

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR VERSUS HEPARINA
NÃO FRACIONADA COMO ANTICOAGULAÇÃO DE HEMODIÁLISE
VENOVENOSA CONTÍNUA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
RENAL AGUDA**

ERWIN ENRIQUE OTERO GARCÉS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA

**HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR VERSUS HEPARINA
NÃO-FRACIONADA COMO ANTICOAGULAÇÃO DE HEMODIÁLISE
VENOVENOSA CONTÍNUA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
RENAL AGUDA**

ERWIN ENRIQUE OTERO GARCÉS

Dissertação de mestrado apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Veronese

Co-orientador: Dr. Josué de Almeida Vitorino

Porto Alegre

2006

AGRADECIMENTOS

- A Jeova Deus, por guiar-me e dar-me força para seguir em frente nos momentos difíceis de minha vida.
- A meus pais, pelo apoio incondicional durante tudo o tempo em que fique longe de casa para ir atrás de um sonho de superação.
- A Maria Claudia, por sua companhia e, em especial por ser uma grande amiga.
- Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, pela oportunidade.
- Ao Dr. Francisco Veronese e ao Dr. Josué de Almeida, meus orientadores, pelo exemplo, confiança e interesse.
- A Dra. Liane Rohsig, pela sua disposição na dosagem do fator anti-Xa e pelo suporte na área de laboratório.
- Aos colegas Jonatas Stiff e Felide de Holanda, pela coleta de dados e acompanhamento dos pacientes.
- A Daniela Benzano Bumaguin, estatística, por sua ajuda na análise de dados.
- As minhas amigas Esther de Aquino Dias e Gabriela Correa Souza.
- A Gilberto Cambuzzi, pela realização dos desenhos utilizados na introdução da dissertação.
- A todos os meus amigos, colegas e professores do Serviço de Terapia Intensiva e do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- Ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Definição de insuficiência renal aguda.....	9
1.2 Epidemiologia da IRA na unidade de terapia intensiva (UTI).....	10
1.3 Classificação da IRA	11
1.4 Apresentação clínica e diagnóstico laboratorial da IRA	13
1.5 Manejo da IRA na UTI.....	14
1.5.1 Tratamento conservador	14
1.5.2 Manejo dialítico da IRA	14
1.5.2.1 Tipos de terpaís dilalíticas utilizadas na UTI.....	15
1.6 Anticoagulação nas terapias de substituição renal contínuas.....	18
1.6.1 Fatores de risco que predisõem à trombose dos circuitos extracorpóreos.....	18
1.6.1.1 Ativação da cascata da coagulação.....	18
1.6.1.2 Fluxo sanguíneo através do circuito de diálise.....	19
1.6.1.3 Problemas relacionados ao cateter de diálise	19
1.6.1.4 Tipo de terapia dialítica.....	19
1.6.2 Estratégias de anticoagulação na TSRC	20
1.6.2.1 Heparina não-fracionada (HNF).....	20
1.6.2.2 Heparinas de baixo peso molecular (HBPM).....	21
1.6.2.3 Anticoagulação regional com citrato trissódico.....	21
1.6.2.4 Lavagem do circuito de hemodiálise com soro fisiológico.....	23
1.6.2.5 Anticoagulação regional com heparina-protamina.....	24
1.6.2.6 Outros esquemas de anticoagulação utilizados nas TSRC.....	24
1.7 Heparinas de baixo peso molecular.....	24
1.7.1 Estrutura química.....	25
1.7.2 Mecanismo de ação	25
1.7.3 Farmacocinética e farmacodinâmica	26
1.7.4 Controle laboratorial.....	28
1.7.5 O papel das HBPM nas TSRC.....	28
1.7.6 Custo da terapia com HBPM.....	33
2 JUSTIFICATIVA	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo primario	36
3.2 Objetivos secundarios.....	36
4 REFERÊNCIAS	37
5 ARTIGO EM PORTUGUES: HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR VERSUS HEPARINA NÃO-FRACIONADA COMO ANTICOAGULAÇÃO DE DIÁLISE CONTÍNUA EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS: UM ESTUDO RANDOMIZADO E CONTROLADO	47
Resumo	48
Introdução.....	49
Pacientes e Métodos	50

Resultados.....	52
Discussão.....	54
Referências.....	57
6 ARTIGO EM INGLES: LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN VERSUS UNFRACTIONED HEPARIN AS ANTICOAGULANT FOR CONTINUOUS DIALYSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.....	66
Abstract.....	67
Introduction.....	68
Patients and Methods.....	69
Results.....	71
Discussion.....	73
References.....	76
7 CONCLUSÃO.....	85
ANEXOS.....	86
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Informado.....	87
ANEXO 2 - Ficha de Coleta de Dados.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

IRA	-	insuficiência renal aguda
UTI	-	unidade de terapia intensiva
TFG	-	taxa de filtração glomerular
FSR	-	fluxo sanguíneo renal
NTA	-	necrose tubular aguda
NIA	-	nefrite túbulo-intersticial aguda
GN	-	glomerulonefrite
PTT	-	púrpura trombocitopénica trombótica
SHU	-	síndrome hemolítica urêmica
IRC	-	insuficiência renal crônica
AINEs	-	antiinflamatórios não esteróides
TSR	-	terapias de substituição renal
TSRI	-	terapias de substituição renal intermitente
TSRC	-	terapia de substituição renal contínua
HDI	-	hemodiálise intermitente
HDVVC	-	hemodiálise venovenosa contínua
HFVVC	-	hemofiltração venovenosa contínua
HDFVVC	-	hemodialfiltração venovenosa contínua
HDDE	-	hemodiálise diária estendida
HDSBE	-	hemodiálise diária sustentada de baixa eficiência
UF	-	ultrafiltração
UFI	-	ultrafiltração isolada
UFIC	-	ultrafiltração isolada contínua
HNF	-	heparina não-fracionada
HBPM	-	heparina de baixo peso molecular
aTTP	-	tempo parcial de tromboplastina ativado
iCa	-	cálcio iônico
SSN	-	solução salina normal
PF-4	-	fator plaquetário 4
AT	-	antitrombina
DRC	-	doença renal crônica

- HIT** - trombocitopenia induzida por heparina
- SIRS** - síndrome de resposta inflamatória sistêmica

LISTA DE FIGURAS

Figuras da Introdução

Figura 1 - Ação do citrato trissódico na cascata da coagulação.....	21
Figura 2 - Esquema de anticoagulação regional com citrato trissódico.....	22
Figura 3 - Mecanismo de ação das HNF e das HBPM.....	26
Figura 4 - Cascata da coagulação.....	29
Figura 5 - Ação das HBPM e da HNF na cascata da coagulação.....	31

