

## Comparação entre heparina de baixo peso molecular e heparina não fraccionada intravenosa no tratamento da embolia pulmonar — Uma meta-análise de estudos controlados randomizados

### Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism — A meta-analysis of randomized controlled trials

DANIEL QUINLAN, ANDREW MCQUILLAN,  
JOHN EIKELBOOM ANN

*Ann Intern Med* 2004;140:175-183

#### RESUMO

O tratamento da embolia pulmonar aguda (EPA) com heparina de baixo peso molecular não é consensual. Muitos clínicos continuam a utilizar a heparina não fraccionada por considerarem que o EPA apresenta maior risco do que a trombose venosa profunda (TVP) e por admitirem insuficientes as provas de eficácia e segurança relativas à heparina de baixo peso molecular.

É indiscutível a maior facilidade de utilização das heparinas de baixo peso molecular. O propósito desta meta-análise é comparar a eficácia e segurança de uma dose fixa subcutânea de heparina de baixo peso molecular com uma dose variável intravenosa de heparina não fraccionada.

Foram incluídos ensaios clínicos com casos de EPA sintomático ou de EPA assintomático com TVP sintomática. A variável principal foi a recorrência de tromboembolismo venoso sintomático (incluindo EPA e TVP) no final do tratamento (entre 5 e 14 dias); as variáveis secundárias foram a recorrência de tromboembolismo aos 3 meses, a mortalidade e a hemorragia *major* ou *minor*.

No estudo comparativo com a heparina não fraccionada foram utilizadas 6 diferentes heparinas de baixo peso molecular, e a análise total envolveu mais de 1900 doentes repartidos por 12 estudos.

Os resultados mostraram:

- Redução do número de casos de recorrência de tromboembolismo venoso sintomático com a heparina de baixo peso molecular comparativamente à heparina não fraccionada - 14/1023 vs 22/928.
- Redução do número de casos de recorrência de tromboembolismo venoso ao final de 3 meses, nos doentes tratados com heparina de baixo peso molecular - 30/988 vs 39/895.
- Mortalidade semelhante nos 2 grupos terapêuticos, quer no final do tratamento quer ao terceiro mês - 14/1023 vs 11/928 e 46/988 vs 55/895, respectivamente.
- A hemorragia *major* foi mais frequente no grupo tratado com heparina não fraccionada (2,3% contra 1,4%). A hemorragia *minor* foi mais frequente no grupo tratado com heparina de baixo peso molecular (6,8% contra 5,5%).
- Não foi evidenciada diferença na eficácia e segurança entre os 6 diferentes tipos de heparina de baixo peso molecular.

Os autores concluem que a heparina de baixo peso molecular em dose fixa parece apresentar eficácia e segurança sobreponível à heparina não fraccionada em doses ajustáveis para o tratamento inicial do embolismo pulmonar não maciço.

#### COMENTÁRIO

As heparinas de baixo peso molecular são manufacturadas por despolimerização da heparina não fraccionada. Ao contrário da heparina não fraccionada, que tem uma actividade equivalente contra o factor Xa e a trombina, as heparinas de baixo peso têm maior actividade contra o factor Xa.

Assim, espera-se que estas últimas apresentem actividade anti-trombótica pelo menos igual à da heparina convencional com menor risco de hemorragia.

As propriedades farmacocinéticas são favoráveis às heparinas de baixo peso, que se ligam menos às proteínas do plasma, às células sanguíneas e ao endotélio, resultando em maior biodisponibilidade, semi-vida e regularidade da resposta anticoagulante. Isto permite uma a duas tomas diárias e ausência de monitorização laboratorial (excepto nos casos de insuficiência renal grave ou obesidade excessiva). O risco de trombocitopenia também é considerado menor com este tipo de heparina.

A EPA e a TVP são hoje em dia reconhecidas como diferentes manifestações da mesma entidade, no seu conjunto conhecida como tromboembolismo venoso. Assim poderá esperar-se uma resposta semelhante ao tratamento com heparina de baixo peso molecular.

Uma meta-análise prévia avaliou a eficácia e segurança do tratamento da TVP com heparina de baixo peso molecular e heparina não fraccionada, e concluiu serem comparáveis<sup>7</sup>.

O mesmo tipo de análise foi efectuada para o tratamento da EPA e, de facto, demonstra resultados semelhantes – a presente meta-análise suporta o uso de heparina de baixo peso molecular como tratamento de primeira linha do embolismo pulmonar não maciço.

Embora alguns dos 12 estudos envolvessem um pequeno número de doentes, o THESEE *study group* contou com 608 doentes e concluiu pela eficácia e segurança semelhantes entre os dois tipos de heparinas<sup>2</sup>.

Neste estudo foi utilizada tinzaparina e em outro mais recente, também incluído na meta-análise, foi comparada a enoxiparina com a heparina convencional em 287 doentes com embolismo pulmonar confirmado. Também nesta análise a eficácia e segurança da heparina de baixo peso molecular foi semelhante à da heparina não fraccionada<sup>3</sup>.

A meta-análise não encontra diferenças entre os tipos de heparina de baixo peso molecular

utilizados, contudo a análise é prejudicada pelo pequeno número de estudos envolvido<sup>12</sup>, comparativamente ao elevado número de heparinas utilizado<sup>6</sup>.

Relativamente ao risco de hemorragia, convém realçar duas situações. Primeiro, a ausência de infusão contínua observável no doente sob heparina de baixo peso não deve fazer o clínico esquecer os riscos da anticoagulação quando de procedimentos técnicos envolvendo vasos sanguíneos. Segundo, nos doentes de alto risco para hemorragia é prudente o uso da heparina não fraccionada, dado poder ser descontinuada abruptamente.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, heparina não fraccionada, heparina de baixo peso molecular.

#### MENSAGEM

- Embolismo pulmonar e a trombose venosa profunda são considerados diferentes espectros da mesma entidade – o tromboembolismo venoso.
- Em ambas as situações é favorável o tratamento com heparina de baixo peso molecular.
- A presente meta-análise mostra que a heparina de baixo peso molecular é tão segura e eficaz quanto a heparina não fraccionada no tratamento inicial da embolismo pulmonar não maciço.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gould M, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
2. Simonneau G, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE study group. *N Engl J Med* 1997;337:663-669.
3. Melri G, et al. Subcutaneous enoxiparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:191-202.

Maria de Lurdes Carvalho, 04.11.05