

## Utilização das heparinas nas síndromes isquêmicas agudas

DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE\*  
FELIPE NEVES DE ALBUQUERQUE\*\*

\* Professor Adjunto do Serviço/ Disciplina de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Pedro Ernesto. Coordenador de Cardiologia da Rede D'Or.

### INTRODUÇÃO

Podemos afirmar que, em condições fisiológicas normais, os componentes do sangue não interagem com o endotélio vascular. No entanto, a partir da desestabilização estrutural de uma placa de ateroma, anteriormente íntegra e agora rota, ocorre uma série de etapas complexas e ordenadas, que levam a uma deposição rápida de elementos figurados do sangue, plaquetas, eritrócitos, leucócitos e fibrina insolúvel, que após interagirem formam o trombo, oclusivo ou suboclusivo, barreira mecânica ao fluxo sanguíneo coronário. Fica claro, portanto, a importância da trombina para a formação, crescimento, manutenção e consolidação do trombo.

Este trombo, encontrado na artéria coronária, pode ser predominantemente branco (rico em plaquetas e visto mais freqüentemente na angina instável) ou vermelho (rico em fibrina e visto mais freqüentemente

no infarto). Trabalhos recentes, analisando material recolhido durante aterectomia, mostraram freqüência semelhante de trombos brancos e vermelhos, em ambas as situações.

Esta trombose intracoronária exerce um papel fundamental nas síndromes coronarianas agudas. Conforme mencionamos anteriormente, o trombo é formado por plaquetas e por fibrina. A formação do trombo pode ser reduzida e a resolução do trombo facilitada por:

1. Agentes antiplaquetários (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, antagonistas da GP IIb/IIIa).
2. Agentes fibrinolíticos (no Brasil, estreptoquinase e rt-PA) - indicados exclusivamente para o IAM com supradesnivelamento do segmento ST.
3. Agentes antitrombóticos: inibidores da trombina, diretos (hirudina) ou indiretos (heparina não fracionada ou heparinas de baixo peso molecular).

Analisaremos neste artigo a eficácia desses agentes antitrombóticos.

## AGENTES ANTITROMBÓTICOS

### Inibidores indiretos da trombina:

Heparina Não Fracionada (HNF)

Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM)

## MECANISMO DE AÇÃO

As heparinas são os anticoagulantes de escolha quando um rápido efeito anticoagulante é desejado, podendo ser administradas por via endovenosa (HNF/HBPM), ou por via subcutânea (HBPM).

A heparina não fracionada (HNF) é a antitrombina mais antiga e mais frequentemente usada, constituindo o padrão terapêutico para outros agentes utilizados com a mesma indicação.

Elas exercem sua ação antitrombótica pela ligação com a antitrombina III (AT III), formando o complexo HNF-AT III, que inativa principalmente os fatores IIa (trombina) e Xa, além de outros fatores de coagulação como o XIIa, XIa e IXa.

No entanto, a trombina humana (fator IIa) é cerca de 10 vezes mais sensível à inibição pelo complexo HNF-AT III, quando comparada ao fator Xa. Este complexo previne a propagação do trombo, porém não promove a lise do trombo existente, já que a trombina, quando unida à fibrina, fica protegida da inativação por este complexo.

Apenas 1/3 da dose administrada de heparina se liga a AT III e é este complexo responsável pela maioria da sua ação anticoagulante. Os restantes 2/3 têm uma mínima ação anticoagulante nas doses habitualmente utilizadas.

A via preferencial de administração da HNF é a infusão endovenosa contínua e, em menor escala, a via subcutânea. No entanto, com o advento das heparinas de baixo peso-molecular (HBPM), esta via tem sido pouco a pouco abandonada pela facilidade de administração destas novas heparinas. Porém, quando a opção for pela HNF por via SC, recomenda-se uma dose maior desta heparina, para compensar a baixa biodisponibilidade determinada por esta forma de administração. É preciso lembrar sempre que um imediato efeito anticoagulante requer um "bolus" por via endovenosa.

Quando em circulação, a heparina se liga às proteínas plasmáticas, o que reduz a sua atividade anticoagulante, principalmente em baixas concentrações, levando à intensa variabilidade da resposta anticoagulante, de paciente-a-paciente com distúrbios tromboticos, e também determinando o chamado fenômeno da resistência à heparina. A heparina também se liga à célula endotelial e a macrófagos, alterando a sua farmacocinética.

## MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

Os níveis terapêuticos da heparina são alcançados e o tempo da tromboplastina parcial ativada (TTPa) ideal é atingido apenas 24 horas após sua administração, para 71% dos pacientes quando administrados por via endovenosa e de apenas 37%, para doses elevadas por via SC.

Estudos randomizados mostram uma relação entre dose de heparina, eficácia e segurança. Uma vez que a resposta anticoagulante à heparina varia entre pacientes com distúrbios tromboticos, torna-se importante ajustar a dose de heparina e monitorizar seu efeito pela medida do TTPa, já que este controle estabelece um parâmetro de eficácia da heparina sobre a trombina, fator Xa e fator IXa.

Embora já exista uma relação entre a dose da heparina e a eficácia terapêutica para pacientes com tromboembolismo venoso, esta relação não está bem estabelecida para os pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Sabe-se que pacientes recebendo terapia fibrinolítica ou antagonistas da GP IIb/IIIa, associado a HNF nas doses preconizadas para trombose venosa, têm uma taxa elevada de sangramentos.

Embora se acredite que exista uma estreita relação entre o efeito da heparina "in vitro" sobre o TTPa e seu efeito clínico "in vivo", os dados que suportam esta afirmativa são derivados de análises de sub-grupos de estudos retrospectivos e inconsistentes com os resultados de estudos randomizados e meta-análises recentes. Por exemplo, análise dos sub-grupos do GUSTO I, em pacientes com IAM tratados com terapia trombolítica seguida da administração de HNF, não mostrou relação direta do controle do TTPa e a sua eficácia. O risco de sangramento por HNF aumenta com o incremento da dose e com a administração concomitante de fibrinolíticos ou inibidores da GP IIb/IIIa, ou mesmo por outras condições como cirurgia recente, procedimentos invasivos ou defeitos da coagulação.

Apesar de sua limitação, o TTPa continua sendo o método mais freqüente para monitorar a resposta de anticoagulação das heparinas. Ele deve ser medido aproximadamente 6 horas após o "bolus" inicial da heparina e a cada 6 horas até o completo ajuste da dose. A dose de infusão contínua será ajustada de acordo com o resultado. Abaixo está o quadro I que indica o ajuste necessário de acordo com o TTPa.

#### **QUADRO I NOMOGRAMA DE AJUSTE DA HNF**

##### **Fazer o TTPa de controle antes de iniciar a HNF**

##### **Dose Inicial: "bolus" 80 U/kg, seguido de 18 U/kg/h**

TTPa, <35 s (<1.2x contr.):	bolus 80 U/kg, seguido de 4 U/kg/h
TTPa, 35-45 s (1.2 a 1.5xcontr.):	bolus de 40 U/kg, seguido de 2U/kg/h
TTPa, 46-70 s (1.5 a 2.3 xcontr.):	Nada muda
TTPa, 71-90s (2.3 a 3x contr.):	n/fazer bolus e reduzir infusão p/ 2U/kg/h
TTPa, >90s (> 3x contr.):	susp. infusão / 1 hora e após fazer inf. de 2U/kg/h

aumento da atividade trombínica, após o término da utilização da heparina não fracionada.

A HNF apresenta alguns inconvenientes reconhecidos como a dificuldade no controle terapêutico, provavelmente devido a sua variável ligação com as proteínas plasmáticas e a inativação por plaquetas, exigindo um controle rigoroso (quadro I).

#### **USO CLÍNICO DA HNF NA ANGINA INSTÁVEL E IAMSSST**

Estudos clínicos controlados, sendo o de Theroux et al. o mais importante, testaram a eficácia da heparina não fracionada contra placebo e em associação com aspirina, em pacientes com síndromes coronarianas agudas (angina instável e infarto agudo sem supra desnivelamento do segmento ST). A metanálise desses estudos clínicos demonstrou haver uma redução na mortalidade de 22% ( $p < 0.002$ ) no grupo tratado com HNF e AAS contra o grupo placebo. Outra metanálise efetuada por Cairns et al. mostrou haver uma redução nos eventos combinados, óbito e infarto do miocárdio, de 10.4% para 7.9% (duas semanas) para o grupo tratado com aspirina + HNF, o que representa uma redução de risco da ordem de 33%. No entanto a maioria dos benefícios demonstrados nestes estudos envolve um período curto de acompanhamento. Apesar disto a HNF continua sendo adotada como terapia antitrombínica em todas as diretrizes para o tratamento da angina instável, em pacientes de risco intermediário e de alto risco, e para IAMSSST, embora estas evidências sejam menos consistentes do que outras estratégias de tratamento, nas doses e controles já mencionados.

