mais caras que a heparina não fracionada em baixas doses.



**b) Ortopedia:** A TVP e TEP são complicações importantes em procedimentos cirúrgicos ortopédicos de grande porte, como a cirurgia de quadril e membros inferiores. A incidência pós-operatória varia de 40% a 50% para a cirurgia de quadril e de 60% a 70% para cirurgia de grande porte de joelho, sem uso de profilaxia (32-34). Duas recentes meta-análises avaliaram a HBPM na profilaxia após a troca total de quadril. A primeira mostrou que as HBPM foram mais eficazes que o cumarínico ou a HNF em doses ajustadas, com as vantagens de maior facilidade de administração e sem necessidade de monitoração (35). Na troca total ou fratura de quadril, da mesma forma, houve uma superioridade das HBPM quando comparadas ao cumarínico (36,37). Na segunda, Howard estudou a profilaxia da TVP após artroplastia total de joelho e demonstrou uma maior eficácia das HBPM quando comparada a HNF e ao cumarínico (38). Neste tipo de profilaxia, a administração das HBPM devem ser iniciadas no mínimo 12 horas após a cirurgia, para diminuir os riscos de sangramento pós-operatório vistos quando da administração pré-operatória.

**c) Lesão aguda de medula espinhal:** A incidência estimada de TVP nas lesões de medula espinhal é de cerca de 40%, sendo as duas primeiras semanas pós-trauma o período de maior risco, quando a incidência de TVP e embolia pulmonar sintomáticas pode ser de até 14,5 % e 4,6 %, respectivamente (39). Sabe-se que a heparina não fracionada em doses que alterem o PTT no seu limite superior são eficazes, porém com taxas inaceitáveis de sangramento. Dois estudos (40,41) sugeriram que as HBPM são eficazes nesta patologia. A associação de compressão pneumática intermitente com a heparina não fracionada também parece ser eficaz (42).

**d) Condições clínicas:** Em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, a incidência de TVP no membro parético ou plégico chega a 42%. Um estudo comparou a profilaxia com HBPM ou placebo demonstrando uma redução na sua incidência de 50% para 30%, sem aumentar a taxa de sangramento (43), mostrando ser esta a melhor forma de profilaxia nesta condição.

Em pacientes clínicos com idade superior a 65 anos, a redução na TVP foi de 9,1% com placebo para 3,0% com a HBPM, sem aumento no sangramento. Já comparando-se as HBPM com a heparina não fracionada, as taxas de TVP e hemorragia

foram similares (44). Levine mostrou também que as HBPM são tão eficazes como as HNF na profilaxia e tratamento da TVP em pacientes com doenças neoplásicas, inclusive com uma menor mortalidade, sugerindo que estes compostos podem exercer um efeito inibitório sobre o crescimento tumoral (45).

**e) Politraumatismo:** Nos pacientes com grandes traumas, a incidência de TVP pode chegar a 50% dos casos (46). Um estudo recente randomizado em politraumatizados, sem lesão intracraniana, mostrou uma redução significativa na incidência de TVP com o uso da HBPM quando comparadas com a heparina não fracionada (47).

## 2) Tratamento da trombose venosa profunda

A literatura já acumula uma série de trabalhos mostrando a eficácia das HBPM no tratamento das TVP estabelecidas, quando comparadas à heparina não fracionada. Três meta-análises da literatura sobre este assunto demonstraram que as HBPM causaram uma redução do tamanho do trombo e preveniram, de modo estatisticamente significativo, o seu crescimento mais do que a heparina não fracionada (48-50). Além disto, nos estudos que compararam a taxa de sangramento, as HBPM tiveram uma incidência abaixo de 1%, quando comparada com 3,2% da HNF ( $p < 0,005$ ).

Em muitos estudos, as HBPM são administradas em doses fixas, por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, sem monitoração laboratorial, levando-se em conta que a resposta da antitrombina à HBPM se correlaciona com o peso corporal. Vários estudos recentes (51-55) confirmaram que o tratamento ambulatorial com HBPM em doses fixas teve a mesma eficácia e com a mesma taxa de complicação que a heparina não fracionada administrada por via intravenosa contínua, sugerindo que o tratamento das trombozes venosas profundas possa ser realizado, pelo menos em casos selecionados, a nível ambulatorial, diminuindo os custos com a internação hospitalar.

