

PREVENÇÃO DA TROMBOGÊNESE NO CIRCUITO EXTRACORPORAL DE HEMODIÁLISE COM UMA HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR: PADRONIZAÇÃO DA DOSE COM MELHOR RELAÇÃO RISCO HEMORRÁGICO/EFICÁCIA OPERACIONAL

J.D. BARATA, C. OLIVEIRA, M. BRUGES, L. GUSMÃO, A. SANTANA, P. PONCE, J. SIMÕES, I. FREIRE, F. CRESPO, A. NEVES DA SILVA

Serviço de Nefrologia. Serviço de Patologia Clínica. Hospital Santa Cruz. Carnaxide, Departamento de Investigação Clínica. Sanofi Portugal.

RESUMO

Objectivos: Testar a eficácia na prevenção da trombogénese do Circuito Extracorporeal de Hemodiálise (CEC) e a segurança de uma Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), a Fraxiparina® comparando-a com Heparina convencional (HC) e a técnica de Lavagens periódicas do CEC (Lavagens). **Modelo:** Ensaio prospectivo controlado. **Doentes e Métodos:** 29 doentes consecutivos em hemodiálise (HD) iterativa referidos a um Hospital terciário, divididos em 3 Grupos: A, B e C. Grupo A — n=10; sem risco hemorrágico; Débito de Sangue (Qs) < 200 ml/min; técnica de Unipunção. Grupo B — n=10; com risco hemorrágico; Qs > 200 < 300 ml/min; técnica de Bipunção. Grupo C — n=9; sem risco hemorrágico; Qs < 200 ml/min; Técnica Unipunção. Os doentes do Grupo A e B foram submetidos a 2HD: AI e AII, BI e BII. Grupo AI — 10000 U Anti Xa IC (pré HD). AII — HC doses convencionais. BI — 5000 U Anti Xa IC. BII-Lavagens. C — 5000 U Anti Xa IC. Em cada HD foi feita a avaliação semiquantitativa da presença de coágulos na câmara venosa e no dializador; tempo de hemostase; determinação de APTT e da actividade Anti Xa de 30/30 min; Hb, Hct., plaquetas corrigidas para o Hct. e Extracção de ureia. **Resultados:** O valor de APTT não subiu significativamente ao longo da HD nos Grupos de HBPM, ao contrário do Grupo AII com HC (32.2 ± 7.1 vs 63 ± 25.8) ($p < 0.05$). Os valores de APTT nos Grupos com HBPM foram sobreponíveis aos Grupos BII (Lavagens). A actividade Anti Xa tem pico precoce aos 30 e 60 min com HBPM (0.62 ± 0.45 em AI) e tardio aos 180 com HC (0.39 ± 0.20). Os valores mais elevados obtiveram-se com 10000 U Anti Xa IC de HBPM. Não houve diferença significativa das Plaquetas pré e pós. A descida mais importante ocorreu no Grupo Lavagens ($-20\% \pm 24$). Em 49 sessões de HD efectuadas houve 5 coagulações maciças do CEC, todas elas no Grupo Lavagens ($p < 0.05$). Nenhum dos doentes com risco hemorrágico teve agravamento da Hemorragia. **Conclusões:** A utilização da Fraxiparina® na dose de 5000 U anti Xa IC mostrou-se de fácil utilização, eficaz e segura como alternativa a utilização de Lavagens, em situações de risco hemorrágico e baixo débito sanguíneo no Circuito Extracorporeal de Hemodiálise.

SUMMARY

Thrombosis prevention in the hemodialysis extracorporeal circuit by a low molecular weight heparin. Dose-finding study for the best risk/efficacy ratio

Purpose: To test the efficacy and safety of a low molecular. Weight heparin (LMWH) — Fraxiparine, for hemodialysis (HD) anticoagulation, compared with conventional heparin (H) or serum lavage without other anticoagulation (L). **Design:** Prospective controlled study. **Patients and Methods:** Twenty-nine consecutive patients referred for dialysis in a tertiary care hospital were divided in 3 groups A, B and C, each group A and B patient submitted to 2 dialysis, AI and AII, BI and BII. Group A — n=10, no bleeding risk, single needle technique, blood flow (Qb) < 200 ml/min. HD-AI used LMWH 10000 U pre-HD, HD-AII used H for an ACT 1.5 to 2 times baseline; group B — n=10, high bleeding risk, double needle dialysis, Qb — 200 to 300 ml/min. HD-BI used LMWH 5000 U pre-HD, and HD-BII used only L; Group C — n=9, no bleeding risk, Qb < 200 ml/min, all received LMWH 5000 U pre-HD. A semiquantitative screening was done in each dialysis for the presence of dialyser or venous chamber clots. APTT and Anti Xa activity were measured every 30 min., as well as pre and post-dialysis Hb, Hct, and platelets. **Results:** APTT didn't rise significantly during HD with LMWH in contrast with the AII group with H (32.2 ± 7.1 vs 63 ± 25.8 , $p < 0.05$). The APTT levels in all dialysis with LMWH were identical to BII dialysis With L. Anti xa activity had an early peak at 30 to 60 min. With LMWH (0.62 ± 0.45 em AI) and a late one at 180 min with H (0.39 ± 0.2). There was no significant differences between pre and post-dialysis corrected platelet counts, but the lavage group showed the greater decrements ($-20\% \pm 24$). In all the 49 dialysis we had 5 cases of complete clotting of the blood circuit, all of them in the lavage group C. No patients with high risk of hemorrhage had any bleeding increment. **Conclusion:** LMWH prevents clotting as effectively as H, in low doses of 5000 anti Xa units it doesn't interfere with PTT and is far more effective than HD with serum lavage in patients with bleeding risk and/or low blood flow in the dialysis circuit.