Figura do Artigo em Português

Figura 1 - Níveis de atividade anti-fator Xa (apresentados como mediana) em pacientes com e sem sangramento que usaram enoxaparina como anticoagulante na hemodiálise venovenosa contínua.....	65
--	----

Figura do Artigo em Inglês

Figure 1 - Anti-factor Xa levels (presented as median) in patients with and without bleeding that used enoxaparin as anticoagulant in continuous renal replacement therapy (CVVHD).....	84
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabelas da Introdução

Tabela 1 - Critérios de <i>RIFLE</i> para diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA).....	9
Tabela 2 - Fatores de risco para IRA na unidade de terapia intensiva (UTI).....	10
Tabela 3 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA pré-renal.....	11
Tabela 4 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA renal ou intrínseca.....	12
Tabela 5 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA pós-renal ou obstrutiva	13
Tabela 6 - Indicações de terapia dialítica	15
Tabela 7 - Características técnicas das diferentes modalidades dialíticas utilizadas na UTI...	17
Tabela 8 - Contra-indicações para anticoagulação sistêmica na TSRC	23
Tabela 9 - Peso molecular e nome comercial das diferentes HBPM.....	25

Tabelas do Artigo em Português

Tabela 1 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes no período basal.....	61
Tabela 2 - Parâmetros de coagulação na hemodiálise lenta contínua dos grupos HBPM e HNF nos dois períodos	62
Tabela 3 - Principais desfechos da anticoagulação com enoxaparina e HNF	63
Tabela 4 - Variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem sangramento que usaram HBPM	64

Tabelas do Artigo em Inglês

Table 1 - Baseline clinical and laboratorial characteristics of the patients.....	80
Table 2 - Coagulation parameters in continuous hemodialysis in LMWH and UFH group in both periods	81
Table 3 - Primary outcomes of anticoagulation with enoxaparin and UFH	82
Table 4 - Clinical and laboratorial variables between patients with and without bleeding that used LMWH	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição rápida e sustentada (horas ou dias) da função renal. A redução da filtração glomerular é manifestada por uma elevação dos níveis plasmáticos da uréia e da creatinina, que são os marcadores mais comumente utilizados na prática clínica para avaliação da função renal. Devido ao papel importante do rim na regulação do meio interno, também são observadas alterações na homeostasia dos fluidos corporais, na concentração de eletrólitos e no controle ácido-base, e em dois terços dos casos são acompanhados por oligúria [1-5]. Essa diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) pode apresentar-se em pacientes com função renal normal ou em pacientes com função renal previamente comprometida, mas estável.

Não existe na literatura médica consenso em relação aos critérios utilizados para definir IRA [6]. Revisando a literatura, foram encontradas cerca de 35 definições [7]. Com o intuito de estabelecer uma definição precisa da síndrome, um grupo de especialistas na área propôs uma classificação baseada em parâmetros rotineiramente avaliados na unidade de tratamento intensivo (UTI) e que constituem marcadores específicos da função renal, como a *excreção de compostos nitrogenados*, avaliado pela creatinina sérica ou pela TFG, e a *produção de urina* [8]. A classificação resultante foi chamada de RIFLE, um acrônimo (em inglês) indicando *Risk* ou risco para disfunção renal, *Injury* ou lesão do rim, *Failure* ou falha da função renal, *Loss* ou perda da função renal e *End-stage* ou doença renal em estágio terminal. A classificação RIFLE identifica três níveis de disfunção renal aguda (*Risk*, *Injury* e *Failure*) e dois níveis de desfechos clínicos (*Loss* e *End-stage*) [3, 9] (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de RIFLE para diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA)

	TFG	Volume Urinário
<i>Risk</i>	Aumento da creatinina sérica 1,5 X ou diminuição da TFG > 25 %	< 0,5 mL/kg/h por 6 horas
<i>Injury</i>	Aumento da creatinina sérica 2 X ou diminuição da TFG > 50 %	< 0,5 mL/kg/h por 12 horas
<i>Failure</i>	Aumento da creatinina sérica 3 X ou diminuição da TFG > 75 % ou creatinina > 4 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 24 h
<i>Loss</i>	IRA persistente: TRS > 4 semanas	
<i>End-stage</i>	Doença renal em estágio terminal	

TFG: taxa de filtração glomerular, TSR: terapia de substituição renal, *Risk*: risco; *Injury*: lesão; *Failure*: falha; *Loss*: perda; *End-stage*: doença renal em estágio terminal. Modificado de Lameire et al. [3]

O critério utilizado para classificar os pacientes com IRA nos diferentes estágios é sempre o pior parâmetro presente relacionado à TFG, que é estimada pela creatinina sérica e pelo volume de diurese.

1.2 Epidemiologia da IRA na unidade de terapia intensiva (UTI)

A incidência de IRA na UTI é variável, devido principalmente à diversidade de critérios utilizados para o seu diagnóstico e pela heterogeneidade da população estudada [10]. Um estudo recentemente publicado [11] avaliou aspectos epidemiológicos da IRA na UTI, incluindo cerca de 30.000 pacientes de 54 UTIs distribuídas em 23 países. O estudo identificou uma incidência de IRA de 5,7%. Os critérios diagnósticos utilizados foram oligúria (diurese < 200mL em 12 horas) e/ou nitrogênio sangüíneo superior a 84 mg/dL, objetivando identificar pacientes com IRA grave. Outros trabalhos confirmaram esses achados [12, 13], observando também que a necessidade da terapia dialítica em pacientes críticos de UTI é elevada, de 64% a 80% [11, 14].

Entre os fatores de risco, destaca-se a sepse, a principal causa de IRA na UTI. A incidência da IRA nesse grupo de pacientes é influenciada pela gravidade do quadro clínico: em pacientes com sepse, a incidência é de 18%, nos com sepse grave, é de 23% e em pacientes com choque séptico, ela chega a 51% [15, 16]. Estudos epidemiológicos têm identificado múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, entre eles as condições de saúde prévia do paciente, as situações clínicas agudas e o uso de fármacos, sejam para fins diagnósticos ou terapêuticos (Tabela 2). Dos pacientes que sobrevivem, a grande maioria recupera a função renal [17, 18].

