

---

# ESTUDO COMPARATIVO PARA AVALIAR A TOLERABILIDADE E SEGURANÇA DA ENOXAPARINA NA PROFILAXIA DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO E SUBMETIDOS A OPERAÇÕES ABDOMINAIS E ABDÔMINO-PÉLVICAS

JULIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS JÚNIOR - TSBCP  
ANA CAROLINA CAVALCA

---

SANTOS JÚNIOR JCM; CAVALCA AC. Estudo Comparativo Para Avaliar a Tolerabilidade e Segurança da Enoxaparina na Profilaxia da Trombose Venosa Profunda em Pacientes Internados em Hospital Universitário e Submetidos a Operações Abdominais e Abdômino-Pélvicas. *Rev bras Coloproct*, 2004;24(3):253-261.

**RESUMO:** A tolerabilidade e a segurança da enoxaparina usada na profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) foi avaliada num estudo aberto comparativo que incluiu 97 pacientes de ambos os sexos, com idade variando de 40 a 86 anos (média = 60,9 a), no Grupo Teste (GT), e 30 pacientes, de ambos os sexos com idade variando de 42 a 80 anos (média = 60 a), no Grupo Controle (GC), submetidos a operações abdominais e/ou pélvicas de médio e grande porte. A enoxaparina foi aplicada, profilaticamente, via subcutânea, em todos os pacientes do Grupo Teste (GT), na dose de 20 mg/dia, iniciada duas horas antes do ato operatório e mantida ao longo do pós-operatório, enquanto o paciente esteve acamado, no máximo por 7 dias. Os pacientes do Grupo Controle (GC), com a mesma técnica usada para os pacientes do GT, receberam injeções subcutâneas de soro fisiológico. A tolerabilidade foi avaliada pela observação de aparecimento ou não de hematomas no local de aplicação do medicamento, comparada com aqueles formados pela simples injeção de soro fisiológico. Quarenta pacientes (41,2%) do GT apresentaram hematomas no local da injeção, 83% deles menor que 1 cm. Cinco pacientes (16,6%) do GC apresentaram 7 hematomas no local da aplicação do soro fisiológico ( $p = 0,025$ ). A segurança foi testada pela avaliação do sangramento ocorrido no intra-operatório e pelas alterações sangüíneas dos valores de hemoglobina e contagem de plaquetas. A perda sangüínea intra-operatória foi semelhante nos dois grupos ( $p=0,36$ ). Observou-se sangramento excessivo em 5 pacientes (5,2%) do GT, dois dos quais devido a acidente cirúrgico, e em 3 pacientes (10%) do GC. Houve queda significativa da hemoglobina, de 13,0 g/100 ml para 11,6 g/100 ml ( $p<0,0001$ ), valores esses dosados, respectivamente, no pré e 3o. dia do pós-operatório, entre os pacientes do GT, e de 12,8 g/100 ml para 10,9 g/100 ml, entre os pacientes do GC ( $p<0,0001$ ). Houve variação significativa no número de plaquetas contadas ao longo do estudo dentre os pacientes do GT ( $p<0,0001$ ), às custas de elevação ocorrida no 3o. dia do pós-operatório. Entre os pacientes do GC foi observada diminuição do número de plaquetas contadas no 3o. dia do pós-operatório, com variação não significativa dentro do grupo ( $p = 0,5$ ). As alterações dos valores de hemoglobina e contagem de plaquetas observadas nos pacientes do GT não foram acompanhadas de manifestações clínicas que justificassem observação ou medida terapêutica de qualquer natureza. A enoxaparina foi bem tolerada pelos pacientes, o que ficou evidenciado pela ausência de reações locais ou sistêmicas relevantes e mostrou-se segura, na dose empregada, por não ter provocado eventos adversos que pudessem ter sido atribuídos a seu uso ou que exigissem a suspensão de sua administração profilática.

