

Anticoagulação na prática clínica. -2ª. parte: utilização das heparinas

Anticoagulation in clinical practice

-2nd Part: the use of heparins

Ana Teresa Timóteo*, Maria João Pais**

Resumo

Os autores revêm, numa segunda parte do tema "Anticoagulação na prática clínica" a utilização das heparinas na prática clínica. Inicialmente, é abordada a heparina não fraccionada que, apesar de ser extremamente útil e eficaz, nas utilizações referidas no artigo, tem como grandes desvantagens a impossibilidade de administração no domicílio e uma monitorização difícil, implicando assim a sua utilização intra-hospitalar e internamentos mais prolongados. Em alternativa, são apresentadas as várias heparinas de baixo peso molecular, que aliam a facilidade de administração com a simplicidade de monitorização, tornando o seu custo total menor que o das heparinas não fraccionadas. No entanto, a sua implementação deve ser cautelosa, porque cada uma destas heparinas tem características próprias que devem ser avaliadas individualmente para cada indicação. Os estudos realizados até hoje apontam para uma eficácia em todas as indicações da heparina não fraccionada e, provavelmente, irá surgir um vasto leque de novas indicações para estas novas moléculas.

Palavras chave: heparina não fraccionada, heparinas de baixo peso molecular, trombocitopenia, actividade anti-Xa.

Abstract

The authors review, in this, the second part of the theme "anticoagulation in clinical practice", the use of heparins in clinical practice. First, the use of unfractionated heparin, is discussed. Its indicated uses in inpatients, with often consequent long in-patient admission times, as well as the disadvantages of its use

on the outpatient basis e.g. difficult use at home and complex monitoring. Secondly, the authors' present low molecular weight heparins, which combine easy administration with easy monitoring, making their total cost lower than that of unfractionated heparin. Caution must be exercised in their implementation, as each low molecular weight heparin has an individual profile that must be assessed in each clinical situation. To date, all studies point to a beneficial effect with the use of the various unfractionated heparins in their different clinical settings. It seems probable that new indications will appear.

Key words: unfractionated heparin, low-molecular weight heparin, thrombocytopenia, anti-Xa activity

Heparina não fraccionada

1. Mecanismo de acção

A heparina é um polímero multipolissacárido natural, de origem bovina ou suína nas formas comercializadas. O seu principal mecanismo de acção é mediado pela antitrombina III (AT III) como a inibição do factor (F) Xa e do F IIa (trombina), para além de outros mediados pelo co-factor II da heparina (HC II), com inibição do F IIa. O seu peso molecular (PM) varia entre 9000-15000 daltons (D). A heparina é constituída por 3 domínios. O domínio 1 é formado por um pentassacárido com forte ligação à AT III para inibição do F Xa. O domínio 2 tem uma fraca ligação à AT III, sendo incapaz de acelerar por si só a actividade inibitória da AT III, permitindo apenas a aproximação da AT III e do FXa. O domínio 3 actua em conjunto com os outros 2, acelerando a actividade inibitória da AT III contra o F IIa, através de uma forte ligação, sendo a este nível que se localiza o ponto de ligação da heparina ao F IIa. A heparina pode também actuar por activação do HCII, com actividade anti-F IIa, mas com uma actividade menor que a AT III, sendo necessário altas doses de heparina^{1,2}.

2. Farmacocinética

A heparina é mal absorvida pelo aparelho gastrointestinal, sendo por isso administrada por via endovenosa (ev.) ou subcutânea (sc.). Após administração, circula ligada a proteínas plasmáticas. Há uma fase inicial de eliminação rápida, seguida por uma eliminação mais gradual. O volume de distribuição é de 40-60 ml/kg. A relação dose-resposta não é linear. A resposta anticoagulante aumenta desproporcionalmente em intensidade e duração à medida que a dose aumenta,

* Interna do Internato Complementar de Cardiologia

** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Hospital de Santa Cruz, Carnaxide

Recebido para publicação a 28.07.97

sendo deste modo imprevisível e implicando monitorização rigorosa. O aumento da semivida está relacionado com o aumento da dose. Assim, após bólus ev. de 100U/kg/peso, a semivida biológica é de 56 minutos, sendo de 152 minutos para bólus de 400U/kg/peso.

