

NADROPARINA EM PACIENTES COM TROMBOEMBOLIA PULMONAR DE REPETIÇÃO¹

Demandante: Ministério Público Federal – Procuradoria da República em Goiás.

1. A DOENÇA

a. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.

A tromboembolia pulmonar (TEP) e a trombose venosa profunda (TVP)² constituem o tromboembolismo venoso (TEV), doença silenciosa potencialmente fatal. Ambas constituem processos patológicos freqüentes que podem afetar tanto pessoas sãs quanto aquelas que se submeteram a processos cirúrgicos ou médicos invasivos.¹ Podem se manifestar de modo isolado ou em conjunto e, em regra, os sintomas são inespecíficos; muitas vezes, a primeira manifestação já leva ao óbito. Ou então, manifestam-se de forma aguda fazendo com que o doente procure atenção médica.^{2,3}

A expressão aguda básica da tromboembolia venosa é a TVP, e sua complicação potencialmente fatal é a TEP aguda. A primeira pode evoluir cronicamente, com o quadro de síndrome pós-flebitica, e a segunda, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.⁴

¹ Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela área de Avaliação de Tecnologias em Saúde do DECIT/SCTIE/MS para analisar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS). PTC 08/2013: Parecer Técnico-Científico: Eficácia e Segurança da Nadroparina em Pacientes com Tromboembolia Pulmonar de Repetição.

² Trombose em território venoso com conseqüências locais (dor, edema e alterações tróficas) ou, à distância, como embolia pulmonar, decorrente de embolização de ramo(s) da artéria pulmonar. Os principais fatores de risco para desencadeamento do processo são imobilização no leito, paraplegia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, infecção grave, insuficiência respiratória, obstrução venosa por outra causa, neoplasias, trauma, obesidade, parto e uso de quimioterapia para câncer. Entre as cirurgias de risco, destacam-se as ortopédicas de grande porte, neurológicas, urológicas e aquelas com mais de 30 minutos de anestesia geral, sobretudo em pacientes acima de 40 anos que já apresentem algum fator de risco.⁸

A TEP é considerada uma urgência cardiovascular, já que é um bloqueio da artéria pulmonar por um trombo que se origina e desprende do território venoso. Um único episódio sem alterações respiratórias ou sem grandes repercussões hemodinâmicas permite a sobrevivência.⁵ Entretanto, representa uma das principais causas de morte no ambiente hospitalar e uma causa freqüente do desfecho após a alta.⁶ Como possui amplo espectro clínico – que contempla desde a forma assintomática até o choque cardiogênico seguido de morte súbita devido à falha ventricular direita aguda – suas manifestações clínicas podem ser sugestivas ou inaparentes, o que torna o diagnóstico difícil e o óbito precoce.³ Portanto, pode ser tanto um achado incidental quanto uma complicação de alta morbidez. A embolia pulmonar pode ser precedida o por uma TVP, entretanto alguns pacientes não apresentam sintomas. Há indivíduos com trombose venosa sintomática e embolia pulmonar assintomática. Cerca de 5 a 15% das pessoas não tratadas para TVP morrem de embolia pulmonar.⁷

O tromboembolismo pulmonar é uma situação clínica comum de incidência variável. Segundo Wannmacher (2007), pode ocorrer, juntamente com a TVP, em 2% das pessoas a cada ano, com taxa de recorrência de 25%. A prevalência aumenta com a idade – de 1:100000/ano na infância a aproximadamente 1:100/ano na *senilidade* – e a presença de fatores de risco, tais como: injúrias do endotélio vascular, imobilidade, cirurgias (especialmente se afetar os membros inferiores) gestação, uso de estrógenos e progestágenos, doenças malignas/câncer, antecedentes de tromboembolismo venoso, trombofilia e uso de anticoagulantes.⁹ Fatores que promovem a hipercoagulabilidade e a estase venosa, por isso a maioria dos dados existentes são de pacientes hospitalizados. De acordo com Pulido (2012), nos Estados Unidos, é calculada uma incidência de 600000 casos/ano, com mortalidade de 50000 a 100000. Conforme Mc Guirre (2004), historicamente, estima-se que 60 mil a 100 mil pessoas morram a cada ano por TEP. Tal mortalidade está relacionada aos episódios tromboembólicos não diagnosticados e/ou não tratados, que predisõem a reincidência de eventos. Logo, o diagnóstico correto e o tratamento imediato fazem diferença no número de óbitos. A identificação dos pacientes de risco, dos métodos profiláticos a serem adotados e do tratamento para prevenir imediatamente a recorrência são chaves para a prevenção da morbimortalidade associada à doença.

O tratamento inicial depende do tamanho de embolia, da estabilidade/instabilidade hemodinâmica e/ou se há disfunção ventricular direita. Assim, em uma embolia pulmonar não complicada com paciente estável, o manejo é feito com medidas de suporte e anticoagulantes, enquanto que para o paciente hemodinamicamente instável, o tratamento deve ser realizado com trombólise ou embolectomia. O tratamento medicamentoso, em regra, inclui heparina não-fracionada (HNF) e seus derivados, heparinas de baixo peso molecular (HBPM), antagonistas da vitamina K e anticoagulantes que atuam sobre o fator Xa e a trombina, como o fondaparinux e a dabigatrana, respectivamente. Os primeiros são anticoagulantes de escolha quando é necessário um efeito anticoagulante rápido e os trombolíticos são reservados para casos graves, com instabilidade hemodinâmica.¹⁰

b. Sinais, sintomas e diagnóstico

A embolia pulmonar comumente tem início súbito, apresentando-se com dispnéia, dor pleural, tosse, hemoptise ou choque, na ausência de outras causas. Em regra, os sintomas ocorrem de forma aguda e levam o paciente a procurar atendimento médico. Podem ser classificados em três grupos: dispnéia isolada; dor pleurítica e hemoptise; e colapso circulatório. A gravidade depende da magnitude da embolia e da condição cardiorrespiratória prévia.⁷

O sintoma mais comum é a dispnéia, em que o coágulo obstrui porções proximais dos vasos pulmonares, quando há TEP de maior extensão. Já a periférica produz infarto pulmonar que se manifesta por irritação pleural e dor em até 50% dos pacientes. Alguns indivíduos apresentam dor coronariana retroesternal isquêmica, devido à sobrecarga aguda do ventrículo direito e aos defeitos de perfusão tecidual provocados pelo aumento da pressão local. Uma parcela dos pacientes pode ter tosse, geralmente não produtiva, e, ocasionalmente, hemoptise, denotando a presença de hemorragia alveolar e infarto pulmonar. Por fim, a síncope ou colapso circulatório ocorre raramente em até 10% dos doentes e indica maior gravidade já que envolve TEP de considerável extensão.³

Com o uso cada vez mais freqüente de estudos de tomografia, foram encontrados incidentalmente trombos pulmonares periféricos sem manifestação sintomática, os quais são pequenos e, provavelmente, não teriam sido detectados de outra forma. Os sinais clínicos mais comuns incluem taquicardia e taquipnéia. Raramente há cianose, a qual está associada à gravidade do episódio. Pode haver febre em até 7% dos pacientes que associada à dor pleurítica e tosse pode ser um fator de confundimento clínico, levando o médico a suspeitar de um processo infeccioso. Neste caso, a definição diagnóstica dar-se-ia pela velocidade da instalação do quadro.³

Quanto à avaliação precordial, alguns manifestam hipertensão pulmonar por aumento na intensidade do segundo ruído pulmonar, desdobramento fixo ou sopro sistólico na área pulmonar com reforço inspiratório. Em regra, a cintilografia pulmonar será normal, ainda que em alguns pacientes possa haver derrame pleural. Ademais, a análise dos membros inferiores é importante, em 15% dos pacientes há indícios de TVP. Tal avaliação compreende a busca intencional por diferença nos perímetros/circunferências das pernas ou mesmo dor a partir de manobras executadas pelo clínico. Destaca-se que dispnéia, taquipnéia e dor torácica estão presentes em até 97% dos indivíduos com TEP e ausência de doença cardiopulmonar prévia.³ (Quadro 2).