**Unitermos:** Trombose venosa profunda, profilaxia, operações abdominais, heparinóides, enoxaparina

---

## INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar é causa freqüente de morte entre pacientes hospitalizados<sup>1</sup> e uma das mais

graves conseqüências das operações abdômino-pélvicas e ortopédicas 2,3. A ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), como complicação pós-operatória, é variável e depende de fatores ligados ao paciente e ao ato cirúrgico. Sua incidência vai de 10 a 80%, como nos traumas ortopédicos, podendo evoluir com embolia fatal em 2,5% das vezes<sup>2-7</sup>. Esses valores podem,

---

*Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - SP*

contudo, representar cifras subestimadas se considerarmos estudos feitos em autópsia sobre a ocorrência da trombose como causa de morte entre pacientes hospitalizados<sup>8,9</sup>, ou quando selecionamos população que reúne vários fatores de risco para a ocorrência de fenômeno tromboembólico<sup>10</sup>.

Nesses estudos, a taxa de incidência da embolia pulmonar fatal é superior às citadas, o que realça a gravidade do problema e a importância das medidas profiláticas que poderiam, por ano, salvar a vida de milhares de pacientes cirúrgicos. A profilaxia da TVP e, conseqüentemente, a prevenção da embolia pulmonar fatal é feita com o uso sistemático de métodos efetivos que visam coibir a estase venosa ou diminuir a coagulação do sangue<sup>2</sup>.

Inúmeros estudos, envolvendo pacientes de risco<sup>2,4,5,11</sup>, têm demonstrado que o uso peroperatório de heparina subcutânea ou de heparina de baixo peso molecular, a enoxaparina<sup>2</sup>, em dose profilática, pode reduzir o risco de TVP e evitar a embolia pulmonar. Bara e col.<sup>12</sup> destacaram a vantagem para o uso da enoxaparina que, devido a suas características farmacológicas, permite dose diária única para os mesmos efeitos profiláticos obtidos com o uso, no mesmo período, de 3 doses de heparina. A análise da relação risco/benefício efetuada em voluntários saudáveis foi favorável ao uso de doses únicas, subcutâneas, de enoxaparina.

O objetivo do presente estudo é avaliar a tolerabilidade e segurança da enoxaparina, em dose única de 20 mg/dia, por via subcutânea, usada na profilaxia da TVP em pacientes internados para serem submetidos a tratamento cirúrgico abdominal ou abdômino-pélvico, de médio e grande porte.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

A população alvo foi constituída de 130 pacientes que, no período de janeiro de 1991 a março de 1993, foram internados nas enfermarias do Departamento de Operação, Ortopedia e Traumatologia - FMRP-USP\* e no Hospital Maternidade Frei Galvão, de Guaratinguetá, para serem submetidos a tratamento cirúrgico eletivo abdominal ou abdômino-pélvico, de médio ou grande porte, executados sob anestesia geral, com duração superior a uma hora. Todos os pacientes deram consentimento para sua inclusão no estudo, que foi aprovado pela \*Comissão de Normas Éticas do Hospital. Esses pacientes foram casualmente distribuídos para receber enoxaparina (grupo teste - GT) ou soro fisiológico (grupo controle - GC), por via subcutânea.

## **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Todos os pacientes, com idade superior a 40 anos, internados para serem submetidos, sob anestesia geral, a operação abdominal ou abdômino-pélvica de grande ou médio porte foram incluídos no estudo.

## **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos pacientes com discrasia sanguínea, pacientes que estavam fazendo tratamento com anticoagulante ou antiplaquetário, pelo menos até duas semanas antes da internação e pacientes com número de plaquetas inferior a 100.000 por mm<sup>3</sup> de sangue. Pacientes hipertensos moderados ou graves, pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica, pacientes portadores de doenças hepáticas ou pancreáticas crônicas ou pacientes sensíveis à heparina, bem como aqueles, com desordem mental, incapazes para consentir com sua inclusão no estudo, foram também excluídos.

## **ADMINISTRAÇÃO DAS MEDICAÇÕES - GRUPO TESTE (GT) E GRUPO CONTROLE (GC)**

Os pacientes do GT receberam, por injeção subcutânea, 20 mg de enoxaparina/dia, iniciada 2 horas antes da operação e mantida ao longo do período pós-operatório, enquanto estiveram acamados. As injeções subseqüentes foram feitas pela manhã, 24 horas após a aplicação anterior. Para cada injeção, feita no abdômen, a agulha (4X6) foi completamente introduzida perpendicular à prega de pele e subcutâneo, presos entre o dedo indicador e polegar do aplicador, e assim mantida até a injeção total da dose.

