

# Complicações hemorrágicas graves das heparinas de baixo peso molecular – a propósito de cinco casos

Serious complications of low weight molecular heparins- five clinical case reports

Filipa Aragão Carvalho\*, Sofia Ravara\*\*,  
Fernanda Martins\*\*\*, Luís Dutschmann†

## Resumo

*Detectaram-se complicações hemorrágicas graves das heparinas de baixo peso molecular num período de dois anos em cinco doentes: três do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idade média superior a 75 anos.*

*A indicação para a utilização de HBPM foi: suspeita de Trombose venosa profunda (TVP)/ Tromboembolismo pulmonar (TEP) (dois casos), angor instável (um caso), profilaxia TVP/TEP (dois casos).*

*As complicações observadas foram hematoma retroperitoneal espontâneo com choque hipovolémico (um caso), sufusão hemorrágica com hematomas intramusculares (um caso), hematoma periumbilical extenso (um caso) e sufusão hemorrágica (dois casos). Tal como é descrito na literatura, verificou-se que, para além da idade avançada, todos os doentes apresentavam factores de risco adicionais para hemorragia, a saber: insuficiência renal crónica, doença hepática crónica com alterações da coagulação e terapêutica associada com ácido acetilsalicílico e corticóides sistémicos.*

*Concluiu-se que os doentes sujeitos a terapêutica com HBPM e com risco hemorrágico associado devem ser criteriosamente identificados e monitorizados, de modo a prevenir complicações graves desta terapêutica.*

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente de Pneumologia

\*\*\*Assistente Graduada de Medicina Interna

†Director de Serviço

Serviço de Medicina II e Unidade de Pneumologia do Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Recebido para publicação a 11/01/03

*Palavras chave: trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, heparina de baixo peso molecular, hemorragia*

## Abstract

*During a two year period the authors detected haemorrhagic complications of low weight molecular heparin's (LMWH) in five patients: 3 females and 2 males with an average age greater than 75.*

*LMWH was used in deep vein thrombosis/ pulmonary thromboembolism (DVT/PTE) suspicion (2), unstable angina (1) and DVT/PTE prevention (2). Adverse effects were spontaneous retroperitoneal bleeding with hypovolemic shock (1), haemorrhagic suffusion with intramuscular haematoma (1), extensive per umbilical haematoma (1) and haemorrhagic suffusions (2). As reported, additional risk factors for bleeding are: old age, chronic renal insufficiency, chronic hepatic disease, use of salicylates and systemic corticotherapy.*

*The authors concluded that patients undergoing continuous LMWH therapy should be criteriously identified and monitorized to prevent complications.*

*Key words: deep venous thrombosis venous, pulmonary thromboembolism, low weight molecular heparin, bleeding*

## Introdução

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) derivam da hidrólise química ou enzimática da heparina não fraccionada<sup>1</sup>. Apresentam um peso molecular variável, o que lhes confere diferentes propriedades farmacocinéticas, com implicações clínicas óbvias, em particular no que se refere ao risco associado de hemorragia<sup>1,2</sup>. O seu mecanismo de acção, em relação à heparina não fraccionada implica uma maior inibição do factor Xa, uma menor inibição da trombina, um menor efeito inibitório da função plaquetária e a não alteração da permeabilidade vascular<sup>1,3,4</sup>.

Em virtude da existência de estudos que demonstram uma eficácia semelhante e um risco de utilização menor, são actualmente a terapêutica de escolha na profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), em doentes médicos e/ou pós-cirúrgicos. São também utilizadas no tratamento do angor instável e no enfarte agudo do miocárdio (EAM)<sup>1-6</sup>.

O seu uso clínico é cada vez mais amplo, em virtude da demonstração de uma eficácia semelhante à heparina não fraccionada, ao facto de apresentarem um melhor perfil de

segurança e uma resposta anticoagulante previsível, em virtude da sua maior biodisponibilidade, maior semi-vida e depuração dose-dependente<sup>1,2,4</sup>. Além destes factores, a possibilidade de administração em ambulatório, permitindo um menor período de hospitalização, tornou este fármaco muito popular na prática clínica<sup>1,4,7</sup>.