Provavelmente a reativação do processo trombótico, após a interrupção da HNF visto em alguns casos, pode interferir na falta de melhores resultados demonstrados nestes estudos. Sabe-se, contudo, que a combinação HNF + AAS atenua parte deste "efeito rebote", embora haja evidências hematológicas do

#### **QUADRO II LIMITAÇÕES DA HEPARINA NÃO FRACIONADA**

##### **Angina Instável e IAM SSST**

- Risco de óbito/IAM > 10% apesar do uso concomitante de Aspirina
- Efeito antitrombínico variável
- Inibição pelo Fator Plaquetário - 4
- Resistência da Trombina ligada à Fibrina
- Efeito rebote quando da descontinuação
- Trombocitopenia ( $\pm 3\%$ )

#### **USO CLÍNICO DA HEPARINA NÃO FRACIONADA NO IAMCSST**

A HNF é usada rotineiramente com rt-PA ou seus derivados no IAM transmural, porém ainda permanece controversa sua utilização após aplicação da estreptoquinase. No estudo GISSI-2, pacientes que receberam a administração de HNF por via subcutânea tiveram menor taxa de mortalidade intra-hospitalar, quando comparado àqueles que não receberam (8.3% x 9.3%,  $p < 0.05$ ).

No estudo ISIS-3, a mortalidade também foi menor no grupo HNF após 7 dias (7.4% x 7.9%,  $p < 0.06$ ), porém sem diferença após 35 dias (10.3% x 10.6%,  $p = NS$ ).

Uma metanálise de 68.000 pacientes, efetuada em 1996 com pacientes tratados por aspirina e agentes

trombolíticos (incluindo a estreptoquinase), o uso de HNF reduziu a mortalidade de 9.8% para 8.6%; de reinfarto, de 3.3% para 3% e de embolia pulmonar, de 0.4% para 0.3% (todos  $p < 0.05$ ).

No momento, está bem estabelecida a utilização de HNF nas doses já mencionadas anteriormente para todos os pacientes submetidos à trombólise pelo rt-PA, devido às características do Actilise<sup>®</sup> ser fibrino-específica e apresentar uma curta duração de efeito, evitando o efeito da retrombose. Sua utilização, após estreptoquinase, não é recomendada, exceto em casos especiais, como a existência de trombos intraventriculares.

O benefício do uso das HNF para pacientes com IAMCSST que não receberam nenhuma forma de tratamento de reperfusão (trombolítico ou angioplastia primária) não está comprovado, ficando, portanto, a indicação indiscutível da utilização da aspirina para estes casos.

## HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)

O desenvolvimento das heparinas de baixo peso molecular (HBPM) para uso clínico foi estimulado devido às dificuldades no controle e eficácia das HNF e por 3 observações principais:

1. Reduzida atividade antifator Iia, quando comparada a um maior atividade anti Xa.
2. Efeito mais favorável na relação risco/benefício, em modelos de experimentação animal.
3. Propriedades farmacocinéticas mais favoráveis.

As HBPM são derivadas da HNF por despolimerização química ou enzimática, levando a fragmentos de aproximadamente 1/3 do tamanho da cadeia da heparina. Na medida em que são preparadas por diferentes métodos de despolimerização, elas diferem em algumas propriedades farmacocinéticas e do perfil anticoagulante e podem não ter eficácia semelhante devido a estas características. Apresentam peso molecular médio de 4.500 a 5.000 daltons, com uma variação de distribuição de 1.000 a 10.000 daltons.

As HBPM são eliminadas por via renal e sua meia-vida biológica é prolongada em pacientes com insuficiência renal. Sua meia-vida plasmática é mais longa e apresenta melhor biodisponibilidade em pequenas doses do que as HNF, além de um maior efeito previsível dose-resposta.

Assim como as HNF, estes tipos de HBPM apresentam seu efeito anticoagulante por ativação da Antitrombina

III. No entanto todas estas cadeias de HBPM contêm um pentasacáride de alta afinidade em catalisar a inativação do fator Xa, que pode resultar em uma melhor ação anticoagulante, quando comparada à HNF.

Assim sendo, as HBPM apresentam uma maior atividade anti Xa em relação à sua atividade anti-IIa (antitrombina), quando comparada à HNF. Ainda mais as HBPM apresentam uma redução da sensibilidade ao fator 4 plaquetário e um efeito anticoagulante mais previsível, com baixas taxas de trombocitopenia. Estes agentes podem ser administrados por via subcutânea, com doses ajustadas pelo peso, não necessitando de monitorização laboratorial do TTPa.