As aplicações foram feitas em lados alternados da parede abdominal. Os mesmos procedimentos foram usados para a aplicação de soro fisiológico nos pacientes do GC.

## **AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ-OPERATÓRIA, INTRA-OPERATÓRIA, PÓS-OPERATÓRIA E DADOS LABORATORIAIS**

A avaliação clínica e os cuidados pré-operatórios foram semelhantes para os dois grupos de pacientes. A avaliação clínica estabelecida foi a de rotina pré-operatória para operações de médio e grande

porte, com variações determinadas pela doença cirúrgica ou moléstias clínicas associadas e constou de história clínica completa, exame físico geral e especial, incluindo dados antropométricos. Os exames laboratoriais pré-operatórios incluíram dosagens bioquímicas do sangue (glicose, uréia, creatinina, sódio e potássio), hemograma completo com contagem de plaquetas, tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).

### **AVALIAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA (IO)**

Para a avaliação IO foram considerados: o tipo de intervenção cirúrgica e sua duração, em minutos, contados desde o final da indução anestésica até o término da operação; a perda sanguínea intra-operatória, medida pela quantidade de sangue aspirado ou que se embebeu em compressas, que foram pesadas, e o volume infundido de sangue ou derivados.

### **AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA (PO)**

Os cuidados PO, iniciados na hora imediata ao término do ato cirúrgico e mantidos nos dias subseqüentes, constaram de:

- a) avaliação clínica,
- b) observação de formação de hematomas ou presença de sangramentos na ferida abdominal ou de hemorragia na área cirúrgica e
- c) formação de hematoma na região de aplicação da enoxaparina.

### **TOLERÂNCIA A ENOXAPARINA**

No terceiro dia do PO, os locais onde foi aplicado o anticoagulante ou o soro fisiológico foram examinados para a identificação da presença ou não de hematoma, e receberam a seguinte classificação:

- 0 - hematoma ausente,
- 1 - hematoma menor que 1 cm,
- 2 - hematoma maior que 1 cm e menor que 5 cm
- 3 - hematoma maior que 5 cm.

Nesse dia foi colhido sangue para hemograma (GV, Hb, Ht e contagem de plaquetas). Após o 3o. dia, até o dia da alta hospitalar, de 2 em 2 dias, foi feita contagem global de plaquetas. No 7o. dia do PO, ou no dia da alta hospitalar, quando aconteceu antes do 7o. PO, os dados obtidos no estudo foram avaliados para aferição da tolerância do paciente à medicação. Esses dados foram:

1. Sangramento: O sangramento foi classificado em maior e menor

- a. Sangramento maior - foi definido como hemorragia com expressão clínica ou queda do valor da hemoglobina de pelo menos 2 gramas por 100 ml, ou que exigiu a transfusão de 2 ou mais unidades de sangue.
- b. Sangramento menor - foi definido como aquele considerado excessivo para o tipo de operação efetuada, com expressão clínica, mas que não causou queda de hemoglobina igual ou superior a 2 gramas por 100 ml de sangue e não exigiu reposição volêmica com sangue ou derivados.

2. Tolerância à droga na área da operação

A tolerância ao medicamento no local da aplicação foi avaliada utilizando-se da seguinte graduação:

- Grau 0 - hematoma ausente,  
Grau I - hematoma presente, sem conseqüência para a evolução PO,  
Grau II - complicação hemorrágica no local cirúrgico que retardou a alta hospitalar do paciente e  
Grau III - complicação hemorrágica que exigiu re-intervenção cirúrgica.

3. Outras complicações

As complicações PO relacionadas ao ato cirúrgico tais como infecção da ferida operatória, infecção urinária, infecção pulmonar e deiscência de anastomose foram anotadas para fins de análise.

### **PACIENTES DEFINITIVAMENTE INCLUÍDOS NO ESTUDO**

Cento e vinte e sete pacientes foram definitivamente incluídos no estudo. Noventa e sete, no grupo teste (GT): 47 homens (48,5%) e 50 mulheres (51,5%) e 30 pacientes no grupo controle GC: 18 homens (60%) e 12 mulheres (40%). Os grupos foram homogêneos com respeito aos dados demográficos (Tabela-1). Três pacientes do GT foram excluídos porque se recusaram a continuar participando do estudo.

