8 HEPARINAS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Patrícia Kittler Vitório
Médica contratada e pós-graduanda do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do HSPE - SP
Camille Rodrigues da Silva
Pós-graduanda do Departamento de Pneumologia da UNIFESP

Heparinas - Breve Histórico

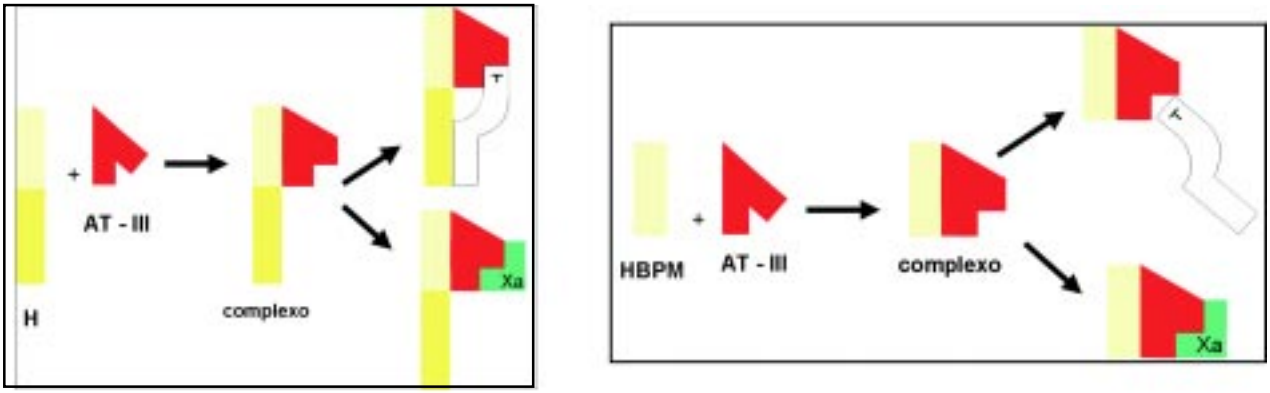
Maclean (1916), extraiu do fígado de ratos uma substância com propriedades anticoagulantes, que um ano mais tarde foi denominada por Howel de Heparina, pois "hepar" em latim significa fígado. Somente em 1935 é que as características químicas da Heparina foram definidas. Nos anos 70, o "Choay Institute France" produziu o primeiro sal de Heparina. Estas foram quantificadas em Unidades Choay Internacionais (UCI). Atualmente as Heparinas são quantificadas em Unidades Internacionais da farmacopéia européia (UI) onde, 1 anti Fator Xa UCI equivale a 0,38 anti Fator Xa UI[1].

Na profilaxia e no tratamento do Tromboembolismo Venoso (Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar) utilizamos as Heparinas como anticoagulante de escolha. As Heparinas encontradas são a Heparina Convencional ou Não Fracionada (HNF) e a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) que foi sintetizada a partir da HNF em 1976.

Heparina convencional ou não fracionada

A HNF, conhecida comercialmente por Liquemine®, é um oligossacarídeo longo e heterogêneo, extraído da mucosa intestinal ou pulmonar de bovinos e suínos, constituindo uma molécula pesada com peso molecular médio de 16000 Daltons (1800 a 30000 Daltons). O seu efeito antitrombótico se deve a sua ligação à AT III, alterando sua conformação molecular. O complexo HNF-AT III inativa a Trombina (Fator IIa) e o Fator Xa na cascata de coagulação (Figura 1). Somente moléculas longas com 18 ou mais sacárides são capazes de inativar simultaneamente es-

Figura 1: Esquema do Mecanismo de Ação das Heparinas



Onde: H – HNF; HBPM – Heparina baixo peso molecular; T – Trombina; Xa – Fator Xa

tes Fatores. Em menor proporção outros Fatores da cascata de coagulação também são inativados, entre eles, o Fator XII a, XI a e IX [2].