A eliminação é renal, na forma de uma molécula despolimerizada e menos sulfatada, que contém apenas 50% da sua actividade inicial. A influência da doença hepática e renal na farmacocinética da heparina clássica é controversa, com vários resultados obtidos contraditórios.

Por via sc. a heparina tem uma biodisponibilidade da ordem dos 10-20% e a sua semivida obriga a 2-3 administrações diárias³.

3. Monitorização

A monitorização da terapêutica com heparina é feita através da determinação do aPTT, que deverá ser mantido dentro de determinado valor terapêutico, habitualmente 1,5-2 vezes superior ao controlo, sendo a monitorização mais apertada quando se procede a terapêutica por via endovenosa (ev.). Quando se utiliza a via sc. é menos frequente ou mesmo dispensada a monitorização da terapêutica⁴.

Do mesmo modo que para os anticoagulantes orais, também estão descritos casos de resistência à heparina. Cerca de 25% dos doentes que fazem heparina requerem mais de 35.000 U/dia de heparina não fraccionada para obter alteração do aPTT. Quando esse valor ultrapassa as 40.000 U/dia, estamos perante um caso de resistência, que pode ocorrer por aumento do F VIII e de outros pró-coagulantes. Neste caso, o aPTT é muito curto antes da terapêutica, com actividade anti-Xa nos valores terapêuticos ou, então, quando ambos os testes estão baixos, devemos pensar noutras situações, como sejam o aumento da ligação da heparina a proteínas do plasma, o aumento da *clearance* da heparina (descrito em casos de embolia pulmonar) e o défice de AT (habitualmente apenas nas situações congénitas, onde o valor de AT é inferior a 25%). Se encontrarmos este tipo de doentes com má resposta à heparina, deve ser monitorizada a actividade anti-Xa, cujos valores terapêuticos se situam entre 0,3 e 0,7 UI/l^{5,6,7}.

4. Indicações

As principais indicações da terapêutica com heparina *standard* são: 1) profilaxia de trombose venosa profunda em doentes médico/cirúrgicos de alto risco, com 5000 U 12/12 horas sc., sendo utilizadas doses mais altas (10000 U 12/12 horas sc.) nos casos associados a insuficiência cardíaca congestiva e na doença coronária—angina instável e

enfarte agudo do miocárdio (na prevenção de trombose mural, prevenção de morte e reenfarte e após terapêutica trombolítica); 2) tratamento de tromboembolismo venoso e embolismos arteriais agudos, utilizando terapêutica ev. da ordem das 1000 U/hora em infusão contínua, mas ajustado para um aPTT de 1,5-2,5 vezes o valor controlo, até obtenção de uma anticoagulação oral óptima, sendo habitualmente necessário uma terapêutica combinada durante 5-7 dias⁴. Nos doentes cirúrgicos, é importante a classificação em grupos de risco, considerando como de alto risco os que estão associados com trombose venosa profunda (TVP) em 40% e embolia pulmonar (EP) fatal em 1-5%. Consideram-se de baixo risco quando ocorre TVP em menos de 10% dos casos e EP fatal em menos de 0,01%, sendo os restantes incluídos na categoria de risco moderado (Fig. 1)⁸.

Em caso de tromboembolismo recorrente e refractário aos anticoagulantes orais, podem ser utilizadas bombas portáteis externas ou implantáveis, que permitem uma infusão ev. contínua. Estas bombas podem também ser usadas nos doentes com coagulação intravascular disseminada crónica e nas grávidas com tromboembolismo, nas quais estão contra-indicados os anticoagulantes orais, embora na prática se recorra mais ao uso das heparinas de baixo peso molecular⁹. A heparina é também utilizada para hemodiálise, nos circuitos de circulação extracorporeal de cirurgia com *bypass* cardiopulmonar, durante a utilização do balão intra-aórtico, nos cateterismos cardíacos, nos procedimentos de recanalização coronária, no enfarte agudo

