

## O Papel da Heparina de Baixo Peso Molecular na Angina Instável, Infarto Agudo do Miocárdio e Pós-Angioplastia Percutânea Transluminal Coronária Eletiva

Luís Cláudio Correia, Christiane Neubauer, Antônio Azevedo Jr, Fábio Ribeiro, Júlio Braga, Luiz Carlos Passos, Marcelo Teixeira, Miraldo Matos, Valmir Aires, Valmir Souza, Mário Rocha, Edmundo Câmara, José Pércles Esteves  
Salvador, BA

**Objetivo** - Comparar a eficácia clínica e segurança da heparina de baixo peso molecular (HPBM) subcutânea (SC) à da heparina não fracionada (HNF) intravenosa (IV) na angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) e pós-angioplastia percutânea transluminal coronária.

**Métodos** - De setembro/92 a abril/94, foram randomizados 314 pacientes, em 2 grupos: grupo I com 154 pacientes, tratados com HBPM via SC, usando na 1ª fase a dose de 160 UaXa IC/kg/dia (grupo IA - 92 pacientes) e na 2ª, a dose de 320 UaXa IC/kg/dia (grupo IB - 62 pacientes); grupo II com 160 pacientes, tratados com HNF via IV, 100UI/kg (bolus), seguido de 1000UI/h, infusão contínua, ajustando-se a dose de acordo com o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).

**Resultados** - Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação a eventos cardíacos, complicações hemorrágicas e óbitos.

**Conclusão** - A eficácia clínica e segurança do uso da HBPM SC em pacientes com angina instável, IAM e pós-angioplastia percutânea transluminal coronária foi semelhante à HNF IV com as doses empregadas neste estudo.

**Palavras-chave:** heparina de baixo peso molecular, infarto agudo do miocárdio, angina instável, angioplastia percutânea transluminal coronária.

### The Role of Low Molecular Weight Heparin in Unstable Angina, Acute Myocardial Infarction and Post-Elective Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

**Purpose** - To evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous (SC) low molecular weight heparin (LMWH) compared to intravenous (IV) non fractionated heparin (NFH) in unstable angina, acute myocardial infarction and post - percutaneous transluminal coronary angioplasty.

**Methods** - From September/92 to April/94, 314 patients were randomized in two groups. Group I - 154 patients treated with SC LMWH, using in the 1st phase SC LMWH with a dosage of 160 UaXa IC/kg/day (group IA - 92 patients), and in the 2nd, a dosage of 320 UaXa IC/kg/day (group IB - 62 patients). Group II - 160 patients treated with IV NFH 100UI/kg (bolus), followed by 1000UI/h with adjusted dosage by activated partial thromboplastin time.

**Results** - There was not a statistically significant difference among the three groups in relation to cardiac events, hemorrhagic complications and deaths.

**Conclusion** - The clinical efficacy and safety of SC LMWH in patients with unstable angina, acute myocardial infarction and post-percutaneous transluminal coronary angioplasty were similar to IVNFH with the dosages used in this study.

**Key-words:** low molecular weight heparin, acute myocardial infarction, unstable angina, percutaneous transluminal coronary angioplasty

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 6), 475-478, 1995

Já está demonstrado na literatura o benefício da utilização da heparina não fracionada (HNF) na profilaxia e tratamento de eventos relacionados à trombose<sup>1,2</sup>. Quanto à heparina de baixo peso molecular (HBPM), existem trabalhos relatando resultados semelhantes à HNF em trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e pós angioplastia percutânea transluminal coronária (ATC)<sup>3-10</sup>; entretanto, são poucos os dados na

literatura sobre angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio (IAM), especialmente, aqueles tratados com ATC primária, cuja fisiopatologia difere das outras estratégias de tratamento do infarto<sup>11-20</sup>.

A HBPM é dotada de características farmacológicas que sugerem ser sua eficácia semelhante ao tratamento convencional de eventos trombóticos com HNF em infusão contínua intravenosa (IV).

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança da HBPM via SC, comparada à HNF via IV no tratamento de AI, IAM e pós-ATC eletiva, visto que são escassos os dados da literatura a respeito do tratamento dessas condições com HBPM.