A HNF também liga-se de forma inespecífica a plaquetas, células endoteliais, histidina, Fator VIII (Fator anti-hemofílico) e Fator plaquetário IV (Cálcio), competindo com a AT III. Devido a estas ligações da HNF com outras substâncias plasmáticas e da própria cascata de coagulação, a ação anticoagulante é variável e a inibição da agregação plaquetária aumenta o risco de sangramentos. A dose terapêutica é monitorada laboratorialmente através da aferição do Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA), que deve encontrar-se entre 1,5 a 2,5 vezes o controle [2].

O efeito antitrombótico da HNF é imediato a sua administração endovenosa, este decresce rapidamente nos primeiros 15 minutos e depois estabiliza, apresentando meia-vida de 30 a 90 minutos. A sua biodisponibilidade é de 30%. Quando administrada por via subcutânea o seu pico de ação é de 4 a 6 horas e o seu efeito anticoagulante permanece por aproximadamente 12 horas [2,3].

A HNF é altamente eficaz na prevenção da propagação do trombo quando dada em dose suficiente. Mas sua efetividade diminui muito quando a administração nas primeiras 24 horas após a instalação do evento tromboembólico inicial é inadequada [3].

Heparina de baixo peso molecular

A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é um oligossacarídeo curto, sintetizado a partir da depolimerização da HNF por métodos químicos ou enzimáticos, o que deixa a molécula leve, com peso molecular de 4000 a 6500 Daltons. A HBPM liga-se a AT III de forma semelhante a HNF, mas por ser uma molécula com baixo peso molecular sua afinidade pela AT III é maior (4 vezes maior que a HNF). Quando administrada ela irá ligar-se especificamente com a AT III, diminuindo o risco de eventos hemorrágicos. Por ser um oligossacarídeo pequeno com menos de 18 sacárides, o complexo HBPM-AT III inativa exclusivamente o Fator Xa (Figura 1). Em pequena proporção a Trombina também pode ser inibida, mas de forma ínfima.

Estas modificações em suas propriedades farmacocinéticas amplificam sua biodisponibilidade para 90%. A sua meia-vida é longa de 2 a 4 horas e seu efeito anticoagulante é imediato, permanecendo por 24 horas o que permite sua administração em dose única diária ou em 2 aplicações ao dia. Devido a sua excelente absorção, é unicamente administrado por via subcutânea. A atividade anti-Fator Xa da HBPM correlaciona-se com o peso corporal do indivíduo, permitindo a administração em dose fixa orientada pelo peso corporal do paciente. Há uma pequena correlação entre inativação Fator Xa , eventos hemorrágicos e trombose recorrente, tornando a monitorização laboratorial desnecessária [2].

Alguns estudos mostram um menor risco de trombocitopenia auto imune quando a HBPM é utilizada como agente antitrombótico [4]. A efetividade e segurança ainda não estão estabelecidas para o uso pediátrico, em gestantes e puérperas, ficando à critério médico.

HBPM existentes

Há vários preparados de HBPM, no Brasil encontramos a nadroparina, deltaparina e enoxaparina. As três podem ser utilizadas na profilaxia e no tratamento do tromboebolismo venoso, mas devemos observar as apresentações e as dose. A deltaparina (Fragmin®) apresenta-se em seringas 0,2 ml – 2500 FXa UI e seringas de 0,2 ml – 5000 FXa UI, além de ampolas onde 1 ml possui 10000 FXa UI. A nadroparina (Fraxiparina®) é encontrada em seringas de 0,3 ml – 2850 FXa UI; 0,4 ml - 3800 FXa UI; 0,6 ml - 5700 FXa UI; 0,8 ml - 7600 FXa UI; 1,0 ml - 9500 FXa UI e a deltaparina (Clexane®) em seringas de 0,2 ml – 20 mg e 0,4 ml – 40 mg ;0,6 ml; 0,8 ml - 80 mg; 1,0 ml - 100 mg e solução injetável com 20 mg/0,2 ml

Contra-indicações, efeitos colaterais e antagonista

As contra-indicações absolutas para o uso de Heparinas como agente anticoagulantes são: cirurgias de SNC ou ocular; acidente vascular cerebral recente; hemorragia intracraniana; alterações graves da hemostasia e hipersensibilidade ao produto; endocardite bacteriana subaguda e trombocitopenia

severa [2].