## Objectivos

O objectivo deste trabalho foi evidenciar complicações hemorrágicas graves secundárias à terapêutica com HBPM, factores de risco associados e comparar os dados obtidos com a literatura disponível.

## Material e métodos

Num período de 2 anos compreendido entre 1999 e 2000 foram prescritas HBPM em 450 doentes, identificando-se 5 casos com complicações hemorrágicas graves. Foram avaliadas as seguintes características clínico-epidemiológicas: sexo, idade, indicação terapêutica, HBPM utilizada, dosagem, duração do tratamento, factores de risco e patologias associadas e complicações hemorrágicas.

## Casos clínicos

### Caso 1

Doente sexo masculino, 78 anos

Internado por queixas de dispneia para pequenos esforços, precordialgia, tosse produtiva, ortopneia, dispneia paroxística nocturna, edemas dos membros inferiores e fãrfalheira.

Antecedentes pessoais conhecidos de DPOC com insuficiência respiratória parcial, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca II/IV da NYHA, insuficiência renal crónica com status pós nefrectomia direita por litíase renal, HTA.

No internamento, diagnosticada DPOC agudizada por infecção traqueobrônquica e insuficiência cardíaca descompensada.

Laboratorialmente salientou-se hemoglobina 12,4 gr/dl, hematócrito 38.3%, 260.000 plaquetas $\mu$ l, INR 1,02, APTT 30", ureia 120 mg/100dl, creatinina 2.0 mg/100dl.

Medicado no internamento com corticoterapia sistémica e inalada, AAS e com nadroparina 0,6cc 12/12h, por suspeita de angor instável, que cumpriu durante 10 dias, altura em que surge hematoma extenso do períneo e abdómen, e sufusão hemorrágica nos membros superiores. Sem repercussão hemodinâmica. Melhoria clínica e alta ao fim de 21 dias de internamento.

### Caso 2

Doente sexo feminino, 75 anos

Internada por bradicardia sinusal e paragem respiratória, tendo sido submetida a entubação orotraqueal e suporte ventilatório mecânico durante 24 horas.

Antecedentes pessoais conhecidos de bronquiectasias bi-

laterais sequelares e insuficiência respiratória global fazendo oxigenioterapia no domicílio e BIPAP nocturno.

Por suspeita de TEP foi medicada com enoxaparina 60mg 12/12horas, que manteve durante 10 dias apesar da ausência de confirmação do diagnóstico pelos exames complementares de diagnóstico (Ecocardiograma, Eco-doppler membros inferiores). No 10º dia de internamento surge quadro de anemia aguda com descida da hemoglobina de 9.8gr/dl para 3.9 gr/dl com choque hipovolémico. Sem perdas hemáticas visíveis. Estudo coagulação normal com plaquetas 230.000 $\mu$ l, INR 1.03, APTT 29.9." Por dor à palpação abdominal na fossa ilíaca direita e equimose em cinturão estendendo-se à região dorsal, realizou TAC abdominal que revelou extenso hematoma retroperitoneal adjacente ao músculo psoas e ao terço inferior do rim direito. Foi feita reposição da volémia com colóides e 5 U de (CE), sem necessidade de suporte de aminas.

Em virtude da sua doença de base, a doente foi também medicada com corticoterapia sistémica (prednisolona 25mg 12/12horas).

Laboratorialmente há a salientar ureia 60 mg/100dl, creatinina 1.2 mg/100dl.

Evolução clínica favorável com alta ao fim de 22 dias de internamento.

### Caso 3

Doente sexo feminino, 86 anos

Internado por queixas de dispneia para esforços, ortopneia e tosse irritativa.

Antecedentes pessoais conhecidos de acidente vascular cerebral isquémico direito com hemiparesia esquerda residual e fibrilhação auricular crónica.

No internamento foi diagnosticada insuficiência cardíaca descompensada no contexto de fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida e infecção respiratória baixa com derrame pleural esquerdo associado.

Laboratorialmente, salientou-se hemoglobina 10.2 gr/dl, hematócrito 31.4%, 190.000 plaquetas $\mu$ l, INR 1.23 APTT 26.4", ureia 17 mg/100dl, creatinina 0.7 mg/100dl.