Pelo exposto, os sinais e sintomas da TEP são inespecíficos e alguns ainda possuem baixa relevância diagnóstica. Assim, por ser uma condição em que não há confirmação diagnóstica objetiva, seu diagnóstico é feito com base na suspeita clínica, a qual, às vezes, ocorre a partir de dados isolados, devido à grande variabilidade na apresentação.⁴ Mesmo na ausência de trombofilia, sempre que houver suspeita clínica, a avaliação do paciente deve ser realizada a fim de descartar hipóteses de deficiências dos anticoagulantes ou de fatores trombóticos hereditários.

A ocorrência de um episódio tromboembólico já vincula, de forma indelével, o paciente ao diagnóstico, sendo as recorrências comuns. Alguns fatores de risco precisam ser considerados visto que podem potencializar sua presença. A TEP pode ocorrer em situações de doença grave e constituir uma complicação que contribua ou mesmo cause óbito. Destaca-se que muitos pacientes que vivenciam morbidades, as quais são fatores de risco para TEP, não

morreriam pela doença de base, não fosse à ocorrência da embolia. Ademais, na prática de várias especialidades clínicas e cirúrgicas, podem ocorrer episódios tromboembólicos.⁴

Quadro 2: Sinais e sintomas mais freqüentes na TEP

	%
<u>Sintomas</u>	
Dispnéia	80
Dor torácica pleurítica	12
Dor torácica subesternal	20
Tosse	11
Hemoptise	19
<u>Sinais</u>	
Taquipnéia	70
Taquicardia	26
Sinais de TVP	15
Febre	7
Cianose	11

c. Classificação da TEP

A história natural da TEP é determinada pelo tamanho do êmbolo e a presença ou ausência de doença cardiopulmonar prévia. A obstrução vascular pulmonar eleva subitamente a pós-carga do ventrículo direito o que, por sua vez, levará à disfunção.⁵ Pacientes sem doença cardiopulmonar prévia com obstrução maior que 50% do leito vascular pulmonar e aqueles com doença cardiopulmonar cuja obstrução trombótica é maior que 23% possuem TEP maciça; o que corresponde à obstrução de pelo menos duas artérias lobulares ou mais de 50% da perfusão pulmonar.^{4,5} Já a submaciça corresponde à obstrução de pelo menos uma artéria segmentar, cuja extensão é menor que a de duas artérias lobulares, ou menos de 50% da perfusão.⁴

A primeira pode resultar em um único episódio ou recorrência e pode levar o indivíduo a graves graus de hipoxemia e deterioração hemodinâmica (hipotensão arterial sistêmica e morte na primeira hora do evento). Está associada à alta mortalidade e é consequência de um trombo em trânsito do átrio ou ventrículo direito à circulação pulmonar. Como mencionado, a repercussão hemodinâmica depende do estado cardiopulmonar prévio do paciente e da extensão da obstrução; entretanto, a disfunção ventricular direita³ gera maior obstrução e deterioração hemodinâmica. Em regra, o tratamento de escolha é a trombólise periférica,

³ A disfunção ventricular direita (DVD), inicialmente, foi definida como a elevação da pressão diastólica do ventrículo direito (VD) maior que 8 mmHg, a qual pode ser observada pela sobrecarga pressórica, volumétrica e isquêmica do VD. Entretanto, recentemente, para definição hemodinâmica da DVD em pacientes com TEP maciça foram aceitos indicadores qualitativos e/ou quantitativos dos parâmetros ecocardiográficos. Entre os quais: redução da mobilidade ventricular; aumento do diâmetro final diastólico do VD; relação de diâmetro dos ventrículos; e aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar.⁵ A importância de estimá-la reside no fato da DVD ter sido identificada como um marcador de gravidade e mortalidade da TEP. Em pacientes com insuficiência ventricular direita, a hipotensão persistente provoca, por exemplo, redução do gradiente de perfusão coronariano e, por conseguinte, desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, provocando isquemia.¹

apesar do procedimento não ser isento de complicações. Em alguns casos, esta pode ser associada à fragmentação do coágulo vascular ou a embolectomia cirúrgica. A fragmentação ou sucção do coágulo por meio de dispositivos ou por procedimento cirúrgico é particularmente empregada em pacientes com TEP maciça em que é contra-indicada a trombólise.⁵

Considerando que a repercussão da TEP aguda depende da carga embólica e da condição cardiopulmonar subjacente do paciente, atualmente têm-se valorizado mais as implicações do ponto de vista funcional. Logo, a TEP de risco alto ou maciça é aquela que acompanha colapso circulatório (hipotensão e choque); a TEP de risco intermediário ou submaciça é a que apresenta sobrecarga do coração direito e preserva a circulação sistêmica; e, por fim, a TEP de risco baixo é a focal, subpleural, sem comprometimento significativo das circulações pulmonar e sistêmica.⁴

2. DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO AVALIADO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

A terapia anticoagulante é a base do tratamento para a maioria dos pacientes com TEP. Pacientes com intermediária ou alta probabilidade clínica de desenvolver TEP, sem contraindicação para a terapia anticoagulante, devem iniciar o tratamento com heparina enquanto aguardam o diagnóstico definitivo, devido ao alto risco de desenvolver eventos tromboembólicos posteriores. O tratamento anticoagulante inicial (heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou heparina não fracionada) é geralmente administrado por pelo menos cinco dias, concomitantemente com um antagonista de vitamina K (varfarina), que é iniciado simultaneamente ou pouco tempo após o início da terapia com heparina. O tratamento deve ser mantido até que a Razão Normalizada Internacional (RNI) terapêutica seja igual ou maior que dois durante pelo menos 24 horas.¹¹

Heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de moléculas compostas por cadeias de polissacarídeos com peso molecular variando de 3.000 a 30.000 dáltons, média de 15.000 dáltons, correspondendo a 45 sacarídeos.¹²

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são fragmentos de HNF obtidos por despolimerização química ou enzimática com peso molecular variando de 1.000 a 10.000 dáltons, média de 5.000 dáltons.¹²

HNF e HBPM exercem a sua ação anticoagulante por meio da ativação da antitrombina III, que tem a sua atividade acelerada em até 1.000 vezes no sentido de inibir os fatores da coagulação IIa e Xa e, em menor proporção, IXa, XIa e XIIa. A ligação da HNF e HBPM à antitrombina III depende da presença de uma única sequência de pentassacárideos contida em cerca de um terço das moléculas de heparina. Os dois terços restantes têm mínima atividade anticoagulante nas concentrações terapêuticas usuais. Esta sequência de pentassacárideos confere alta afinidade da HNF e das HBPM pela antitrombina III. Qualquer molécula de heparina ou HBPM que contenha o pentassacárideo pode inibir a ação Xa simplesmente pela ativação da antitrombina III. Para inativar a trombina (IIa), a HNF ou as HBPM têm que se ligar à antitrombina III e ao fator IIa simultaneamente, formando um complexo ternário, que só ocorre com cadeias mais longas, com pelo menos 18 sacárideos.¹²

Nadroparina é uma heparina de baixo peso molecular com propriedades anticoagulantes, registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹³ com o nome comercial de Fraxiparina®, na forma farmacêutica de solução injetável para uso subcutâneo e com apresentação de seringas preenchidas com 0,3 mL de solução equivalente a 2850 UI anti-Xa em cartuchos contendo 10 seringas ou 0,6 mL de solução equivalente a 5700 UI anti-Xa em cartuchos contendo 5 seringas.¹⁴

A Fraxiparina® é indicada para profilaxia de doenças tromboembólicas, tais como aquelas associadas à cirurgia em geral ou ortopédica e em pacientes clínicos de alto risco (insuficiência respiratória e/ou infecção respiratória e/ou insuficiência cardíaca) hospitalizados em unidade de tratamento intensivo; tratamento de doenças tromboembólicas; prevenção de coagulação durante a hemodiálise; tratamento de angina instável e infarto do miocárdio não-Q.¹⁴

As reações adversas do uso da nadroparina podem ser dor, ardor, prurido, reações cutâneas eritematosas no local da injeção, trombocitopenia, hepatotoxicidade, osteoporose e hipercalemia. Episódios de sangramento têm sido geralmente relatados em 10% ou menos dos

pacientes, ocorrendo hemorragia grave em 0,5 a 2%. Sangramentos ou hematomas dentro da coluna vertebral podem ocorrer quando a heparina é usada concomitantemente com anestesia peridural, raquidiana ou punção lombar, ocasionando hematoma espinhal e paralisia permanente¹¹.