Tabela 2 - Fatores de risco para IRA na unidade de terapia intensiva (UTI)

Características de base	Condição clínica aguda	Agentes nefrotóxicos
Idade avançada	Sepse	<i>Meio de contraste</i>
Sexo masculino	Hipotensão / choque	<i>Antimicrobianos</i>
Diabete melito	Hipovolemia	<i>Quimioterápicos</i>
Doença renal prévia	Rabdomiólise	<i>AINES*</i>
Insuficiência cardíaca	Pós-operatório de cirurgia cardíaca	<i>Inibidores da calcineurina</i>
Falha hepática	Síndrome compartimental de abdome	
Hipoalbuminemia	Transplante de órgão sólido não renal	
Doença vascular arterial	Ventilação mecânica	
<i>Câncer (hematológico)</i>		

* AINES: Antiinflamatórios não esteróides. Modificado de Soubrier S. et al [12]

A presença de IRA está associada com um aumento significativo na mortalidade. Levy e colaboradores [19] verificaram um risco de morte 6,5 vezes maior em pacientes que desenvolveram IRA secundária ao uso de contraste em comparação com pacientes igualmente graves, mas sem IRA. Na população específica de UTI, o risco de morte é 4 vezes maior em pacientes com IRA em relação a outros pacientes, também graves, mas que não a desenvolveram [13]. Essa mortalidade aumenta se algum tipo de terapia dialítica é necessário [12, 13, 20-23], sendo a diálise fator de risco independente para morte em pacientes com IRA [24]. A mortalidade é ainda maior quando ela é secundária à sepse ou aparece no contexto de falência de múltiplos órgãos, chegando, então, a 90% [25]. Vários fatores de risco para morte têm sido identificados, entre eles sexo masculino, idade avançada, malignidade, oligúria, sepse, ventilação mecânica e falência de múltiplos órgãos [12, 24, 26, 27].

1.3 Classificação da IRA

A IRA pode ser classificada, segundo a sua etiologia, em pré-renal, renal ou intrínseca e pós-renal.

A IRA pré-renal ocorre quando existe uma diminuição na perfusão glomerular secundária a uma redução no volume circulante efetivo. É importante salientar que a integridade do tecido renal está preservada. Se os fatores extra-renais que causam a hipoperfusão renal são revertidos, a IRA pré-renal pode ser corrigida; se não o forem, ocorre evolução para a necrose tubular aguda (NTA) (Tabela 3).

Tabela 3 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA pré-renal

Mecanismos de lesão	Causa
Diminuição absoluta do volume sanguíneo efetivo	<i>Hemorragia, perda cutânea (queimadura, sudorese), perda gastrointestinal (diarréia, vômitos), perda renal (diurético)</i>
Diminuição relativa do volume sanguíneo efetivo	<i>Insuficiência cardíaca, sepse, anafilaxia, insuficiência hepática</i>
Oclusão ou estenose da artéria renal	<i>Tromboembolismo bilateral ou em rim único</i>
<i>Hipertensão intra-abdominal</i>	<i>Trauma fechado de abdome, ascite volumosa, pós-operatório imediato de grandes cirurgias abdominais</i>

Modificado de Corwin H. et al. [4].

O processo que resulta em IRA renal ou intrínseca é categorizado de acordo com a principal estrutura afetada: glomérulos, túbulos, interstício ou os vasos sanguíneos.

A NTA é a forma mais comum de IRA intrínseca, correspondendo a cerca de 76% dos casos [24, 28]. É classificada em *isquêmica ou nefrotóxica*, dependendo do insulto que desencadeia a lesão tubular. A hipotensão arterial pode levar à IRA pré-renal, que resulta em um distúrbio glomerular e tubular funcional; quando a hipoperfusão é mais intensa ou prolongada, segue-se uma lesão das células tubulares renais, instalando-se assim a NTA isquêmica. A nefrite intersticial aguda (NIA) e as síndromes glomerulares são responsáveis pelo restante dos casos de IRA intrínseca [24] (Tabela 4).

Tabela 4 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA renal ou intrínseca

Mecanismos de lesão	Causa
Vascular	<i>Vasculite, hipertensão maligna, microangiopatia trombótica (PTT-SHU)</i>
Glomerulonefrite aguda	<i>GN pós-infecciosa, GN rapidamente progressiva</i>
Nefrite intersticial aguda	<i>Fármacos (antibióticos, tuberculostáticos, diuréticos, antiinflamatórios não esteróides, alopurinol, anticonvulsivantes)</i>
<i>Necrose tubular aguda</i>	NTA isquêmica: <i>qualquer situação clínica que leve a hipoperfusão renal sustentada</i> NTA tóxica: <i>*endógenas: pigmentos intratubulares (hemoglobina, mioglobina), proteínas intratubulares (mieloma), cristais intratubulares (ácido úrico), síndrome de lise tumoral; *exógenas: antibióticos (aminoglicosídeos, cefalosporinas, anfotericina B), contraste iodado, agentes quimioterápicos (cisplatina), metais pesados, solventes orgânicos</i>

GN: glomerulonefrite; NTA: necrose tubular aguda; PTT: púrpura trombocitopenica-trombotica; SHU: síndrome hemolítica urêmica. Modificado de Corwin H. et al. [4].

A IRA pós-renal, por sua vez, é causada por uma obstrução anatômica ao fluxo de urina. Os sinais e sintomas são variados e dependem da localização, do grau e da duração da obstrução. A obstrução completa pode apresentar-se com anúria, enquanto na obstrução parcial o volume de urina é flutuante (anúria e poliúria) [3]. Embora sua incidência seja baixa nos pacientes de UTI (<1%) [24], sempre é necessário considerar esta possibilidade em todo paciente com IRA (Tabela 5).

A classificação apresentada é de pouco valor em pacientes graves e internados em UTI, nos quais a maioria das vezes o dano renal é provocado pela combinação de múltiplos fatores [29, 30]. Nesse grupo de pacientes, a NTA é responsável por 78% a 88% dos casos de IRA, fatores pré-renais, por 15-18% e a IRA pós-renal, por menos de 1% [24, 28, 31].

Tabela 5 - Mecanismos de lesão e etiologia da IRA pós-renal ou obstrutiva

Mecanismos de lesão	Causa
Obstrução do trato superior (obstrução bilateral ou de rim único funcionante)	*Intrínseca: <i>cálculo, necrose de papila, coágulo sangüíneo, carcinoma de células transicionais</i> *Extrínseca: <i>fibrose retroperitoneal, aneurisma de aorta, neoplasia retroperitoneal ou pélvica</i>
<i>Obstrução do trato urinário baixo</i>	<i>Estenose de uretra, hiperplasia prostática, carcinoma de próstata, carcinoma de células transicionais de bexiga, cálculo de bexiga, bexiga neurogênica, sonda vesical mal posicionada</i>

Modificado de Corwin H et al. [4]

1.4 Apresentação clínica e diagnóstico laboratorial da IRA

O rim é o órgão responsável pela regulação do meio interno. Assim, a disfunção deste órgão produz alterações no balanço dos líquidos corporais, na concentração de eletrólitos e no controle do equilíbrio ácido-base, distúrbios que estão relacionados com as manifestações clínicas decorrentes da IRA. A grande maioria dos pacientes criticamente enfermos apresenta hipotensão ou choque, que desencadeiam hipoperfusão renal e, conseqüentemente, disfunção. A diminuição de diurese ou oligúria é observada em até 60% dos pacientes [1], sendo mais freqüente em pacientes com choque. Taquipnéia até franca insuficiência respiratória secundária a congestão pulmonar e/ou acidose metabólica também podem ser detectadas. O rim é o responsável direto pela eliminação dos produtos nitrogenados. Por isso, durante a IRA, quantidades de toxinas urêmicas são acumuladas no organismo, produzindo alterações no sistema nervoso (encefalopatia urêmica). Nos pacientes com IRA, nos quais o acúmulo destas toxinas ocorre de forma rápida, níveis de uremia considerados baixos podem estar relacionados com a presença de sintomas.