### **DOENÇAS DE BASE**

As doenças mais comuns, determinantes do tratamento cirúrgico, foram câncer colo-retal e megacólon de etiologia chagásica (Tabela-2).

Vários problemas de saúde considerados como fatores de risco para complicações pós-operatórias envolveram mais de 70% dos pacientes dos dois grupos (87,6% no grupo GT e 70,0% no grupo GC) (Tabela-3).

**Tabela 1** – Dados demográficos dos pacientes incluídos.

Dados demográficos	Grupo teste (GT) (n = 97)	Grupo controle (GC) (n = 30)
homem : mulher	47 : 50	18 : 12
idade [variação]; d.p.	60,9 [40 - 86]; 11,8	60 [42 - 80]; 9,4
peso em kg [variação]; d.p.	60,9 [35,6 - 100]; 13,3	63 [36 - 91]; 13,3

d.p.= desvio padrão

**Tabela 2** – Doenças básicas, de tratamento cirúrgico, comprometendo os pacientes dos grupos teste e controle.

Doenças	Grupo Teste (%)	Grupo Controle (%)
câncer de cólon	34 (39,0)	16 (53,3)
megacólon	21 (17,5)	6 (23,3)
lítíase biliar	15 (15,4)	-
doença de Crohn	4 (4,0)	-
doença diverticular do cólon	3 (3,0)	2 (6,6)
úlcera péptica	6 (6,0)	-
câncer gástrico	4 (4,0)	2 (6,6)
megaesôfago	2 (2,0)	-
outras	8 (8,3)	3 (10,0)
Total	97 (100)	30 (100)

A continuidade gastrointestinal, após o procedimento técnico necessário para a remoção cirúrgica da doença, foi estabelecida com anastomose manual feita com fio não absorvível de polipropileno 4-0 (Prolene®), com agulha cilíndrica de 2 cm, em sutura com pontos totais, separados, invertidos e em plano único. A parede abdominal foi fechada por meio de sutura em massa, contínua, usando fio não absorvível de polipropileno 2-0, com agulha cortante de 3 cm (Prolene).

A pele foi aproximada com pontos de Donatti feitos com mononylon 3-0. Excepcionalmente, a cavidade abdominal foi drenada e quando isso ocorreu o dreno usado foi dreno tubular, calibroso, de látex.

A operação abdominal ou abdômino-pélvica (Tabela-4) mais comumente utilizada nos dois grupos foi a ressecção segmentar do intestino grosso que foi executada em 63,9% dos pacientes do GT e em 80% dos pacientes do GC. Outros tipos de operações e a duração do ato cirúrgico estão discriminados na Tabela-5.

## PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

As técnicas cirúrgicas empregadas foram as mesmas para os pacientes dos dois grupos, com doença de idêntica etiologia e localização. As variações técnicas foram evitadas com o propósito de excluir, tanto quanto possível, o maior número de variáveis.

A cavidade peritoneal e o alvo do tratamento cirúrgico foram abordados por meio de incisão laparotômica mediana, de extensão que variou de acordo com a anatomia topográfica do órgão a ser operado. Como quase todos os pacientes possuíam doença do intestino grosso, a incisão mais comum foi infra-umbilical, com extensão supra-umbilical de até 6 cm.

A ferida cirúrgica foi, em todos os casos, protegida com compressas e campos de 60 cm e suas bordas separadas com afastador auto-estático.

**Tabela 3** – Doenças associadas que poderiam ter favorecido as complicações pós-operatórias.

Doenças Associadas	Grupo Teste	Grupo Controle
câncer metastático	36 (37%)	8 (27%)
obesidade	24 (25%)	4 (13%)
ICC	22 (23%)	5 (17%)
infecção	13 (13%)	3 (10%)
HA	7 (7%)	3 (10)
DPOC	5 (5%)	2 (7%)
diabetes	-	2 (7%)
Total	102*	28**

icc= insuficiência cardíaca crônica; \* 102/85 = 1,2 doenças associadas (GT); \*\*28/21=1,3 doenças associadas (GC); dpoc=doença pulmonar obstrutiva crônica; ha= hipertensão arterial.

