Rev Bras Cardiol Invas 2004; **12**(3): 138-145.

Artigo de Revisão

Heparina Não-Fracionada e de Baixo Peso Molecular: Equivalência ou Superioridade na Intervenção Coronária Percutânea?

Rodolfo Staico[1], Vinicius Vaz[1], Felipe Cesar[1], Fausto Feres[1], Alexandre Abizaid[1], Luiz Mattos[1], Galo Maldonado[1], Amanda Sousa[1], J. Eduardo Sousa[1]

RESUMO

Os antitrombínicos são amplamente empregados no tratamento da síndrome coronária aguda (SCA). A discussão se a heparina não-fracionada (HNF) seria superior à heparina de baixo peso molecular (HBPM) chegou ao âmbito das intervenções coronárias percutâneas (ICP), após estudos recentes sobre SCA falharem em demonstrar qualquer superioridade de um sobre outro antitrombínico. A HNF é o antitrombínico mais utilizado em todo o mundo. Quando associada às modernas técnicas de ICP e aos atuais antiplaquetários, tem proporcionado baixas taxas de eventos cardíacos maiores peri-procedimento, assim como baixas taxas de complicações vásculo-hemorrágicas. No entanto, a HNF tem um mecanismo de ação complexo que, associado à dificuldade de se predizer uma relação fidedigna de dose-efeito, acabou suscitando com que novos antitrombínicos fossem testados e comparados a ela. As HBPM são frações da HNF produzidas pela despolimerização controlada de suas cadeias de polissacarídeos, processo este que reduz seu peso molecular. A interação de ambas heparinas com a antitrombina III é mediada por uma seqüência de pentassacarídeos que é responsável pelo efeito anticoagulante via inibição do fator Xa. As HBPM não têm cadeias de sacarídeos suficientemente longas para inibir diretamente a trombina. Por isso, as HBPM têm maior atividade contra o fator Xa. Já a HNF age também inibindo diretamente a trombina. A principal vantagem das HBPM sobre a HNF é a sua fidedignidade na relação dose-efeito, sem a necessidade de controle laboratorial. Nas ICP, a anticoagulação com heparina se faz necessária apenas durante o procedimento propriamente dito, ou seja, por um período geralmente curto, o que facilita atingir a faixa terapêutica ideal de anticoagulação com a HNF. Não sendo necessária a anticoagulação prolongada, após o procedimento percutâneo, que apenas aumenta os riscos de complicações vásculo-hemorrágicas, torna-se difícil demonstrar a superioridade de um tipo de heparina sobre o outro. Portanto, atualmente, apesar das vantagens teóricas das HBPM sobre a HNF, no contexto das ICP, não há qualquer evidência conclusiva de superioridade clínica de qualquer HBPM sobre a HNF. Os estudos recentes demonstraram uma equivalência das duas heparinas, podendo ambas serem utilizadas nas ICP.

DESCRITORES: Heparina. Heparina de baixo peso molecular. Angioplastia Transluminal Percutânea Coronária. Anticoagulantes.

SUMMARY

Non-fractioned, Low-Weight Heparin: Equivalent or Superior in Percutaneous Coronary Intervention?

Antithrombinics are widely used for the treatment of acute coronary syndrome (ACS). The debate on whether non-fractioned heparin (NFH) would be superior to low molecular weight heparin (LMWH) reached the realm of percutaneous coronary interventions (PCI) after recent studies on ACS have failed to demonstrate any superiority of one over another antithrombinic. NFH is the most widely used anti-thrombinic in the world. When associated to PCI new techniques and to current anti-platelet drugs, it has contributed with low rate of periprocedural major cardiac events, as well as low vascular hemorrhagic complications. However, NFH has a complex action mechanism. When associated to the difficulty in predicting a reliable dose-effect correlation, it sponsored actions for new antithromtinic to be tested for comparison. LMWH are NFH fractions, produced through controled depolymerization of polysaccharide chains – a process that reduces molecular weight. The interaction between both heparins and antithrombin III is mediated by a sequence of pentasaccharides that is responsible for the anticoagulant effect via Xa factor inhibiting. LMWH have no saccharides chains that are long enough to directly inhibit thrombin. As a result, LMWH have higher activity against Xa factor. NFH, in its turn, also inhibits thrombin directly. LMWH major benefit over NFH is its reliability regarding dose-effect correlation - and no need for laboratory control. In PCI, anticoagulation with heparin is made necessary during the procedure itself, which is to say, usually for a short period of time, which makes coagulation ideal therapeutic range easier to be obtained with NFH. As no prolonged anticoagulation is necessary after percutaneous procedures – which only increases vascular hemorrhagic complications – it is not easy to demonstrate how one heparin can be superior to another. Therefore, in our present time, despite the theoretical benefits of LMWH over NFH, at PCI milieu there is no conclusive evidence of the clinical superiority of any LMWH over NFH. Recent studies have shown both heparins are equivalent, and both can be used in PCI.

