

## Tratamento anticoagulante do tromboembolismo pulmonar

ANDRÉ VOLSCHAN

Médico da Rotina do Serviço de Emergência do Hospital Pró-Cardíaco. Médico Coordenador do Estudo Multicêntrico de Embolia Pulmonar (EMEP)

O tromboembolismo pulmonar e a trombose venosa profunda, que compõem a síndrome do tromboembolismo venoso, apresentam a mesma patogênese e semelhantes formas de tratamento. A presença de um ou mais componentes da chamada tríade de Virchow (estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade) é regra no tromboembolismo venoso e as estratégias terapêuticas visam reduzir a exposição a estes componentes.

Os anticoagulantes são capazes de prevenir a formação de novos trombos, possibilitando que os mecanismos de fibrinólise endógena atuem sobre os trombos já formados. Apesar de não promoverem a lise do trombo, os anticoagulantes agem inibindo o seu crescimento. Os trombolíticos (TBL) são capazes de liquefazer trombos estabelecidos, promovendo uma lise através de uma atuação sobre a trombina, estando o seu uso indicado em um determinado subgrupo de

pacientes. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é uma alternativa à heparina não fracionada (HNF), requerendo menor monitoração laboratorial e possibilitando um menor tempo de internação hospitalar. O tratamento anticoagulante de médio e longo prazos é feito com anticoagulantes orais (cumarínicos) e exige um rigoroso controle laboratorial através do INR (International Normalized Ratio).

A decisão pelo tratamento deve estar consubstanciada em um diagnóstico confirmado ou pelo menos altamente provável de tromboembolismo venoso. A mortalidade dos pacientes com tromboembolismo pulmonar não tratados é quatro vezes maior do que aqueles adequadamente tratados, o que justifica o tratamento frente a uma alta suspeita clínica. Por outro lado o uso de anticoagulantes naqueles sem a doença leva a um risco desnecessário de complicações.

## HEPARINA

A heparina, assim chamada por ser encontrada em abundância no fígado<sup>2</sup>, foi descoberta acidentalmente, em 1906, por um estudante de medicina, enquanto realizava estudos com extrato de tromboplastina de vários tecidos<sup>3</sup>.

A heparina é um ácido glicosaminoglican que age na presença de um co-fator denominado antitrombina, inativando alguns fatores ativados da coagulação como os fatores XIIa, calicreína, XIa, IIa, Xa e Ixa, além de inibir a ativação dos fatores V e VIII pela trombina. No tratamento do tromboembolismo venoso, a HNF por via intravenosa (IV) é a abordagem terapêutica mais freqüente e de comprovada eficácia<sup>4</sup>. A via subcutânea (SC) pode ser uma alternativa para administração da HNF, promovendo alterações do TTPa, quando doses adequadas são utilizadas<sup>5</sup>.

A dose média diária de HNF para o tratamento do tromboembolismo venoso é de 24000 a 30000 unidades nas 24 horas. A via intravenosa deve ser a primeira escolha e a HNF administrada sob infusão contínua ou intermitente. A infusão contínua proporciona uma maior estabilidade nos níveis séricos de heparina, reduzindo a ocorrência de sangramentos, quando comparada à administração intermitente<sup>6,7</sup>. A estratégia recomendada utiliza um bólus de 80U/Kg como dose de ataque, seguida de uma dose de manutenção de 18U/Kg/h, que deverá ser ajustada conforme as variações do TTPa. Na administração intermitente, a dose de HNF é de 5000 U a cada 4 horas, devendo o TTPa ser avaliado antes de cada dose até que se obtenha uma estabilidade, quando então poderá ser avaliado em intervalos maiores.

O tempo de uso da heparina não fracionada, em geral, é de cinco a sete dias, coincidindo com o tempo necessário para se alcançar uma adequada anticoagulação com o uso de anticoagulantes orais, sendo considerada uma estratégia efetiva e segura<sup>8</sup>. Alguns pacientes com tromboes extensas podem necessitar de um maior tempo de uso de heparina não fracionada.

A via subcutânea, quando utilizada, necessita dos

mesmos cuidados para o controle laboratorial da anticoagulação. A dose de heparina não fracionada por via subcutânea é de 17.500 U a cada 12h.

O uso de HNF requer um acompanhamento laboratorial através de avaliações do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). O objetivo terapêutico é o de manter níveis séricos de heparina entre 0,2 e 0,4 UI/ml, que correspondem a um TTPa entre 1,5 a 2,5 vezes o TTPa basal do paciente<sup>1</sup>. Para isto é necessária uma coleta de sangue antes do início da administração da HNF e avaliações seqüenciais, após para acompanhamento da faixa terapêutica. Um nomograma de correção de infusão está na Tabela 1.