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Heparina ou heparina não fracionada é um fármaco anticoagulante empregado por via parenteral para profilaxia ou tratamento de doenças tromboembólicas. Tem efeito rápido, mas de curta duração, diferentemente das heparinas de baixo peso molecular, que apresentam ação prolongada. A eficácia é avaliada pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o que exige monitoramento com controle de laboratório diário durante a administração deste fármaco. O tempo de protrombina, geralmente expresso como RNI, é também utilizado como parâmetro para controle da coagulação. Quando o propósito é o tratamento, são utilizados esquemas de doses plenas; enquanto na profilaxia, usam-se minidoses. Pode ser empregada como adjuvante no enfarte agudo do miocárdio com ou sem supradesnível de segmento ST. Se ocorrer hemorragia, em geral é suficiente suspender a administração de heparina, mas se for necessária a sua rápida interrupção, administra-se sulfato de protamina – antídoto específico.¹⁵

Varfarina é anticoagulante oral, antagonista da vitamina K, indicada para tratamento subsequente à administração de heparinas em algumas doenças tromboembólicas. No início do tratamento é recomendável fazer monitoramento do tempo de protrombina ou da RNI diariamente, para ajuste de doses; sendo que ao longo do tratamento é possível aumentar o intervalo, dependendo da resposta clínica. Antes de iniciar a terapêutica, devem ser realizados testes de laboratório para excluir distúrbios hemostáticos (deficiência congênita de fator de coagulação, trombocitopenia, insuficiência hepática ou renal, entre outros) que podem aumentar toxicidade da varfarina. Assim, a partir do tempo de protrombina, é calculada a RNI para acompanhar a eficácia e adesão do paciente.¹⁵

Estreptoquinase é um trombolítico empregado no tratamento de enfarte agudo do miocárdio e embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica. Sua capacidade de reduzir mortalidade está bem demonstrada em estudos controlados aleatórios. Apesar da eficácia comprovada, 10% a 15% dos pacientes apresentam oclusão persistente ou reoclusão da artéria obstruída. Um estudo sobre custo-efetividade (Mark e colaboradores, 1995)⁴ da terapia trombolítica com estreptoquinase ou ativador tecidual de plasminogênio concluiu que a sobrevida depois de tratamento com ambos os fármacos é semelhante, cerca de 15 anos.¹⁵

4. PERGUNTA

O objetivo é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e a segurança da nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição, visando à redução da reincidência dos eventos tromboembólicos, sangramentos e demais eventos adversos.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a pergunta baixo (Quadro 1):

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição
Intervenção (tecnologia)	Nadroparina
Comparação	Heparinas
Desfechos (resultados em saúde)	Redução da reincidência de tromboembolia pulmonar; maior controle dos distúrbios tromboembólicos e outros eventos adversos; redução do risco de sangramento maior e menor.

⁴ MARK, D. B.; HLATKY, M. A.; CALIFF, R. M. et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, London, v. 332, n. 21, p. 1418-1424, 1995.

Pergunta: A Nadroparina (Fraxiparina[®]) é eficaz e segura em relação à redução da reincidência da tromboembolia pulmonar e demais eventos tromboembólicos, assim como de sangramentos em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição quando comparada às demais heparinas?

5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Como a tromboembolia pulmonar é uma manifestação da tromboembolia venosa, a busca por evidências científicas não se restringiu a uma única estratégia. Por esse motivo, foi realizada uma busca sistemática que contemplasse as duas condições. Para tanto, conforme quadros 3 e 4, foram utilizados os seguintes descritores MeSH: ("Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Nadroparin"[Mesh] e "Thromboembolism"[Mesh] AND "Nadroparin"[Mesh],.

Quadro 3: Pesquisa em bases de dados eletrônicas – realizada em 15/04/2013

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados
<i>Medline (via Pubmed)</i>	("Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Nadroparin"[Mesh] Filters activated:	11	0
	"Nadroparin"[Mesh] AND "Pulmonary Embolism"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]	14	1 (Zondag e cols, 2011)
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	(Fraxiparine) In: DARE e HTA	4	0
	(Nadroparin) IN DARE, HTA	54	0

<i>Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)</i>	Fraxiparine	48	1 (Thery e cols, 1992)
<i>Portal de Evidências (Revisão Cochrane - CDSR)</i>	Nadroparin	1	0
<i>EMBASE</i>	'fraxiparine'/de AND pulmonary AND 'embolism'/de AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) OR 'nadroparin'/de AND pulmonary AND 'embolism'/de AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)	1	0

Quadro 4: Pesquisa em bases de dados eletrônicas – realizada em 04/06/2012

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados
<i>Medline (via Pubmed)</i>	Thromboembolism"[Mesh] AND "Nadroparin"[Mesh] AND (Meta- Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	4	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	(thromboembolism):TI AND (nadroparin) IN DARE, HTA	24	0
<i>The Cochrane Library (via Bireme)</i>	Nadroparin	23	0
<i>EMBASE</i>	'thromboembolism'/de AND 'nadroparin'/de AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim	89	0

Além das estratégias descritas, os membros da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* foram questionados a respeito da existência de Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e sobre o registro da nadroparina em seus respectivos países. Representantes da Alemanha, Austrália, Canadá, Espanha, Holanda, Nova Zelândia, Reino Unido, Suécia, Tailândia e Taiwan responderam. Em nenhum desses havia sido realizada ATS sobre o assunto. Quanto ao registro, a nadroparina não é disponível na Nova Zelândia, no Reino Unido e na Suécia, sendo que no último foi retirada do mercado desde 2006. Em Taiwan, apesar de haver registro, não há financiamento público para o medicamento. Já no Canadá, a nadroparina consta na lista de reembolso de Quebec desde

1997 para tratamento das várias formas de TVP⁵. O anexo A apresenta as informações que foram disponibilizadas pelo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) sobre o assunto. Na Austrália o fármaco está na lista *Australian Register of Therapeutic Goods* – ARTG para TVP. E na Alemanha, 131 fórmulas diferentes são ofertadas no país.

6. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Por se tratar de uma questão sobre a eficácia e segurança de um tratamento de determinada situação clínica, as evidências científicas de maior qualidade são as revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados e os próprios ensaios clínicos randomizados (ECR). Contudo, não foram encontrados desenhos de estudos como os acima que respondessem a pergunta. Apenas um ECR fase II e um estudo de coorte contemplavam o escopo.

Foram incluídos estudos cuja população apresentava tromboembolia pulmonar e que tinham por objetivo avaliar o tratamento ou a prevenção secundária com a nadroparina. Foram excluídos: os estudos que apresentavam resultados agrupados por classe (HBPM); estudos de profilaxia primária (que abordasse população com situações favoráveis à estase sanguínea – pós-operatório, trauma, câncer e pacientes hospitalizados em geral); e aqueles que se restringiam a avaliação e prevenção da TVP apenas.

Não foram selecionados relatos de casos, revisões narrativas, avaliações econômicas, ensaios pré-clínicos e estudos que avaliavam o tratamento de TEP com outras heparinas ou outros antitrombóticos.

⁵ Segundo o *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) o reembolso ocorre para as seguintes apresentações de nadroparina: 2850 UI/0,3 ml, 3800 UI/0,4 ml, 5700 UI/0,6 ml, 7600 UI/0,8 ml, 9500 UI/1,0 ml, 11400 UI/0,6 ml, 15200 UI/0,8 ml, 19000 UI/1,0 ml.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a análise da qualidade das evidências apresentadas, utilizou-se tanto o modelo para avaliação da qualidade de ensaios clínicos controlados quanto o de estudos de coorte propostos por Diretriz de PTC 3ª edição.¹⁶

O estudo de coorte selecionado apresenta nível de evidência “4” e o ECR, nível de evidência “2B” – ambos não robustos. Ficou evidente a falta de estudos de boa qualidade metodológica para responder a pergunta proposta a este relatório. O resultado da avaliação da qualidade da evidência está descrito abaixo no (Quadro 5).

Quadro 5: Parâmetros utilizados para avaliar a qualidade das evidências selecionadas (ECR de terapia e Coorte)

Parâmetros	Théry e cols., 1992. ¹⁷ (ECR de terapia)
O estudo é randomizado?	S.
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	S.
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar - ITT)?	P. A análise foi feita tanto por ITT (n=94) quanto por protocolo (n=70) ⁶ . Entretanto, em regra, os dados foram apresentados por protocolo e os valores por ITT são citados, exceto para hemorragia.
Os pacientes dos dois grupos eram	S.