DESCRIPTORS: Heparin. Heparin, low-molecular-weight. Angioplasty, Transluminal, Percutaneous Coronary. Anticoagulants.

[1] Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.
Correspondência: Dr. Rodolfo Staico. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Ibirapuera. São Paulo, SP. CEP 04012-180 - e.mail: rstaico@lee.dante.br
Recebido em 22/07/2005 • Aceito em 15/08/2005

Atualmente, os antitrombínicos se tornaram medicamentos-padrão e referência nas diretrizes para o tratamento da síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST[1]. Enquanto alguns estudos sobre SCA do final da década anterior demonstraram superioridade das heparinas de baixo peso molecular (HBPM) sobre a heparina não-fracionada (HNF)[2,3], e elegeram a enoxaparina a sua melhor representante, dois estudos mais contemporâneos que utilizaram o atual arsenal terapêutico, que inclui os inibidores da GP IIb-IIIa e o clopidogrel, bem como o manejo invasivo precoce dos pacientes, falharam em demonstrar qualquer superioridade de um sobre outro antitrombínico[4,5].

A discussão sobre qual das duas heparinas (HNF ou HBPM) seria superior chegou no âmbito das intervenções coronárias percutâneas (ICP). A HNF é o antitrombínico mais utilizado em todo mundo e traz consigo uma experiência de mais de três décadas de uso. Ademais, quando associada às modernas técnicas de ICP e aos atuais antiplaquetários, tem proporcionado, nos últimos anos, taxas de eventos cardíacos maiores (óbito e infarto) peri-procedimento em torno de 1%, quando eletivos[6] e 5%, na síndrome coronária aguda. Além disso, as taxas de complicações vásculo-hemorrágicas têm se mostrado abaixo de 2%. No entanto, a HNF tem um mecanismo de ação complexo, que associado à dificuldade de se predizer uma relação fidedigna de dose-efeito, acabou suscitando com que novos antitrombínicos fossem testados e comparados a ela.

HEPARINA NÃO-FRACIONADA

A HNF é o anticoagulante mais utilizado no mundo. Foi descoberta acidentalmente, em 1916, por McLeod e Howell, que pesquisavam um pró-coagulante em cérebro de gatos. Trata-se de um mucopolissacarídeo heterogêneo (vários pesos moleculares), com efeitos extremamente complexos sobre o mecanismo da coagulação, sobre os vasos sangüíneos, além de efeitos antiplaquetários. A HNF atua por meio de dois mecanismos anticoagulantes diferentes: a inibição do fator Xa e a inibição direta da trombina. A HNF se liga à antitrombina III, aumentando em mais de 1.000 vezes sua afinidade pelo fator Xa, inibindo assim a cascata da coagulação; adicionalmente, cadeias mais longas de heparina (>18 seqüências de sacarídeos), também por meio da antitrombina III, são capazes de inibir diretamente a trombina. A HNF também se liga de modo variável às proteínas plasmáticas, às células endoteliais e aos macrófagos, o que inativa parte da heparina circulante.

A HNF é utilizada nas ICP desde as primeiras angioplastias com o cateter-balão, em 1977[7]. Seu uso tem o intuito de reduzir as complicações trombóticas agudas relacionadas à intervenção; e o sucesso neste sentido tornou-a o anticoagulante padrão nas ICP e referência para as comparações com os outros esquemas anticoagulantes. No entanto, não houve até então estudos específicos de grande amplitude para determinar o padrão ou nível terapêutico ótimo de anticoagulação nas ICP dos diversos subgrupos de pacientes. Na verdade, inicialmente, os níveis considerados terapêuticos com a HNF foram definidos de forma algo empírica, com base nas informações e na experiência da cirurgia cardíaca.

O nível de anticoagulação com a HNF pode ser mensurado de várias formas, no entanto, no laboratório de cateterismo cardíaco, o efeito da heparina é mais freqüentemente mensurado pelo tempo de coagulação ativado (TCA), que nada mais é do que o tempo que o sangue total demora a formar um coágulo firme. Atualmente, sabemos que a faixa ideal do TCA para a realização de uma ICP situa-se entre 250 e 350seg[8]. O TCA deve ser realizado dez minutos após a administração da HNF e sempre que necessário durante o procedimento, para que esta faixa terapêutica (250-350seg) seja mantida, já que níveis de TCA maiores (>350seg) estão relacionados a um incremento nas taxas de sangramento, e níveis menores que 250seg estão inversamente relacionados a um risco maior de oclusão aguda (Figura 1)[8]. A prática rotineira demonstrou que a dose média de HNF utilizada para atingir um TCA entre 250 e 350seg é de 100U/kg por via endovenosa (EV) em *bolus*, embora esta dose possa variar de paciente para paciente. Vários fatores podem influenciar o TCA, como: o complexo mecanismo de ação da HNF; a função plaquetária; a quantidade total de plaquetas; a hemodiluição; a hipotermia; a deficiência de fatores de coagulação e os tipos de antitrombóticos utilizados concomitantemente. Em algumas situações, em que há uma necessidade de maior nível de anticoagulação, uma dose entre 120 e 140U/kg é recomendada, com o intuito de atingir o TCA estabelecido. Embora a dose de heparina e a faixa-alvo de TCA derivem das observações da era das ICP com cateter-balão, notou-se que altos níveis de anticoagulação não são necessários com o uso dos stents coronários. Isto se explica pelo