Da mesma forma, as comparações das HBPM com o cumarínico após a administração de HNF venosa contínua por 10 dias demonstraram a mesma taxa de resposta após 3 meses de tratamento, porém com uma menor incidência de sangramento (56,57) sugerindo ser as HBPM uma alternativa ao cumarínico nos pacientes com risco de sangramento ou que tenham dificuldade de monitoração laboratorial. Quanto a freqüência da administra-



ção, Charbonnier mostrou um efeito equivalente com a administração do nadroparin uma ou duas vezes ao dia por cinco dias, seguido de anticoagulação oral por três meses, demonstrando uma equivalência entre os esquemas com discreta tendência de menos episódios de tromboembolismo recorrente e morte no grupo administrado uma vez ao dia (58). Por outro lado, Grau acompanhou 39 pacientes tratados ambulatorialmente com nadroparin por um período de dois anos, não havendo nenhum episódio de recorrência com o tratamento. Houve contudo um paciente que apresentou sangramento importante não fatal (59).

Não está definido qual o grupo de pacientes com TVP podem ser tratados em esquema ambulatorial, sem necessidade de internação e qual as doenças comórbidas associadas devem ser tratadas em regime hospitalar sendo necessário mais estudos. Da mesma forma, o papel destes compostos na gravidez ainda não está definido. Estas drogas não cruzam a placenta e em pequenas séries mostraram ser eficazes e seguras (60,61), embora ainda seja recomendado neste grupo de pacientes a administração de HNF por via subcutânea duas vezes ao dia.

Nenhum teste laboratorial é necessário para monitorar a terapia na TVP. As plaquetas devem ser medidas antes do início da terapia e a cada dois dias, enquanto estiver em uso da heparina. Warfarin deve ser iniciado no primeiro dia e a HBPM deve ser continuada por cinco dias ou até que o INR esteja na faixa terapêutica por dois dias consecutivos.

### 3) Tratamento da embolia pulmonar

Diferente do tratamento da TVP, há poucos estudos avaliando o tratamento da EP com estes compostos. O trabalho de Meyer e colaboradores (62) indicou que as HBPM podem ser tão eficazes quanto a heparina não fracionada no tratamento da EP não maciça. Dois estudos recentes também compararam a HBPM subcutânea em dose única diária com heparina venosa contínua em pacientes com EP que não necessitavam trombolíticos ou embolectomia, concluindo ser as HBPM tão eficazes e seguras quanto a heparina não fracionada (63,64). Por outro lado, Charland, estudando a embolia pulmonar submaciça em mais de 600 pacientes, concluiu serem as HBPM seguras e eficazes (65). Hamel comparou o tratamento de embolia pulmonar maciça sem choque cardiogênico com trombólise ou HBPM e não de-

monstrou diferença na melhora cintilográfica, recorrência de embolia ou sangramento nos dois grupos (66).

Embora a tendência com o número crescente de trabalhos seja da vantagem da administração de HBPM em pacientes com EP, ainda é necessário um número maior de estudos até que esta terapia seja considerada de eleição nesta situação.

### 4) Tratamento das cardiopatias

Nos últimos anos tem havido um crescente aumento do interesse destes compostos no acompanhamento das doenças coronarianas. Vários estudos publicados têm demonstrado que as HBPM são tão efetivas quanto e potencialmente mais eficazes que a HNF na prevenção de morte, infarte do miocárdio e isquemia recorrente em pacientes com angina instável e infarte sem onda Q (67-72). No estudo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 11A foram comparadas doses diferentes de enoxaparin em pacientes com angina instável e infarte sem onda Q, demonstrando uma menor taxa de sangramento com uma menor dose (1mg/Kg) e o estudo TIMI 11B comparou enoxaparin e HNF com os mesmos grupos de pacientes. Embora os estudos ainda não tenham sido finalizados, sugere-se que a HBPM seja eficaz em reduzir as principais complicações isquêmicas neste grupo de pacientes (73). Vários trabalhos estão atualmente em andamento para definir com maior precisão o papel das HBPM nas doenças cardíacas isquêmicas.

### 5) Tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico

Em um estudo com 312 pacientes com isquemia cerebral, o grupo tratado com a HBPM apresentou uma evolução para a morte ou dependência completa em 45% dos casos quando comparado a 65% no grupo placebo (74). Estudos preliminares no acidente vascular isquêmico são promissores porém sua eficácia precisa ser confirmada por outros estudos que estão atualmente em andamento.