**Tabela 4** – Localização anatômica da operação nos pacientes dos grupos GT e GC .

Local	GT n (%)	GC n (%)	Total n (%)
Abdominal	68 (70)	14 (47)	82 (64,5)
Abdomino-pélvica	27 (28)	16 (53)	43 (34)
Pélvica	2	-	2 (1,5)
Total	97 (100)	30 (100)	127 (100)

A operação foi relacionada ao câncer em 39,2% dos pacientes do GT e em 43,3% dos pacientes do GC (Tabela-6).

### METODOLOGIA E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Significância estatística foi considerada para níveis de  $p < 0,05$ . Foram calculados a média e o desvio padrão das variáveis numéricas e, para as variáveis nominais (qualitativas), a frequência e porcentagem relativa ao total de pacientes.

A homogeneidade entre os grupos, com relação a moléstias cirúrgicas, doenças associadas, fatores de risco para complicações pós-operatórias e dados laboratoriais, foi aferido com o teste do Qui-quadrado.

### RESULTADOS

Quarenta pacientes (41,2%) do GT apresentaram 76 hematomas no local de injeção da enoxaparina, 83% deles menores que 1 cm de diâmetro.

Cinco pacientes do GC apresentaram 7 hematomas no local de aplicação do soro fisiológico, todos menores que 1 cm de diâmetro (Tabelas-7 e 8).

**Tabela 5** – Operações executadas nos pacientes dos Grupo GT e GC e duração do ato operatório.

Operação	GT(%)	GC(%)
Ressecção do IG	62 (64)	24 (80)
Colecistectomia	15 (15)	2 (7)
Gastrectomia	10 (10)	2 (7)
Enterectomia	4 (4,0)	-
Outras	6 (6,0)	2 (7)
Duração (minutos) valor médio[variação] e dp	225;[160-360] e 86,0	273;[120-240] e 81,3

**Tabela 6** – Número de operações relacionadas ao câncer.

Câncer	GT N=97	GC n=30(%)	Total n=127(%)
Relacionada	38(39)	13(43)	51(40)
Não relacionada	58(61)	17(57)	76(60)

Houve diferença significativa quanto ao número de pacientes com hematomas quando foram comparados os dois grupos ( $p = 0,025$ )

### OCORRÊNCIA DE SANGRAMENTO

No grupo GT foram identificados 5 pacientes (5,2%) com sangramento excessivo, dois dos quais devidos a acidente cirúrgico. Treze pacientes (13,4%) tiveram sangramento de menor intensidade (sangramento menor). No grupo GC 3 pacientes (10%) sangraram excessivamente, sendo um deles devido a acidente cirúrgico e 6 (20%) apresentaram sangramento menor. A perda sanguínea intra-operatória foi semelhante nos dois grupos, incluindo ou não os sangramentos maiores, decorrentes de acidentes cirúrgicos ( $p = 0,36$ ). O sangramento intra-operatório avaliado para os pacientes dos dois grupos está na Tabela-9, onde estão também compilados dados de hemorragia por causa de acidente cirúrgico.

### DOSAGEM DE HEMOGLOBINA E CONTAGEM DE PLAQUETAS

Houve variação significativa do número de plaquetas entre os pacientes do grupo GT, com redução

**Tabela 7** – Número de hematomas observados no local da injeção da medicação e do soro fisiológico nos pacientes dos grupos T e C.

No. Hematomas	GT n=97 (%)	GT n=30 (%)
Nenhum	57 (59,0)	24 (80)
01	16 (16,0)	3 (10)
02	15 (15,0)	2 (7)
03	7 (7,0)	-
04	1 (1,0)	-
05	1 (1,0)	-

\*p=0,025

**Tabela 8** – Tamanho e número dos hematomas observados nos pacientes dos grupos teste e controle, nos locais das injeções.

Tamanho do hematoma	GT n = 76(%)	GC n = 30 (%)
< 1 cm	63.(83,0)	7 (100)
1 a 5 cm	11 (14,5)	-
> 5 cm	03 (04,0)	-

**Tabela 9** – Perda sangüínea intra-operatória nos pacientes dos grupos GT e GC, incluindo no acidente cirúrgico.

Sangramento IO	Grupo Teste	Grupo Controle
Incluindo acidente	(n=97)	(n=30)
Média*,[variação] e d.p	622,0 ml[200-2050]; 447,2 ml	543,0 ml[130-1100];250,0 ml
Sem Acidente	(n=92)	(n=27)
Média*,[variação] e d.p	484,8 ml;[300-1020];253,0 ml	503,0 ml;[130-880];206,0 ml

\* diferença não significativa

**Tabela 10** – Valores médios do número de plaquetas e dosagem média de hemoglobina dos pacientes dos grupos teste e controle, no pós-operatório imediato, 3o. e 5o. dias.