INTRODUÇÃO

Os preparados de Heparina convencional (HC) utilizados habitualmente em hemodiálise (HD), são constituídos por misturas heterogêneas de moléculas de diferentes pesos moleculares, variando nas suas propriedades químicas e actividade anticoagulante¹⁻⁴. Os pesos moleculares nestes preparados variam entre 2000 e 40 000 daltons (D), com um valor médio de 1200 a 1500 D¹⁻⁴.

A principal actividade anticoagulante da HC é mediada pela activação de um inibidor fisiológico da coagulação, a Antitrombina III (ATIII). A lenta inactivação de quase todos os factores da coagulação pela ATIII é rapidamente acelerada pela presença de Heparina⁵. Um dos pontos cruciais da ATIII na coagulação resulta da inactivação do factor X activado (Xa) e da trombina (IIa). Cada molécula de Xa gera cerca de mil moléculas de IIa. A activação da ATIII pela HC é equimolecular pelo que é necessária muito menor quantidade de Heparina para inibir o factor Xa do que o factor IIa⁵. Esta observação, confirmada pelos modelos experimentais de trombose venosa, está na base da eficácia de pequenas doses de Heparina na profilaxia das trombozes e colocou a actividade anti Xa, mediada pela ATIII e induzida pela Heparina numa posição chave da actividade anticoagulante^{3,5}.

Só cerca de um terço da HC tem actividade anti Xa, correspondendo esta fracção aos fragmentos com maior afinidade para a ATIII^{3,5}. A caracterização mais aprofundada destas fracções heparínicas de maior afinidade para a ATIII revelou que, com a diminuição do peso molecular, diminuía simultaneamente a actividade anticoagulante, traduzida pelo Tempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) e pela actividade antitrombínica (anti IIa), enquanto permanecia idêntica a actividade anti Xa^{2,5}, aumentando assim a relação anti Xa/anti IIa¹. A estrutura heparínica de menor peso molecular capaz de ter afinidade com ATIII é um pentassacárido bem individualizado com 1700 D de peso molecular¹⁻⁴. As indústrias química e farmacêutica têm nos últimos anos vindo a criar Heparinas despolimerizadas ou fraccionadas com pesos moleculares médios entre 3000 e 6000 D, chamadas Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM)⁴.

Uma vez que a eficácia antitrombótica de Heparina está relacionada essencialmente com a sua actividade anti Xa, enquanto o risco hemorrágico com o prolongamento do APTT e a actividade anti IIa, será de esperar que as HBPM se acompanhem de menor tendência hemorrágica, sem perderem, contudo, a actividade antitrombótica⁶.

A aplicação das HBPM em HD foi pela primeira vez referida em 1983⁷. Desde então, vários têm sido os protocolos descritos para a utilização de HBPM como preventiva da trombogénese no Circuito Extracorporal (CEC) da HD^{5,6,8-17}.

No grupo de doentes hemodialisados em situação de risco hemorrágico, a utilização deste tipo de Heparinas tem uma indicação particularmente importante, sobretudo quando as condições operacionais em que os tratamentos hemodialíticos têm de ser efectuados são propícias à trombogénese e coagulação do CEC. Estão neste caso as HD executadas com sistemas de unipunção e, portanto, com débitos médios de sangue no CEC (Qs) mais baixos que os recomendados para situações em que se pretende prevenir a trombogénese, sem recurso a anticoagulantes.

Elaborámos um protocolo prospectivo com o objectivo de padronizar a utilização de uma HBPM — Fraxiparina® (Fraxi), em HD de doentes com e sem risco hemorrágico e em situações de altos e baixos Qs. Comparámo-la com a HC em doses habituais e com a técnica de lavagens periódicas do CEC com Soro Fisiológico (Lavagens), no que respeita aos seus efeitos biológicos na coagulação sistémica e na prevenção da trombogénese do CEC.

DOENTES E MÉTODOS

DOENTES — Foram estudados 29 doentes consecutivos, em Hemodiálise regular há pelo menos 3 meses, submetidos a sessões de 4 horas de HD, 11 do sexo feminino e 18 do sexo masculino com média de idades de 53 anos²⁷⁻⁷⁶. Os doentes foram seleccionados de acordo com o respectivo risco hemorrágico e distribuídos em 3 grupos, segundo metodologias distintas em A, B e C:

Grupo A — 10 doentes sem risco hemorrágico, em HD com sistema de Unipunção e Débito de Sangue (Qs) < 200 ml/min;

Grupo B — 10 doentes com risco hemorrágico, em HD com sistema de Bipunção e Qs \geq 200 e < 300 ml/min;

Grupo C — 9 doentes sem risco hemorrágico, em HD com sistema de Unipunção e Qs < 200 ml/min.