## Resumo das indicações e vantagens das HBPM

### PROFILAXIA:

- Cirurgia geral e condições clínicas: Tão efetivo quanto a heparina não fracionada, contudo pode ser dada em dose única diária e com menos incidência de hematomas no sítio da administração. É porém mais cara que a heparina não



fracionada, sendo necessário avaliar o custo *versus* benefício de seu uso em cada caso.

- Cirurgia ortopédica: Mais eficaz que a heparina não fracionada e o cumarínico, sendo hoje a droga de escolha.
- Lesão de medula espinhal: Aparentemente efetiva, ao contrário da heparina não fracionada.
- Trauma múltiplo: Mais eficaz que a heparina não fracionada.

### TRATAMENTO

- Tromboembolismo venoso: Tão eficaz quanto a heparina não fracionada, contudo pode ser dada a nível ambulatorial sem necessidade de controle laboratorial.
- Angina instável: As HBPM, quando associada a aspirina, é no mínimo tão eficaz quanto a heparina não fracionada associada a aspirina.
- Acidente cerebral isquêmico: Papel ainda indefinido, porém promissor.

### Conclusões

Após quase duas décadas de pesquisa, as HBPM têm estabelecido seu papel tanto na profilaxia quanto no tratamento do tromboembolismo pulmonar. Os trabalhos têm mostrado sua eficácia como agente antitrombótico com uma menor incidência de efeitos colaterais, tais como sangramento e trombocitopenia. Outro grande benefício é a possibilidade de tratamento da TVP a nível ambulatorial em grupos definidos, diminuindo de maneira significativa a necessidade de internação e os custos do tratamento.

Hoje as HBPM são a medicação de escolha na profilaxia das cirurgias ortopédicas e outras patologias. Desta forma, as atuais HBPM, assim como as novas formas que estão sendo incorporadas, cada vez mais estabelecerão um papel destacado na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas.

Contudo, algumas dúvidas permanecem e espera-se que os estudos em andamento possam melhor defini-las: 1) Papel na trombose arterial, 2) efeito na mortalidade do câncer, 3) padronização das preparações, 4) incertezas na dosagem 5) uso na TVP e na EP extensas, 6) uso em tratamento ambulatorial, 7) uso na gravidez, 8) tratamento a longo prazo, 9) papel nas trombozes arteriais (cardíacas e cerebrais).

A impressão geral é que as HBPM podem representar um importante progresso no manejo e profilaxia das doenças tromboembólicas venosas e arteriais.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Moser, K ; Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235-249.
- 2-Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br Med Surg* 1985; 72: 105-108.
- 3-Murray J. Pulmonary Embolism. In: *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1990: 1652-1682.
- 4-Hirsch J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 1992 (suppl) ; 102: 337S-351S.
- 5-Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost* 1976; 35: 586-591.
- 6-Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575.
- 7-Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin and heparin. *Blood* 1982; 59:239-245.
- 8-Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984; 35: 613-625.
- 9-Andrioli G, Mastacchi R, Barnti M, et al. Comparison of the antithrombotic and hemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in the rat. *Haemostasis* 1985; 15: 324-330.
- 10-Holmer E, Matsson C, Nilsson S. Anticoagulant and antithrombotic effects of low molecular weight heparin fragments in rabbits. *Thromb Res* 1982; 25: 475-485.
- 11-Brewer D. Should low molecular weight heparins replace unfractionated heparin as the agent of choice for adults deep vein thrombosis?. *J Fam Pract* 1998; 47: 185-192.
- 12-Verhaeghe R. The use of low molecular weight heparins in cardiovascular disease. *Acta cardiol* 1998; 53: 15-21.
- 13-Turpie AAG. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Am Heart J* 1998; 135:S329-335.
- 14-Littin SC, Heit JA, Mees KA. Use of low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked question. The Thrombophilia Center Investigators. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:545-550.
- 15-Martineau P, Tawil N. Low molecular weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis. *Ann Pharmacother*. 1988;32:588-598.