Medicada no internamento com AAS e reviparina 1750U/dia, para prevenção de TVP/TEP, que cumpriu durante 9 dias até ao surgimento de hematoma gigante da parede abdominal esquerda, tórax, mama esquerda e membro superior esquerdo, sem repercussão hemodinâmica (*Fig. 1*).

Alta, clinicamente bem, ao fim de 18 dias de internamento.

### Caso 4

Doente sexo masculino, 79 anos

Internado por queixas de dispneia, tosse produtiva, expectoração mucopurulenta e febre.

Antecedentes pessoais conhecidos de insuficiência cardíaca III/IV da NYHA, fibrilhação auricular crónica, DPOC e doença hepática crónica etanólica.



Fig. 1 – Complicação hemorrágica da doente do caso 3



Fig. 2 – Complicação hemorrágica do doente do caso 4

No internamento, diagnosticada insuficiência cardíaca descompensada no contexto de infecção respiratória baixa.

Laboratorialmente, salientou-se hemoglobina 9.2 gr/dl, hematócrito 30.8%, 93.000 plaquetas/ $\mu$ l, INR 1,69 APTT 36", ureia 43 mg/100dl, creatinina 1.1 mg/100dl.

Medicado no internamento com enoxaparina 60mg 12/12 horas, para prevenção de TVP/TEP, que cumpriu durante 5 dias até ao surgimento de hematoma abdominal periumbilical (Fig. 2).

Alta, clinicamente bem, ao fim de 12 dias de internamento.

### Caso 5

Doente sexo feminino, 81 anos.

Internada por queixas de dispneia para esforços, vômitos e náuseas, aumento de volume do membro inferior esquerdo.

Antecedentes pessoais conhecidos de anemia, insuficiência cardíaca II/IV NYHA, insuficiência renal crónica, cardiopatia isquêmica, HTA.

No internamento, diagnosticada insuficiência renal crónica descompensada.

Laboratorialmente, salientou-se hemoglobina 8.7 gr/dl,

hematócrito 29.7%, 131.000 plaquetas/ $\mu$ l, INR 1,06 APTT 26.4", ureia 222mg/dl, creatinina 7.7mg/100dl.

Medicada no internamento com enoxaparina 60 mg 12/12h, por suspeita de trombose venosa profunda, não confirmada por ecodoppler venoso, que cumpriu durante 7 dias. Surgimento de sufusões hemorrágicas nos membros superiores, sem qualquer repercussão hemodinâmica.

Alta, clinicamente bem, ao fim de 15 dias de internamento.

### Resultados

Identificou-se um total de cinco doentes, dos quais três do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 75 e os 86 e dois doentes do sexo masculino com 79 anos.

Em relação às indicações terapêuticas, um doente foi medicado por suspeita de TVP, um doente por suspeita de TEP, 2 doentes para prevenção da TVP e 1 doente por angor instável.

A enoxaparina foi utilizada em três doentes na dosagem de 60 mg 12/12h, por suspeita de TEP num doente e para prevenção de TVP em dois doentes; a nadroparina foi prescrita num doente, na dose de 0.6 cc 12/12h, por angor instável, e a reviparina foi administrada num doente, na dose de 1750U /dia, para prevenção de TVP/TEP.

Identificaram-se como patologias associadas e factores de risco para complicações hemorrágicas: dois casos de insuficiência renal, dois casos de HTA, um doente com doença hepática crónica, dois doentes sob corticoterapia e dois doentes a fazer AAS concomitantemente.

As complicações observadas foram: sufusão hemorrágica peri-umbilical num doente, hematoma retroperitoneal espontâneo sem síndrome compartimental num doente, sufusões hemorrágicas e hematomas intramusculares nos membros superiores e região abdominal em um doente, e em dois doentes hematomas abdominais e torácicos extensos.

Quanto à duração da terapêutica verificou-se ser de 10 dias em dois doentes e de 9, 7 e 5 num doente, respectivamente.

### Discussão

Verificou-se que todos os doentes tinham idade superior a 75 anos.