Definimos como situações de risco hemorrágico, história de hemorragia activa recente (< 48 horas), pericardite e ou status pré ou pós operatório imediatos. O peso dos doentes nos 3 grupos estudados foi idêntico. Foram considerados critérios de exclusão do protocolo: idade < 18 anos, peso < 50 Kg, gravidez, intervenção cirúrgica do Sistema Nervoso Central (SNC), Síndrome Inflamatória em fase aguda, Síndrome Nefrótica, infecção do SNC, Endocardite Infecciosa, infecção HBV, Hemorragia Digestiva em fase activa e doentes sob terapêutica com vitamina C, anti-histamínicos, digitálicos, tetraciclina, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais e anti-inflamatórios.

PROTOCOLO DO ESTUDO — Foram executadas 49 sessões de 4 horas de HD, em monitores Gambro® AK10. As HD com técnica de Unipunção simples foram executadas com o sistema de alternador incorporado no monitor e as com técnica de Unipunção com dupla bomba com o módulo Gambro®, utilizando linhas com câmara de expansão arterial.

Os acessos vasculares foram para as HD com Unipunção (grupos A e C) Catéteres de lúmen simples colocados em veias centrais e para as HD com Bipunção Fistulas arterio-venosas (FAV) puncionadas com agulhas de calibre 15 G. O escorvamento inicial do CEC foi executado com 2 litros de soro fisiológico não heparinizado. Os dialisadores utilizados foram capilares com 1.1 e 1.2 m² Gambro® (GFE 11 e GFE 12). Nenhum dos dialisadores foi reutilizado.

Os doentes dos Grupos A e B foram submetidos a 2 sessões de HD I e II (AI, AII e BI, BII), intervaladas de pelo menos 44 horas. Na HD I foi utilizado como anticoagulante a Fraxi, ministrada em bólus no início de cada sessão na dose de 10000 U Anti Xa IC no Grupo AI e de 5000 U nos Grupos BI e C (Quadro 2). Na HD II, foi utilizado, no Grupo AII Heparina Convencional tendo sido ministrado um bólus inicial com a dose média de 36 UI/Kg, seguida de uma perfusão contínua na dose média de 16 UI/Kg/hora (dose total média 5470 UI). No Grupo BII, em que não foram ministrados fármacos anticoagulantes, a prevenção da trombogénese do CEC foi obtida pela técnica de lavagens periódicas do CEC com 100 ml de Soro Fisiológico de 20 em 20 minutos.

Foi elaborado um protocolo de avaliação clínica e laboratorial da coagulação. A avaliação clínica ocorreu no final de cada sessão de HD e consistiu num método semiquantitativo, baseado na presença de coágulos na câmara de expansão, câmara venosa e dialisador (0 = ausência ou < 2 coágulos soltos nas câmaras, ou < 15 fibras coaguladas no dialisador; 1 = 2 coágulos ou 15 fibras coaguladas) ou coagulação maciça do CEC. A avaliação laboratorial constitui nos doseamentos de: Pré (T0) e Pós HD (T240) — hemoglobina (Hb), Hematócrito (Hct), plaquetas (plaq.) e ureia; Pré HD (T0), aos 30 (T30), 60 (T60), 120 (T120), 180 (T180) e 240 minutos (T240) — APTT e Actividade Anti Xa.

A contagem de plaquetas pré HD foi corrigida para os valores do Hct., segundo a fórmula:

Plaq. pré corrigidas = plaq. pré \times (Hct. pós/Hct. pré).

A eficácia dialítica foi avaliada pela Extracção de ureia, calculada pela fórmula:

Extr. ureia = (ureia pré-ureia pós)/ureia pré = 100

O risco hemorrágico da anticoagulação após a sessão de HD foi avaliado pelos tempos de compressão da FAV, até à obtenção da hemostase nos pontos de punção arterial e venosa. Nos Grupos com risco hemorrágico foram avaliadas as necessidades transfusionais, entre duas HD consecutivas e o valor de Hb e Hct. pré HD.

Preparados Heparínicos — A Fraxiparina® é uma Heparina de baixo peso molecular (HBPM), obtida pela despolimerização ácida, produzida pelos Laboratórios Choay — Paris. O seu peso molecular médio é de 4 500 D, com uma especificidade de 200 Unidades Anti Xa Instituto Choay (IC) e 50 Unidades por miligrama USP, de acordo com o 4.º Standard Internacional de Heparina.

A Heparina Convencional (HC) utilizada foi a Heparina sódica injectável, produzida pelos Laboratórios Choay (5000 UI/ml).

MÉTODOS LABORATORIAIS

Obtenção de Amostras — O sangue (9 volumes) foi colhido para tubo de plástico com citrato de sódio 0.11 M (1 volume). O sangue citratado foi mantido em banho de gelo fundente até à centrifugação (15 minutos a 3500 rpm a $\pm 4^\circ\text{C}$). O sobrenadante foi fraccionado em aliquotas e mantido a -70°C até ser ensaiado.

Avaliação das Actividades Anticoagulantes — O APTT foi ensaiado em coagulómetro *FibrinTimer* da Behring, usado como reagente o thrombofax da ORTHO diagnostics, tendo como activador o ácido eláxico. O tempo de coagulação obtido foi referenciado com o normal do dia, para o nosso laboratório.

