

# A evolução do tratamento anticoagulante do tromboembolismo venoso

*The evolution of the anticoagulant treatment of venous thromboembolism*

Francisco H. de A. Maffei\*

O tratamento anticoagulante do tromboembolismo venoso iniciou-se na década de 1940, após trabalhos experimentais terem mostrado a capacidade da heparina e dos cumarínicos de impedir o crescimento de trombos em diferentes modelos experimentais. Apesar de defeitos metodológicos, o trabalho de Barrit e Jordan<sup>1</sup>, publicado em 1960, mostrou uma mortalidade excessiva de pacientes com embolia pulmonar (EP) não tratados com anticoagulantes quando comparados com pacientes tratados; assim, a realização de trabalhos clínicos com a utilização de placebo ou sem tratamento a pacientes com EP em grupo controle, tornou-se, a partir daí, anti-ética. Trabalhos posteriores, comparando pacientes portadores de trombose venosa (TVP) dos membros inferiores tratados com diferentes doses de heparina com pacientes tratados com doses adequadas de anticoagulantes, mostraram claramente a necessidade desse tratamento ser bem conduzido, a fim de evitar recidiva da doença<sup>2</sup>. Assim, hoje, não há mais dúvida de que o tratamento anticoagulante, com doses adequadas, é indispensável no tratamento tanto da TVP como da EP, tornando-se mesmo anti-ética sua não-utilização, na ausência de contra-indicação para tal.

Como a ação farmacológica das medicações anticoagulantes provoca alteração do tênue equilíbrio da balança hemostática, e como os dois anticoagulantes usados ao longo desses 60 anos, a heparina e as anti-vitaminas K (AVK), têm sua farmacocinética alterada por muitos fatores intrínsecos e extrínsecos ao organismo, desde os trabalhos experimentais citados, sabe-se da necessidade de monitorar o efeito das mesmas, para manter um nível ideal de anticoagulação e obter um efeito antitrombótico, sem aumentar o risco de hemor-

ragia. Trabalhos experimentais e clínicos acabaram por determinar esses níveis em 2 ou 2,5 vezes a coagulação normal, sendo a heparina monitorada principalmente pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), e as AVK controladas pelo tempo de protrombina (TP). Visando a uma padronização internacional do TP, de modo a possibilitar a comparação de protocolos e condutas, a Organização Mundial da Saúde criou, nos anos 1980, uma tromboplastina padrão e um método padronizado de expressão dos resultados da TP, a razão normalizada internacional (RNI), que deve ser adotada por todos os médicos e laboratórios que lidam com a anticoagulação.

Também no final do século passado, foram realizados muitos ensaios clínicos visando determinar o tempo ideal de manutenção da anticoagulação, seja a inicial com heparina, seja a de longo prazo com as AVKs. Hoje, há um consenso de que a heparinização pode ser mantida por apenas cinco a sete dias (juntamente com as AVKs) na maioria dos casos, e de que o período de anticoagulação a longo prazo não deve ser inferior a 12 semanas, sendo, se necessário, mantido perenemente. Esse período depende da existência de fatores desencadeantes da trombose, bem como da manutenção de fator de risco, de episódios prévios de TEV e da existência de trombofilia.

Nos anos 1990, observou-se o primeiro avanço no tratamento anticoagulante em um período de 50 anos, que foi o aparecimento das heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Por sua maior biodisponibilidade e maior vida-média, a HBPM pode ser usada rotineiramente por via subcutânea, com dose determinada pelo peso do paciente e sem necessidade de monitorização laboratorial na maior parte dos casos. Isso permitiu uma simplificação no tratamento anticoagulante, além de

\* Editor Associado.

oportunizar o tratamento da TVP em domicílio, para pacientes selecionados, o que facilitou e humanizou esse tratamento, inclusive reduzindo seu custo total. Existe ainda a indicação, que necessita ser confirmada, de que haveria menor mortalidade entre pacientes tratados com HBPM, principalmente pacientes com câncer<sup>3</sup>.

No final do século XX, também baseado em centenas de ensaios clínicos controlados, afirmou-se o conceito de profilaxia do TEV, principalmente a profilaxia farmacológica, com minidoses de heparina e com HBPM. Tais medidas vieram auxiliar a diminuição da morbidade e da mortalidade dos pacientes clínicos e cirúrgicos, diminuindo a necessidade de tratamento do TEV instalado e, dessa maneira, contribuindo para a redução de custos associados a essa doença.

Quais as perspectivas para o tratamento anticoagulante no início do século XXI? Os pesquisadores e a indústria farmacêutica estão em busca frenética por uma substância anticoagulante ideal. Para tanto, tal substância deverá apresentar o máximo de atividade antitrombótica e o mínimo de risco hemorrágico e efeitos colaterais; ser passível de administração por qualquer via, na dependência do estado clínico do paciente; não necessitar de monitorização laboratorial; ser de fácil neutralização em caso de complicação ou urgência; ser cômoda para o paciente e para a equipe de saúde; e ser de baixo custo, para permitir sua aquisição e uso pela grande maioria dos pacientes. Deverá ser, portanto, custo-risco-benefício melhor do que as drogas de que dispomos atualmente. Muitas medicações estão em teste no momento, esperando cumprir ao máximo tais exigências, mas infelizmente ainda não temos respostas definitivas. Algumas, como a hirudina e o argatroban, chegaram a ser lançadas, mas ainda estão

longe de ser drogas melhores que as atuais, apenas podendo substituí-las em casos especiais, como na trombocitopenia induzida pela heparina<sup>4</sup>.

Dessa maneira, em meados de 2002, a conduta nos casos de TEV exige a utilização de anticoagulantes como tratamento único, ou mesmo como complementar, em casos especiais em que se indica trombectomia venosa ou fibrinolíticos. A única justificativa para não utilizar anticoagulantes é a contra-indicação médica a seu uso, quando se deve pensar na possibilidade do uso de filtro de veia cava, nos casos de TVP extensa de membros inferiores. No momento, o tratamento deve ser iniciado com heparina ou com uma HBPM e prosseguido com uma AVK. No futuro, talvez não distante, novas substâncias poderão melhorar – ou pelo menos simplificar – esse tratamento.

### Referências

1. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled clinical trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
2. Hull RD, Rascob GE, Pineo GF. Overview of treatment of venous thromboembolism. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, editores. *Venous thromboembolism: an evidence-based atlas*. Armonk: Futura; 1996.p.221-4.
3. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999;130:789-99.
4. Weitz JJ, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119 Suppl 1:95-107.