Elementos	GT			GC		
	DO*	D3*	D5*	DO**	D3**	D5**
plaquetas	277,8	354,0	304,6	314,0	278,0	308,0
d.p.	111,7	138,5	155,1	102,7	116,3	112,6
hemoglobina		013,0#	011,6#		12,8##	010,9##
d.p.		001,9	002,0		001,7	001,9

\* F=3,35; p<0,0001; \*\*F = 0,91; p<0,5; # F= 24,9; p< 0,0001 e F= 16,7; p<0,0001

no 3o. dia do pós-operatório e aumento no 5o. dia, quando comparado com os valores obtidos no pré-operatório(p< 0,0001). O mesmo ocorreu com o valor médio de hemoglobina, dosada no pré-operatório e no 3o. dia do pós-operatório(p < 0,0001). Variação semelhante, porém não significativa, foi observada em relação aos pacientes do grupo GC, em relação a contagem de plaquetas (p< 0,5). No entanto, não houve diferença significativa entre os dois grupos, quando os números de plaquetas e dosagem de hemoglobina foram comparados entre eles (Tabela-10).

### OUTRAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

As complicações pós-cirúrgicas mais comuns foram a infecção da ferida operatória e a deiscência de anastomose. A incidência de infecção da ferida operatória, no grupo Teste, foi de 18,5% e no grupo Controle, de 13,3%. A diferença não foi significativa (p=0,7). Outras complicações relevantes estão na Tabela-11.

## DISCUSSÃO

Os meios de profilaxia da TVP e, conseqüentemente, da embolia pulmonar fatal envolvem uma série de procedimentos que tentam evitar a estase venosa ou diminuir a coagulabilidade do sangue<sup>1,2</sup>.

Os métodos mais difundidos são os que diminuem a coagulação do sangue e devem ser usados sempre que o risco de trombose justifica as ações adversas da própria profilaxia, em termos dos efeitos colaterais da medicação, modo de aplicação e o seu custo<sup>3,12,13</sup>.

O anticoagulante universalmente usado na prevenção do fenômeno tromboembólico, que segue as intervenções cirúrgicas, é a heparina<sup>3,12</sup>. Essa substância contribui para a diminuição significativa da TVP e da embolia pulmonar, mas pode acrescentar o inconveniente risco das hemorragias com a necessidade de transfusão sanguínea<sup>11</sup>.

O risco de hemorragia, durante a profilaxia com a heparina, tem incidência variável em diferentes populações de pacientes e, fundamentalmente, ocorrem às custas do estado geral de saúde e/ou da presença de doenças associadas, principalmente as que se relacionam com desordens hemorrágicas. Esse conhecimento impõe a seleção do método profilático a ser empregado. Assim, a profilaxia ideal deveria ser livre de efeitos adversos, portanto segura, exigindo critérios mínimos de seleção de pacientes; ser efetiva, ou seja, conferir a proteção desejada e, finalmente, ser de custo acessível e de fácil aplicação.

A enoxaparina (fração de baixo peso molecular da heparina), com efeitos semelhantes às baixas doses de heparina, mas com escassos efeitos sobre tromboplastina parcial ativada, com maior efeito anti-Xa e menor atividade antitrombina do que a heparina, tem despertado interesse clínico.

As vantagens da enoxaparina sobre a heparina se realçam, não só por causa do seu baixo efeito anticoagulante, como também pela sua vida biológica longa, o que permite, para os mesmos efeitos protetores, maior intervalo de aplicação<sup>14</sup>.

Vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança da aplicação diária de baixas doses de enoxaparina na prevenção do tromboembolismo em pacientes cirúrgicos<sup>14-17</sup>.