A actividade Anti Xa, foi avaliada por um método amido-lítico, executado manualmente em 3.M. a 37°C , tendo como reagentes o Kit da Kabi Diagnostica. O Kit é composto por um substracto cromógeno S2222, Factor Xa bovino e ATIII humana. As curvas padrão foram feitas com as duas Heparinas em estudo: a Fraxi e a HC, adicionadas a um plasma normal liofilizado da Kabi Diagnostica, de modo a serem obtidas concentrações de 0.1 a 0.7 IU hep/ml de 0.025 a 0.1 IU hep/ml.

Análise Estatística — Na análise estatística de variáveis contínuas foi utilizado: para variáveis dentro do mesmo Grupo o teste de Variância Múltipla (ANOVA) com correcção de Bonferroni, e para análise de variáveis entre Grupos diferentes o t teste.

Na análise de contingência foi utilizado o teste de Fisher. Foram considerados significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Dados Gerais da População — As populações são idênticas em idade, peso e distribuição por sexos, nos vários Grupos estudados.

Avaliação Laboratorial da Coagulação — Os valores basais (T0) de APTT foram idênticos em todos os 5 Grupos de doentes. Em todos os tempos de observação, para além de T0, os valores de APT do grupo AII (HC) foram significativamente superiores ($p < 0.05$) aos correspondentes dos outros Grupos, com excepção de T240 do Grupo AI (Quadro 1) (Fig. 1). O pico da acção de todas as Heparinas e em todos os Grupos, ocorreu em T30. Apenas no Grupo com HC (AII), se verificou um aumento significativo ($p < 0.05$)

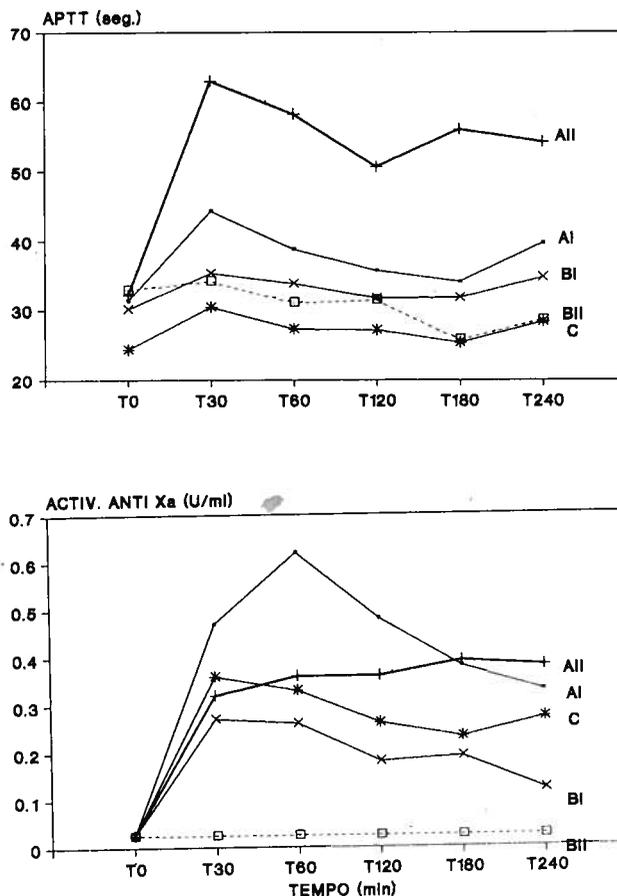


Fig. 1 — Variação dos valores médios de APTT e actividade Anti Xa ao longo da sessão de Hemodiálise.

dos valores de APTT em relação ao valor basal (T0). Analisado o prolongamento do APTT, em valor percentual do valor basal, verificou-se que no Grupo AII (HC) atingiu 197%. Este valor foi significativamente superior ($p < 0.01$) aos dos Grupos BI, C (Fraxi 5000 U Anti Xa IC) e BII (Lavagens) (Quadro 1).

O grupo AI (Fraxi 10000 U Anti Xa IC) teve um pico percentual de 147%, que não se mostrou significativamente diferente de qualquer dos outros Grupos. No Grupo BII o valor de APTT ao T180 foi significativamente inferior ($p < 0.05$) aos outros tempos de observação (Quadro 1) (Fig. 1).

Quanto à evolução do APTT ao longo das 4 horas de observação verificou-se que, após o pico T30, os valores decerem em T60, mantendo-se estáveis até ao final T240.

No que respeita à actividade anti Xa, no Grupo BII não ocorreu qualquer variação significativa em relação a T0. Nos Grupos com Fraxi o pico máximo ocorreu a T30 para os Grupos BI e C e a T60 no Grupo AI. No Grupo AII (HC) o pico máximo ocorreu a T180 (Quadro 2) (Fig. 1). Em valor absoluto, o valor médio de actividade anti Xa da Fraxi na dose de 10000 U (AI) foi significativamente superior ($p < 0.05$) aos dos grupos BI e C T30 e T60, não o sendo, contudo, face à HC (AII).

Em todos os Grupos com Fraxi, e apenas neles, a actividade anti Xa se reduziu a partir da 2.ª hora de HD. Essa redução foi nítida, tornando-se idêntica ao valor basal em T120 e T240 no Grupo BI (Quadro 2) (Fig. 1).