### Métodos

De setembro/92 a abril/94 foram randomizados 357 pacientes. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de AI (dor precordial, alteração eletrocardiográfica do ST-T, enzimas cardíacas inalteradas), L\M (dor precordial, alteração eletrocardiográfica do QRS-ST-T, elevação de enzimas cardíacas), submetidos ou não a estratégia de reperfusão e pós-ATC eletiva. Deixaram de ser incluídos pacientes submetidos a terapêutica trombolítica em IAM. Como critérios de exclusão considerou-se qualquer contra-indicação formal para anticoagulação e interrupção do tratamento antes de completadas 72h. Assim, 43 pacientes foram excluídos, 12 pelo 1º motivo e 31 pelo 2º, restando 314 pacientes, divididos, aleatoriamente, em 2 grupos: grupo I - HBPM dose de 160 unidades anti-fator X ativado Instituto Choay (U AXa IC)/kg/dia na 1ª etapa (grupo IA) e dose de 320 U AXa IC/kg/dia na 2ª etapa (grupo IB), conforme planejamento, ambos divididos em duas doses diárias, via SC. Grupo II - HNF *bolus* inicial de 100UI/kg, seguido de infusão contínua de 1000UI/h, ajustada de forma a manter o TTPa 1,5 a 2,5 vezes o valor basal do paciente. Todos os pacientes do grupo IAM e pós ATC fizeram uso de AAS 200mg/dia. Beta-bloqueador e nitrato foram administrados nos pacientes de AI e IAM, além de inibidor da ECA nos casos de IAM anterior extenso e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda. Nos casos de infarto com indicação de terapêutica de reperfusão, a estratégia escolhida foi ATC primária, sendo todos os pacientes deste grupo submetidos ao procedimento com menos de 12h de evolução do infarto. Salientamos que nem todos os infartados tiveram indicação de terapêutica, visando reperfusão quando da admissão, e que todos os casos de AI foram tratados clinicamente.

O seguimento mínimo foi de 72h, o máximo de 5 dias, sendo sucesso terapêutico definido como ausência de eventos cardíacos (angina refratária, evolução de angina para infarto, reinfarto e oclusão coronária aguda pós-ATC). Complicação foi considerada como hemorragia menor ou maior (necessidade ou não de reposição sanguínea). A análise estatística foi feita pelo teste do

qui-quadrado e o  $p < 0,05$  considerado significativo.

### Resultados

Foram analisados 314 pacientes, 154 do grupo de HBPM e 160 de HNF. A média de idade foi de 61 e 60 anos no 1º e 2º grupo, respectivamente. Eram do sexo masculino, 60% dos pacientes do grupo HBPM e 56% do grupo HNF. Eram portadores de HAS 70% dos pacientes do 1º grupo comparados com 74% no 2º grupo. Apresentavam diabetes mellitus 15% e 12% dos pacientes, respectivamente, nos grupos 1º e 2º. Tais diferenças não se mostraram estatisticamente significantes.

Em relação ao diagnóstico clínico, 110 apresentavam IAM, 168 AI e 36 submeteram-se a ATC eletiva.

Dos 154 pacientes que fizeram uso de HBPM, 92 estavam no grupo de menor dose, e 62 no de maior dose.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de eventos cardíacos, quando comparadas as duas formas de heparina, incluindo os subgrupos da HBPM. No grupo IA (HBPM, menor dose) houve 5,4% de pacientes que desenvolveram eventos, 65% no grupo IB (HBPM, maior dose) e 5,6 no grupo II (HNF) ( $p > 0,05$ ) (tab. I).

Analisando separadamente os subgrupos AI, IAM e ATC também não existe diferença significativa no uso das diferentes formas terapêuticas (tab. II).

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de eventos hemorrágicos, quando comparadas às duas formas de heparina, inclusive na análise dos subgrupos de HBPM. No grupo IA houve 7,6% de eventos hemorrágicos, 11,3% no grupo IB e 13,1% no grupo II ( $p > 0,05$ ) (tab. III). A mesma conclusão tiramos quando analisados os subgrupos AI, IAM e ATC (tab. IV). A maioria dos eventos hemorrágicos esteve relacionada a procedimentos de punção arterial (ATC primária ou eletiva).