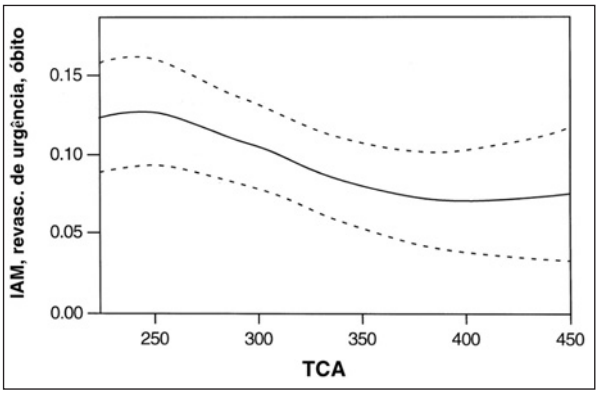

Figura 1 - Faixa ideal do TCA entre 250 e 350seg; níveis menores que 250seg estão inversamente relacionados a um risco maior de oclusão aguda e, conseqüentemente, maiores taxas de IAM (infarto agudo do miocárdio), revascularização de urgência e óbito.

próprio mecanismo de ação dos stents, que selam as micro ou macrodissecções, ocasionadas pelas outras intervenções, que são a maior causa de oclusão aguda do vaso tratado. No entanto, como se entendeu não haver necessidade de se estabelecer um nível mínimo terapêutico de TCA para ICP com stent, opta-se pelo mesmo nível de TCA utilizado nas ICP com cateter-balão, que se tornou referência para todas as outras intervenções percutâneas.

Outro aspecto histórico que merece considerações é fato de ter sido utilizada, na década de 80, a HNF por 12 a 24h após a angioplastia com cateter-balão, em cerca de 30% dos casos (SCA, trombo intracoronário, dissecções residuais, etc). No entanto, alguns estudos[9,10] demonstraram que a sua utilização mantida após o procedimento não era necessária, particularmente com a introdução dos stents coronários associados aos modernos esquemas antiplaquetários. Atualmente, nas raras situações em que não se consegue resultado ótimo pós-stent, quer pela presença de trombos e/ou dissecções residuais importantes, a administração de inibidores das GP IIb-IIIa associada ao implante de outro stent para tratar a dissecção é a medida mais eficaz na prevenção de eventos isquêmicos, superando largamente a estratégia de manutenção da HNF, que não raro determina um aumento das taxas de sangramento e de complicações vasculares[11].

Atualmente, na transição da era dos stents para os stents liberadores de medicamentos, a terapêutica adjunta mais eficaz combina dois antiplaquetários (aspirina e um tienopiridínico), administrados pelo menos 24h pré-procedimento, à heparina peri-procedimento. No entanto, em algumas situações especiais (SCA, trombo intracoronário), tem se utilizado, adicionalmente, os inibidores da GP IIb-IIIa concomitantemente à HNF. Nesta situação, a dose administrada de heparina deve ser reduzida para evitar o risco de complicações hemorrágicas. No uso planejado do inibidor da GP IIb-IIIa abciximab, a dose consensualmente aceita de HNF é de 70U/kg, para atingir um TCA entre 200 e 250seg[11]. Ressalta-se que o estudo ESPRIT[12] recomendou um *bolus* de HNF na dose de 60U/kg com a utilização de eptifibatide, enquanto o FDA recomenda a dose de 100U/kg quando houver utilização do tirofiban. Contudo, há uma percepção universal dos cardiologistas intervencionistas, em favor de 70U/kg de HNF, visando a manutenção do TCA entre 200 a 250seg, para todos os inibidores de GP IIb-IIIa. Na utilização de inibidores de GP IIb-IIIa de forma emergencial, deve-se mensurar o TCA e administrar um *bolus* de HNF complementar se necessário, dependendo da faixa atingida de anticoagulação.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

As HBPM, em relação às quais a contribuição do médico brasileiro Carl Von Dietrich foi notável, são frações da HNF produzidas pela despolimerização controlada de suas cadeias de polissacarídeos, seja quimicamente ou por uma reação enzímica, processo este que reduz seu peso molecular à média de 4.000 a 6.000 Da. Assim como a HNF, as HBPM exercem sua atividade anticoagulante ativando a antitrombina III. A interação de ambas heparinas com a antitrombina III é mediada por uma seqüência de pentassacarídeos, que está distribuída de forma aleatória ao longo de sua cadeia. Esta interação entre pentassacarídeos e antitrombina III é responsável pelo efeito anticoagulante de ambas heparinas, via inibição do fator Xa.