QUADRO 1 — Variação dos valores médios e respectivos desvios padrão de Tempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) aos 0, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos da sessão de hemodiálise. Aumento percentual da APTT entre o T0 e T30

	T0	T30	T60	APTT			T30/T0 %
				T120	T180	T240	
AI	31.3 ± 12.5	44.3 ± 15.1	38.8 ± 6.0	35.7 ± 6.0	34.1 ± 7.5	39.7 ± 13.6	147**** ± 4.5
AII	32.2 ± 7.1	63.0** ± 25.8#	58.2** ± 19.9	50.6** ± 16.8	56.0** ± 24.7	54.2*** ± 25.9	197**** ± 78
BI	30.1 ± 4.0	35.3 ± 6.7	33.8 ± 4.2	31.7 ± 3.4	31.8 ± 1.7	34.7 ± 8.6	117**** ± 11
BII	32.9 ± 6.4	34.2 ± 6.0	31.1 ± 3.4	31.5 ± 5.2	25.8 ± 2.6	28.6* ± 2.1	107**** ± 22
C	24.3 ± 2.7	30.4# ± 3.4	27.3 ± 2.4	27.1 ± 3.5	25.3 ± 3.8	28.3 ± 6.0	126**** ± 16

p<0.05 vs T0

* p<0.05 vs T0, T30, T120

** p<0.01 AII vs AI, BI, BII, C

*** p<0.05 AII vs BI, BII, C

**** p<0.05 AI vs BII; AII vs BI; AII vs BII; AII vs C; BII vs C

QUADRO 2 — Variação dos valores médios e respectivos desvios padrão de Actividade Anti Xa (ANTI Xa), aos 0, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos da sessão de hemodiálise

Grupos	Actividade ANTI Xa					
	T0	T30	T60	T120	180	T240
AI	0.025	0.47** ± 0.15	0.62 ± 0.45	0.48 ± 0.27	0.38 ± 0.18	0.33 ± 0.21
AII	0.025	0.32 ± 0.18	0.36 ± 0.27	0.36 ± 0.23	0.39 ± 0.20	0.38 ± 0.29
BI	0.025	0.27 ± 0.12	0.26 ± 0.11	0.18* ± 0.13	0.19 ± 0.16	0.12* ± 0.13
BII	0.025	0.025*	0.025*	0.025*	0.025*	0.025*
C	0.025	0.36 ± 0.13	0.33 ± 0.09	0.26 ± 0.09	0.23 ± 0.07	0.27 ± 0.07

* Únicos valores p=n.s. vs T0

** p<0.03 AI vs BI

Em relação à contagem de Plaquetas, após a correcção ao Hct. do valor pré HD, não se verificou variação significativa, nem entre os grupos, nem entre os valores pré e pós HD. Verificou-se que a descida mais acentuada do número de Plaquetas (-20%±24) ocorreu no Grupo BII (Lavagens).

Avaliação Clínica da Coagulação — Quanto à avaliação semiquantitativa da presença de coágulos na câmara de expansão e câmara venosa verificou-se que apenas ocorreu coagulação significativa (p<0.05) no Grupo com Lavagens (BII) todos com > 2 coágulos na câmara, quando comparado com qualquer dos outros Grupos.

No que respeita ao parâmetro coagulação do dialisador, este foi significativamente superior (p<0.05) no Grupo BII, tendo-se registado em 8 de 10 sessões > 15 fibras coaguladas, em relação aos Grupos BI e C que se verificaram > 15 fibras coaguladas em 8 de 10 e 2 de 9 sessões respectivamente.

A coagulação maciça do CEC ou do dialisador apenas se verificou em 5 das 49 sessões de HD protocoladas e todas elas no Grupo com Lavagens (BII) (p<0.05).

Avaliação do Risco Hemorrágico — Apenas se avaliou o tempo de compreensão de FAV nos Grupos BI (Fraxi 5000 U Anti Xa IC) e BII (com utilização de lavagens com soro e sem anticoagulantes). (BI — Arterial: 3.23±1.09, Venoso: 3.11±1.17 minutos) (BII — Arterial: 3.34±1.31, Venoso: 3.26±1.18).

Não ocorreu qualquer evidência directa de perdas hemáticas visíveis, nem de necessidades transfusionais.

Avaliação da Eficácia Dialítica — Quanto à eficácia dialítica, foi avaliada pela Extracção de ureia, apenas nos doentes que não tiveram interrupção de HD. Os valores médios de extracção de ureia nos diferentes Grupos foram respectivamente: AI: 52.8±9.9; AII: 47.8±9.3; BI: 66.8±8.8; BII: 67.5±10.4; C: 47.9±13.4.

Agrupando-os consoante o Qs (Qs<200 ml/min — Grupos AI, AII, e C; Qs≥200 ml/min — Grupos BI e BII) verificámos apenas serem significativas (p<0.05) as diferenças entre os grupos de Qs diferentes.