Tabela I - Eventos cardíacos(%)			
HBPM		HNF	p
IA	IB	II	
5,4	6,5	5,6	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB- heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada

Tabela II - Eventos cardíacos(%)				
	HBPM		HNF	p
IAM	IA	IB	II	>0,05
AI	6,1	6,1	4,7	>0,05
ATC	O	O	5,6	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada; L\M- infarto agudo do miocárdio; AI- angina instável; ATC- angioplastia transluminal coronária

Tabela III - Complicações hemorrágicas (%)				
	HBPM		HNF	p
	IA	IB		
Maiores	4,3	3,2	6,3	>0,05
Total	7,6	11,3	13,1	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB - heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada

Tabela IV - Complicações hemorrágicas (%)				
	HBPM		HNF	p
	IA	IB		
IAM	6,3	9,1	14,3	>0,05
AI	2	6,1	7,0	>0,05
ATC	36,7	42,9	38,8	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB - heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada; IAM- infarto agudo do miocárdio; AI- angina instável; ATC- angioplastia transluminal coronária

Tabela V - Mortalidade (%)				
	HBPM		HNF	p
	IA	IB		
	5,4	0	1,3	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB - heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada

Tabela n - Mortalidade (%)				
	HBPM		HNF	p
	IA	IB		
IAM	9,4	0	1,8	>0,05
AI	4,1	0	0	>0,05
ATC	0	0	0	>0,05

HBPM IA- heparina de baixo peso molecular, menor dose; HBPM IB - heparina de baixo peso molecular, maior dose; HNF- heparina não fracionada; IAM- infarto agudo do miocárdio; AI- angina instável; ATC- angioplastia transluminal coronária

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade nos 3 grupos comparados. Óbitos ocorreram em 5,4% dos pacientes do grupo IA, não ocorrendo no grupo IB e em 1,5% do grupo II ( $p > 0,05$ ) (tab. V). Também não houve diferença na análise dos subgrupos das diferentes condições clínicas (tab. VI).

### Discussão

A síntese da HBPM é obtida através da depolimerização da heparina convencional, sendo assim o peso molecular médio de 5.000 daltons<sup>22</sup>, aproximadamente 1/3 do peso da HNF.

Há características peculiares na farmacocinética e

no efeito anticoagulante da HBPM. A biodisponibilidade prolongada se deve às suas propriedades de ligação plasmática, pois esta heparina se liga com pouca avidade às proteínas plasmáticas e células endoteliais. A ação anticoagulante da HBPM depende de sua ligação com a antitrombina III, tal como a HNF. Para que a ativação da antitrombina III promova inibição da trombina é necessário que a heparina se ligue a estas duas moléculas simultaneamente. O mesmo não ocorre com o fator Xa, que não necessita estar ligado à heparina para ser inibido por esta, sendo apenas necessária a ligação da antitrombina III com a heparina. Este é o motivo pelo qual a HBPM não é capaz de inibir a ação da trombina, pois para isto é necessário que a molécula de heparina tenha pelo menos 18 unidades sacárides na sua cadeia, o que ocorre com apenas 25% de suas moléculas, estando a ação da HBPM relacionada à inibição do fator Xa<sup>20</sup>.

O uso da HBPM SC para o tratamento de eventos tromboembólicos e trombóticos vem se estabelecendo a partir do início desta década. Já está comprovada na literatura a eficácia e segurança desta heparina na profilaxia de TVP e TEP, sendo que há sugestões de sua superioridade em relação à HNF<sup>3-10</sup>. Foi no início desta década que surgiram os trabalhos referentes ao tratamento de tais eventos com HBPM, levando-se em conta suas características farmacocinéticas, que permitem se pensar que tal tipo de heparina pode ser tão eficaz quanto a infusão contínua de HNF IV.

Há também evidências experimentais que a HBPM pode ter efeito antiproliferativo das células musculares lisas<sup>11-13</sup>.

Em 1992, Hull e col<sup>8</sup> publicaram estudo comparando as duas drogas no tratamento de TVP, mostrando eficácia semelhante e maior segurança com o uso da HBPM SC (incidência de retrombose de 2,8% com HBPM e 6,9% com HNF,  $-p=0,07$ ). Na mesma época, Théry e col<sup>9</sup> demonstraram eficácia semelhante das duas modalidades terapêuticas em TEP, e confirmados recentemente por Hull e col<sup>10</sup>. São poucas as publicações em relação a AI e IAM<sup>14-17</sup>, havendo necessidade de comprovação do benefício da HBPM com novos estudos<sup>17,18</sup>. Não encontramos trabalhos com desenho semelhante ao nosso para que pudéssemos comparar os dados. Em 1993, Bourachout e col<sup>19</sup> publicaram estudo onde HBPM e HNF tiveram eficácia e segurança semelhantes em pacientes pós-ATC. Em relação à reestenose pós-ATC, não existem estudos clínicos mostrando benefício<sup>20-21</sup>.