Quando administradas (HNF ou HBPM) por via subcutânea, reações cutâneas devem ser observadas como: dor, hiperemia, equimoses, necrose cutânea e infecção local. Reações severas como rash cutâneo difuso acompanhado de comprometimento sistêmico, com náuseas e vômitos, febre, anemia hipocrômica e edema generalizado são raras. O Hipoaldosteronismo com hipercalemia, é pouco descrito, relaciona-se com uma inibição da síntese de aldosterona por parte da heparina e é prontamente revertido com a descontinuação da terapêutica [2].

Um efeito colateral que deve sempre ser acompanhado através de hemograma com plaquetas seriado é a trombocitopenia. Em muitos casos é assintomática, e raramente relaciona-se com fenômenos hemorrágicos. É conseqüência de uma reação auto-imune associada à altas doses de heparina, ocorrendo em torno de 1 %, quando administrada em doses profiláticas. A queda do número de plaquetas acontece entre o 3° e 10° dias de uso da Heparina, e os níveis retornam ao normal aproximadamente após 4 dias de interrupção da administração [2].

A Osteoporose é incomum, sua incidência e fisiopatogenia não são claras. Avioli, sugere que a afinidade da Heparina por cálcio, diminui os níveis de cálcio ionizado, o que resulta em uma atividade excessiva do Hormônio Paratireoidiano (PTH) e subseqüente desmineralização óssea. O certo é que a osteoporose só aparece em uma pequena porcentagem de indivíduos recebendo heparina, os quais, usando doses acima de 15000 UI por mais de 6 meses. Estas evidências, sugerem uma dose dependência. Assim, consideramos todos os pacientes que usam doses altas de Heparina por mais de 5 meses, como indivíduos de risco em desenvolver Osteoporose [2].

Quando utilizamos Heparinas como antitrombótico devemos lembrar da possibilidade de resistência a Heparina. A resistência a Heparina está freqüentemente associada a deficiência de AT III e é tradicionalmente contornada com a administração de plasma fresco congelado (contém AT III) ou doses adicionais de Heparina. É definida como TTPA menor que 40 segundos depois da administração de 450 U/Kg de HNF. O uso de concentrado de AT, mostrou maior segurança e efetividade no tratamento da resistência a Heparina, este é originado de um plasma tratado com calor, eliminando a transmissão de vírus.

Frente a um evento hemorrágico durante o uso de Heparinas, devemos de imediato cessar com a administração e utilizar por via endovenosa, o sulfato de protamina. Para HNF deve ser dado 1mg/100 U de HNF e para HBPM 1mg/100 anti Fator Xa UI de HPBM.

Heparinas na prevenção do tromboembulismo venoso (TEV)

O TEV, constitui um grupo de afecções com alta taxa de morbi-mortalidade. Acomete freqüentemente indivíduos hospitalizados, sabidamente com fatores predisponíveis, onde o primeiro sinal da doença pode ser fatal, e é esta natureza silenciosa uma das principais razões para que a prevenção seja instituída. desde 1950, propõem-se a administração de heparinas em baixas doses por via subcutânea na prevenção de TEV, mas muitos relutaram no início por causa do risco de sangramentos. Foi organizado o primeiro estudo multicêntrico em meados de 1970. Desde então, vários estudos comparando a HNF em baixas doses, HBPM (ambas administradas por via subcutânea) e grupo controle, vêm sendo realizados. Podemos utilizar: HNF baixas doses; HNF dose ajustada e HBPM.

Quando preconizar a profilaxia primária farmacológica com heparina no TEV?

Os fatores de risco individuais e relacionados com o motivo da atual hospitalização devem ser considerados. Fatores de risco incluem: idade avançada; malignidade; tromboembolismo venoso prévio; obesidade; trombofilias (deficiência Proteína C, Proteína S, presença Fator V Leiden e deficiência AT III) ; insuficiência cardíaca; paralisias . Dentre os fatores que levam um indivíduo a uma hospitalização por problemas clínicos, a imobilização é o grande fator de risco, seguido do acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. A literatura sugeri profilaxia farmacológica com HNF ou HBPM em pacientes clínicos restritos ao leito e com algum fator de risco conhecido de TEV.