⁶ Apenas 70 pacientes atenderam, de fato, o critério de inclusão de obstrução vascular entre 15 e 65%. Os demais (n=14) tiveram obstrução abaixo ou acima dos critérios pré-estabelecidos (variando entre 6 e 66%).

semelhantes com relação a fatores prognósticos previamente conhecidos?	Em regra, sim. Quanto à imobilização no leito, houve diferença entre os grupos.
O estudo foi cego?	P. Como as heparinas em análise requerem vias de administração diferentes (SC e IV) e a HNF necessita ajuste de dose, não foi possível cegar os pacientes – não foi <i>double-dummy</i> . Entretanto, a avaliação dos resultados foi cega.
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	P.
As perdas foram detalhadas? Foram significativas?	ND. Houve perdas, no entanto os autores não detalham os motivos.
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	P. O intervalo de confiança (IC) foi apresentado apenas para os desfechos não duros.
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	P. Como o estudo limitou bastante os critérios de exclusão, muitos pacientes que se assemelham aos de interesse não foram avaliados. Os critérios de exclusão abrangeram indivíduos com: falência cardíaca direita; choque; obstrução vascular > 55%; histórico recente de hemorragia cerebrovascular, isquemia ou trombocitopenia induzida por heparina; tendência ou mais suscetíveis a episódios de sangramento; úlcera péptica ativa; contra-indicação à farmacoterapia com heparinas ou à investigação tromboembólica; desordens da coagulação pré-existentes; disfunção renal ou hepática severa; hipertensão arterial sistêmica; plaquetopenia; presença de trombo livre na veia cava inferior; pericardite ou endocardite; TEP ou TVP no último ano; gestantes; em

	uso de heparina há mais de 48h; em uso de trombolíticos e de anticoagulantes por pelo menos sete dias.
Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	P. A maioria dos desfechos não são duros, e os que possuem relevância clínica (ocorrência de eventos tromboembólicos e de episódios hemorrágicos) foram avaliados por um período ínfimo (8 dias \pm 1), o que não permite avaliar com precisão tais eventos.
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	N
Parâmetros	Zondag e cols., 2011.¹⁸ (Coorte)
Os pacientes de ambos os grupos eram similares com relação aos fatores prognósticos que poderiam estar associados com o desfecho (ou houve ajuste estatístico para diferenças na análise)?	NA.
As circunstâncias e os métodos para medir o desfecho foram similares em ambos os grupos?	NA.
As perdas foram significativas?	ND. O estudo cita somente que foram perdidas as informações sobre tipo e duração do tratamento anticoagulante de três pacientes.
A duração do seguimento foi adequada?	P. O período de seguimento foi curto, apenas três meses.
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	S.
O estudo apresentou estimativa de precisão	S.

para a associação entre a exposição e o desfecho?	
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	S.
Legenda: S - Sim; N - Não; P - Parcialmente; ND – Não disponível; NA – Não se aplica.	

Adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Editora Artmed, 1ª edição. Porto Alegre, 2006.¹⁹

8. RESULTADOS

Os resultados dos estudos estão apresentados no quadro 6 e no anexo B.

Quadro 6: Resultados dos estudos selecionados

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS
Théry e cols., 1992.	<p>ECR multicêntrico, fase II, com objetivo de identificar a dose terapêutica da nadroparina para tratamento de TEP submaciça em 101 pacientes.</p> <p>Homens e mulheres acima de 18 anos com diagnóstico de TEP por angiografia (exceto um, cujo diagnóstico foi errôneo) e achados radiológicos de obstrução pulmonar vascular entre 15 e 55%.</p> <p>Foram comparadas três doses da HBPM de administração SC (400 U/kg, 600 e 900 U/kg – grupos 2, 3 e 4, respectivamente) com HNF</p>	<p>Desfecho primário:</p> <p>evolução angiográfica da obstrução vascular pulmonar, observado antes de iniciar o tratamento e após 8 dias (8º dia \pm 1)</p> <p>Desfechos secundários: evolução veno e angiográfica de TVP; ocorrência clínica de eventos tromboembólicos e episódios hemorrágicos durante o tratamento (14 dias \pm 1) e outros eventos adversos.</p>	<p>Desfecho primário⁷:</p> <p>HBPM vs. HNF = NS para os grupos 1, 2 e 3</p> <p>Desfechos secundários^f:</p> <p>- Avaliação venográfica (feita em apenas 49 pacientes dos 101):</p> <p>HBPM vs. HNF = NS para os grupos 1, 2 e 3</p> <p>- Recorrência clínica:</p> <p>Nenhum paciente que recebeu controle ou nadroparina nas doses de 400 U/kg e 600 U/kg tiveram recorrência no período</p>

⁷ Não foi feita análise estatística dos pacientes que receberam nadroparina na dose de 900 U/kg (grupo 4), somente para os grupos 1, 2 e 3. Durante o acompanhamento, houve alta incidência de hemorragias de maior e menor extensão, o que levou a interrupção da alocação de pacientes para este grupo.

	<p>de administração diária, infusão IV contínua, dose ajustada (grupo 1).</p>		<p>em análise.</p> <p>- Complicações hemorrágicas maiores:</p> <p>HBPM (grupo 2) vs. HNF (grupo 1) = NS</p> <p>HBPM (grupo 3) vs. HNF (grupo 1) = NS</p> <p>HBPM (grupo 2) vs HBPM (grupo 3) p=0,01</p> <p>- Complicações hemorrágicas menores, auto-resolutivas: NAE</p> <p>Incidência:</p> <p>Grupo 1: 7/33;</p> <p>Grupo 2: 4/35;</p> <p>Grupo 3: 6/26;</p> <p>Grupo 4: 2/7.</p> <p>- Óbitos: 3 no grupo que recebeu nadroparina na doses de 400 U/kg, 2 no grupo que recebeu o medicamento na dose de 900 U/kg e 1 no controle - NAE</p>
--	---	--	--

Zondag e cols., 2011.	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • N=297 • Pacientes com embolia pulmonar aguda selecionados para tratamento ambulatorial • Nadroparina (HBPM) seguido por um antagonista de vitamina K (fenprocumom ou acenocumarol) 	Recorrência de Tromboembolismo Venoso, incluindo TEP e TVP	6 pacientes 2,0% (0,75 - 4,3)
	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >18 anos; • Embolia pulmonar aguda confirmada. <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hemodinamicamente instáveis; • Trombólise; • Alto risco de sangramento; • Pacientes que necessitavam de suplemento de oxigênio; 	Hemorragia grave	2 pacientes 0,67% (0,082 - 2,4)
		Mortalidade durante os três meses de seguimento	3 pacientes 1,0% (0,21 - 2,9)

	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de medicação intravenosa para dor; • PE durante a terapia anticoagulante; • Doenças concomitantes (infecção, malignidade, TEP ampla, cardíaca e insuficiência hepática grave); • Gravidez; • Outros; • Razões sociais • Expectativa de vida <3 meses. 		
<p>Legenda: ECR – Ensaio Clínico Randomizado; IV – Intra-venosa; TVP – Trombose Venosa Profunda; HBPM – Heparinas de Baixo Peso Molecular; SC – Subcutânea; NS – Não significativo; HNF – Heparina Não Fracionada; vs. – versus; NAE – Não foi feita avaliação estatística</p>			

9. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O estudo de Théry e colaboradores (1992) é um ECR, fase II, com pequeno número de pacientes, seguimento curto (apenas 14 dias), cujo objetivo era determinar a dose terapêutica da nadroparina para tratamento da TEP submaciça. Apesar dos dados terem sido analisados tanto por ITT quanto por protocolo, esses, em regra, foram apresentados por protocolo e analisados por meio do teste ANOVA. Alguns desfechos avaliados não, necessariamente, possuem relevância clínica e os duros (recorrência clínica de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas) foram analisados por um período ínfimo, o que não permite inferências por um período

maior. Ademais, quanto ao perfil de segurança, 3 pacientes necessitaram transfusão sanguínea e 1 apresentou seqüelas neurológicas após os eventos hemorrágicos; 1 foi a óbito por choque cardíaco súbito no 3º dia de tratamento; 1 faleceu por choque séptico e outro por infarto do miocárdio. Destaca-se que até mesmo os autores afirmaram que os dados apresentados necessitam confirmação quanto à eficácia e ao perfil de segurança da nadroparina, visto o pequeno número de pacientes e o curto tempo de seguimento.