A queda da TFG na IRA se traduz bioquimicamente pelo aumento dos produtos nitrogenados na circulação sangüínea, entre eles a creatinina, a qual, apesar de suas limitações, continua sendo o teste laboratorial mais utilizado [32, 33]. Tem sido intensa a busca de novos marcadores bioquímicos que permitam identificar lesão renal precocemente, antes que sejam detectadas alterações na creatinina sérica para o diagnóstico de IRA. A cistatina C é um desses novos marcadores: além de permitir o diagnóstico mais precocemente que a creatinina, ela não é influenciada por fatores como idade, sexo, etnia ou massa muscular [32]. Outros testes de laboratório, utilizados para o diagnóstico e exames de imagem utilizados

para a identificação da possível etiologia da IRA, devem ser solicitados conforme o contexto clínico de cada paciente [2, 4, 32, 34-36].

1.5 Manejo da IRA na UTI

1.5.1 Tratamento conservador

Os múltiplos mecanismos fisiopatológicos da IRA, principalmente quando relacionada à falência de múltiplos órgãos [15, 37, 38], dificultam o estabelecimento de medidas efetivas para prevenção e tratamento [39]. Diversas terapias têm sido testadas para prevenção da IRA no contexto de UTI, entre elas a dopamina como vasodilatador da microcirculação renal, diuréticos como manitol e furosemide, N-acetilcisteína, antagonistas do cálcio, entre outras [40-43]. No entanto, ensaios clínicos [44-46] não têm demonstrado o seu benefício sobre a recuperação da função renal, necessidade de diálise e diminuição da mortalidade.

O manejo clínico adequado ainda é a forma mais acurada de prevenção e tratamento da IRA. Entre essas medidas, estão a adequação do volume intravascular com reposição de cristalóides e/ou colóides, a otimização do débito cardíaco e da pressão de perfusão renal, e a prevenção da ocorrência de hipoxemia [47, 48]. Deve-se também evitar o uso de substâncias e drogas nefrotóxicas, principalmente em pacientes que já têm função renal comprometida. Quando a droga for indispensável, deve-se ajustar as doses para o nível da filtração glomerular estimada e monitorizar os seus níveis séricos regularmente [40].

1.5.2 Manejo dialítico da IRA

Mesmo que instauradas precocemente as medidas mencionadas anteriormente para o manejo clínico da IRA, cerca de 60% a 75% dos pacientes com IRA na UTI irão necessitar de algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS) [11]. As indicações para iniciar diálise são divididas naquelas conhecidas como clássicas e em outras, denominadas indicações não-renais [49-51].

As indicações consideradas como clássicas para iniciar algum tipo de TRS têm como objetivo substituir a função excretora dos rins até que se estabeleça a sua recuperação funcional [52, 53], ou, se isso não ocorrer plenamente, até que haja recuperação parcial da função dos rins (Tabela 6).

As indicações não-renais, por sua vez, aplicam-se principalmente a pacientes internados em UTI. Essas indicações são também denominadas de suporte renal, visto que a função renal destes pacientes é normal ou está próxima do normal. São condições clínicas específicas com um potencial benefício do uso de algum tipo de TSR, conforme ilustrado na Tabela 6 [49-52, 54, 55].

Tabela 6 - Indicações de terapia dialítica

Indicações clássicas	Indicações não-renais
Hipervolemia	<i>Remoção de citocinas e mediadores inflamatórios no choque séptico</i>
Acidose metabólica	<i>Remoção de líquido na insuficiência cardíaca congestiva refratária</i>
Hipercalemia	<i>Adequação da volemia e tratamento da acidose respiratória em SARA</i>
Complicações relacionadas à síndrome Urêmica Disnatremias graves	<i>Suporte nutricional em pacientes com problemas de hipervolemia</i> <i>Prevenção de IRA na síndrome de lise tumoral</i> <i>Manejo das alterações eletrolíticas na rabdomiólise</i> <i>Manejo de intoxicações agudas por substâncias removíveis por diálise</i> <i>Prevenção da nefropatia por contraste em pacientes de alto risco</i>

Modificado de Metha R [50].

1.5.2.1 Tipos de terapias dialíticas utilizadas na UTI

Podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas nas quais a terapia de substituição renal é realizada de forma contínua por 24 horas ou mais, e aquelas em que a terapia é realizada em geral por um período igual ou menor que 12 horas, denominadas terapias intermitentes [53] (Tabela 7).

1.5.2.1.1 Terapia renal intermitente (TRSI)

Trata-se de terapias extracorpóreas de purificação do sangue indicadas para substituir a ausência parcial ou total de função renal, aplicadas por período curto de tempo, usualmente igual ou inferior a 12 horas por dia:

a) hemodiálise intermitente (HDI) ou convencional - terapia primariamente difusiva, na qual solutos e água são transportados através de uma membrana de baixo fluxo e de baixa permeabilidade, em um sistema de contracorrente. Nessa técnica, utilizam-se altos fluxos de sangue e de dialisado, 300-400 mL/min e 500-800 mL/min, respectivamente, com duração de

3 a 4 horas por sessão, realizadas em dias alternados ou mesmo diariamente em pacientes hipercatabólicos;

b) hemodiálise diária estendida (HDDE) - terapia primariamente difusiva em máquina de hemodiálise convencional, na qual solutos e água são transportados através de uma membrana semipermeável de baixo fluxo para o dialisado. A duração da HDDE é inferior a 12 horas e superior a 6 horas, utilizando-se um fluxo de sangue igual ou menor que 200 mL/min, e de dialisado de 300 mL/min;

c) hemodiálise sustentada de baixa eficiência (HDSBE) - terapia primariamente difusiva em máquina de hemodiálise convencional, na qual solutos e água são transportados através de uma membrana semipermeável de baixo fluxo para o dialisado. A duração da HDSBE é de 12 horas, utilizando-se um fluxo de sangue igual ou menor que 200 mL/min, e de dialisado de 100 mL/min;

d) ultrafiltração isolada (UFI) - processo agudo e intermitente de remoção de líquidos (ultrafiltração) através de uma membrana de baixa permeabilidade, sem a utilização de solução de diálise.