As HBPM possuem um peso molecular médio entre 4000 e 5000 daltons em contraste com a HNF, que possui um peso molecular médio de 15000 daltons<sup>9</sup>. A excelente biodisponibilidade e a longa meia-vida plasmática das HBPM<sup>10,11</sup>, possibilidade de uso de uma a duas vezes ao dia e, em geral, sem necessidade de controle laboratorial<sup>13,14,15</sup> são as principais vantagens, quando comparada a HNF. A administração da dose baseada no peso do paciente proporciona uma adequada e estável atividade anticoagulante. A monitoração da HBPM pode ser realizada através da dosagem da atividade anti-Xa e está recomendada àqueles pacientes com clearance de creatinina inferior a 30ml/min, pacientes com peso superior a 100 Kg e durante a gravidez, em que a farmacocinética pode estar alterada, provavelmente por um aumento da taxa de filtração glomerular das HBPM<sup>12</sup>.

No tratamento de trombose venosa profunda, o uso das HBPM está estabelecido através de estudos que demonstraram sua eficácia e segurança, quando comparada a HNF<sup>16,17</sup>. No tromboembolismo pulmonar, os estudos, apesar de em menor número, apontam na mesma direção<sup>14,15</sup>, tornando o uso das HBPM uma opção terapêutica. A dose das HBPM dependerá da sua forma de apresentação e deverá ser sempre individualizada para cada paciente. A nadroparina deve ser utilizada na dose de 85 UIAXa/kg a cada 12h ou 170 UIAXa/Kg, em dose única. A dose da enoxiparina é de 1mg/Kg a cada 12h. Os pacientes com tromboembolismo pulmonar,

**TABELA I:  
NOMOGRAMA DE RASCHKE**

<b>Dose inicial de heparina</b>	80 UI / kg em "bólus" e depois 18 UL/kg/h
TTPa < 35 Seg (1,2 x o controle)	80 UI/kg em novo "bólus" e aumentar a infusão em 4 UI/kg/h
TTPa 35 – 45 Seg (1,2 – 1,5 x o controle)	40 UI/kg em novo "bólus" e aumentar a infusão em 2 UI/kg/h
TTPa 46 – 70 Seg (1,5 – 2,3 x o controle)	sem mudanças
TTPa 71 – 90 Seg (2,3 – 3 x controle)	reduzir a infusão em 2 UI/kg/h
TTPa > 90 Seg (> 3.0 x o controle)	interromper a infusão por 1 h e reduzir a infusão em 3 UI/kg/h

candidatos a serem tratados com HBPM, devem estar clinicamente estáveis, considerados de baixo risco<sup>18</sup> e admitidos em ambiente hospitalar.

## INIBIDORES DA TROMBINA

A hirudina é o mais conhecido dos peptídeos que inibem diretamente a trombina, independente da interação com a antitrombina. Em modelos experimentais com trombose venosa, a hirudina foi mais efetiva que a heparina<sup>19</sup>, sendo uma perspectiva promissora o seu uso na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. A lepirudina, uma hirudina recombinante, está indicada para os pacientes com tromboembolismo venoso e trombocitopenia induzida por heparina<sup>20</sup>.

## CUMARÍNICOS

Os cumarínicos, anticoagulantes orais, agem inibindo a síntese de fatores da coagulação dependente de vitamina K (II, VII, IX e X), além das proteínas anticoagulantes proteína C e S. O fármaco é capaz de interferir na produção, mas não na atividade dos fatores já circulantes, necessitando de vários dias para obter a sua ação efetiva, pois esta dependerá da meia-vida plasmática dos fatores de coagulação, sendo a mais curta a do fator VII e a mais longa, a do fator II. A diminuição concomitante nos níveis da proteína C e S podem provocar dificuldades no controle da anticoagulação nas primeiras 48 horas de tratamento. A dose inicial de warfarina deve ser de 5 mg/dia, podendo ser iniciada concomitantemente à heparina, no primeiro ou segundo dia de tratamento. Doses maiores mostraram haver uma pequena redução no tempo para se obter um INR adequado, tendo, porém, aumentado significativamente as taxas de sangramentos<sup>21</sup>. Em geral o tempo médio para se obter uma anticoagulação adequada com o warfarina é de 5 dias, período no qual o paciente deverá estar em uso de heparina concomitante<sup>22</sup>.

O controle laboratorial da anticoagulação dos pacientes em uso de anticoagulantes orais é realizado classicamente através da dosagem do tempo e da atividade da protrombina. As tromboplastinas teciduais disponíveis comercialmente para avaliação laboratorial possuem variadas sensibilidades do efeito do warfarina, tornando os resultados eventualmente não comparáveis. Este problema foi minimizado com a adoção da tromboplastina com um índice de sensibilidade internacional, visando homogeneizar a metodologia dos resultados.

O objetivo terapêutico com o uso de anticoagulantes orais deve ser o de manter um INR entre 2,0 e 3,0,

faixa na qual se demonstrou uma boa eficácia antitrombótica com uma pequena incidência de sangramento.