Figura 1

Categorias de risco para trombo embolismo venoso no pós-operatório

ALTO RISCO
Cirurgia geral em doentes > 40 anos, com história de tromboembolismo Cirurgia abdominal ou pélvica extensa para doença maligna Cirurgia ortopédica <i>major</i> nos membros inferiores
RISCO MODERADO
Cirurgia geral em doentes > 40 anos, com duração > 30 minutos
BAIXO RISCO
Cirurgia não complicada em doentes < 40 anos sem factores de risco Cirurgia minor em doentes > 40 anos sem factores de risco adicionais

Tabela 1

Posologias da heparina não fraccionada

INDICAÇÃO	DOSE
Profilaxia TVP e EP	5000 U sc cada 8 ou 12 H
Tratamento TEV	bólus 5000 U, seguido por 30000 - 35000 U/24H IV ou 35000 - 40000 U/24H sc ajustado para aPTT 1,5-2,5x controlo
Angina instável	bólus 5000 U, seguido por 24000 U/24H IV ajustado para aPTT 1,5-2,5 x controlo
Enfarte agudo do miocárdio Prevenção trombo mural, morte e reenfarte	12500 U sc, 2x/dia
Após trombólise com rTPA	bólus 5000 U, seguido por 24000 U/24H IV ajustado para aPTT 1,5-2,5x controlo
Após trombólise com SK	bólus 2000 U, seguido por 12500 U sc 2x dia

TVP - Trombose venosa profunda; EP - Embolia pulmonar; TEV - Tromboembolismo venoso
rTPA - Ativador do plasminogénio tecidual recombinante; SK - Estreptoquinase

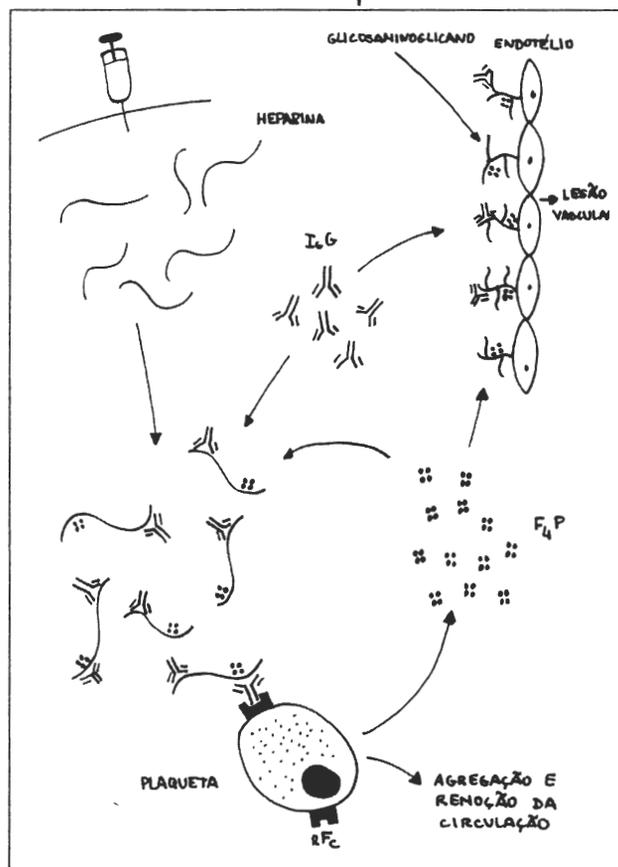
do miocárdio e na angina instável. Na Tabela 1 estão indicadas as doses habituais recomendadas⁵.