Não há ainda padronização quanto à dose terapêutica da HBPM. As doses utilizadas em nosso trabalho equivalem à definida como profilática (grupo IA), e a média dos principais trabalhos a respeito da dose terapêutica (grupo IB). Hull, no seu trabalho de TVP, e Théry no TEP comprovaram a eficácia da dose de 400U AXa IC/kg/dia, enquanto Nesvold e col<sup>16</sup> utilizaram 240-360 U AXa IC/kg/dia em IAM. Foi escolhida para o grupo IB a dose de 320U AXa IC/kg/dia por comodidade

posológica.

Em nosso trabalho não demonstramos diferença significativa entre as duas modalidades terapêuticas, quanto à eficácia e segurança, devendo-se considerar, contudo, tais resultados como preliminares, levando-se em conta o número de nossa amostra. Há necessidade que surjam novos trabalhos acerca deste tema, de modo que se aumente a casuística mundial e tais resultados sejam comprovados. Informação que seria de grande valia para a prática clínica, pois utilização de HBPM é muito mais prática quando comparada à HNF, pois não exige utilização de acesso venoso, bomba de infusão, dosagem de TTPa, implicando em alta mais precoce da unidade coronariana. Desta forma, mesmo considerando o maior custo da droga, o uso da HBPM implica em menor custo final.

### Referências

- Collins R, Yusuf S, Peto R et al - Reduction in fatal embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
- Hull R, Hirsh J, Gent M et al - Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-14.
- Encke A, Brededin K, Biegholdt M et al - Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1058-63.
- Haas S, Blumel G - Prophylaxis of thromboembolism with various low molecular weight heparins. *Haemostasis* 1988; 18: 82-7.
- Thrombosis Research Unit - Prevention of post-operative venous thromboembolism by a new molecular weight heparin fraction. *Hematol* 1984; 26: 277-82.
- Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J - Prevention of deep venous thrombosis after hip replacement: Randomised comparison of unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991; 303: 543-8.
- Paolo P, Lensing A, Buller H et al - Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
- Hull R, Rascoe G, Pineo G et al - Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82.
- Théry C, Simonneau G, Meyer G et al - Randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with unfractionated heparin in the curative treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 1991; 85: 1380-9.
- Hull R, Pineo G, Brant R et al - Subcutaneous and intravenous heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 1994; 90(suppl)part 2: I-569.
- Guyton J - Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by heparin. *Circ Res* 1980; 46: 625-34.
- Currier JW - Low molecular weight heparin (enoxiparin) reduces restenosis after iliac angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 118B-125B.
- Buchwald B - Low molecular weight heparin reduces neointimal proliferation after coronary stent implantation in hypercholesterolemic minipigs. *Circulation* 1992; 86: 531-7.
- Nicolau J, Ramires J - Insuficiência coronária e heparina. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 51-61.
- Melandri G, Branzi A, Semprini F, Cervi V, Magani B - Effects of two dosages of subcutaneous low molecular weight heparin (parnaparin) and of unfractionated heparin on fibrin formation and lipolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1992; 66: 141-50.
- Nesvold A, Kontny F, Abildgaard U, Dale J - Safety of high doses of low molecular weight heparin in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1991; 64: 579-87.
- Scala J, Thiollot M, Midavaine M et al - Deep venous thrombosis and left ventricular thrombosis prophylaxis by low molecular weight heparin in acute myocardial infarction. *Haemostasis* 1990; 20: 368-9.
- Kontny F - The Frami Study Fragmin in acute myocardial infarction, randomized trial of 780 patients. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl): 2957.
- Bourachot M, Chevalier B, Teiger E et al - Early post percutaneous coronary angioplasty anticoagulation with the low molecular weight heparin fraxiparin. *Circulation* 1993; 88(suppl) part 2: I-208.
- Lablanche J - The FACT Study Investigators. Effects of fraxiparin on luminal renarrowing after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl) 1991.
- Faxon P - The ERA Study. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 908-14.
- Hirsh J, Valantine F - Guide to anticoagulant therapy Heparin. Part 1. *Circulation* 1994; 89: 1449-68.