DISCUSSÃO

A prevenção da trombogénese no CEC de HD em doentes com risco hemorrágico levanta problemas técnicos por vezes difíceis de superar, sobretudo se as condições operacionais não permitirem a utilização de Qs elevados^{18-20,22,23}. Enquanto que os métodos de anticoagulação regional do CEC não estão dependentes do valor do Qs, todos os restantes impõem como coadjuvantes de acção antitrombogénica elevados Débitos de Sangue. Estão no primeiro grupo de técnicas a clássica heparinização regional e a anticoagulação com citrato. Se a primeira destas é de fácil execução e entrou em desuso, devido ao efeito rebound de anticoagulação sistémica após a dissociação dos complexos Heparina/Protamina^{19,22}, já a segunda é de difícil execução²¹, pois necessita de dialisante sem cálcio não comercializado entre nós. No segundo grupo de técnicas fortemente dependentes de elevados Qs > 300 ml/min estão a heparinização *apertada* ou *à mínima* e as Lavagens periódicas com Soro Fisiológico^{22,23}. Qualquer destas técnicas não está isenta de problemas: se na primeira a ausência de anticoagulação sistémica não é obtida, uma vez que se pretende manter o APTT em valores de 140% do valor basal²³, na segunda a infusões periódicas de soros condicionam ultrafiltrações horárias muitas vezes impossíveis de atingir e programar adequadamente, sem o recurso a monitores com módulo de ultrafiltração controlada.

Pretendemos com o nosso estudo avaliar e responder a um grupo de questões com a utilização da HBPM (Fraxiparina®): 1 — avaliar o efeito biológico anticoagulante da minitração, num único bólus inicial, de 2 doses diferentes de HBPM e compará-lo com o da HC; 2 — padronizar a dose mais baixa de HBPM eficaz na prevenção da trombogénese do CEC; 3 — avaliar a capacidade de prevenção da trombogénese em situações de baixo Qs (unipunção simples ou dupla bomba nas duas doses protocoladas).

A análise da evolução dos valores de APTT evidenciou que, nas doses utilizadas, quer a HBPM quer a HC, tiveram o seu pico de acção aos 30 min, contudo, apenas no grupo com HC essa subida se mostrou significativamente diferente do valor basal (Quadro 1). Apesar de o pico com HC ter atingido 197% do valor basal e da HBPM na dose de 10000 U Anti Xa IC 147%, não se evidenciou diferença significativa entre estes valores, eventualmente por terem existido grandes desvios padrão (Quadro 1). Embora nitidamente mais baixo do que o atingido com HC, o valor de pico de APTT com a dose de 10000 U Anti Xa IC de HBPM (Grupo AI) foi excessivamente elevado para poder ser preconizado, com segurança, em situações de grande risco hemorrágico (este valor é pretendido com a *Heparina à mínima*²³). Já as doses de 5000 U Anti Xa IC (Grupos BI e C) têm picos significativamente inferiores à HC e próximos do das lavagens (Quadro 1) (Fig. 1).

Em valor absoluto as HD com HC cursam com APTT mais elevados do que os outros grupos. No entanto, de novo, a dose de 5000 U Anti Xa IC se revelou mais segura, pois foi sempre significativamente diferente da HC, mantendo-se sempre em valores idênticos aos da não utilização de qualquer anticoagulante (Grupo BII). Recentemente foram revistas as diversas afinidades e actividades biológicas das múltiplas HBPM actualmente disponíveis⁴. Existe uma razoável variabilidade de afinidade Anti Xa entre os vários preparados actualmente disponíveis que justificam a aplicação de outros tantos protocolos de minitração para a obtenção de resultados idênticos^{5,6,8-17}. Em comparação com 8 outras HBPM a Fraxi é a que menos potência anticoagulante evidencia⁴. Este facto embora se traduza em maior segurança nas situações de risco hemorrágico não elimina uma característica comum a todas estas Heparinas, que é o

prolongamento do seu tempo de acção na Insuficiência Renal. Sendo moléculas de peso molecular médio uma parte importante da sua eliminação é por filtração glomerular, podendo, em doentes hemodializados, a vida média das HBPM atingir 8 horas²⁴. Este dado determina a importância de tentar encontrar a dose mínima eficaz para a obtenção dos efeitos preventivos da trombogénese nos doentes em HD. Em qualquer dos Grupos, com minitração de anticoagulantes (AI, AII, BI, C), analisados após o pico dos 30 min., os valores de APTT desceram e mantiveram-se idênticos até às 4 horas. No entanto, foi nos Grupos BI e C (Fraxi 5000) que esse valor foi mais próximo do valor basal no final da observação (Quadro 1) (Fig. 1). Esta observação é coincidente com a de outros autores que com a mesma HBPM¹⁶ verificaram que só com a dose de 5000 U Anti Xa IC se obtinha um valor de Tempo de Trombina ao fim de 4 horas de HD idêntico ao basal. Este dado coloca a dose de 5000 U Anti Xa IC de Fraxi como a mais segura em termos de menor risco hemorrágico.

A actividade antitrombótica das HBPM é avaliada pela actividade Anti Xa. A maior afinidade Anti Xa da Fraxi foi traduzida pela maior precocidade de pico de actividade Anti Xa obtida nos Grupos AI, BI e C (30 e 60 min.) quando comparada com o Grupo AII (180 min.) e ainda pelo facto de os valores Anti Xa mais elevados terem sido atingidos no Grupo AI (10000 U Anti Xa IC) enquanto a subida do APTT foi mais significativa com a HC (Quadro 2). Enquanto a actividade Anti Xa no Grupo com HC se mantém estável ao longo de toda a sessão dialítica, em todos os Grupos com Fraxi esta actividade diminuiu a partir da 2.^a hora de HD. tal facto, acrescido de a redução ter sido significativamente mais marcada no Grupo com Qs elevado (BI), sugere que esta HBPM (Molécula de médio Peso Molecular) é dialisada.