Como relatado anteriormente, a outra via de ação da heparina é pela inibição direta da trombina. No entanto, para isso, é necessário que as cadeias de heparina tenham, além da seqüência comum de pentassacarídeos, pelo menos mais 18 unidades de sacarídeos. Ou seja, seqüências de sacarídeos longas suficientes para formarem um complexo terciário: antitrombina III – longa cadeia de sacarídeos – trombina. Esta é a principal diferença entre as duas heparinas e, sendo assim, mais da metade das cadeias de sacarídeos da HBPM não são suficientemente longas (>18 unidades de sacarídeos) para inibir diretamente a trombina, por isso as HBPM têm maior atividade contra o fator Xa (Figura 2).

Muitas das limitações e desvantagens da HNF são menos pronunciadas com o uso das HBPM. As HBPM se ligam menos às proteínas plasmáticas e às células endoteliais e, por isso possuem uma taxa de eliminação, resposta à dose e bioatividade mais previsíveis. Possuem também uma meia-vida plasmática duas a quatro vezes maior do que as HNF, além de maior absorção subcutânea, o que permite a aplicação de doses mais espaçadas. Também possuem menor interação com as plaquetas, fator de von Willebrand, endotélio e atuam

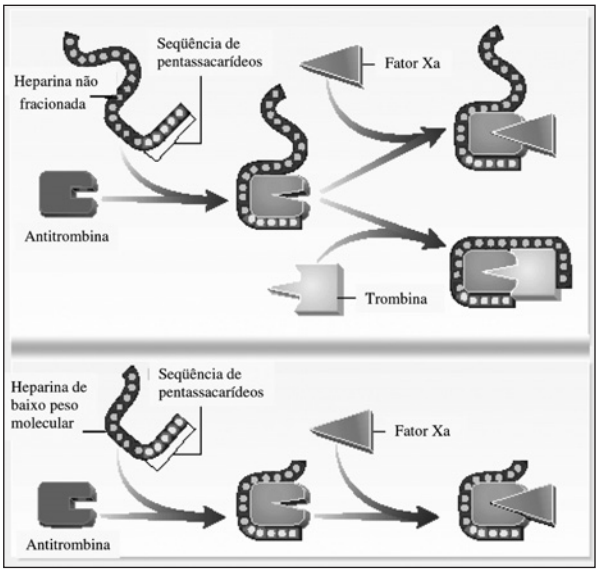

Figura 2 - Mecanismo de ação da HNF (acima) e da HBPM (abaixo).

menos intensamente sobre a permeabilidade vascular, o que teoricamente proporcionaria menos hemorragias do que as HNF. Outra vantagem importante das HBPM diz respeito à monitoração laboratorial, já que esta é desnecessária na maioria dos pacientes, conseqüência da consistência da sua relação dose-efeito. Obviamente, este melhor perfil de desempenho das HBPM reflete-se em seu custo que é cerca de 10 a 20 vezes maior. Um resumo das diferenças entre os dois tipos de heparinas pode ser observado na Tabela 1.

Os primeiros trabalhos que compararam HNF à HBPM foram realizados para avaliar a prevenção de trombose venosa profunda (TVP). Seus resultados demonstraram que quanto maior o risco de TVP, maior a superioridade das HBPM sobre a HNF[13]. Ademais, a HBPM foi também mais eficaz no tratamento da TVP, sendo uma alternativa inclusive em relação à anticoagulação com warfarina.

Na síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA sem SST), dois grandes estudos multicêntricos[2,3], que incluíram mais de 7.000 pacientes tratados com HNF ou com enoxaparina, demonstraram uma redução de cerca de 20% na incidência de óbito e infarto até 30 dias, em favor dos pacientes que receberam enoxaparina. O estudo INTERACT[14], que incluiu 760 pacientes com SCA sem SST e acrescentou, à HNF ou à enoxaparina, o inibidor da GP IIb-IIIa eptifibatide, também demonstrou menor taxa de óbito e infarto (5% *versus* 9%, p<0,03) e menor taxa de sangramento maior (1,8% *versus* 4,6%, p<0,02), nos pacientes tratados com enoxaparina. Portanto, no final dos anos 90, ficou demonstrada a superioridade das HBPM sobre a HNF em pacientes com SCA sem SST, e elegeu-se a enoxaparina como sua melhor representante.