Uma dificuldade encontrada no tratamento com os anticoagulantes orais é a interação com vários outros fármacos, podendo potencializar ou reduzir a sua ação. A dieta com ingestão variável de alimentos ricos em vitamina K, também pode produzir oscilações no padrão de anticoagulação, devendo haver orientação para uma regularidade no uso destes alimentos<sup>23</sup>.

O tempo de uso do anticoagulante em longo prazo dependerá fundamentalmente dos fatores de risco e da possibilidade destes serem removidos. Nos pacientes somente com fatores considerados removíveis, como o uso de estrogênio ou um procedimento cirúrgico, poderão ser tratados por 3 meses desde que suspensa a exposição a estas situações. Por outro lado, naqueles em que existe recorrência de trombose idiopática ou naqueles com fatores de risco não removíveis, o tratamento pode se estender por 12 meses ou mais. A trombose idiopática em seu primeiro episódio requer tratamento por pelo menos 6 meses. A estratégia terapêutica para os casos de trombofilia permanece individualizada para cada paciente<sup>18</sup>.

## TROMBOLÍTICOS

Os trombolíticos são capazes de promover a lise do trombo restabelecendo o fluxo pulmonar. A redução da hipertensão pulmonar é significativamente maior naqueles tratados com trombolíticos do que os tratados com heparina não fracionada<sup>26</sup>. Se por um lado são mais efetivos na resolução do processo trombótico, o uso de trombolíticos aumentam os riscos de sangramento quando comparado à heparina, com 1,9% de hemorragia cerebral<sup>24</sup>.

A indicação ao uso de trombolíticos é para pacientes com diagnóstico de tromboembolismo pulmonar maciço, em que o choque ou hipotensão arterial estão presentes e são secundários à obstrução da artéria pulmonar. Para o subgrupo de pacientes em que existe disfunção do ventrículo direito sem instabilidade hemodinâmica, considerados como tromboembolismo pulmonar submaciço, a indicação permanece controversa<sup>25</sup>.

Existem dois tipos de trombolíticos aprovados pelo FDA e comercialmente disponíveis em nosso meio: a estreptoquinase e o rtPA. A estreptoquinase deve ser administrada como dose ataque 250000 UI em 30 minutos, seguida de infusão contínua de 100000 UI/h por 24h. O rtPA é utilizado na dose de 100 mg, que deve ser administrada em 2h. Esquemas alternativos

como a infusão de rtPA na dose de 0,6 mg/kg em *bólus* ou mesmo o tratamento em pacientes com até 14 dias do episódio agudo, mas que ainda possuam sinais de disfunção do ventrículo direito, necessitam de maiores evidências para a sua indicação de rotina.

As contra-indicações absolutas ao uso dos trombolíticos no tromboembolismo pulmonar são listadas abaixo:

- Sangramento interno em atividade, excetuando-se menstruação.
- Suspeita de dissecação aórtica.
- Traumatismo craniano recente ou neoplasia intracraniana.
- História de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh), em qualquer época, ou de outros eventos cerebrovasculares nos últimos doze meses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-1574
2. Howell W, Holt E: Two new factors on blood coagulation: Heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol* 48:328, 1918.
3. McLean J: The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 41:250, 1916.
4. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1485-1489.
5. Pini M, Pattacini C, Quintavalla R, et al. Subcutaneous vs. intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: a randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 1990; 64: 222-226.
6. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous versus intermittent heparin therapy. *JAMA* 1976; 236: 1365-1367.
7. Salzman EW, Deikyn D, Shapiro RM, et al. Management of heparin therapy: controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975; 292:1046-1050.
8. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarina started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2: 1293-1296.
9. Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparin. *Drugs* 1990; 40:498-530.
10. Aiach M, Michaud A, Balian JL, et al. A new low molecular weight heparin derivated, *in vitro* and *in vivo* studies. *Thromb Res* 1983; 31: 611-621.
11. Bergqvist D, Hedner U, Sjorin E et al. Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thromb Res* 1983; 32:381-391.
12. Casele ILL, Laifer AS, Woelkers DA, et al. Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxiparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1113-1117.
13. Hull RD, Raskob GE, Brandt RF, et al. Low molecular weight heparin vs. heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:229-236.
14. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
15. Simonneau G, Sors II, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
16. Prandoni P, Vigo M, Cattelan AM, et al. Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low weight molecular heparin (CY 216). *Haemostasis* 1990; 20(suppl 1): 220-223.
17. Prandoni P, Lensing AWA, Buller IIR, et al. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339:441-445.
18. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy *Chest* 2001 Supplement; 119:176S-193S.
19. Agnelli G, Pascutti C, Cosmi B, et al. The comparative effects of recombinant hirudina (CGP-39393) and standard heparin on thrombus growth in rabbits. *Thromb Haemost* 1990; 63: 204-207.
20. Greinacher A, Volpel II, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 99:73-80.
21. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5mg and 10mg loading doses in the initiation of warfarina therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133-136.
22. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-1264.

23. Udall JA. Human source and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965; 194: 127-129.
24. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111:1241-5.
25. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpugo M, Palla A and Perrier. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-1336.
26. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.