A interferência da HC com a actividade plaquetária e, em particular a trombocitopénia, constitui um elemento potenciador da actividade anticoagulante que aumenta o risco hemorrágico, em particular nos urémicos^{1,22}. A avaliação numérica das plaquetas, embora não tenha evidenciado variações significativas, teve a maior descida (20%) com a técnica de Lavagens (Grupo BII). Este facto, que reflecte muito provavelmente a extensa coagulação no CEC neste grupo de hemodializados, já assinalado previamente²⁵, não foi encontrado por outros autores²⁶ eventualmente por não terem corrigido os valores plaquetários com o Hematócrito.

Na avaliação semi-quantitativa da trombogénese qualquer dos Grupos com HBPM ou HC é superior na prevenção de aparecimento de coágulos na câmara venosa ou no dialisador ao Grupo com Lavagens. No entanto o elemento mais importante, quer em operacionalidade técnica de diálise, quer em perda de sangue para o doente ou em custos económicos prende-se com a coagulação maciça do CEC e a necessidade da sua substituição. Neste parâmetro a comparação do Qs < 200 ml/min com HBPM de 10000 U Anti Xa IC (Grupo AI), ou HC (Grupo AII) foi idêntica a Qs > 200 < 300 ml/min com dose baixa de HBPM, 5000 U Anti Xa IC (Grupo BI). Na prática diária das Unidades de hemodiálise, sobretudo Hospitalares, muitas vezes confrontadas com doentes em risco hemorrágico e com impossibilidade de obtenção de Qs elevados no CEC, a operacionalidade dos tratamentos é, por vezes, tormentosa. De facto, no Grupo de doentes com risco hemorrágico, Lavagens e Qs < 300 ml/min (Grupo BII), 50% das diálises tiveram de ser interrompidas por coagulação total do dialisador ou do CEC. No Grupo de doentes (grupo C) em situação idêntica de risco hemorrágico e Qs ainda mais desfavoráveis do que os do Grupo com Lavagens (Grupo BII) a dose de 5000 U Anti Xa IC de Fraxi mostrou-se suficientemente eficaz na prevenção da coagulação maciça do dialisador e do CEC. Esta observação eviden-

cia que, a dose de 5000 U Anti Xa IC de Fraxi é eficaz na prevenção da trombogénese maciça do CEC, embora não previna totalmente o aparecimento de coágulos no dialisador e na câmara venosa. É ainda de realçar quanto à operacionalidade dialítica a simplicidade de utilização desta HBPM, em apenas um bólus, no início da HD, sobretudo quando comparada com outras técnicas de prevenção de trombogénese em situações de risco hemorrágico.

Nenhum dos métodos se superiorizou de forma significativa quanto à eficácia dialítica, avaliada pela extracção de ureia entre Grupos com Qs idênticos.

Foi nosso objectivo encontrar o melhor balanço risco/benefício. Tem sido afirmado como mínimo capaz de prevenir a trombogénese no CEC, sem risco hemorrágico, o valor de 0.5 U/ml de actividade de Anti Xa^{6,14,16}. Contudo, tal risco em geral tem sido avaliado pelos tempos de hemostase do acesso vascular^{11,15-17,26}. No nosso estudo não encontramos aumento dos tempos de hemostase pós HD no Grupo com Fraxi 5000 U Anti Xa IC em comparação com a não utilização de qualquer anticoagulante. Parece-nos, pois, desnecessário aumentar as doses de Fraxi com o objectivo de atingir aquele valor, uma vez que obtivemos uma adequada prevenção da trombogénese do CEC com valores inferiores de actividade Anti Xa. Apenas no Grupo AI aos 60 min., ocorreu actividade Anti Xa superior a 0.5 U/ml.

Concluimos que: a utilização de Fraxiparina® se acompanha de menor risco hemorrágico, definido pelo aumento do APTT, do que a Heparina Convencional; na dose de 5000 U Anti Xa IC o efeito no prolongamento do APTT e no tempo de hemostase não foi significativamente diferente da Técnica de Lavagens do CEC; a dose de 5000 U Anti Xa IC foi idêntica, em eficácia na prevenção da trombogénese do CEC, à Heparina Convencional e à dose de 10000 U Anti Xa IC, mesmo em situações de Qs < 200 ml/min (unipunção); a utilização de Fraxiparina® na dose de 5000 U Anti Xa IC mostrou-se de fácil utilização, eficaz e segura como alternativa à utilização de Lavagens, em situações de risco hemorrágico e baixo débito sanguíneo no Circuito Extracorporal da Hemodiálise.