Na gravidez só está indicada em gestantes com doença tromboembólica prévia comprovada ou trombofilaxia, deve ser iniciada entre o 2° e 3° trimestre de gestação até o pós parto .

Pacientes cirúrgicos possuem categorias de risco para TEV bem definidas, e as chances de TVP e/ou

EP aumentam de acordo com o grau de risco. O risco elevado em cirurgias ortopédicas relaciona-se com a presença de vários fatores que contribuem para a estase venosa e injúria da íntima. O ideal é que a profilaxia inicie-se antes da intervenção cirúrgica e prolongue-se até deambulação. Estudos ainda estão sendo realizados, com o objetivo de definir se a profilaxia ideal e segura é a iniciada horas antes da cirurgia ou logo após esta. Rotineiramente na Europa a profilaxia inicia-se horas antes da cirurgia, enquanto que na América do Norte, a profilaxia para pacientes de alto risco, começa no pós operatório, para minimizar sangramentos perioperatórios.

Heparina não fracionada

Usualmente é administrado 5000 U SC 2 horas antes da cirurgia e a cada 8 ou 12 horas no pós operatório. Estudo prospectivo recente, com aproximadamente 4000 pacientes, mostrou que a profilaxia com heparina em baixas doses reduziu a incidência de EP fatal no pós operatório de 0,7 para 0,1% comparando com o grupo controle. Duas meta-análises [6,7], confirmam menor incidência de TVP, EP e EP fatal no pós-operatório em pacientes onde foi realizada profilaxia com HNF. Estes estudos, incluíram pacientes submetidos a cirurgias toraco-abdominais, urológicas, ginecológicas, mastectomias e vasculares.

A HNF também é utilizada na tromboprofilaxia de pacientes não cirúrgicos. Benefícios no seguimento de pacientes hospitalizados por infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, inserção de marcapasso, acidente vascular cerebral e outros problemas neurológicos, e em pacientes clínicos em unidades de terapia intensiva são descritos. A dose utilizada é a recomendada para pacientes cirúrgicos, inicia-se com o grau de risco e é mantida até que o risco de TEV diminua.

A presença de eventos hemorrágicos maiores não aumenta com HNF em doses profiláticas, mas há um discreto aumento de sangramentos menores como hematomas na ferida cirúrgica. A contagem de plaquetas seriada é aconselhável, para detectar trombocitopenia. Efeitos colaterais são raros com HNF em baixas doses, o relativo baixo custo, a fácil administração e a desnecessária monitorização laboratorial, tornam este método profilático farmacológico rotina na prática médica.

Heparina não fracionada dose ajustada

O ajuste de dose de HNF refere-se a administração subcutânea de heparina em doses variáveis de acordo com o TTPA, mantendo este no limite superior da normalidade. Em um estudo de 1983 [8], dos 38 pacientes submetidos a cirurgia de quadril onde este método profilático farmacológico foi utilizado, 5 desenvolveram evidências de TVP, comparando com 16 de 41 que utilizaram HNF em dose fixa . Entretanto, apesar da eficácia, este método não tornou-se popular devido a necessidade de monitorização laboratorial.

Heparina de baixo peso molecular

Estas drogas apresentam a vantagem de desnecessária monitorização laboratorial e administração 1 ou 2 vezes ao dia, além de uma menor incidência de trombocitopenia. Vários estudos comparando HBPM com HNF na profilaxia de TEV em pacientes submetidos a cirurgia geral, mostram efetividade igual ou maior com a HBPM. A incidência de sangramento maior é similar, onde um estudo mostrou vantagem com o uso de HBPM [10].