O estudo de Zondag e colaboradores (2011) é uma coorte prospectiva multicêntrica que tinha por objetivo avaliar a eficácia e a segurança do tratamento ambulatorial em pacientes com embolia pulmonar aguda, segundo critérios pré-definidos. O tratamento foi feito com nadroparina (HBPM) seguido de administração de um antagonista de vitamina K (fenprocumom ou acenocumarol), em que os desfechos observados foram recorrência de eventos tromboembólicos (TEP e TVP), hemorragia grave e mortalidade. Segundo o estudo, o tratamento ambulatorial de embolia pulmonar aguda pode ser eficaz e seguro em pacientes selecionados com critérios pré-definidos e fáceis de usar, devido à baixa recorrência de eventos tromboembólicos, mortalidade e sangramento. Em função do desenho do estudo ser com um único braço, ou seja, não ter grupo comparador, os autores recomendam que os resultados sejam confirmados com um ECR.

10. DISCUSSÃO

O presente relatório demonstrou que não existem evidências científicas robustas a respeito da tecnologia avaliada para o tratamento de TEP. Uma parcela da literatura sobre a condição clínica traz os resultados das HBPM de forma agrupada, nesses casos, em regra, o comparador é HNF. Apesar de alguns autores afirmarem que

não há efeito de classe para as HBPM, as recentes meta-análises têm apresentado os resultados somados. Ademais, os estudos demonstram que não há diferença entre as heparinas (HNF e HBPM) para tratamento da TEP e da TEV, tampouco, para profilaxia. A fim de corroborar tais informações, abaixo são apresentados três estudos consonantes com o exposto, apesar de não fazerem parte da pergunta inicial do PTC.

Siragusa e colaboradores (1996)²⁰ fizeram uma meta-análise de ECR que avaliou a eficácia e a segurança de HBPM em comparação a HNF para tratamento de pacientes com tromboembolismo venoso agudo. Foram incluídos 13 estudos que compararam randomicamente as terapias, dentre os quais três abordavam a nadroparina (um sobre TEP e dois sobre TVP). Destaca-se que tanto as HBPM quanto às HNF foram administradas por 5 a 14 dias e que, posteriormente, seguiu-se o tratamento oral, como preconizado na literatura. Foi feita a avaliação da qualidade da evidência desses estudos, os quais foram classificados em nível 1 e 2 de acordo com a extensão do cegamento e em relação à avaliação de eficácia e segurança. O nível 1 contemplou estudos duplo-cegos em que a avaliação de eficácia e segurança foi cegada, já o 2 incluiu estudos cuja avaliação dos desfechos não foi cega. Os estudos que abordavam a nadroparina foram elencados na segunda classificação. Os desfechos avaliaram, num período de 90 dias, a incidência de hemorragia (maior e menor) e mortalidade (óbito por qualquer causa ou conseguinte de TEV), a recorrência de tromboembolismo venoso sintomático (risco de desenvolver TVP e/ou TEP recorrente) e os dados venográficos quantitativos dos trombos. Esses foram apresentados separadamente pelo nível de qualidade da evidência e de forma agrupada (Σ níveis 1 e 2), os quais constam no anexo C - resultados de tromboembolismo venoso recorrente, complicações hemorrágicas, mortalidade e o gráfico de meta-análise. Para avaliação de TEV sintomático, óbito e hemorragia, os resultados, em geral, foram favoráveis às HBPM; apesar de no tocante a complicações hemorrágicas serem significativos apenas para as maiores. Quanto à mortalidade por TEP, não houve diferença significativa entre os tratamentos para qualquer período analisado (1º-15º dia; 16º-90º dia; e 1º-

90º dia). A revisão sugere que as HBPM são pelo menos tão efetivas e seguras para o tratamento de TEV quanto às HNF. Porém, no que concerne à prevenção de TEV recorrente, as HBPM são mais eficazes, além de promoverem maior redução dos trombos e produzirem sangramentos menos extensos que às HNF.

A meta-análise de Quinlan e colaboradores (2004)²¹ incluiu 12 ECR que compararam o tratamento com dose fixa HBPM versus HNF IV de dose ajustável para o tratamento inicial da TEP (5 a 15 dias). Para tanto, a população contemplou indivíduos com diagnóstico de TEP sintomático ou assintomático; no último caso, desde que apresentassem concomitantemente TVP sintomática. Dos estudos incluídos, seis continham pacientes com TEP sintomático; dois abordavam indivíduos com TVP sintomática e TEP assintomática; e quatro abrangeram pessoas com TEP ou TVP, ambos sintomáticos. Em nenhum ECR os pacientes tinham TEP maciça tampouco foram randomizados para a presença ou ausência de TEP assintomática. Foi feita avaliação da qualidade das evidências quanto a: randomização, sigilo da alocação, cegamento (do paciente e do avaliador), número de perdas, seguimento e financiamento. Apenas um ECR era duplo-cego. Também foi feita análise de sensibilidade e heterogeneidade a fim de estabelecer a robustez e a variabilidade dos resultados e estudos, respectivamente. Os desfechos analisados foram incidência de TEV de repetição (tanto TVP quanto TEP) tanto ao final do tratamento (moda: 15 dias) quanto nos três meses de acompanhamento (moda de seguimento dos doze estudos incluídos), eventos hemorrágicos maiores e menores, assim como mortalidade; os quais foram divididos em primários e secundários, respectivamente. A maioria dos estudos apontou decréscimo da TEV sintomática e da TEP quando as HBPM eram utilizadas em comparação às HNF. Com relação à TEP, quando a avaliação foi ao final da farmacoterapia, houve redução de chance de 28% da sintomática (OR=0,72; IC95%=0,35-1,48) e de 47% da assintomática (OR=0,53; IC95%=0,15-1,88). Quanto à avaliação após três meses, os resultados foram: OR=0,72 (IC95%=0,40-1,28) para a forma sintomática de TEP e OR=1,07 (IC95%=0,40-2,91) para a TEP assintomática. No

que concerne à mortalidade, foram relatados 11 óbitos ao final do tratamento e 101 após os três meses de seguimento. Outros resultados são apresentados no anexo D. Apesar de a literatura afirmar que não há efeito de classe para as HBPM, não foi evidenciado, na revisão, diferença em relação a elas. Esta meta-análise sugere que, em termos de recorrência de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas, as HBPM são tão efetivas e seguras quanto às HNF para o tratamento inicial de TEP não maciça.

Mahé e colaboradores (2005)²² realizaram um ECR, multicêntrico, duplo-cego, que comparou a eficácia da nadroparina para trombopprofilaxia em relação a placebo. Pacientes com idade acima de 40 anos, internados por menos de 24h devido a alguma doença aguda e incapazes de andar por mais de 10m sozinhos (isto é, imobilizados) foram selecionados para inclusão. Contudo, desses foram excluídos os que tinham alguma condição que pudesse aumentar o risco de hemorragia (pressão sanguínea sistólica <240 mmHg, pressão sanguínea diastólica <120 mmHg, úlcera gastroduodenal ativa e insuficiência renal), qualquer condição que requeresse dose completa de anticoagulante, acidente vascular cerebral, cirurgia de grande porte realizada nos 30 dias anteriores ao estudo, os que estivessem em uso de terapia anticoagulante ou antiplaquetária há pelo menos 7 dias e gravidez. Ao final, 2.474 pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes receberam 0,3 ml nadroparina (7.500unidades anti-Xa) ou placebo por até 21 dias. Os desfechos observados foram: mortalidade durante o estudo e a incidência de TEP e TVP, confirmados por venografia e angiografia pulmonar. A mortalidade geral entre os dois grupos não foi estatisticamente diferente [10,08% (124/1230) versus 10,29% (128/1244), nos grupos nadroparina e placebo, respectivamente. Observou-se redução do risco relativo – RRR – de 0,02; IC (-0,27 a 0,25); P = 0,89]. Tampouco houve diferença estatística na ocorrência de TEP [10/1230 pacientes no grupo que recebeu nadroparina (15,9%) e 17/1244 no que recebeu placebo (28,3%); RRR=0,38; IC (-0,27 a 0,70); P=0,26] e TVP [9/1230 pacientes no grupo que recebeu nadroparina (14,3%) e 11/1244 no que recebeu placebo (18,3%);

RRR=0,38; IC (-0,83 a 0,64); P= 0,78]. Segundo o estudo, a trombopprofilaxia com nadroparina não tem um efeito significativo sobre a mortalidade em pacientes hospitalizados.