BIBLIOGRAFIA

- STIEKEMA J.C.J.: Heparin and its biocompatibility. *Clin Nephrol* 1986; 26: 3-8.
- SAMAMA M.: Les nouvelles heparines. *Press Med*, 1986; 15: 1631-1635.
- PETITON M.: Molecular Basis for Activity of Cy 216. In *Fraxiparine 1st International Symposium* ed Breddin K, Fareed J, Samama M, Stuttgart 1989; 5-11.
- FAREED J., WALENGA J.M., RANCANELLI A., HOPPENSTEADT D., COYNE E., DAVIS P., NONN R.: Biochemical and Pharmacologic Studies on Unfractionated and Low Molecular Weight heparins. In *Fraxiparine 1st International Symposium*, ed. Breddin k, Fareed J, Samama M, Stuttgart 1989; 41-67.
- TEN CATE J.W., WILMINK J.M.: Low molecular weight heparins and heparinoid a recent development in anticoagulant treatment application in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 397-400.
- SCHRADER J., VALENTIN R., TONNIS H.J., et al.: Low molecular weight heparin in hemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int* 1985; 28: 823-829.
- HENNY CHP, TEN CATE J.W., VAN BRONSWIJK H., et al.: Use of a new heparinoid anticoagulant during acute haemodialysis of patients with bleeding complications. *Lancet I* 1983; 890-893.
- LJUNBERG B.: A Low molecular heparin fraction as an anticoagulant during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1985; 24: 15-20.
- LJUNBERG B., BLOMBACK M., JOHNSON H., LINS L.E.: A single dose of a Low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1987; 27: 31-35.
- HORY B., CACHOUK A., SAUNIER F., et al.: Etude comparative de l'heparine et d'une heparine de très faible masse moleculaire en hemodialyse dans l'insuffisance renale chronique. *Press Med* 1987; 16: 955-958.
- DIEVAL L., MORINIERE P., ROUSSEL B., BAYRON B., FOURNIER A., DELOBEL J.: Anticoagulation des seances d'hemodialyse par une heparine de bas poids moleculaire (Cy 222 Choary). *J Mal Vasc* 1987; 12: 108-118.
- POUZOL P., POLACK B., DECHELETTE E., JURKOVITZ C., CUSIN E.: Activités Biologiques de l'enoxiparine (Pk 10 169) en hemodialyse. *J Mal Vasc* 1987; 12: 108-110.
- SCHRADER J., STIBBE W., ARMSTRONG W., et al.: Comparison of low molecular weight heparin to standart heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988; 33: 890-896.
- MAURIN N., KIERDORF H.: A Low molecular weight heparin in hemodialysis. *Klin wochenchor* 1988; 66: 246-249.
- SCHLEGEL M., MACHER M.A., HURTAND M.F., MAISIN A., BARA L., LOIRAT C.: The use of Cy 216 in paediatric haemodialysis. In *Fraxiparine 1st International Symposium*, ed Breddin k, Fareed j, Samama M., Stuttgart 1989; 177-186.
- MORINIERE P., DIEVAL J., BAYRON B., ROUSSEL B., et al.: Low — molecular — weight heparin Fraxiparin® in hemodialysis. *Blood Purif* 1989; 7: 301-308.
- DIEVAL J., MORINIERE P., BAYRON B., ROUSSEL B., FOURNIER A., DELOBEL J.: Dose finding study of the low molecular weight heparin Cy 216 in chronic haemodialysis. In *Fraxiparine 1st International Symposium*, ed. Breddin K, Fareed J, Samama M, Stuttgart 1989; 170-175.
- REEDER B.A.: Heparin — free hemodialysis Fact or fiction?. *Dial Transplant* 1989; 18: 558-561.
- SANDERS P.W., TAYLOR H., CURTIS J.J.: Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985; V: 32-35.
- ROMAGNONI M., BECCARI M., FAIOLO S., et al.: Long-term hemodialysis without heparin. *Dial Transplant* 1985; 14: 202A-B.
- PINNICK R.V., WIEGMANN T.B., DIEDERICH D.: Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983; 258: 258-261.
- LINDSAY R.M., SMITH A.M.: Practical use of anticoagulants. In *John F. Maher Replacement of Renal function by dialysis*, ed. Kluwer Acad. Publishers, Dordrecht, Boston, Lancaster 1989; 246-275.
- ZASUWA G.A., DUNNLER F., DAUGIRDAS J.T., LEVIN N.W.: Anticoagulation. In *John Daugirdas, Todd S Ing, Handbook of Dialysis*, ed. Little, Brown and Company, Boston, Toronto 1988; 87-98.
- GOUDABLE C., GABAIG A.M., TOUTHAT H., et al.: Pharmacokinetics of Cy 216 in healthy subjects and in Renal impairment. In *Fraxiparine 1st International symposium*, ed Breddin k, Fareed J, Samama M, Stuttgart 1989; 79-84.
- THOMAS D.P., BARROWCLIFFE T.W., CURTIS A.D.: Low molecular weight heparin a better drug? *Haemostasis* 1986; 16: 87-92.
- ANASTASSIADES E., IRELAND H., FLYNN A., LANE D.A., CURTIS J.R.: A Low molecular-weight heparin (Kabi 2165 — Fragmin) in repeated use for haemodialysis prevention of clotting and prolongation of the venous compression time in comparison with commercial unfractionated heparin. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 135-140.

Pedido de Separatas:
J.D. Barata
Serviço de Nefrologia
Hospital de Santa Cruz
Rua Prof. Reynaldo dos Santos
2795 Carnaxide