5. Efeitos adversos

A principal complicação da terapêutica com heparina são as hemorragias, sendo assim importante uma monitorização apertada⁴. Nos doentes a fazer heparina, são de evitar terapêuticas intramusculares, pelo risco hemorrágico. Este risco está aumentado nos doentes medicados com antiagregantes plaquetários⁴. Outro efeito adverso é a trombocitopenia^{3,9,10}, definida como inferior a 150000 plaquetas/mm³ após o 5.º dia de terapêutica, ou mais precoce se houve exposição prévia à heparina. A trombocitopenia corresponde a uma reacção idiossincrática associada ao tratamento com heparina, sobretudo de origem bovina, e ocorre em cerca de 10% dos doentes tratados com heparina. Deste modo, é importante a monitorização das plaquetas durante o tratamento. Esta situação resulta da produção de IgG anti-heparina durante o tratamento (mesmo em doses baixas) que reage com a heparina, à qual está ligado o factor 4 plaquetário; este complexo liga-se às plaquetas através de receptores para o Fc do anticorpo, formando agregados plaquetários e a sua posterior remoção (Fig. 2). Esta ligação promove ainda mais libertação de factor 4 plaquetário para o plasma a partir dos grânulos. Na parede vascu-

Figura 2

Mecanismo de trombocitopenia e trombose associado à heparina



F₄P - Factor 4 plaquetário; rF_c - Receptor imunoglobulinas

lar, à superfície das células endoteliais, existem glicosaminoglicanos semelhantes à heparina, que formam o mesmo tipo de complexos com especificidade para o anticorpo e que promovem a lesão vascular favorecedora da trombose (também favorecida pela presença dos agregados plaquetários). Nestas tromboses, o tratamento consiste na supressão da heparina. Existe uma variabilidade na reactividade plaquetária aos anticorpos, pelo que só alguns doentes desenvolvem tromboses.

Outra complicação da heparinização é a osteoporose, que está associada a tratamentos prolongados com duração superior a 2 meses⁴. A heparina clássica promove também a libertação de enzimas lipolíticas como a lipoproteína lipase e aumenta os ácidos gordos livres e os triglicéridos que conduzem à aterosclerose¹¹.

A reversão em caso de intoxicação obtém-se com sulfato de protamina, sendo suficiente nos casos mais ligeiros a sua suspensão⁴. Para a neutraliza-

Tabela 2

Posologias das heparinas de baixo peso molecular

	PROFILAXIA	TRATAMENTO
Fraxiparina ^o	7500 ICU anti-Xa - RM 100-150 ICU anti-Xa/kg-RA	225 ICU anti-Xa/kg/12 horas
Fragmin ^o	2500 IU anti-Xa - RM 5000 IU anti-Xa - RA	100-120 IU anti-Xa/kg/12 horas
Lovenox ^o	20 mg - RM 40 mg - RA	1 mg/kg/12 horas
Clivarin ^o	1750 UI anti-Xa/dia	Não determinado

RM - Risco moderado; RA - Risco alto

ção de 1000U de heparina são necessários 10 mg de sulfato de protamina. Ter em atenção que quando se interrompe uma infusão contínua, metade da dose da hora anterior desapareceu: para um infusão de 1000U/H, quando é interrompida, restam 500U para neutralizar. A administração ev. deverá ser lenta para evitar os possíveis efeitos secundários deste fármaco, nomeadamente hipotensão arterial, bradicardia, dispneia, náuseas e vômitos.

Heparinas de baixo peso molecular

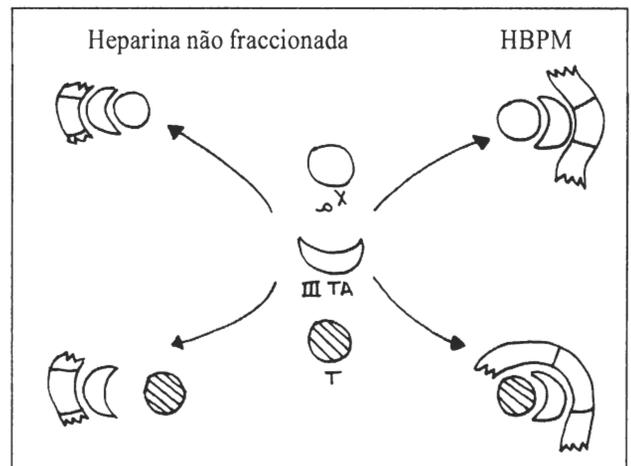
1. Estrutura e mecanismo de acção

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são obtidas por despolimerização (química ou enzimática) da heparina não fraccionada, controlada de modo a não ocorrer degradação do pentassacárido essencial. O seu PM varia em média entre 3000 e 8000 D. Da despolimerização podem resultar alterações das regiões que se ligam à AT III e ao HC II. As heparinas mais pequenas (2000-2500 D) possuem apenas o domínio 1, podendo as maiores (5000-13500 D) possuir os três domínios¹².