11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 19ª reunião do plenário realizada nos dias 04/09/2013 e 05/09/2013 apreciaram a proposta de incorporação da nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição e, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 11/10/2013 ao dia 30/10/2013. Não foram recebidas contribuições para a consulta da nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição.

13. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 20ª reunião do plenário nos dias 06/11 e 07/11/2013 apreciaram a proposta de incorporação da nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição e decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do medicamento.

Foi assinado o REGISTRO DE DELIBERAÇÃO Nº 70/2013 – Pela não incorporação da tecnologia.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 55, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar a nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado a nadroparina em pacientes com tromboembolia pulmonar de repetição no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 240, de 11 de dezembro de 2013, pág. 79.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulido T, Reyes-Fuentes LF; Beltrán-Gómez M, Rodríguez A, Rosado C, Valle-Zamora K et al. Tratamiento de tromboembolia pulmonar aguda. Arch Cardiol Mex; 82(1): 48-53, ene.-mar. 2012.
2. McGuire M, Dobesh PP. Therapeutic Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. Journal of Pharmacy Practice 2004 17: 289.
3. Morales-Blanhir JE, Salas-Pacheco JL, Rosas-Romero MJ, Valle-Murillo MA. Diagnóstico de tromboembolia pulmonary. Arch Cardiol Mex 2011;81(2):126-136.
4. Terra-Filho M, Barreto M, Saldanha S ; Rocha AT, John AB, Jardim C, et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010. J Bras Pneumol; 36(supl.1): 1-68, mar. 2010.
5. Santos Martínez LE, Uriona Villarroel JE, Exaire Rodríguez JE, Mendoza D, Martínez Guerra ML, Pulido T, Bautista E, Castañón A, Sandoval J. Massive pulmonary embolism, thrombus in transit, and right ventricular dysfunction. Arch Cardiol Mex. 2007 Jan-Mar;77(1):44-53.
6. Alonso DC, Múgica MAG, Rodríguez CM, Gallego DMC, Lorenzo AG, Mateos. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes críticos: usos, indicaciones y tipos. Med intensiva 2001; 25: 18-26.
7. Wannmacher, L. Heparinas de Baixo-Peso Molecular: evidências que fundamentam indicações. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados. vol 4, nº 2, p01-6. Brasília, janeiro de 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2_heparinas.pdf.
8. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 684-704.
9. De Lorenzo F, Noorani A, Kakkar VV. Current trends in the management of thromboembolic

events. QJM. 2001 Apr;94(4):179-85.

10. Blann AD. Venous thromboembolism. BMJ 2006; 332: 215-219.

11. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2013. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 14.06.2013.

12. MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. J Pneumol 2002;28(3):137-142.

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Página da Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>.

14. Bula do medicamento Fraxiparina® (nadroparina cálcica) produzido pelo laboratório GlaxoSmithKline Brasil. Disponível em: <http://www.gskpacientes.com.br/detalhes/102/.aspx>. Acesso em: 14.06.2013.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf. Acesso em: 14.06.2013.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3a ed., revisada e atualizada – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

17. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY216 (fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. Circulation. 1992;85:1380-1389.

18. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011 Aug;9(8):1500-7.

19. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. (Editors). *Users Guides to the Medical Literature. A manual for evidence-based clinical practice.* 2nd Edition, McGraw-Hill Companies, 2008.

20. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med.* 1996 Mar;100(3):269-77.

21. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-183.

22. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;61(5-6):347-51. Epub 2005 Jun 25.

**Anexo A – Informações disponibilizadas sobre a nadroparina pelo
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) em
23/05/2013**

“Nadroparin calcium is marketed under the trade names Fraxiparine® and Fraxiparine Forte®. These products are indicated for the following:

- Prophylaxis of thromboembolic disorders (particularly deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in general surgery and in orthopaedic surgery*
- Treatment of deep vein thrombosis*
- Prevention of clotting during hemodialysis*
- Treatment of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction*

The formulary listing status of nadroparin is noted below for five Canadian drug plans. Four of out five plans have restriction criteria on the use of nadroparin.”
(CADTH, 2013)

Province	Listing Status	Link to Formulary Search/Listing Criteria
Ontario	Restricted benefit	
Alberta	Regular Benefit	

British Columbia	Restricted benefit	
Saskatchewan	Restricted benefit	
Manitoba	Restricted benefit	

Fonte: CADTH, 2013

Anexo B – Tabelas do estudo de Thery e colaboradores (1992)

TABLE 1. Statistical Analysis

	Group 1	Group 2	Group 3	All
Enrolled patients	33	35	26	94
Wrongly included patient (without PE)	1	0	0	1
Patients with PE	32	35	26	93
Angiographic assessment: pulmonary vascular obstruction and Miller index (quantitative variables)				
All patients				
Assessed day 0/day 8	27	33	25	85
Not assessed day 0	3 (I=3)	2 (I=2)	0 (I=0)	5
Not assessed day 8	2 (C=2)	0 (C=0)	1 (C=1)	3
Total	32	35	26	93
Assessed patients				
PE <15%	4	2	4	10
PE >55%	2	0	3	5
Per protocol, PE 15–55%	21	31	18	70
Total	27	33	25	85
Phlebographic assessment: Arnesen's scores (quantitative variables)				
Patients with scores >0 on day 0 (DVT)	25	30	17	72
All patients				
Assessed day 0/day 8	15	29	15	59
Not assessed day 8	10 (I=2) (C=2) (R=6)	1 (I=1) (C=0) (R=0)	2 (I=1) (C=1) (R=0)	13
Total	25	30	17	72
Per protocol patients (PE 15–55%)				
Assessed day 0/day 8	12	26	11	49
Not assessed day 8	7 (I=0) (C=2) (R=5)	1 (I=1) (C=0) (R=0)	1 (I=0) (C=1) (R=0)	9
Total	19	27	12	58

PE, pulmonary embolism; I, angiography or venography cannot be interpreted; C, early cessation of treatment; DVT, deep vein thrombosis; R, patient's refusal.

Statistical analysis did not involve patients from group 4 ($n=7$).

TABLE 2. Basic Characteristics of the Heparin (Group 1) and Fraxiparine (Groups 2, 3, and 4) Patient Groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	<i>p</i> *
Number of patients (<i>n</i>)	33	35	26	7	
Men	14	17	9	3	0.55
Women	19	18	17	4	
Age (years, mean±SD)	64.2±2.5	60.1±2.9	57.3±3.6	†	0.27
Men	64.6±3.5	57.3±3.9	55.5±4.5	†	0.26
Women	63.9±3.6	62.8±4.1	58.1±5.0	†	0.60
Body weight (kg, mean±SD)	72.4±2.2	71.8±2.3	69.9±2.9	†	0.75
Men	77.6±2.7	78.5±3.4	80.6±4.2	†	0.85
Women	68.6±3.0	65.6±2.3	64.2±3.1	†	0.52
Previous thromboembolic disease (<i>n</i>)	10	7	5	1	0.50
Previous heart failure (<i>n</i>)	6	3	6	1	0.28
Cancer (<i>n</i>)	3	3	5	1	0.40
Bed rest (>8 days) (<i>n</i>)	9	10	14	3	0.04
PE context					
Surgical (<i>n</i>)	11	18	9	2	0.24
Medical (<i>n</i>)	22	17	17	5	

PE, pulmonary embolism.

Except bed rest (*p*=0.04), all other differences are not significant.

*Except for group 4.

†Statistical summary not performed.

TABLE 6. Group Distribution of Patients With Major and Minor Bleeding Complications*

Bleedings	Group 1 (<i>n</i> =33)	Group 2 (<i>n</i> =35)	Group 3 (<i>n</i> =26)	Group 4 (<i>n</i> =7)
Major bleedings				
Retroperitoneal bleeding	1	0	2	1
Intraperitoneal bleeding	0	0	0	1
Hematoma after venipuncture	0	0	1	1
Abdominal hematoma	0	0	1	0
Thigh hematoma	1	0	0	0
Pelvic hematoma	0	0	1	1
Incidence, <i>n</i> (%)	2 (6%)	0	5 (19.2%)	4 (57.1%)
Minor bleeding				
Epistaxis	2	3	3	0
Hematuria	5	1	3	2
Incidence, <i>n</i> (%)	7 (21.2%)	4 (11.4%)	6 (23%)	2 (28.6%)
Total patients with bleedings, <i>n</i> (%)	9 (27.2%)	4 (11.4%)	11 (42.3%)	6 (85.7%)
Transfused patients, <i>n</i> (%)	2 (6%)	0	4 (15.3%)	1 (14.2%)

*All patients included.