No quadro III, abaixo, enumeramos resumidamente as principais vantagens das HBPM.

### QUADRO III VANTAGENS DA HBPM VS HNF

---

- Meia-vida prolongada
  - Administração Simples (subcutânea)
  - Maior e previsível biodisponibilidade
  - Menor sensibilidade ao Fator plaquetário 4
  - Menor Idiossincrasia (< hemorr. e trombocitopenia)
  - Não requer análises da coagulação
  - Maior Efeito anti-Xa
  - Melhor Relação Custo/Benefício
- 

No Brasil existem comercialmente 3 tipos de heparinas de baixo peso molecular: Dalteparina, Nadroparina e Enoxaparina, já de uso consagrado na prevenção e tratamento da trombose venosa profunda.

### USO CLÍNICO DAS HBPM NA ANGINA INSTÁVEL E IAMST

A combinação de HNF e aspirina tem se mostrado efetiva nos tratamentos a curto prazo para pacientes com angina instável. No entanto, em 30 dias, 6% a 15% evoluem para infarto agudo do miocárdio ou morte, apesar da continuidade do tratamento com a aspirina.

Com a necessidade de melhorar estes resultados, desenvolveram-se alguns estudos com as heparinas de baixo peso molecular, neste grupo de pacientes.

Recentemente 7 estudos clínicos randomizados foram publicados, comparando-se a utilização destas HBPM com a HNF, em pacientes portadores de angina instável e infarto agudo miocárdio sem

supradesnívelamento do segmento ST.

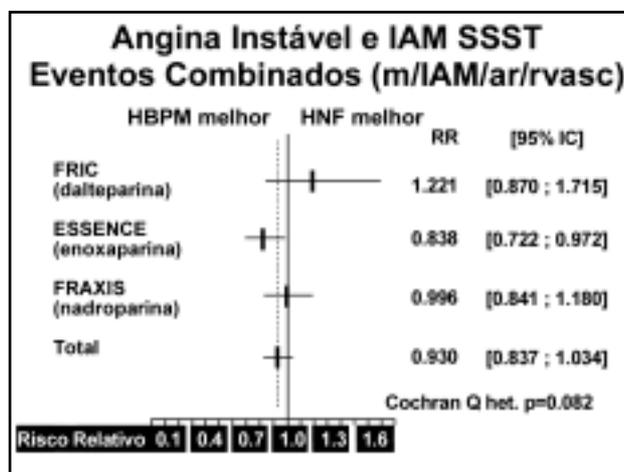
A taxa combinada de IAM, angina recorrente e revascularização miocárdica urgente foi significativamente menor em um estudo aberto com a nadroparina e aspirina, em um pequeno número de pacientes (n=219), quando comparado com a HNF e aspirina.

O estudo FRISC avaliou a utilização da dalteparina contra placebo em pacientes já em uso de aspirina e portadores de angina instável e IAMSSST. Houve uma redução significativa de morte ou novo IAM no sexto dia (1.8% x 4.8%). O efeito benéfico permaneceu mantido até o 42º dia, porém, tornou-se não significativo a partir do quarto para o quinto mês de tratamento. Este estudo mostra claramente o benefício desta HBPM sobre o placebo, em pacientes já em uso de aspirina e demonstra também a facilidade de administração por via SC, com intervalos de tempo prolongados. No entanto um outro estudo com a dalteparina (Estudo FRIC) comparada ao placebo não consegue mostrar uma diferença significativa com a administração desta heparina.

O estudo FRAXIS, realizado com a nadroparina também na angina instável e IAMSSST, não mostrou diferença significativa do ponto de vista estatístico, comparando nadroparina com HNF, no 6º ou no 14º dia após sua administração.

Recentemente uma outra HBPM, a enoxaparina, foi testada em dois grandes estudos, o ESSENCE e o TIMI 11B. Em ambos, verificou-se uma nítida vantagem da utilização da enoxaparina sobre a HNF, em pacientes com angina instável e IAMSSST. No ESSENCE houve uma redução de 17% na morte, IAM ou angina recorrente, no 14º dia e 15% de redução, no 30º dia com a enoxaparina. Dois dados importantes devem ser destacados neste estudo: 1. manutenção dos efeitos após 1 ano de utilização da enoxaparina e 2. equivalência de sangramentos maiores tanto no grupo da HNF como no grupo que usou enoxaparina. O estudo TIMI 11B conseguiu reproduzir os mesmos resultados favoráveis já demonstrados no ESSENCE.