- 16-Goodman and Gilman's. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics* Ed. Guanabara Koogan. Ninth Edition, 1995, 1343-1346.
- 17-Beguín S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1989; 60: 457-462.
- 18-Danielson A, Raub E, Lindahl U, Bjork I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261: 15467-15473.
- 19-Barrowcliffe TW, Curtis AD, Johnson EA et al. An international standard for low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1988; 60: 1-7.
- 20-Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-643.
- 21-Bjornsson TO, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104-113.
- 22-Handland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 107-112.
- 23-Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385-390.
- 24-Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65: 64-73.
- 25-Horne MK III, Chao ES. The effect of molecular weight on heparin binding to platelets. *Br J Haematol* 1990; 74: 306-312.
- 26-Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
- 27-Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery : combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986; 2: 143-146.
- 28-Pezzuoli G, Neri Serneri GC, Settembrini P et al and the STEP-Study Group. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low molecular weight heparin CY 216 : a multicentre double-blind randomized controlled clinical trial versus placebo. *Int Surg* 1989; 74 : 205-210.
- 29-Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost* 1989; 62: 1046-1049.
- 30-Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-208.
- 31-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: 888-891.
- 32-Turpie AAG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (Enoxiparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Eng J Med* 1986; 315: 925-929.
- 33-Leclere J, Geerts W, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing low molecular weight heparin fragment (Enoxiparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 471.
- 34-Hoek J, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by a low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992; 67: 28.
- 35-Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271: 1780-1785.
- 36-RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85.
- 37-Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Eng J Med* 1993; 329: 1370-1376.
- 38-Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep vein thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79: 902-906.
- 39-Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29: 8-16.
- 40-Green D. Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord-injured patients. *Chest* 1994; 102 (Suppl): 649S-651S.
- 41-Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 571-574.
- 42-Merli GJ, Crabbe S, Doyle L, Ditunno JF, Herbison GJ. Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30: 558-562.
- 43-Prins MH, den Otlander GJH, Gelsema R, et al. Deep vein thrombosis prophylaxis with a low molecular weight heparin (kabi 2165) in stroke patients. *Thromb Haemost* 1987; 58 (suppl): 117.
- 44-Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16: 159-164.
- 45-Levine M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27: S38-S43.



- 46-Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994; 331: 1601-1606.
- 47-Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1996; 335: 701-707.
- 48-Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H, Biossel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
- 49-Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsch J, Ginsberg JS. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-277.
- 50-Leising AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsch J. Treatment of deep vein thrombosis with unfractionated heparin: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
- 51-Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337, 688-698.
- 52-The Columbus Investigators. Low Molecular Weight Heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
- 53-Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin kabi 2165 in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18 : 561-567.
- 54-Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Dumoulin A. Treatment of deep vein thrombosis at home: evolution from ideas to medical practice. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:101-112.
- 55-Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double-blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78 : 412-416.
- 56-Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75 : 128-131.
- 57-Das SK; Cohen AT; Edmondson RA; Melissari E; Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20: 521-526.
- 58-Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998;79:897-901.
- 59-Grau E, Real E, Pastor E, Viciano V, Aguillo J. Home treatment of deep vein thrombosis: a two-years experience of a single institution. *Haematologica* 1998;83:438-441.
- 60-Sturridge F, de Swiet M, Letsky E. The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:69-71.
- 61-Wahlberg tuberculose, Kher A. Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy: A retrospective analysis from 14 European clinics. *Haemostasis* 1994;24:55-56.
- 62-Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin Fragmin versus intravenous heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1432-1435
- 63-The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997;337: 657-662.
- 64-Simmonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary thromboembolism. *N Eng J Med* 1997; 337: 663-669.
- 65-Charland SL, Kliner DE. Low molecular weight heparins in the treatment of pulmonary embolism. *Ann Pharmacother* 1998;32:258-264.
- 66-Hamel E, Pacouret G, Casset-Senon D, Dessenne X, Bertrand P, Pottier JM, Charbonnier B. Comparative efficacy and risks of low molecular weight heparins and thrombolysis in massive pulmonary embolism without cardiogenic shock. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:295-299.
- 67-Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568.
- 68-Klein W. Low molecular weight heparin in the initial and prolonged treatment of unstable coronary artery disease – the flagmin in stable coronary artery disease study (FRIC). *Eur Heart J* 1996;17:S306.
- 69-Cohen M, Demers C, Gurfilkel EP et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:447-452.
- 70-Pini M. Low molecular weight heparin. *Recenti Prog Med* 1998;88:594-602.
- 71-Spinler AS, Nawarskas JJ. Low molecular weight heparins for acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 1998; 32:103-110.
- 72-Kauw FH, Cleophas TJ, Kalmansohn RB. Low molecular weight heparins better than unfractionated heparin in unstable coronary artery disease? Unstable angina pectoris/non-Q wave infarction a partly outpatient clinic condition?. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 392-397.
- 73-Turpie AG. Management of acute coronary syndromes with low molecular weight heparin: TIMI 11A and 11B. *Can J Cardiol* 1998; 14 (Suppl E): 20E-23E.
- 74-Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333:1588-1593.