Os estudos mais recentes que avaliaram esta questão incorporaram aos seus métodos uma prática mais atual, que incluía uma estratégia invasiva precoce (cateterismo em 24 a 48h), uso freqüente do clopidogrel e inibidores da GP IIb-IIIa. Neste contexto, dois estudos multicêntricos, randomizados e contemporâneos merecem ser citados: A to Z[4] e SYNERGY[5], nos quais a maioria dos pacientes foi referida para a angiografia (60% e 92%), para revascularização precoce (40% e 66%), recebendo tienopiridínicos (67% no estudo SYNERGY) e inibidores da GP IIb-IIIa (100% e 60%, respectivamente). No entanto, ao contrário dos resultados dos estudos anteriores, não foi observada qualquer superioridade de uma heparina sobre a outra, e sim uma não inferioridade da enoxaparina em relação à HNF, além de um discreto aumento nos níveis de sangramento com este fármaco. Mais recentemente, uma revisão sistemática realizada por Petersen et al.[15], que incluiu aproximadamente 22.000 pacientes com SCA sem SST, verificou uma discreta redução relativa de 9% (10,1% *versus* 11,0%, 95% CI 0,83-0,99) no desfecho composto de óbito e infarto até 30 dias com a enoxaparina, sem que isso aumentasse a incidência de sangramento maior.

No campo da Cardiologia Intervencionista, inicialmente, as HBPM foram testadas sem sucesso na tentativa de reduzir a reestenose coronária após as ICP. Nestes estudos, a enoxaparina e a reviparina foram administradas por um tempo longo após o procedimento (10 a 28 dias), observando-se apenas menor incidência de eventos isquêmicos agudos com as HBPM. Contudo, estes estudos não foram desenhados originalmente para avaliar eventos cardíacos, e seus resultados não foram confirmados por estudos subseqüentes[16,17].

Rabah et al.[18] publicaram, em 1999, um estudo pioneiro comparando a HBPM à HNF nas ICP. Randomizaram 60 pacientes para uma dose de 1mg/kg em *bolus* de enoxaparina ou HNF (TCA >300seg), apenas peri-procedimento, para ICP eletivas. Não observaram qualquer diferença na eficácia e nas complicações entre as duas heparinas. Mais recentemente, a enoxaparina foi testada em três grandes registros (NICE-1[19],

TABELA 1
Propriedades dos dois tipos de heparinas, mostrando as diferenças entre a HNF e a HBPM
Diferenças entre heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular

Propriedade	HNF	HBPM
Peso molecular médio (Da)	15.000	5.000
Média de unidades sacarídeas	45	15
Atividade Anti-Xa	1	2-4
Bioefetividade	+ a +++ (dose dependente)	++++
Absorção subcutânea	++	++++
Ligação endotélio/proteínas plasmáticas	+++	+
Ligação plaquetas/macrófagos	+++	+
Antigenicidade	++	+
Eliminação	Renal	Renal
Neutralização pela protamina	++++	++
Custo	+	+++

NICE-3[20] e NICE-4[21]), que juntos incluíram mais de 2.000 pacientes eletivos ou com SCA sem SST. A dose utilizada de enoxaparina foi ou de 1mg/kg ou 0,75mg/kg quando concomitante ao uso dos inibidores da GP IIb-IIIa. Nos três estudos, observaram-se baixas taxas de eventos cardíacos maiores e complicações hemorrágicas. Os autores concluíram então que: a enoxaparina pode ser utilizada de forma segura, com baixas taxas de eventos isquêmicos agudos, em ICP eletivas ou não e com ou sem inibidores da GP IIb-IIIa. Não se deve, contudo, deixar de lembrar que nestes estudos não houve um grupo controle com HNF. No estudo ACUTE II [22], 525 pacientes com SCA sem SST, recebendo tirofiban e AAS, foram randomizados para enoxaparina ou HNF, e foram submetidos à ICP. A incidência de complicações hemorrágicas foi similar nos dois grupos (4,3% e 3,8%, p=NS), bem como a incidência de óbito e infarto não fatal (7,9% e 8,1%, p=NS), resultados similares aos do estudo NICE-3.