TABLE 7. Group Distribution of Patients With Early Cessation of Treatment

Group	Cause of cessation of treatment	Day	Outcome
Group 1	Right ventricular necrosis	5	Death
	Thigh hematoma	1	Good
	Thrombopenia (83,000/mm ³)	9	Good
	Retroperitoneal hematoma	8	Good
Group 2	Contralateral thrombophlebitis	9	Good
	Thrombopenia (28,000/mm ³)	12	Good
	Venographic extension	8	Good
	Error of posology	9	Good
Group 3	Septic shock	7	Death
	Angiographic technical incident	8	Good
Group 4	Retroperitoneal hematoma	6	Neurological complication
	Thrombopenia (30,000/mm ³)	10	Good
	Compressive hematoma	12	Neurological complication
	Compressive hematoma	10	Good
	Retroperitoneal hematoma	11	Good

Anexo C – Tabelas e figuras do estudo de Siragusa e colaboradores (1996)

Author (Year)	Name	LMWH		UFH	
		Dosage*	Route	Target aPTT	Route
Bratt G. (1985) ³¹	Fragmin	120 IU/kg/12h	IV	1.5–2.0 × baseline	IV
Holm HA. (1986) ^{†32}	Fragmin	64–80–120 IU/kg/12h	SC	N/A (dosage 15,000–30,000 IU/24h)	IV
Faivre R. (1988) ²⁹	CY 222	156 IU/kg/12h	SC	2.0–3.0 × baseline	SC
Albada J. (1989) ^{†30}	Fragmin	15,000 IU/24h	IV	N/A (dosage 30,000IU/24h)	IV
Bratt G. (1990) ²⁸	Fragmin	120 IU/kg/12h	SC	2.0–4.0 × baseline	IV
Handeland GF (1990) ³³	Fragmin	4,000–7,500 IU/12h	SC	N/A (dosage 8,000–15,000 IU/12h)	SC
Duroux P. (1991) ²⁴	Fraxiparine	90 IU/kg/12h	SC	1.5–2.0 × baseline	IV
Thery C. (1992) ²³	Fraxiparine	83–125 IU/kg/12h	SC	2.5–3.0 × baseline	IV
Lopaciuk S. (1992) ²⁶	Fraxiparine	92 IU/kg/12h	SC	1.5–2.5 × baseline	IV
Hull RD (1992) ²¹	Logiparin	175 IU/kg/24h	SC	1.5–2.5 × baseline	IV
Prandoni P. (1992) ²²	Fraxiparine	90 IU/kg/12h	SC	1.5–2.0 × baseline	IV
Lindmarker P. (1993) ²⁵	Fragmin	200 IU/kg/24h	SC	1.5–3.0 × baseline	IV
Simonneau G. (1993) ²⁷	Enoxaparin	100 IU/kg/12h	SC	1.5–2.5 × baseline	IV

*Anti-Xa units used for the evaluation of antithrombotic activity.
†Dose adjusted to maintain anti-Xa serum levels between 0.3 and 0.6 U/mL.
LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; aPTT = activated partial thromboplastin time; Xa = activated factor X;
SC = subcutaneous; IV = intravenous; N/A = not stated (dosage indicated).

TABLE II

Summary of Meta-Analysis Comparing the Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism
During LMWH and UFH Treatment

	Days 1-15		Days 16-90		Days 1-90	
	LMWH	UFH	LMWH	UFH	LMWH	UFH
Level 1						
Simonneau G.	0/67 (0.0%)	2/67 (3.0%)	0/67 (0.0%)	0/67 (0.0%)	0/67 (0.0%)	2/67 (3.0%)
Prandoni P.	1/85 (1.2%)	4/85 (4.7%)	3/85 (3.5%)	3/85 (3.5%)	4/85 (4.7%)	7/85 (8.2%)
Hull RD.	2/213 (0.9%)	6/219 (2.7%)	4/213 (1.9%)	9/219 (4.1%)	6/213 (2.8%)	15/219 (6.8%)
Overall	3/365 (0.8%)	12/371 (3.2%)	7/365 (1.9%)	12/371 (3.2%)	10/365 (2.7%)	24/371 (6.4%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.24		0.60		0.39	
95% CI	0.06-0.8		0.2-1.5		0.3-0.8	
P value	0.02		0.3		0.006	
Risk reduction	76%		40%		61%	
Level 2						
Duroux P.	1/85 (1.2%)	2/81 (2.5%)	2/78 (2.6%)	0/73 (0.0%)	3/78 (3.8%)	2/73 (2.7%)
Lopaciuk S.	0/74 (0.0%)	1/72 (1.4%)	0/74 (0.0%)	0/72 (0.0%)	0/72 (0.0%)	1/72 (1.4%)
Lindmarker P.	1/91 (1.1%)	0/89 (0.0%)	1/91 (1.1%)	0/89 (0.0%)	2/91 (2.2%)	0/89 (0.0%)
Overall	2/250 (0.8%)	3/242 (1.2%)	3/243 (1.2%)	0/234 (0.0%)	5/241 (2.1%)	3/234 (1.3%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.63		6.7		1.7	
95% CI	0.1-3.8		0.3-10		0.3-7	
P value	0.6		0.1		0.4	
Risk reduction	37%		—		—	
Levels 1+2	5/615 (0.8%)	15/613 (2.4%)	10/608 (1.6%)	12/605 (2%)	15/606 (2.5%)	27/605 (4.5%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.32		0.84		0.5	
95% CI	0.1-0.9		0.3-19		0.3-0.9	
P value	0.02		0.8		0.02	
Risk reduction	68%		26%		50%	

Studies (listed by primary author) were classified as level 1 if they were double-blind or if there was blinded assessment of the outcome measures (both efficacy and safety), and as level 2 otherwise.

LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; CI = confidence interval.

TABLE III**Summary of the Meta-Analysis Comparing Bleeding Complications of LMWH and UFH Treatment**

	Major Bleeding		Minor Bleeding	
	LMWH	UFH	LMWH	UFH
Level 1				
Prandoni P.	1/85 (1.2%)	3/85 (3.5%)	2/85 (2.4%)	6/85 (7%)
Hull RD.	1/213 (0.5%)	11/219 (5%)	7/213 (3.3%)	7/219 (3.2%)
Albada J.	10/96 (10%)	13/98 (13%)	35/96 (36%)	27/98 (28%)
Overall	12/394 (3.0%)	27/402 (6.7%)	44/394 (11.2%)	40/402 (10.0%)
Statistical analysis				
Relative risk		0.42		1.16
95% CI		0.2–0.9		0.7–1.9
P value		0.01		0.5
Risk reduction		58%		—
Level 2				
Simonneau G.	0/67 (0.0%)	0/67 (0.0%)	4/67 (6.0%)	0/67 (0.0%)
Duroux P.	2/85 (2.4%)	4/81 (4.9%)	1/85 (1.2%)	1/81 (1.2%)
Lopaciuk S.	0/74 (0.0%)	1/72 (1.4%)	10/74 (14%)	11/72 (15%)
Lindmarker P.	0/91 (0.0%)	0/89 (0.0%)	4/91 (4.4%)	2/89 (2.2%)
Bratt G. (1990)	0/55 (0.0%)	2/55 (3.6%)	0/55 (0.0%)	2/55 (3.6%)
Thery C.	5/61 (8.2%)	2/33 (6.1%)	10/61 (16%)	7/34 (21%)
Faivre R.	0/33 (0.0%)	3/35 (8.6%)	0/33 (0.0%)	0/35 (0.0%)
Overall	7/466 (1.5%)	12/432 (2.8%)	29/466 (6.2%)	23/432 (5.3%)
Statistical analysis				
Relative risk		0.85		1.03
95% CI		0.3–1.9		0.5–1.8
P value		0.7		0.8
Risk reduction		15%		—
Levels 1 + 2	19/850 (2.2%)	39/834 (4.7%)	73/860 (8.5%)	63/834 (7.6%)
Statistical analysis				
Relative risk		0.44		1.0
95% CI		0.2–0.7		0.4–1.7
P value		0.04		0.7
Risk reduction		66%		—

Studies (listed by primary author) were classified as level 1 if they were double blind or if there was blinded assessment of the outcome measures (both efficacy and safety), and as level 2 otherwise.
LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; CI = confidence interval.