Em cirurgias ortopédicas de colo de fêmur os achados são semelhantes, em um estudo com 665 pacientes, a incidência de TVP foi de 5,4 versus 6,5%, a favor da HBPM e as complicações hemorrágicas ocorreram em 5,1 e 9,3% respectivamente [10]. Em cirurgias de articulação de joelho, verificou-se TVP [11] proximal em 19 pacientes que receberam placebo contra nenhum caso nos que receberam HBPM, enquanto que a ocorrência de sangramentos foi semelhante nos dois grupos. Um segundo estudo com 417 pacientes [12], encontrou incidência elevada de TVP no grupo usando Warfarin e no grupo usando HBPM. Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de TVP, 10% com Warfarin e 12% com HBPM.

Em um estudo com 307 pacientes submetidos a neurocirurgia eletiva [13], comparando profilaxia mecânica com meias compressivas, com enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, houve uma menor razão de TEV no grupo de HBPM, 17 versus 32%. Em politraumatizados [14], um estudo mostra uma incidência de TEV menor com o uso de HBPM (31 versus 44%). Estudos em pacientes clínicos são poucos até o momento, mas na meta-análise de Bergmann e col [15], a enoxaparina mostrou-se efetiva e segura na

tromboprofilaxia de pacientes com quadro clínico grave que estavam restritos ao leito. A dose preconizada para pacientes clínicos é similar a da recomendada na profilaxia de pacientes cirúrgicos (Figura 2).

Figura 2: Doses recomendadas na profilaxia de TEV

Enoxaparina	Risco Moderado	20 mg SC 2h antes cir.
Clexane®		20 mg SC / dia
	Alto Risco	40 mg SC 2h antes cir.
		40 mg SC / dia
Deltaparina	Risco Moderado	2.500 UI / 1 x dia
Fragmin®	Alto Risco	5.000 UI / 1 x dia
Nadroparina	Risco Moderado	2.850 UI SC 2h antes cir
Fraxiparina®		2.850 UI SC / dia
	Alto Risco	5.700 UI SC 2h antes cir
		5.700 UI SC / dia

Heparinas de baixo peso molecular versus heparinas convencionais no tratamento da doença tromboembólica

Avanços no Tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP) e da Embolia Pulmonar (EP)

O tratamento da TVP e da EP, baseia-se em princípios científicos bem definidos pelos resultados de diversos estudos clínicos randomizados, sendo as Heparinas não fracionadas (HNF) o tratamento padrão no manejo inicial destes pacientes (Figura 3).

Figura 3: Tratamento convencional da EP

HNF infusão venosa contínua

50 U/Kg - dose de ataque
15 a 25 U/Kg/h - dose de manutenção se necessário aumentar 50 U/Kg/h a cada 4 para manter TTPA ideal

Dose usual suficiente - entre 10 e 30 U/Kg/h

No entanto, na década de 90, com o surgimento das HBPM começou-se a questionar o tratamento convencional, além da segurança e eficácia do uso das HBPM no tratamento da TV e EP no paciente hemodinamicamente estável. Foram desenvolvidos diversos estudos multicêntricos recentes com o objetivo de avaliar a utilização das HBPM *versus* o tratamento com a HNF de infusão venosa no TEV.

Os primeiros estudos foram delineados para estudar pacientes com TVP exclusivamente, e tinham como objetivo estudar os novos agentes na propagação do trombo, formação de novos trombos e ocorrência de EP durante o tratamento.

O estudo de Simonneau e col.[16] comparou enoxaparina 1mg/kg/12h administrado subcutâneo e HNF, sendo mantido TTPA entre 1,5-2,0 vezes o valor basal. Foi estimada a extensão do trombo inicial e reavaliado no 10º dia de tratamento através de venografia. Todos os 134 pacientes realizaram cintilografia de perfusão até 48 horas de admissão no estudo e repetição no 10º dia do estudo. A fim de avaliar o efeito terapêutico da enoxaparina, foram dosados os valores de anti-Xa nos dias 2,6 e 10. O uso da HBPM mostrou-se eficaz e seguro no tratamento da TVP, sendo que no grupo da enoxaparina não houve maior propagação do trombo (1/67) que o grupo controle (5/67) ou EP. Apenas um paciente no grupo HNF desenvolveu trombocitopenia e não houve sangramento de grande monta em nenhum dos grupos estudados.