Talvez uma das maiores contribuições, nesta área, trazidas pela medicina baseada em evidência foi a realização do estudo SYNERGY. Recentemente, no congresso da *American Heart Association* de 2004, foram apresentados os resultados de uma subanálise deste estudo, avaliando apenas os casos submetidos à ICP. Este estudo havia randomizado 9.978 pacientes, portadores de SCA sem SST e alto risco, para receberem enoxaparina SC 1mg/kg de 12/12h, ou então HNF 60UI/kg (TTPA 50-70seg) e uma estratégia invasiva, associada ao uso de inibidores da GP IIb-IIIa e de clopidogrel. Noventa e dois por cento dos pacientes foram encaminhados para angiografia coronária e 47% (4.687) à ICP (entre 6,4-48h, média de 22,7 horas); 2.364 estavam em uso da enoxaparina e 2.323 estavam em uso da HNF. Segundo o protocolo, os pacientes do grupo enoxaparina, que foram à ICP dentro de 8 horas da administração da última dose SC, não necessitaram de doses adicionais. Se entre 8-12h, foi administrada uma dose complementar de 0,3mg/kg EV, no início do procedimento. De um modo geral, não houve diferença entre os grupos quanto às taxas de óbito e infarto, assim como no desfecho composto de óbito ou infarto não fatal (14,0% *versus* 14,5%) - Figura 3. As taxas de oclusão aguda, insucesso e cirurgia de emergência também foram similares. Embora não houvesse diferença na taxa de sangramento maior pelo critério GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Arteries*), os pacientes do grupo enoxaparina obtiveram taxas mais elevadas de sangramento maior pelos critérios TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction* - 3,7% *versus* 2,5%, OR 1,46, 1,04-2,04) e também maior necessidade de transfusões sangüíneas (6,8% *versus* 5,4% OR 1,28, 1,0-1,63). Este estudo deixou claro ainda a impropriedade de cruzamento entre os dois tipos de heparina, devido a maiores complicações hemorrágicas, sem qualquer benefício em termos de eficácia.

Recentemente, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, durante o segundo semestre de 2004, realizamos um estudo comparando a enoxaparina à HNF, no qual 205 pacientes consecutivos submetidos à ICP foram incluídos. Um quarto dos pacientes recebeu enoxaparina (0,75mg/kg EV), enquanto três quartos receberam HNF (100UI/kg EV). Obtivemos sucesso em todos os procedimentos, sem ocorrência de infarto, revascularização de emergência ou óbito. Também concluímos que a enoxaparina pode ser usada com segurança, na dose testada, nas ICP, sendo equivalente à HNF.

DISCUSSÃO

A principal vantagem em nosso ponto de vista das HBPM sobre a HNF é a sua fidedignidade na relação dose-efeito, sem a necessidade de controle laboratorial. Sabemos desde 1995, por meio do estudo GUSTO IIb[23], que menos de 50% dos pacientes em uso de HNF atingem a faixa terapêutica de TTPA nas primeiras 12 horas, e 94,6% precisam de ajuste na administração da HNF durante seu uso. Mesmo nos dias de hoje, a dificuldade de controle da HNF continua evidente; no estudo INTERACT[14], de 2002, somente 16% dos pacientes atingiram a faixa terapêutica desejada nas primeiras 12h e menos de 50%, nas primeiras 24h. O mesmo observou-se no estudo OASIS 2[24], no qual 52,3% dos casos atingiram os níveis ideais nas primeiras 24h.

Sabemos ainda por meio do estudo GUSTO IIb que maiores quantidades ou doses de HNF não trazem maior benefício, e que existe uma clara relação entre o TTPA fora da faixa terapêutica e o aumento da mortalidade. Este fato também foi observado no estudo realizado por Chew et al.[8], que além de definir a faixa terapêutica de TCA ideal durante ICP, demonstrou um aumento na incidência de óbito, infarto e revascularização de urgência, bem como o aumento

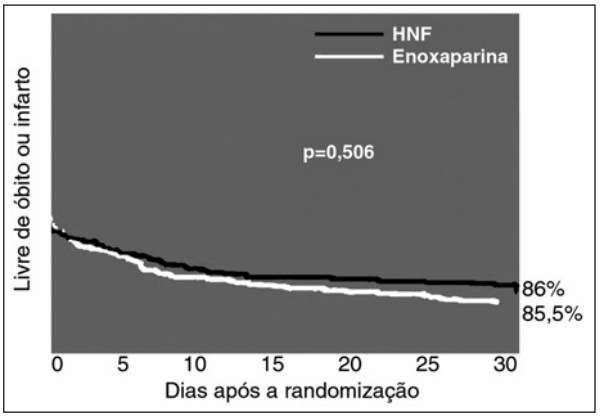

Figura 3 - Estudo SYNERGY: curva de sobrevida livre de óbito ou infarto não fatal dos pacientes submetidos à ICP, mostrando similaridade entre os que receberam HNF e aqueles que receberam HBPM.

de complicações hemorrágicas quando o TCA estava fora dos níveis terapêuticos ideais.