Nosso estudo foi programado para avaliar a tolerância à enoxaparina, de pacientes internados em hospital universitário. Os hospitais universitários e as instituições públicas, que se prestam ao ensino e à pesquisa, impõem aos doentes internações prolongadas

**Tabela II** – Complicações pós-operatórias envolvendo pacientes do grupo teste e controle.

Complicações	GT n=97 (%)	GC n=30 (%)
Infecção da ferida	18 (18,5)	4 (13,0)
Infecção pulmonar	05 (05,0)	2 (07,0)
Deiscência de anastomose	06 (06,0)	2 (07,0)

o que aumenta os riscos de complicações, mormente nos pacientes cirúrgicos. Além disso, a população, usuária desses órgãos de saúde pública, é oriunda de camada social menos favorecida, sendo composta por pessoas em condições precárias de saúde, o que fica evidenciado, não só pela gravidade das doenças de base, como também, pelo grande número de pacientes com moléstias associadas.

Esses aspectos parecem, no entanto, não ter contribuído para o aparecimento de efeitos adversos da enoxaparina. Os hematomas, no local da injeção da substância heparinóide, foram observados em menos da metade dos pacientes do grupo teste e a maioria deles foi menor que 1 cm. A incidência desse hematomas não difere do observado por outros autores<sup>16</sup> e, no nosso estudo, foi semelhante ao que se encontrou nos pacientes do grupo controle. Hematomas maiores foram observados em 19,5% dos pacientes do grupo teste, mas sem maiores conseqüências. O sangramento intra-operatório parece não ter sido influenciado pela enoxaparina já que, entre os pacientes do grupo teste, a perda estimada de sangue, durante a operação, foi semelhante à do grupo controle, mesmo quando foi incluída a hemorragia ocorrida devido ao acidente cirúrgico. Entretanto, entre os pacientes do grupo teste houve sensível variação no número das plaquetas contadas ao longo do período de internação, durante o qual a enoxaparina foi administrada. Variação, porém não significativa, foi também observada nos pacientes do grupo controle. Porém, quando comparamos os diferentes valores entre os grupos, a diferença perde o significado e a variação pode, então, ser interpretada como casual e não é semelhante ao que ocorre devido ao uso da heparina<sup>18</sup>.

Houve decréscimo significativo do valor da hemoglobina interpretado como decorrente do sangramento normal para o porte de operação

executado, sem diferença significativa entre os grupos, portanto independente do uso da enoxaparina. As outras complicações foram as infecções e a deiscência de anastomose, cujos índices ficaram próximos àqueles descritos em outros estudos, para cada tipo de operação efetuada, duração do ato cirúrgico, duração da internação pré-operatória e estado geral de saúde dos pacientes<sup>19</sup>.

Em resumo, o uso da enoxaparina com propriedades na profilaxia do fenômeno tromboembólico, demonstrou-se, nesse estudo, desprovido de efeitos colaterais indesejáveis. A medicação foi bem tolerada e pode ser, na dose de 20 mg/dia, empregada com segurança nos nossos pacientes.

## CONCLUSÃO

A enoxaparina, fração heparinóide de baixo peso molecular, na dose de 20 mg/dia, foi estudada em pacientes internados em hospital universitário. A população envolvida no estudo apresentava precário estado geral de saúde e foi internada para tratamento cirúrgico de médio e grande porte. A dose de 20 mg, empregada por via subcutânea, inicialmente, duas horas antes da operação e mantida ao longo do pós-operatório, enquanto o paciente esteve acamado ou, no máximo por 7 dias, mostrou-se segura, por não ter provocado efeitos adversos que pudessem ter sido atribuídos a seu uso ou exigisse a suspensão de sua administração profilática. A droga foi bem tolerada pelos pacientes, o que ficou evidenciado pela ausência de efeitos colaterais, locais ou sistêmicos, relevantes.