Em uma análise global destes estudos, observa-se uma redução relativa do risco de morte ou IAM da ordem de 15% a 20%, nos pacientes tratados com as heparinas de baixo peso molecular, levando-as à condição de droga prioritária no manuseio terapêutico desta síndrome, com uma nítida vantagem da enoxaparina a partir dos estudos clínicos já mencionados. A figura abaixo demonstra claramente a vantagem da enoxaparina sobre as outras heparinas de baixo peso molecular.



### Doses habitualmente utilizadas nas HBPM:

Enoxaparina:

1 mg/kg/cada 12 horas, não devendo ultrapassar a dose de 100mg por via SC cada 12 horas.

Dalteparina:

120 u/kg/ cada 12 horas, por via subcutânea.

Nadroparina:

85 UIAXa/Kg 2x/d.

Como conclusão, podemos afirmar que a indicação das HBPM na angina instável e no IAMSSST encontra dados favoráveis na literatura, com favorecimento atual à enoxaparina, necessitando-se, no entanto, de estudos clínicos que as comparem, para corroborarmos a impressão de que estas heparinas são diferentes e não constituem uma única classe terapêutica.

## USO CLÍNICO DAS HBPM NO IAMCSST

A utilização das HBPM no IAM com supradesnívelamento do segmento ST é limitada a apenas 2 estudos clínicos, com utilização de trombolíticos na maioria dos pacientes. Os resultados não se mostraram consistentes e no estado do conhecimento atual, esta indicação ainda carece de melhor observação clínica.

## INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

O estudo GUSTO IIb avaliou a hirudina e a HNF em pacientes com síndrome isquêmica aguda, sem receber tratamento trombolítico. Havia uma diferença, nas 24 horas, a favor da hirudina da ordem de 0.9% e de 1.6% em relação à HNF. Esta diferença desapareceu no 30º dia após o tratamento.

O estudo OASIS 2 testou altas doses de hirudina

contra HNF. Em relação ao objetivo primário, de morte cardiovascular e novo IAM, demonstrou uma discreta superioridade a favor da hirudina.

Uma análise combinada dos estudos OASIS I, OASIS 2 e GUSTO IIb indica uma redução de risco de 22% a favor da hirudina, em 72 horas de tratamento, tornando-se desprezível na análise dos pacientes no 35º dia de tratamento.

A hirudina tem sido recomendada para pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina. Não existe comercialmente no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Casu B, Oreste P, Torri G, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor-Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. *Biochem J* 1981; 97: 599-609.
2. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
3. GUSTO II A Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 90: 1631-1637.
4. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.
5. LeBras P, Halfon P. Standardization of heparin therapy improves efficacy [letter]. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2140-2143.
6. OASIS-2 Investigators. Effect of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-438.
7. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
8. Levine MN. Clinical use of the heparin nomogram [letter]. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2321.
9. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-815.
10. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
11. Theroux P, Quimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
12. Serneri GGN, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990; 335: 615-618.
13. MacMahon S, Collins R, Knight C, et al. Reduction in major morbidity and mortality by heparin in acute myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 1988; 78 (suppl II): 98.
14. Frydman A, Bara L, Leroux Y, et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in man given single subcutaneous doses of 20 up to 80mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 609-618.
15. Rosenberg RD, Jordon RE, Favreau LV, et al. Highly active heparin species with multiple binding sites for antithrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 86: 1319-1324.
16. Jordan RE, Favreau LV, Braswell EH, et al. Heparin with two binding sites for antithrombin or platelet factor 4. *J Biol Chem* 1982; 257: 400-406.
17. Klein W, Buchwald A, Hillis S, et al. Comparison of low molecular weight heparin with UFH acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96:61-68.
18. FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease: Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *Lancet* 1996; 347:561-568.
19. Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction – ACC / AHA Practice Guidelines. *JACC Vol.34, N° 3, 1999. September 1999: 890-911.*
20. Task Force Members: M.E. Bertrand, Chair, M.L. Simoons, K.A.A. Fox, L.C. Wallentin, C. W. Hamm, E. McFadden, P.J. De Feyter, G. Specchia and W. Ruzyllo. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *European Heart Journal (September 2000) Vol. 21, issue 17, 1406-1432.*
21. Cheuk-Kit Wong, MD, and Harvey D. White, DSc. Medical treatment for acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology, Vol. 15, N° 6, November 2000.*