1.5.2.1.2 Terapias de substituição renal contínuas (TRSC)

São terapias extracorpóreas de purificação do sangue indicadas para substituir a ausência parcial ou total de função renal, aplicadas por período prolongado de tempo, usualmente durante 24 horas por dia. Entre elas, estão as que seguem:

a) hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC) - terapia primariamente difusiva, na qual solutos e água são transportados através de uma membrana de baixo fluxo e de baixa permeabilidade, em sistema de contracorrente. Nessa técnica, utilizam-se baixos fluxos de sangue e de dialisado, 100-150 mL/min e 1 L/h, respectivamente, com duração de 24 horas por dia. Essa terapia permite uma diálise eficiente com menor instabilidade hemodinâmica;

b) hemofiltração contínua (HFAVC ou HFVVC) - terapia primariamente convectiva, na qual a remoção de grandes volumes de ultrafiltrado permite a remoção de solutos por convecção, transferidos através de uma membrana de alto fluxo (sintética). Inicialmente, a hemofiltração era realizada com acesso arteriovenoso (AV), técnica em desuso; atualmente, o acesso vascular mais empregado é o cateter de duplo lúmen instalado em uma veia profunda, sendo o sangue impulsionado ao circuito e depois devolvido ao paciente por uma bomba. O fluxo de sangue é de 100-150 mL/min, e não se utiliza solução de diálise. A infusão de uma solução de reposição, pré-dilucional (proximal ao hemofiltro) ou pós-dilucional (distal ao

hemofiltro), é necessária para manutenção do balanço hídrico e da volemia, face à elevada ultrafiltração horária (0,5 a 2 L/h);

c) hemodialfiltração contínua (HDFAVC ou HDFVVC) - terapia dialítica que utiliza simultaneamente os princípios de convecção (água e solutos são transferidos através de uma membrana de alto fluxo, o que permite um volume alto de ultrafiltração) e de difusão (entrada no sistema de uma solução de diálise em contracorrente, o que aumenta a capacidade de depuração). A infusão de uma solução de reposição nesse método, pré ou pós-dilucional, também é necessária para manutenção do balanço hídrico e da volemia;

d) ultrafiltração isolada contínua (UFIC) - processo contínuo de remoção de líquidos através de uma membrana de baixa permeabilidade, sem a utilização de solução de diálise. O objetivo dessa modalidade terapêutica é a remoção de líquidos em estados de sobrecarga hídrica;

e) hemofiltração de alto volume - terapia dialítica que utiliza os mesmos princípios da HFVVC, com a diferença de que o volume de ultrafiltração é maior (6-9 L/h); o tempo de cada sessão é de 4 a 8 horas. Esse tipo de terapia, utilizado em pacientes com choque séptico com o objetivo de remover mediadores inflamatórios e citocinas, proporciona melhora significativa no padrão hemodinâmico [56-60]. Paccinni e colaboradores [61] publicaram recentemente um estudo clínico mostrando que o uso precoce de hemofiltração de alto volume em pacientes com choque séptico reduz significativamente a mortalidade nesse grupo específico de pacientes.

Tabela 7 - Características técnicas das diferentes modalidades dialíticas utilizadas na UTI

MÉTODO DIALÍTICO	FLUXO DE SANGUE	FLUXO DO DIALISADO	TEMPO DE TERAPIA	DEPURAÇÃO DE URÉIA
HDI convencional	300-400 mL/min	500-800 mL/min	4 h	150-200 mL/min
HDDE	200 mL/min	300 mL/min	6-12 h	**
HDSBE	150-200 mL/min	100 mL/min	12 h	25 mL/min
HDVVC	120-150 mL/min	500-2000 mL/h	contínua	17-21 mL/min
HFVVC*	120-150 mL/min	-----	contínua	15-17 mL/min
HDFVVC*	150 mL/min	500-2000 mL/h	contínua	25-30 mL/min
UFIC	150-200 mL/min	-----	contínua	1-3 mL/min

* Nessas modalidades terapêuticas, a infusão pré-capilar da solução de reposição ocasiona diluição do sangue que passa pelo hemofiltro, reduzindo o transporte de solutos por difusão no sistema de contra-corrente e reduzindo a eficiência do método.

** Dados não disponíveis; valores dependem do tempo de terapia prescrita.

Modificado de Palevsky P. [118]

1.6 Anticoagulação nas terapias de substituição renal contínuas

Como discutido anteriormente, a IRA é uma condição muito prevalente em pacientes internados em UTI. Segundo Uchino e colaboradores [11], 72,5% dos pacientes que desenvolveram IRA durante sua internação na UTI necessitaram de algum tratamento dialítico, tendo 80% das terapias dialíticas empregadas nestes pacientes sido contínuas. A preferência por métodos contínuos é determinada principalmente pela sua maior tolerância hemodinâmica [53], derivada de uma remoção mais gradual de solutos e líquidos, permitindo menores variações na osmolaridade sanguínea e uma contínua adaptação do volume circulante [62-64].

As TSRC, como outras técnicas de depuração sanguínea, precisam de um sistema de circulação extracorpórea composto por uma linha arterial e venosa, filtro ou capilar de diálise e um cateter de duplo-lúmen, os quais devem permanecer sem coágulos para um adequado funcionamento e um ótimo manejo da homeostasia do paciente. A literatura relata que a coagulação do sistema é responsável em 40-75% das vezes pela suspensão da terapia dialítica [65], sendo esta a principal desvantagem da TSRC [6]. A troca freqüente de capilares em razão de trombose, além de aumentar o trabalho da enfermagem e os custos da terapia [66], resulta numa dose menor de diálise administrada, o que influencia negativamente o prognóstico destes pacientes [67], sendo esse um aspecto importante para o manejo da IRA no paciente criticamente enfermo [68, 69]. Por outro lado, a utilização de algum protocolo de anticoagulação para maximizar a vida dos filtros incrementa significativamente os episódios de sangramentos nesses pacientes. Estes já possuem um risco elevado para eventos hemorrágicos devido à presença de coagulopatias, freqüentemente coagulação intravascular disseminada (CIVD) em contexto de sepse, condição comum nos pacientes de UTI [70], agravada pelo efeito negativo da uremia sobre a coagulação [71].

1.6.1 Fatores de risco que predispõem à trombose dos circuitos extracorpóreos

1.6.1.1 Ativação da cascata da coagulação

O fluxo sanguíneo do circuito de hemodiálise utilizado na TSRC se converte em uma extensão da superfície corporal. A simples passagem do sangue através deste circuito, e em especial através da membrana do dialisador, produz ativação dos diferentes mecanismos responsáveis pela coagulação do sangue [65, 72, 73]. Esses mecanismos são iniciados pela

ativação da via intrínseca e da via alternativa que envolve proteínas do complemento, ocorrendo liberação de mediadores pró-inflamatórios e culminando na ativação da cascata da coagulação com formação de coágulos de fibrina [65].