O estudo pioneiro do grupo francês[25], em 2001, com 132 pacientes com angina instável, que estavam em tratamento regular com enoxaparina SC 1mg/kg de 12/12h e que foram para ICP (sem qualquer heparina adicional, dentro das últimas 8 horas da última dose SC de enoxaparina) mostrou que 97,6% dos pacientes obtiveram níveis de atividade anti-Xa maiores que o nível ideal, sendo a média de 0,98±0,33UI/ml; houve também baixas taxas de eventos cardíacos (3%) e de sangramento maior (0,8%).

Doses mais baixas de enoxaparina foram investigadas por Choussat et al.[26], que examinaram o nível de anticoagulação de 242 pacientes encaminhados à ICP eletiva, que receberam uma única dose de enoxaparina, 0,5mg/kg EV. Cerca de 95% atingiram a faixa de anti-Xa estabelecida previamente entre 0,5 e 1,5 UI/ml, com baixas taxas de óbito, infarto ou revascularização de urgência (2,5%), além de baixas taxas de sangramento maior, possibilitando inclusive a retirada do introdutor arterial logo após o procedimento (Figura 4). Por outro lado, um estudo recente[27] com 46 pacientes que receberam também uma baixa dose de enoxaparina (0,5mg/kg EV), 10 minutos antes da ICP, evidenciou o contrário do verificado pelo estudo francês: 26% dos pacientes não atingiram os níveis desejáveis de anticoagulação (anti-Xa >0,5UI/ml), embora o método de análise dos níveis de anti-Xa tenha sido distinto do estudo anterior.

Embora a faixa de anticoagulação necessária (anti-Xa >0,5UI/ml) após o uso da enoxaparina seja atingida em mais de 90% dos casos, como observado na maioria dos estudos, o pequeno porcentual de pacientes que não atingem esta faixa ideal está muito mais propenso aos desfechos desfavoráveis. Um estudo recente, conduzido por Montalescot et al.[28], demonstrou que 93% dos 803 pacientes com SCA sem SST que vinham recebendo enoxaparina SC (1mg/kg de 12/12 horas) atingiram a faixa de anticoagulação preconizada (anti-Xa >0,5UI/ml); no entanto, nos casos com níveis subterapêuticos de anticoagulação (anti-Xa <0,5UI/ml) houve uma taxa de mortalidade três vezes maior. Observou-se uma associação destes baixos níveis de atividade anti-Xa com as menores doses de enoxaparina. Neste estudo, o nível de anti-Xa menor do que 0,5UI/ml foi um preditor independente de mortalidade, tão importante quanto a idade, a disfunção ventricular esquerda e a insuficiência renal.

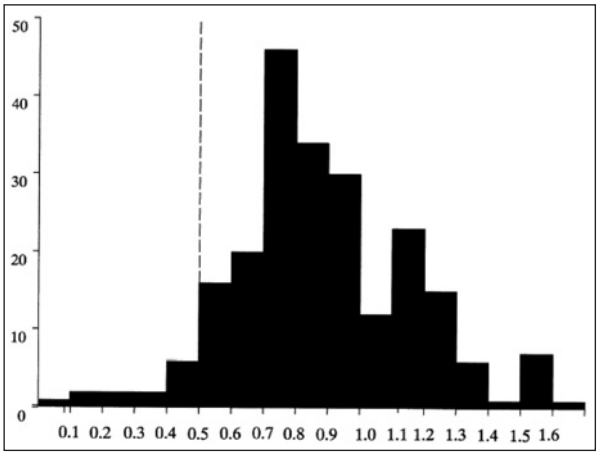

Figura 4 - Nível de anticoagulação de 242 pacientes submetidos à ICP eletiva, após única dose de enoxaparina, 0,5mg/kg EV: 94,6% dos pacientes atingiram a faixa de anti-Xa estabelecida previamente entre 0,5 e 1,5 UI/ml.

Portanto, durante ICP, uma suplementação de enoxaparina endovenosa é necessária, tanto nos pacientes que receberam menor dose ou naqueles que estejam fora do tempo ideal de tratamento após a última dose subcutânea. Uma subanálise do estudo SYNERGY[29] confirmou esta recomendação, demonstrando a eficácia e segurança da dose suplementar de 0,3 mg/kg EV durante a ICP, nos pacientes com mais de 8 horas da administração da última dose de enoxaparina subcutânea.

No tratamento das SCA, TVP e TEP, a anticoagulação com heparina por um período mais prolongado se faz necessária. E é neste nicho de pacientes que os estudos demonstraram uma superioridade mais robusta das HBPM sobre a HNF, provável e, principalmente, pela inexatidão da relação dose-efeito da HNF, resultando muitas vezes na não obtenção de níveis terapêuticos efetivos e estáveis.