Os determinantes primários da sua acção anti-coagulante são a inibição do F Xa e da trombina, dependente da AT III. Por outro lado, apenas cadeias com mais de 20 monossacáridos, isto é, com mais de 5400 D que incluam o pentassacárido de alta afinidade, podem catalizar a inibição da trombina. Para a inibição da trombina, é necessária interacção com o domínio 1 da heparina, a qual não é necessária para o factor Xa (Fig. 3), sendo esta a principal razão pela qual a actividade anti-Xa das HBPM excede a sua actividade antitrombina. Deste modo, na heparina *standard* temos uma razão de actividade inibidora F Xa/ F IIa da ordem 1:1, enquanto para as HBPM é de 2:1 a 4:1

Figura 3

Diferença de interacção entre heparina não fraccionada e as heparinas de baixo peso molecular



HBPM com o factor Xa (Xa) e a trombina (T) através da antitrombina III (ATIII).

(quanto maior a molécula, menor a razão)^{13,14,15}. Cada HBPM difere das restantes nos perfis de distribuição dos PM, actividades específicas (medidas pela razão já referida), níveis de *clearance* do plasma e doses recomendadas, não podendo por isso um estudo referente a uma delas ser generalizado, devendo decorrer estudos individuais¹⁶.

Sabe-se hoje que a sua actividade antitrombótica não se resume à inibição do F Xa (e em menor escala do F IIa), havendo também outros mecanismos em estudo, nomeadamente a activação do sistema fibrinolítico. Neste sentido, observou-se que a partir do terceiro dia de administração se verificam aumentos do tPA a partir do endotélio vascular, aumento dos complexos trombina-AT, dos produtos de degradação da fibrina e do dímero-D, modificação do *status* reológico e modulação da interacção plaquetas/endotélio vascular^{1,3,17}.

São obtidas por vários processos de despolimerização, o que explica a sua heterogeneidade, e são comercializadas sob a forma de sal de sódio ou cálcio. A nandroparina, a reviparina e a dalteparina obtêm-se por despolimerização com ácido nítrico. A enoxaparina e a bioparina por despolimerização alcalina (com b-eliminação), a parnaparina por despolimerização peroxidativa e, finalmente, a tinzaparina por despolimerização enzimática (utilizando a heparinase do *Flavobacterium heparinicum*)^{3,12,18}. Actualmente estão em desenvolvimento heparinas de segunda e terceira geração com outras características, nomeadamente peso molecular "ultra-leve"³.

Em Portugal, estão actualmente comercializadas a nandroparina cálcica (Fraxiparina³), a reviparina sódica (Clivarin³), a dalteparina sódica (Fragmin³) e a enoxaparina (Lovenox³). Estas heparinas são apresentadas em ampolas ou seringas doseadas em actividade anti-Xa consoante a quantidade de fármaco.

2. Farmacocinética

A sua ligação a proteínas plasmáticas, células endoteliais e macrófagos é menor do que na heparina clássica, permitindo assim uma maior actividade anticoagulante por maior biodisponibilidade para interagir com a antitrombina. Na heparina clássica, a resposta imprevisível reflecte a larga variabilidade na concentração plasmática das proteínas que ligam a heparina¹⁹.

A eliminação decorre em 2 fases, de um modo dose-dependente: uma fase rápida, saturável, reflectindo a captação hepática, e uma mais lenta que corresponde à eliminação renal¹⁹.

A maior biodisponibilidade, eliminação dose-dependente e a menor afinidade para proteínas que se ligam à heparina tornam a resposta anticoagulante mais previsível, sendo habitualmente desnecessária a monitorização¹⁹.