1.6.1.2 Fluxo sanguíneo através do circuito de diálise

O fluxo da bomba de sangue dos sistemas de diálise contínua (HDVVC, HFVVC, HDFVVC e UFI) determina a velocidade com que o sangue passa através do circuito. Quanto menor o fluxo, maior o tempo de contato entre o sangue e a membrana do dialisador, o que aumenta o risco de trombose. Não existem estudos mostrando qual é o fluxo de sangue ideal nas terapias dialíticas contínuas, mas fluxos muito elevados incrementam a turbulência, assim como fluxos muito baixos (< 100 mL/min) promovem estase do sangue, ambas situações que contribuem para o processo de coagulação [65, 74, 75].

1.6.1.3 Problemas relacionados ao cateter de diálise

A oclusão completa ou parcial do cateter de diálise por qualquer motivo (coágulos intraluminais, dobras, má posição) ocasiona bloqueio ou redução do fluxo de sangue no circuito, respectivamente. Um fluxo de sangue turbulento, observado em cateteres com diâmetros pequenos, produz ativação de leucócitos e plaquetas dentro do lúmen do cateter, predispondo à trombose. Conseqüentemente, recomenda-se a utilização de cateteres de maior calibre (duplo lúmen de 12F com 4 mm de diâmetro) e comprimento entre 16 e 24 cm, inseridos em locais onde mudanças de posição do paciente não influenciem o fluxo do cateter [72, 75, 76].

1.6.1.4 Tipo de terapia dialítica

Na hemofiltração venovenosa contínua, em que a terapia é realizada unicamente por processo físico-químico de convecção, a obtenção de grandes volumes de ultrafiltração (UF) aumenta a viscosidade do sangue dentro do hemofiltro, com maior risco de trombose do sistema. Recomenda-se sempre a infusão pré-filtro da solução de reposição para diluir o compartimento sanguíneo do hemofiltro [72, 77].

Outros fatores que influenciam a permeabilidade do circuito são o comprimento das linhas do circuito - quanto mais curta a sua extensão maior o risco de trombose - e a

composição química da membrana do filtro capilar, havendo menor risco de formação de trombos ou coágulos com as membranas sintéticas. Essas membranas (polissulfona, polimetilacrilato e poliacrilonitrila) apresentam maior grau de biocompatibilidade, sendo consideradas menos trombogênicas que aquelas derivadas de celulose, que nesse e em outros aspectos (como geração de resposta inflamatória) são mais bioincompatíveis [65, 76, 78, 79].

1.6.2 Estratégias de anticoagulação na TSRC

1.6.2.1 Heparina não-fracionada (HNF)

A heparina não fracionada é o anticoagulante mais comumente utilizado [6] e com o qual se tem maior experiência clínica [80]. A HNF oferece várias vantagens, como baixo custo, meia-vida curta, alta eficiência, fácil reversão com protamina e facilidade de monitorização do nível de anticoagulação com o tempo parcial de tromboplastina ativado (aTTP). Entre as principais desvantagens, citam-se a anticoagulação sistêmica e a freqüente trombocitopenia induzida com o uso da HNF[81], o que dificulta, e por vezes contra-indica, o seu uso em pacientes com risco aumentado de complicações hemorrágicas ou na presença de sangramento ativo.

O principal mecanismo de ação da HNF é através da ligação com a anti-trombina III, modificando sua estrutura química e aumentando a sua afinidade pela trombina (fator IIa) e, em menor grau, pelo fator X ativado (fator Xa) [72, 79]. A farmacocinética da HNF em pacientes criticamente enfermos é pouco previsível, principalmente naqueles com quadro de sepse grave que apresentam níveis baixos de anti-trombina III [72, 80, 82], o que diminui o efeito da droga e dificulta o estabelecimento de uma anticoagulação adequada.

A recomendação para o uso de heparina é a lavagem do circuito (*priming*) com 5.000 UI de heparina diluídas em 1-2 litros de solução salina normal (SSN), seguida pela administração em *bolus* de 1.000-5.000 UI (~50-100 UI/kg) de heparina endovenosa antes de iniciar a TSRC. Após essa etapa, mantém-se uma infusão contínua de heparina pré-capilar na dose de 5-10 U/kg/h, ajustando-se a dose para manter o nível de aTTP entre 1,5-2 vezes o valor normal [78-80]. Empregando esse protocolo de anticoagulação, a maioria dos centros relatam uma duração média do filtro de cerca de 30 horas [65].

1.6.2.2 Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

O uso clínico das HBPM como anticoagulação nas diferentes terapias dialíticas e outros aspectos sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica serão discutidos ao final desta introdução.

1.6.2.3 Anticoagulação regional com citrato trissódico

A infusão pré-capilar de uma solução de citrato trissódico a 2% ou 4% [83-85] quelata o cálcio sanguíneo, bloqueando todas as etapas da cascata de coagulação que dependem desse íon (Figura 1). O sangue que retorna ao paciente contém complexos de citrato-cálcio iônico que serão metabolizados principalmente no fígado, convertendo cada molécula de citrato em três moléculas de bicarbonato, motivo pelo qual o uso de citrato como anticoagulação na TSRC torna desnecessária a utilização de soluções-tampão.