O segundo estudo, de Lindmarker e col.[17], avaliou 180 pacientes em estudo multicêntrico randomizado comparando 200 UI/Kg de deltaparina (máximo 18000 UI/dia) e HNF por infusão contínua. Todos os pacientes envolvidos no estudo tinham TVP proximal ou distal documentada por venografia, a qual era repetida no final do estudo. A deltaparina mostrou menor propagação do trombo, embora 1/91 dos pacientes tenha apresentado EP neste grupo no 7º dia de tratamento. Não houve sangramentos importantes em nenhum dos grupos.

Comparando, Danaparóide (um heparinóide de baixo peso molecular) contra HNF em infusão contínua, os resultados foram a favor do grupo que usou Danaparóide com significativa menor recorrência de eventos tromboembólicos neste grupo[18].

Em resumo, os estudos acima discutidos mostraram que a deltaparina e enoxaparina, além do danaparóide, foram eficazes e seguros no tratamento da TVP quando comparados ao esquema de tratamento padrão com HNF.

A geração seguinte de estudos com HBPM des-

tinou-se a estudar pacientes com TEV e analisar desfechos como recorrência de TVP ou EP, agora incluindo pacientes com co-morbidades associadas e doença tromboembólica mais complicada. A tabela 1 mostra os principais estudos.

Em estudo multicêntrico[19] randomizado e duplo cego comparando tinzaparina 175 unidades/Kg subcutâneo versus HNF. Todos os 432 pacientes realizaram venografia e cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar na admissão do estudo. Houve recorrência de TEV em 6/213 (2,8%) no grupo tinzaparina (sendo 3 EP e 3 TVP) comparado a 15/219 (6,8%) recorrências de TEV no grupo HNF (6 EP e 9 TVP).

Já Columbus e col.[20] em estudo randomizado multicêntrico envolvendo pacientes com sintomas de TVP, EP ou ambos documentados por venografia, ultra-som, cintilografia de perfusão pulmonar, ou angiografia pulmonar quando necessário, comparou o uso da reviparina com HNF em infusão contínua. A reviparina mostrou-se igualmente eficaz no tratamento da DTE. Este estudo envolveu pacientes com câncer e chamou atenção a recorrência superior de eventos TEV neste grupo de pacientes, alertando para o fato de que pacientes com neoplasias devam ter sua terapia antitrombótica melhor estudada.

Simonneau e col.[21] agora estudando exclusivamente pacientes com EP não complicada, comparou tinzaparina 175UI/Kg por via subcutânea ao dia com HNF em infusão contínua. Os desfechos procurados foram recorrência de evento TEV, sangramentos e óbito. A tinzaparina teve eficácia e segurança comparáveis ao tratamento convencional com HNF.

Os estudos de Partsche e col[22]. e Spiro e col.[23] possuem delineamento semelhante aos anteriores e os principais resultados encontram-se destacados na tabela 1. O trabalho de Spiro e col. trouxe à tona novamente a incidência elevada de recorrência de fenômenos tromboembólicos em portadores de neoplasias e também em pacientes obesos, embora com dose de HBPM corrigida para o peso correspondente. Achados estes sugerem a necessidade de se definir talvez uma dosagem de medicação mais agressiva para estes pacientes de alto risco. Alguns autores recomendam que para pacientes com menos de 35 Kg ou mais de 80 Kg seja realizado dosagem da concentração plasmática do Fator Xa, ou de maneira mais simples, utilizado o tratamento com HNF convencional.

Em relação ao uso de anticoagulantes, a maioria dos estudos acima iniciou o uso do anticoagulante por volta do 2° ao 5° dia de tratamento, estendendo o seu uso por período médio de três meses, quando não havia fatores favorecendo novos episódios tromboembólicos após este período.

Van den Belt e col.[24] em metanálise, na qual muitos dos trabalhos acima citados foram incluídos, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança das HBPM comparadas a HNF no tratamento inicial da TVP e da EP. Foram incluídos 14 trabalhos randomizados controlados e prospectivos, agrupando um total de 4.754 pacientes. Os autores concluíram, através da revisão sistemática, que houve uma redução não significativa de recorrência de eventos tromboembólicos com uso de HBPM, sendo que após três meses de acompanhamento, 73/1897 (3,8%) dos pacientes no grupo HBPM apresentaram recorrência de eventos tromboembólicos versus 98/1918 (5,1%) no grupo HNF.