3. Vantagens

Estas heparinas têm uma maior semivida (permitindo uma única administração diária), biodisponibilidade de 90% por via sc. e têm menor risco hemorrágico³. Este menor risco hemorrágico reflecte a menor inibição da função das plaquetas (menor ligação às plaquetas), o não aumento da permeabilidade microvascular e a menor interferência com a interacção entre as plaquetas e a parede vascular (menor afinidade para células endoteliais, plaquetas e factor de von Willebrand)¹⁹. Dispensa, na maior parte dos casos, monitorização laboratorial, facilitando assim a sua utilização. Outras vantagens são a menor libertação de enzimas lipolíticas, uma menor associação à osteoporose, segurança na gravidez e menor activação de plaquetas (e, conseqüentemente, menos casos de trombocitopenia) relativamente à heparina não fraccionada^{9,11,19}.

4. Monitorização

Na prática clínica, a monitorização destes doentes é feita através do aPTT no plasma humano (mede o efeito das heparinas no grupo trombina-trombina IXa e XIa) ou do teste amidolítico anti-Xa com plasma humano (que avalia o efeito na inibição do F Xa), sendo este último o mais utilizado, uma vez que o aPTT habitualmente não sofre alterações significativas^{20,21}. No teste amidolítico, pode subs-

tituir-se o plasma humano pela AT III purificada, mas é preferível utilizar o plasma, de modo a ter em conta as interacções com as proteínas plasmáticas, traduzindo mais fielmente aquilo que decorre "in vivo". No entanto, dado que as HBPM são polielectrólitos que interagem com células sanguíneas e com os vasos, resulta que, muitas vezes, as medições plasmáticas da sua actividade não reflectem a sua verdadeira quantidade plasmática³. O seu doseamento é feito 3-4 horas após a administração e só em casos seleccionados, nomeadamente nos indivíduos obesos ou com baixo peso, nos insuficientes renais (pelo risco de acumulação do fármaco) e nos indivíduos com episódios hemorrágicos ou trombóticos, quando se utilizam doses profiláticas¹⁹. Com doses terapêuticas, este controlo é feito no início do tratamento e periodicamente durante o mesmo, mas os estudos a decorrer têm vindo a demonstrar que muito provavelmente será dispensável, ficando o doseamento restrito aos mesmos casos da profilaxia. Estes casos justificam-se porque é nestes grupos que mais facilmente pode ocorrer sobredosagens ou efeitos adversos. A administração é feita com dose fixa, mas se se pretende um ajuste mais apertado da dose, ele deverá ser feito tendo em conta o peso corporal do doente e/ou o risco hemorrágico do mesmo. O ajuste através da medição da actividade biológica é habitualmente difícil e pouco utilizado. Estas heparinas são antagonizadas pelo sulfato de protamina, em dose variável consoante a heparina utilizada.

5. Indicações

Estão indicadas na profilaxia de tromboembolismo em cirurgia geral, cirurgia ortopédica, em lesões agudas da medula espinhal e politraumatizados, onde são igualmente eficazes, com menor risco hemorrágico do que a heparina não fraccionada¹⁹. Após *bypass* fémoro-popliteu, verifica-se que são mais eficazes que a aspirina e o dipiridamol na manutenção do *bypass* patente ao fim de 1 ano¹⁹. Não parecem ser eficazes na redução da incidência de restenose após angioplastia coronária¹⁹. Para a profilaxia, é feita uma administração única diária. São utilizadas em paralelo com medidas de compressão venosa (uso de meias elásticas), elevação do membro inferior, cinesioterapia respiratória e mobilização precoce no pós-operatório. Na Tabela 2 estão representadas as doses recomendadas para cada uma das indicações já consensuais e para cada fármaco²².

A monitorização das plaquetas é fundamental em todos os doentes, embora a incidência de trombocitopenias seja menor que com as heparinas

clássicas. Relativamente à monitorização da actividade anti-Xa, esta só é habitualmente realizada nos casos já referidos. O valor ideal deve estar situado entre 0,1-0,2 UI/ml, não devendo exceder os 0,2 UI/ml 3 H após a administração. Nos insuficientes renais, deve ser feito ajuste da dose (habitualmente com metade da dose)^{23,24,25,26}.