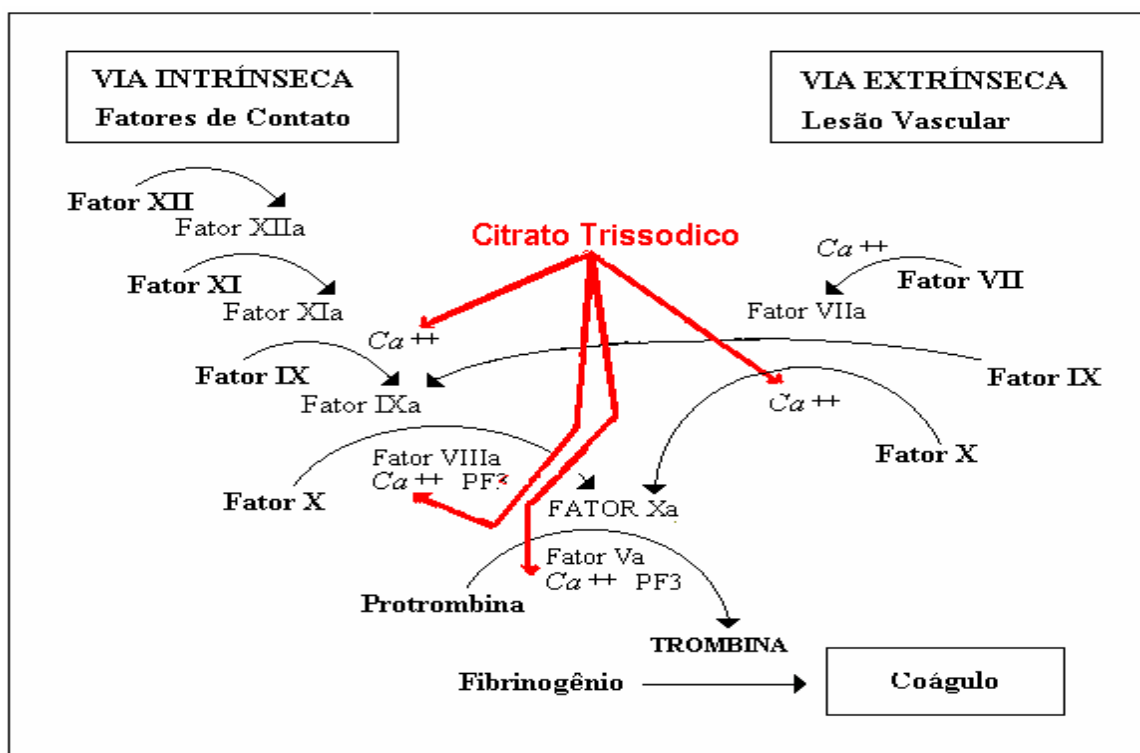


Figura 1 - Ação do citrato trissódico na cascata da coagulação. Modificado de Davenport A [72]

O cálcio perdido nesse processo é repostado mediante uma infusão endovenosa de gluconato de cálcio (Figura 2). O sucesso da anticoagulação regional com citrato depende do controle estrito do cálcio iônico (Ca_i) no circuito de hemodiálise (coletado pós-capilar) e do

paciente (coletado pré-capilar). Os níveis séricos alvos de Ca_i recomendados para o sistema de diálise são de 0,25-0,35 mmol/L (1,0-1,5 mg/dL) e para o paciente 1,0-1,3 mmol/L (4,0-4,5 mg/dL). Com este esquema anticoagulante na TSRC, tem-se descrito sobrevida de filtros de até 3 a 4 dias [84]. A regulação do Ca_i do sistema se realiza mediante a infusão pré-capilar do citrato trissódico, e o ajuste do Ca_i sistêmico é feito pela infusão de gluconato de cálcio, que deve ser administrado por veia central. Esta solução, quando infundida na via venosa do circuito de diálise, está relacionada com trombose do cateter [72].

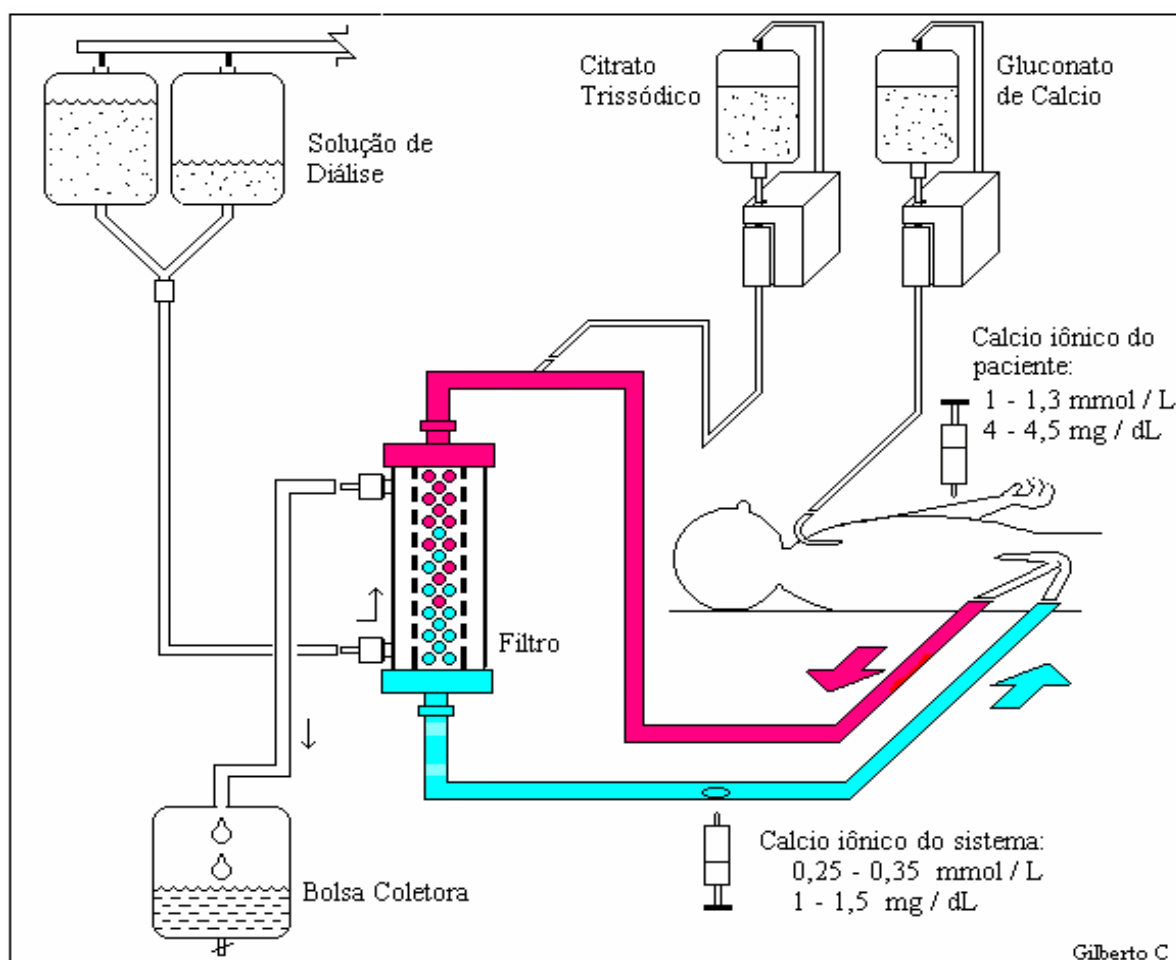


Figura 2 - Esquema de anticoagulação regional com citrato trissódico. Modificado de Oudemans-Van S. [71]

Algumas complicações têm sido descritas pelo uso do citrato, entre elas: *hipernatremia* (pela utilização da solução de citrato trissódico), *alcalose metabólica* (por rápida conversão de citrato a bicarbonato), *acidose metabólica com ânion GAP aumentado* (pela administração de citrato em pacientes com insuficiência hepática severa, ocorrendo acúmulo de citrato face à

redução de seu metabolismo) e *hipocalcemia* (por ajuste inadequado da infusão de gluconato de cálcio) [65, 71, 80, 84].