Já, nas ICP, a anticoagulação com heparina se faz necessária apenas durante o procedimento propriamente dito, ou seja, por um período geralmente curto, o que facilita atingir a faixa terapêutica ideal de anticoagulação com a HNF. Não sendo necessária a anticoagulação prolongada, após o procedimento percutâneo, que apenas aumenta os riscos de complicações vásculo-hemorrágicas, torna-se difícil demonstrar a superioridade de um tipo de heparina sobre o outro. Portanto, atualmente, apesar das vantagens teóricas das HBPM sobre a HNF, no contexto das ICP, não há qualquer evidência conclusiva de superioridade clínica de qualquer HBPM sobre a HNF. Os estudos recentes, neste contexto, demonstraram uma equivalência das duas heparinas e, portanto, ambas podem ser utilizadas nas ICP. Ao nosso ver, a real importância do emprego das HBPM nas ICP está na sua indicação para o paciente que estiver utilizando uma HBPM (principalmente a enoxaparina), e encontra-se nas últimas 8 horas da administração da última dose, SC; nesta situação, não há necessidade de administração adicional de qualquer tipo de heparina durante o procedimento. Um segundo grupo seria o dos casos entre 8 e 12h da última dose SC de enoxaparina, em que apenas a adição de 0,3mg/kg EV garantiria o nível adequado de anticoagulação exigido, evitando o risco de sangramento se administrada a HNF nos moldes convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guimarães JL, Sousa JE, Ribeiro E, Mattos LA, Sousa AG, Nunes GL et al. Guidelines for the indications and use of percutaneous interventions and intracoronary stent in clinical practice. Arq Bras Cardiol 2003;80(Suppl 1):1-14.
2. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial. Circulation 1999;100:1593-601.
3. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non-Q wave Coronary Events. J Am Coll Cardiol 2000;36:693-8.
4. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:55-64.
5. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S et al. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA 2004;292:45-54.
6. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the ACC/AHA task force on practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2001;37: 2239i-/xvi.
7. Gruentzig AR, Myler RK, Hanna ES, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty. Circulation 1976;56(suppl. III):III-84.
8. Chew DP, Bahtt DI, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. Circulation 2001;103:961-6.
9. Ellis SG, Roubin G, Wilentz J, Douglas JS Jr, King SB 3rd. Effect of 18-24 hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. Am Heart J 1989;117:777-82.
10. Tanajura LF, Mattos LAP, Feres F, Sousa JEMR. Angioplastia coronária e novas intervenções não cirúrgicas no tratamento da insuficiência coronária. In: Barretto ACP, Sousa AGMR, eds. SOCESP Cardiologia: Atualização e Reciclagem. São Paulo:Atheneu;1994. p.330-45.
11. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1988;352:87-92.
12. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:2468-73.
13. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. 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;318:1162-73.
14. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A; Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003;107:238-44.
15. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292:89-96.
16. Zidar JP. Low-molecular-weight heparins in coronary stenting (The ENTICES Trial). ENoxaparin and TIClopidine after Elective Stenting. Am J Cardiol 1998;82:29L-32L.
17. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ et al. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation. J Am Coll Cardiol 1996;28:1437-43.
18. Rabah MM, Premmereur J, Graham M et al. Comparison of an intravenous bolus of enoxaparin versus unfractionated heparin in elective coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999;33:14A.
19. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, Barr L, Matthai W, Broderick TM et al. Abciximab-Enoxaparin interaction during percutaneous coronary intervention: results of the NICE 1 and 4 trials. J Am Coll Cardiol 2000;35:92A.
20. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA et al. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. Am Heart J 2003; 146:628-34.
21. Kereiakes D, Fry E, Barr L, Matthai W, Cohen M, Brodie B et al. Enoxaparin-abciximab combination for percutaneous coronary intervention: final results of the NICE-4 trial. Am J Cardiol 2000;86(suppl. 8A):14i.
22. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. Am Heart J 2002;144:470-7.
23. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. N Engl J Med 1997; 336:1621-8.
24. Flather MD, Weitz JI, Yusuf S, Pogue J, Sussex B, Campeau J et al. Reactivation of coagulation after stopping infusions of recombinant hirudin and unfractionated heparin in unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: results of a randomized trial. OASIS Pilot Study Investigators. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes. Eur Heart J 2000;21:1473-81.
25. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation 2001;103:658-63.
26. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin

in elective percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2002;40:1943-50.

27. Zalc S, Esteves A, Ribeiro EE, Horta PE, Lemos PA, Ramires JA et al. Evidence for insufficient anticoagulation during elective coronary stenting with single low-dose intravenous enoxaparin. Circulation 2004;110(suppl III):III383.
28. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. Circulation 2004;110:392-8.
29. Cohen M, Mahaffey KW, Ferguson JJ. Enoxaparin 0.3mg/kg intravenous supplement for patients transitioning to percutaneous coronary intervention: results from SYNERGY. Circulation 2004;110 (suppl):17.