Estão também indicadas no tratamento da trombose venosa profunda¹⁹. Dois estudos recentes indicam que as HBPM não monitorizadas são igualmente seguras e eficazes, relativamente à não fraccionada, em doentes com embolia pulmonar, na qual a heparina não fraccionada é considerado o tratamento de escolha na maioria dos doentes, excepto quando há instabilidade hemodinâmica, necessitando de terapêutica trombolítica. Assim, o uso de HBPM pode ser extensível a doentes com embolia pulmonar, após exclusão dos doentes hemodinamicamente instáveis, constituindo alternativa apropriada para a heparina não fraccionada. Foram ensaiadas a reviparina sódica e a tinzaparina^{27,28}. No tratamento, deve ser feita também a monitorização da actividade anti-Xa, com nível terapêutico de 0,5-1,0 UI/ml. Esta determinação deve ser feita a todos os doentes no início do tratamento. Outra determinação importante no início da terapêutica é a determinação da hemoglobina, plaquetas, creatinina e aPTT (este regista poucas variações ao longo do tratamento). A avaliação do aPTT e da actividade anti-Xa deve ser diária até ao 5.º dia, sendo depois avaliada de 5 em 5 dias. A determinação das plaquetas deve ser feita no início, ao 6.º dia e posteriormente 2 vezes por semana. A repetição da hemoglobina e da creatinina só é justificada se houverem alterações de início. Dentro das complicações, temos as hemorragias (mais raras) e as reacções alérgicas. A via utilizada é a sc, com 2 administrações diárias e seguida de anticoagulação oral durante um mínimo de 3 meses^{15,16,29,30}.

Para profilaxia secundária de trombose venosa, após 10 dias de heparina não fraccionada, as HBPM parecem ser melhores que a varfarina durante 3 meses, em doentes com alto risco de hemorragia e nos doentes em que a monitorização é difícil, constituindo uma boa alternativa¹⁹. Na angina instável parecem ser pelo menos igualmente eficazes e são mais práticas, não devendo, no entanto, exceder 100 U anti-Xa, uma vez que doses mais altas parecem causar maior número de hemorragias¹⁹. Nos AVC isquémicos, são superiores ao placebo no que diz respeito à mortalidade ou dependência das actividades diárias, com igual

risco de transformação hemorrágica¹⁹. As HBPM parecem ser vantajosas para a trombólise ou para as angioplastias coronárias, uma vez que no local de ruptura da placa ou lesão arterial ocorre grande activação plaquetária e estas heparinas não parecem ser inibidas pelo factor 4 plaquetário¹⁴. Parecem ser também eficazes na prevenção da estenose pós-angioplastia, por inibição da proliferação das células musculares lisas, que constitui o principal mecanismo envolvido nas estenoses tardias após angioplastia com sucesso, havendo experiência sobretudo com a reviparina. A actividade desta heparina parece ser mediada pelo TFPI (tissue factor pathway inhibitor) que é um inibidor endógeno importante da coagulação e da activação plaquetária, actuando sinergicamente com a heparina^{31,32}. Encontramos os mesmos resultados relativamente à trombose arterial periférica (terapêutica pós-trombólise e pós-angioplastia)^{11,33,34}.

Não devemos administrar estas heparinas a doentes com trombocitopenia induzida por heparina, por haver elevada reacção cruzada com o anticorpo que provoca esta situação. Deve ser utilizado, em alternativa, o danaparóide sódico, com menor reacção cruzada¹⁹.