Outros desfechos avaliados na metanálise foram: incidência de hemorragias, mortalidade e mortalidade específica em portadores de neoplasias. Houve uma redução significativa de hemorragias de grande monta a favor do grupo HBPM (OR 0,60; 95% IC 0,39 a 0,93), com destaque para o grupo da tinzaparina. Em relação à mortalidade, houve 135/2.108 (6,4%) óbitos no grupo HBPM contra 172/2.137 (8,0%) no grupo HNF, mostrando uma redução não significativa de óbitos no grupo HBPM. Dos estudos avaliados, apenas 6 trabalhos abordaram mortalidade em pacientes portadores de neoplasias, havendo uma redução significativa da mortalidade no grupo das HBPM quando agrupados os 6 estudos (OR 0,53; 95% IC 0,33 a 0,85).

Os autores concluíram que o tratamento da TVP e da EP com HBPM pode ser considerado equivalente ao tratamento com HNF. As doses recomendadas para os preparados de HBPM existentes no Brasil encontram-se na figura 4.

Tratamento ambulatorial da TVP

Diante da praticidade do tratamento de pacientes com TVP com as HBPM, o próximo passo seria então estudar o tratamento destes pacientes em regime ambulatorial ou domiciliar.

Levine o col.[25] randomizaram 500 pacientes com

Tabela 1 : Estudos comparando heparina não fracionada convencional *versus* HBPM no tratamento da TVP e EP

Estudo		Heparina (HNF)	HBPM
Hull e col.			
(n = 432)		**Heparina (219)**	**Tinzaparina (213)**
	Recorrência TE	15/219 (6,8%)	6/213 (2,8%)
	Sangramento	11/219 (5%)	1/213 (0,5%)
	Óbito	2/219	0
Columbus e col.			
(n = 1021)		**Heparina (511)**	**Reviparina (510)**
	Recorrência TE	25/511 (4,9%)	27/510 (5,3%)
	Sangramento	2,3%	3,1%
	Óbito	39 (7,6%)	36 (7,1%)
	Dias de internação	9,4 ± 7,8	6,4 ± 2,4
Simonneau e col.			
(n = 612)		**Heparina (308)**	**Tinzaparina (304)**
	Recorrência TE	2/308 (0,6%)	3/304 (0,9%)
	Sangramento	8/308 (2,6%)	6/304 (2%)
	Óbito	3/308	3/304
Partsch e col.			
(n = 130)		**Deltaparina (200UI)**	**Deltaparina (100UI)**
	Recorrência PE	6/76 (7,9%)	2/64 (3,1%)
	Óbito	1/76	0
	Sangramento	1/76	0
Spiro e col			
(n=900).		**HNF**	**Enoxap. (1mg/Kg)[å]**	**Enoxap. (1,5mg/Kg)**
	Recorrência PE	12/290 (4%)	9/312 (3%)	13/298 (4%)
	Sangramento	6 (2,7%)	4 (1,3%)	5 (1,7%)

TVP proximal para receber enoxiparina 1mg/Kg sc a cada 12h ou HNF de infusão contínua. Os pacientes foram categorizados em três grupos: tratamento exclusivamente ambulatorial, hospitalizados e pacientes com hospitalização breve com posterior acompanhamento ambulatorial (admissões noturnas ou finais de semana). Foram estudados recorrência TEV nas primeiras 48 horas ou durante administração das medicações. Os principais resultados estão apresentados na tabela 2.

O estudo de Koopman e col.[26] envolveu 400 pacientes randomizados para receber nadroparina (tabela 4) ou HNF em infusão contínua. Como no estudo anterior, 72 pacientes foram tratados em casa, 80 fo-

ram descartados em menos de 48 horas e 50 foram assistidos no hospital. Um aspecto relevante deste trabalho foi a avaliação da qualidade de vida dos pacientes envolvidos no estudo, os pacientes tratados em casa com nadroparina tiveram menos comprometimento das atividades físicas e sociais.