---

**SUMMARY:** Background: Venous thromboembolism, rare in the community, is a common cause of death in hospitalized patients. Age, sex, varicose veins or other venous disease; hormonal therapy, smoking cigarette, obesity, malignant disease, or orthopedic, abdominal, and pelvic surgery carry a higher risk of venous thromboembolism and death. The fundamental basis for control of venous thrombosis and pulmonary embolism is the prevention, including pain control, precocious mobilization, and routine usage of pharmacologic prophylaxis with lower-molecular-weight heparin. Purpose: The aim of this report was to assess and discuss the tolerability and safety of subcutaneous once a day injection of 20 mg of enoxaparin (a lower-molecular-weight heparin) starting 2 hours before surgery prolonged through the postoperative days in patients to undergo major or middle abdominal and/or pelvic surgery with more than one hour duration. Design: A comparative open trial was drawn including 127 patients in two groups: Test group (TG) - 97 patients (median age, 60,9 - ranged 40 to 86) and Control group (CG) - 30 patients (median age, 60 - ranged 42 to 80) all of them submitted to abdominal or pelvic surgery. Treatment with enoxaparin 20 mg (TG) or placebo (CG) once a day starting 2 hours before surgery continued for a total of 7 days or while patients were "sick abed". Results: Tolerability - Forty TG patients (41%) had site injection hematoma most of them (83%) less than 1 cm. Five CG patients (16,6%) had 7 site injection hematomata ( $p = 0,025$ ). Safety - Surgical blood loss was such as in TG and CG ( $p=0,36$ ). There was a significative reduction of the measured quantity of blood hemoglobin from preoperative day to third postoperative day within TG and CG ( $p<0,0001$ ), but there was not significative difference among groups. Conclusion: The dose of 20 mg of enoxaparin SC in major abdominal surgery was tolerable and safe without increasing the risk of clinically relevant bleeding or others adverse events.

**Key words:** venous thromboembolism, prophylaxis, enoxaparin, tolerability, safety, bleeding, major abdominal surgery.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. **Prog Cardiovasc Dis** 1975;17:257-70.
2. Bergquist D, Lowe GDO, Bertad A et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. **Br J Surg** 1992;79:495-98.
3. Clagett GP, Anderson Jr. FA, Levine MN et al. Prevention of venous thromboembolism. **Chest** 1992; 102S:391-407.
4. Thrombosis and Embolism - Consensus Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism **JAMA** 1986;256:744-49.
5. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. **Lancet** 1975;2:45-51.
6. Clagett GP and Reish JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. **Ann Surg** 1988;208:227-40.
7. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rate of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials. **Lancet** 1986;19:143-46.
8. Morrell MT, and Dunhil MS. The postmortem incidence of pulmonary embolism in hospital population. **Br J Surg** 1968;55:347-52.



9. Sandler DA, and Martin JT. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? **J Roy Soc Med** 1989;82:203-5.
10. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. **Br Med J** 1992;305:567-73.
11. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S and Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. **New Engl J Med** 1988;318:1162-73.
12. Bara L, Roux Y, Woler M et al. Pharmacokinetics of enoxaparin after single subcutaneous administration of increasing doses (20 up 80 mg) to healthy volunteers. Xth International Congress of Thrombosis and Hemostasis, 1987. **Thromb Haemost** 1987;58:417.
13. Gallus AS, and Salzman EW. Prevention of venous thromboembolism. In Hemostasis and Thrombosis. Basis Principle and Clinical Practice. Third Edition. Ed Cokman RE, Hirsh J, Marder VJ, and Salzman EW. J B Lippincott Co., Philadelphia, 1994;68:1331-45.
14. Holner E, Kurachi K, Söderström G. The molecular weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin. **Biochem J** 1981;193:395-400.
15. Samana M, Bernad P, Bonnardot JP et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. **Br J Surg** 1988;75:128-31.
16. Haas S and Flosbach W. Prevention of postoperative thromboembolism with enoxaparin in general surgery: A german multicenter trial. **Sem Thromb Hemost** 1993;19:164-73.
17. Turpie AG, Mason JA. Review of enoxaparin and its clinical applications in venous and arterial thromboembolism. **Expert Opin Pharmacother** 2002;3:575-598.
18. Vitoux JF, Mathieu JF, Roncato M et al. Heparin-associated thrombocytopenia treatment with low molecular weight heparin. **Thromb Haemost** 1986;58:37-39.
19. Santos Jr JCM, Batista J, Sirimarco M. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. **Br J Surg** 1994;81:1673-1676.

**Endereço para correspondência:**

Instituto de Medicina  
Júlio César M Santos Jr.  
Av. Ministro Urbano Marcondes, 516  
12515-230 - Guaratinguetá (SP)  
(12) 3125-5059 : 3125-5470  
E-mail instmed@provale.com.br