6. Conclusões

Em conclusão, as heparinas constituem clara vantagem relativamente aos anticoagulantes orais, sobretudo em algumas situações em que é mandatório o seu uso (como o caso da gravidez), podendo o seu efeito ser facilmente controlado, o que se verifica com alguma frequência nas cirurgias. Possuem, no entanto, efeitos indesejáveis numa percentagem não desprezível, efeitos esses que parecem ocorrer com menor frequência e gravidade durante a utilização das HBPM, com menor necessidade de monitorização. Estas heparinas estão a substituir progressivamente a heparina não fraccionada e em alguns casos parecem mesmo ter efeitos novos, não compartilhados com a heparina clássica. Devemos, no entanto, ser cautelosos na sua implementação, promovendo trabalhos que conduzam à determinação da dose adequada para cada uma delas e do leque das suas aplicações terapêuticas, as quais nos parecem promissoras.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr^a. Teresa Gago, Assistente Hospitalar do Serviço de Patologia Clínica (Sector da Coagulação) do Hospital de Santa Cruz, pela disponibilização de material bibliográfico para a elaboração do presente artigo de revisão.

Referências

1. Choay J. Structure and activity of low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. Low molecular weight heparins in clinical practice, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 1-6.
2. Hoppenstead DA, Jeske W, Ahsan A, Walenga JM, Fareed J. Biochemical and pharmacological profile of defined molecular weight fractions of heparin. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19(1): 12-19.
3. Fareed J, Hoppensteadt DA, Walenga JM. Current perspectives on low molecular weight heparins. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19(1): 1-11.
4. Handin RI. Anticoagulant, fibrinolytic and antiplatelet therapy. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Nova Iorque, McGraw-Hill, inc 1994: 1810-1813.
5. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1574.
6. Morais S, Campos M, Justiça B. *Prevenção e tratamento da trombose*. Porto: Hospital Geral de Santo António. 1995: 24-25.
7. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-1828.
8. Bergqvist D. Principal view on dose adjustment of low molecular weight heparins. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19(1): 107-110.
9. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparins or unfractionated heparins. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
10. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-1376.
11. Schmitt Y, Schneider H. Low molecular weight heparin: influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 438-442.
12. Mardiguian J. Methods of preparation of low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*. Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 7-12.
13. Ofosu FA. Mechanisms of actions of low molecular weight heparin fractions. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*. Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 13-21.
14. Messmore HL, Wehrmacher WH. Therapeutic use of low molecular weight heparins. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19 (1): 97-100.
15. Schafer AI. Low molecular weight heparins-an opportunity for home treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 724-725.
16. Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681.
17. Vairel EG: Heparins and fibrinolysis. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 51-61.
18. Fareed J, Jeske W, Eschenfelder V et al. Preclinical studies on a low molecular weight heparin. *Thrombosis research*, 1996; 81 (Supl): S1-S27.
19. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
20. Barrowcliffe TW: Standardization of assays of low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 155-169.
21. Walenga JM. Practical issues on the laboratory monitoring of low molecular weight heparins and related polysaccharides. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19 (1): 69-72.
22. Bouthier J, Kher A, Frapaise FX et al. Some commercial low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 199-244.
23. Boisseau MR. Prophylaxis of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 125-136.
24. Eriksson BI, Kålebo P, Risberg B. Clinical experience of a low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism after total hip replacement. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19 (1): 122-127.
25. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
26. Geerts WH, Jay RM, Code KI, A comparison of low-dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335: 701-707.
27. The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662
28. Simonneau G, Sors H, Charbonnier et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
29. Janvier G, Winnack S. Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins. In: Christian Doutremepuich, ed. *Low molecular weight heparins in clinical practice*, Nova Iorque, Marcel Dekker, inc 1992: 109-124.
30. Koopman MMW, Pramloni P, Piovela F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687.
31. Breddin HK. Coronary heart disease, unstable angina, PTCA: new indications for low molecular weight heparins? *Thrombosis Research* 1996; 81 (Supl): S47-S51.
32. Preisack MB, Karsch KR. Low molecular weight heparins in prevention of restenosis after PTCA. *Thrombosis Research* 1996; 81 (Supl): S53-S59.
33. Messmore HL, Wehrmacher WH. Therapeutic use of low molecular weight heparins, *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1993; 19(1): 97-100.
34. Vukusich A, Avalos C, Orellana G, et al. Anticoagulación en hemodialisis con dosis única de heparina de bajo peso molecular. *Rev Med Chil* 1995; 123: 735-741.