Em ambos os estudos, os pacientes tratados em regime ambulatorial tiveram o mesmo sucesso terapêutico que os demais pacientes assistidos no ambiente hospitalar com a terapêutica convencional, sendo que os pacientes do grupo ambulatorial tiveram menor comprometimento da qualidade de vida.

Diversos trabalhos científicos bem delineados tem confirmado a eficácia e segurança das HBPM no tratamento da TVP e EP no paciente hemodinamicamente estável, sendo o tratamento comparável e até superior em alguns aspectos ao tratamento convencional com HNF [27]. Embora o custo financeiro das HBPM seja superior ao convencional, este muitas vezes será suplantado pela praticidade de controle do paciente e ainda pela possibilidade deste ser acompanhado em casa.

Figura 4: Doses recomendadas no tratamento do TEV

Enoxaparina Clexane®
1 mg / kg / dose 2x dia
ou1, 5 mg / kg dose única

Deltaparina Fragmin®
200 F Xa UI / kg 1x dia

Nadroparina Fraxiparina®
0,4 ml 2xdia, se < 50 Kg
0,5 ml 2xdia, se 50-59 Kg
0,6 ml 2xdia, se 60-69 Kg
0,7 ml 2xdia, se 70-79 Kg
0,8 ml 2xdia, se 80-89 Kg
0,9 ml 2xdia, se > 90 Kg

Tabela 2: HBPM – tratamento ambulatorial

Autores		Heparina	HBPM
Levine e col. (n = 500)		**HNF**	**Enoxaparina**
	Recorrência TE	17/253 (6,7%)	13/247 (5,3%)
	Sangramento	3/253 (1,1%)	5/247 (2%)
	Óbito	2	2
Koopman e col. (n = 400)		**HNF**	**Nadroparina**
	Recorrência TE	17/198 (8,6%)	14/202 (6,9%)
	Sangramento	4/198 (2%)	1/202 (0,5%)

Referências Bibliográficas

1.Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: Na international multicenter trial. Lancet 1975; 2: 45-51.

2.Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1992; 102(suppl): 337S-51S.

3.Raskob GE. Heparin and low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med 1999; 5(4): 216-21.

4.Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfracionated heparin. N Engl J Med 1995; 332:1330-5.

5.Harenberg J, Roebruck P, Heene, DL on behalf of the Hrparin Study in Internal Medicine Group. Subcutaneos low-molecular-weight heparin versus standart heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. Haemostasis 1996; 26: 127.

6.Clagget GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis, Ann Surg 1988; 208: 227.

7.Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low molecular weight heparin in the prophylais of venous thrombosis: A meta-analysis. Lancet 1992; 340: 152.

8.Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 1995; 332: 1330.

9.Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standart heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. Lancet 1993; 341: 259

10. Levine MN, Hisch J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standart unfractioned heparin. Ann Intern Med 1991; 114: 545.

11. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylais against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. N Engl J Med 1993; 329: 1370.

12.Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty – a randomized, double-blind trial comparins enoxaparin with warfarin. Ann Intern Med 1996; 124: 619.

13.Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med 1998; 339: 80.

14.Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low- molecular-weight heparin as prophylais against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1996; 335: 701.

15.Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractioned heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatients bedridden for an acute medical illness. Thromb Haesmost 1996; 76: 529.

16.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: 1541-6.

17.Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, et al. Comparison of once daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1994; 72: 186-90.

18.de Valk H, Banga J, Wester J, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123:1.

19.Hull R, Raskob G, Pineo G, 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: 975-82.

20.The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 337: 657-62.

21.Simonneau G, Sors H, Charbonnier B,et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997; 337: 663-69.

22.Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, et al. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once or twice daily low molecular weight heparin. J Vasc Surg 1996; 24: 774-782.

23.Spiro T. Enoxaparin versus heparin in the treatment of DVT/PE: the RPR 529 study. Thromb Haemost 1997; 78 (suppl): 373.

24.van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Library, Issue 4, 2000.

25.Levine MN,Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 667-681.

26.Koopman M, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996; 334: 682-287.