As indicações terapêuticas para a prescrição das heparinas de baixo peso molecular corresponderam às patologias em relação às quais a literatura disponível demonstra haver benefício na sua utilização.

Com excepção de um doente, que foi medicado com enoxaparina 60mg 12/12h para prevenção de TVP/TEP, as doses utilizadas foram adequadas à indicação terapêutica.

Todos os doentes apresentaram patologia concomitante com potencial factor de risco adicional para complicações hemorrágicas.

As complicações observadas foram variadas em termos



de gravidade clínica, desde uma simples sufusão hemorrágica peri-umbilical até ao hematoma retroperitoneal espontâneo sem síndrome compartimental.

A duração da terapêutica em todos os pacientes foi inferior a 10 dias.

## Conclusão

Apesar das complicações hemorrágicas descritas na literatura se situarem em valores inferiores a 1%, devido à sua utilização cada vez mais ampla, é de esperar que o número de complicações aumente. Tal facto leva à necessidade de se racionalizar o seu uso e identificar criteriosamente os doentes, avaliando factores de risco hemorrágico associados<sup>7</sup>.

A maioria das complicações ocorrem quando a eliminação do fármaco está diminuída, nomeadamente na insuficiência renal, não havendo, no entanto, relação directa entre o seu grau de gravidade e o prolongamento da semi-vida nos indivíduos com mais de 75 anos; quando há situações com risco hemorrágico associado e quando a terapêutica se prolonga por mais de 10 dias<sup>4,6,7</sup>.

Entre as contra-indicações da utilização de HBPM encontram-se a hipersensibilidade a estes fármacos e, mais recentemente, a insuficiência renal severa, com valores de depuração de creatinina inferiores a 30 mL/min e a hemorragia activa<sup>7</sup>. A sua prescrição é desaconselhada nos casos de insuficiência renal ligeira a moderada (depuração renal de creatinina entre 30 e 60 mL/min), em indivíduos idosos (idade superior a 75 anos) e em situações de risco hemorrágico (história de trombocitopenia induzida pela heparina, hemoglobina inferior a 7g/dl, história de AVC nas últimas 6 semanas, cirurgia não cutânea nas 2 últimas semanas, contagem plaquetária inferior a 75.000 $\mu$ l, hipertensão arterial não controlada, dependência de hemodiálise, insuficiência hepática, doença péptica ulcerosa).

A monitorização do fármaco é possível com o anti factor Xa e está aconselhada em doentes com idade superior a 70 anos, com insuficiência renal, que apresentem alterações da coagulação ou factores de risco hemorrágicos concomitantes<sup>1,4,6</sup>. No entanto, é importante salientar que esta monitorização não implica a diminuição da incidência das complicações<sup>6</sup>.

O objectivo do nosso trabalho foi alertar para as complicações hemorrágicas cada vez mais frequentes com a utilização deste fármaco, que acarretam elevadas morbidade e mortalidade. Apesar de existirem poucas contra-indicações absolutas, existem numerosas contra-indicações relativas, que tornam imperiosa a selecção criteriosa destes doentes e uma correcta avaliação benefício risco.

## Bibliografia

1. Sarret M, Kher A, Toulemonde F. Low molecular weight heparin therapy – an evaluation of clinical trials evidence. New York: Marcel Dekker 1999.
2. Lugassy G, Brenner B, Schulman S, Samama M, Cohen M. Thrombosis

- and Antithrombotic Therapy. London: Martin Dunitz 2001.
3. Dutschman L. Heparinas de baixo peso molecular: que utilidade terapêutica?. *Medicina Interna* 1994; 1(2): 120.
4. Dabney A, Bastani B. Enoxaparin-associated severe retroperitoneal bleeding and abdominal compartment syndrome: a report of two cases. *Intensive care Med* 2001; 27: 1954-1957.
5. Findik S, Erken ML. Low molecular weight heparin vs UFH in treatment of patients with pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002; 69(5): 440-444.
6. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(5):519-522.
7. Bonnet F, Morlat P, de Witte S, Bernard N, Lacoste D, Beylot J. Hemorrhagic accidents with low molecular weight heparin: 15 cases. *Rev Med Interne* 2001; 22(8): 761-763.