TABLE IV
Summary of the Meta-Analysis Comparing Mortality During LMWH and UFH Treatment

	Days 1-15		Days 16-90		Days 1-90	
	LMWH	UFH	LMWH	UFH	LMWH	UFH
Overall mortality	5/848 (0.59%)	9/875 (1%)	16/641 (2.5%)	29/640 (4.5%)	21/641 (3.3%)	38/640 (5.9%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.61		0.48		0.51	
95% CI	0.21-0.8		0.2-0.8		0.2-0.9	
P value	0.3		0.03		0.01	
Risk reduction	39%		52%		49%	
Mortality due to PE	1/848 (0.1%)	2/875 (0.2%)	2/641 (0.3%)	3/640 (0.5%)	3/641 (0.5%)	5/640 (0.8%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.50		0.66		0.59	
95% CI	0.04-5.7		0.1-4.0		0.1-2.5	
P value	0.5		0.6		0.4	
Risk reduction	50%		34%		41%	
Mortality in cancer patients	1/74 (1.3%)	2/81 (2.5%)	9/74 (12%)	21/81 (26%)	10/74 (14%)	23/81 (28%)
Statistical analysis						
Relative risk	0.5		0.33		0.33	
95% CI	0.01-7.7		0.1-0.8		0.1-0.8	
P value	0.52		0.01		0.01	
Risk reduction	48%		67%		67%	

*Expressed as relative risk (95% confidence interval), P value, and risk reduction.
LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; PE = pulmonary embolism; CI = confidence interval.

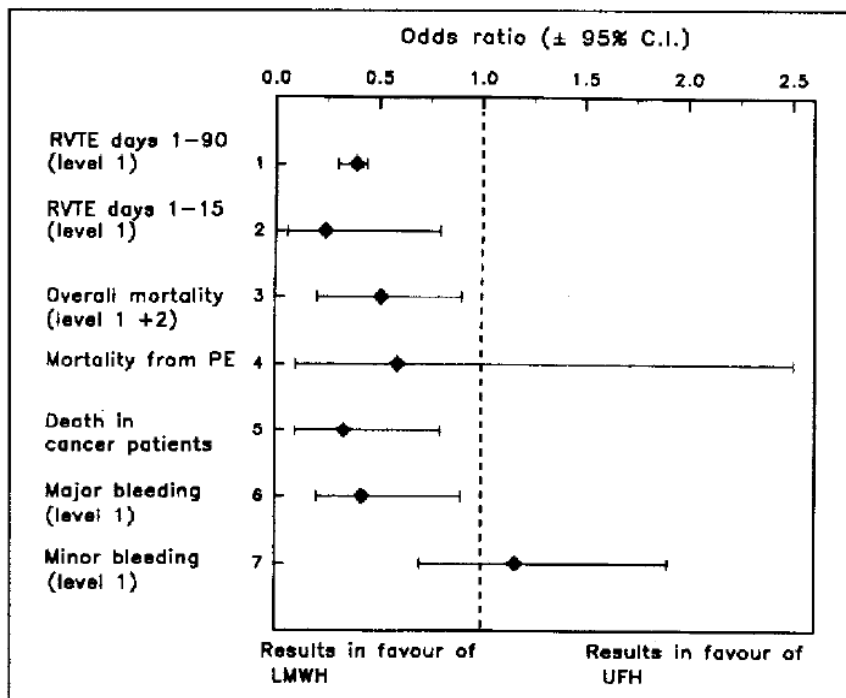


Figure. Summary of odds ratio estimates for main outcomes. RVTE = recurrent venous thromboembolism; PE = pulmonary embolism; LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin.

Anexo D – Tabelas e figuras do estudo de Quinlan e colaboradores (2004)

Figure 2. Symptomatic venous thromboembolism at the end of treatment in trials comparing low-molecular-weight heparin (LMWH) with unfractionated heparin (UFH) for the treatment of acute pulmonary embolism.

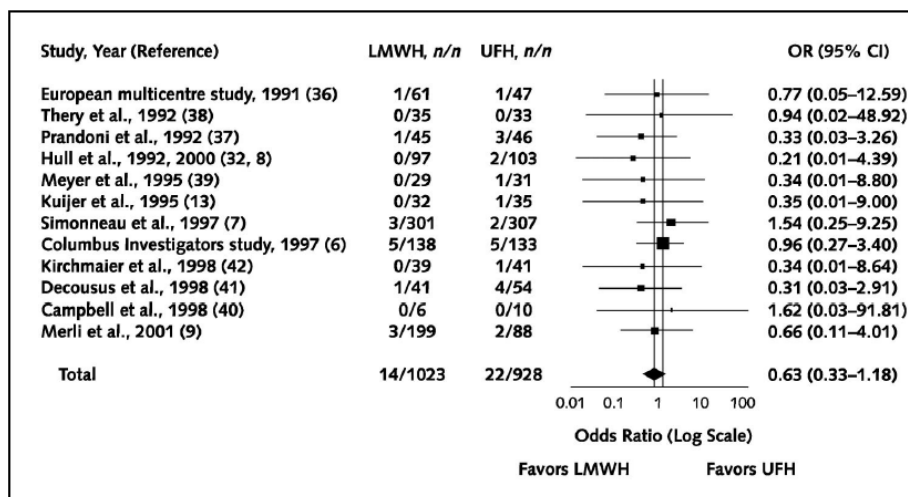


Table 2. Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism and Death at the End of Treatment

Outcome	Low-Molecular-Weight Heparin Recipients	Unfractionated Heparin Recipients	Odds Ratio (95% CI)
	<i>n/n (%)</i>		
Any venous thromboembolism	14/1023 (1.4)	22/928 (2.4)	0.63 (0.33–1.18)*
Deep venous thrombosis	1/926 (0.1)†	7/825 (0.8)†	0.47 (0.17–1.26)‡
Pulmonary embolism	13/926 (1.4)†	14/825 (1.7)†	0.91 (0.45–1.85)§
All-cause mortality	14/1023 (1.4)	11/928 (1.2)	1.20 (0.59–2.45)

* Heterogeneity: chi-square = 3.24.

† Data on these outcomes were not available from the study by Hull et al. (8, 32).

‡ Heterogeneity: chi-square = 2.32.

§ Heterogeneity: chi-square = 2.61.

|| Heterogeneity: chi-square = 1.40.

Table 3. Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism and Death at 3 Months

Outcome	Low-Molecular-Weight Heparin Recipients	Unfractionated Heparin Recipients	Odds Ratio (95% CI)
	<i>n/n (%)</i>		
Any venous thromboembolism	30/988 (3.0)	39/895 (4.4)	0.68 (0.42–1.09)*
Deep venous thrombosis	15/891 (1.7)†	19/792 (2.4)†	0.64 (0.33–1.25)‡
Pulmonary embolism	16/891 (1.8)†	20/792 (2.5)†	0.78 (0.41–1.47)§
All-cause mortality	46/988 (4.7)	55/895 (6.1)	0.77 (0.52–1.15)

* Heterogeneity: chi-square = 5.93.

† Data for these outcomes were not available from the study by Hull et al. (8, 32).

‡ Heterogeneity: chi-square = 2.83.

§ Heterogeneity: chi-square = 2.51.

|| Heterogeneity: chi-square = 4.40.

Table 4. Major and Minor Bleeding during Treatment with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin

Outcome	Low-Molecular-Weight Heparin Recipients	Unfractionated Heparin Recipients	Odds Ratio (95% CI)
	<i>n/n (%)</i>		
Major bleeding	14/1023 (1.4)	21/928 (2.3)	0.67 (0.36–1.27)*
Minor bleeding	67/982 (6.8)†	48/874 (5.5)†	1.08 (0.73–1.59)‡

* Heterogeneity: chi-square = 5.03.

† Data on this outcome were not available from the study by Decousus et al. (41).

‡ Heterogeneity: chi-square = 12.78.