A anticoagulação regional com citrato, devido principalmente ao alto custo da terapia e à complexidade da técnica, é recomendada somente em pacientes que apresentem alto risco de sangramento, conforme critérios apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Contra-indicações para anticoagulação sistêmica na TSRC

Sangramento ativo
Sangramento maior* nas últimas 48 horas
Pós-operatório nas últimas 24 horas
INR > 2
aTTP > 60 segundos
Plaquetas < $60 \times 10^3/\mu\text{L}$

*Sangramento digestivo, intracerebral, pulmonar, necessidade de transfusão (no mínimo duas unidades de sangue) nas últimas 24 horas, INR: índice de normatização internacional; aTTP: tempo parcial de tromboplastina ativado. Modificado de Tan et al. [86]

1.6.2.4 Lavagem do circuito de hemodiálise com soro fisiológico

Em pacientes com alto risco de sangramento (Tabela 8) ou em centros onde não há disponibilidade para a utilização de citrato, a única alternativa disponível é a realização da TSRC sem anticoagulação. Nessas situações, recomenda-se realizar o *priming* ou lavagem inicial do circuito de diálise com uma solução de heparina (5.000 UI de heparina por litro de soro fisiológico) [72], que deve ser desprezada para evitar que o paciente seja anticoagulado. Durante a TSRC, utiliza-se uma infusão pré-capilar de 100-250 mL/h de soro fisiológico para a lavagem contínua do filtro, reduzindo, assim, o risco de trombose [65]. Volumes maiores não têm mostrado benefício em termos de sobrevida do capilar e podem comprometer a eficiência da terapia dialítica, por diluição excessiva do compartimento sangüíneo interno do filtro, e diminuir o gradiente osmótico para remoção da escória nitrogenada e de eletrólitos [71, 80]. O uso de *bolus* intermitentes de SSN (30/30 minutos) com o objetivo de lavar o filtro, além de aumentar o trabalho da equipe, não mostra benefícios quando comparado com a infusão pré-capilar em pacientes submetidos à TSRC [80].

Em um estudo [86], a sobrevida do filtro na TSRC sem o uso de algum esquema de anticoagulação foi aceitável (cerca de 30 horas), com redução das complicações hemorrágicas e um adequado controle metabólico. A lavagem do sistema é considerada um método alternativo em pacientes com alto risco de sangramento que necessitem de diálise, embora ela apresente o inconveniente da perda sangüínea quando ocorre trombose do circuito e de uma

menor eficiência da diálise decorrente das interrupções frequentes para a lavagem do sistema [87].

1.6.2.5 Anticoagulação regional com heparina-protamina

A anticoagulação regional com heparina-protamina consiste na infusão pré-capilar de heparina (5-10 U/Kg/h), necessária para manter o filtro de diálise anticoagulado, revertendo o efeito da anticoagulação sistêmica mediante uma infusão pós-capilar de sulfato de protamina. A dose desta última é calculada com base na dose de heparina administrada (1 mg de protamina neutraliza 100 UI de heparina), e com este esquema é possível a anticoagulação local do circuito de hemodiálise sem provocar anticoagulação sistêmica [65, 72]. Entretanto, a protamina apresenta potenciais paraefeitos, e o seu uso fica restrito a alguns pacientes, principalmente aqueles internados em UTI. A heparina, por ter uma meia-vida mais prolongada que a protamina (especialmente na insuficiência renal), pode causar episódios de sangramento por fenômeno rebote de anticoagulação. Adicionalmente, a administração de protamina (principalmente em *bolus*) pode induzir episódios severos de hipotensão ou causar instabilidade hemodinâmica em pacientes instáveis, além de depressão miocárdica, leucopenia, trombocitopenia e reações anafiláticas graves [65, 71, 72, 80].

1.6.2.6 Outros esquemas de anticoagulação utilizados nas TSRC

Vários esquemas de anticoagulação têm sido descritos como efetivos na prevenção da trombose do circuito de hemodiálise. A grande maioria deles são pouco utilizados devido à falta de disponibilidade do fármaco em nosso meio e ao alto custo da terapia, razão pela qual nos limitaremos a mencioná-los. Entre essas opções terapêuticas, incluem-se prostaglandinas e análogos, dextrans de baixo peso molecular (Rheomacrodex®), proteína C ativada, hirudina recombinante (Refludan®), anti-trombina III recombinante, argatroban, danaproide (Orgaran®), mesilato de nafamostat e, mais recentemente, o uso de circuitos de diálise recobertos com heparina (Duraflo®) [65, 72, 80, 88].

1.7 Heparinas de baixo peso molecular

Por décadas, o uso da HNF como profilaxia para pacientes de alto risco ou como terapia em pacientes com eventos tromboembólicos foi uma prática comum. Mais recentemente, as HBPM vêm sendo empregadas com maior frequência na prática clínica, principalmente pelas

vantagens que oferecem sobre as HNF em alguns aspectos. Entre estas, citam-se a melhor biodisponibilidade, que produz um efeito terapêutico mais prolongado e previsível, a não necessidade de controle laboratorial para mensurar o grau de anticoagulação, a menor ligação às proteínas plasmáticas e, em especial, a menor interferência com o fator plaquetário 4 (PAF-4), relacionado à trombocitopenia induzida por HNF.

A seguir, é apresentada uma revisão sobre a estrutura química, farmacocinética, farmacodinâmica, aplicações clínicas e em especial, sobre o uso das HBPM como anticoagulante nas diferentes TSR, especificamente no contexto de UTI.

1.7.1 Estrutura química

As HBPM são substâncias derivadas da molécula de heparina não-fracionada, compostas principalmente por glicosaminoglicanos formados por seqüências alternantes de resíduos de D-glucosamina com ácido urônico, ácido glucorônico e ácido idurônico [89-91]. Elas são obtidas através de um processo de despolimerização química ou enzimática [89, 91], o que reduz a seqüência de glicosaminoglicanos originando fragmentos menores com peso molecular entre 3.000-9.000 daltons (~5.000 Da) [89, 90, 92] (Tabela 9). Os vários compostos obtidos neste processo diferem tanto no peso da molécula como em sua atividade antitrombótica [91, 93]. Conseqüentemente, os resultados de estudos clínicos obtidos com algum tipo específico de HBPM não podem ser extrapolados para as outras HBPM [93, 94].

Tabela 9 - Peso molecular e nome comercial das diferentes HBPM

TIPO DE HBPM	NOME COMERCIAL	PESO MOLECULAR (DALTONS)
Enoxaparina	Levonox / Clexane	4.200
Dalteparina	Fragmin	6.000
Nadroparina	Fraxiparina	4.500
Tinazaparina	Innohep	4.500
Reviparina	Clivarine	4.000
Ardeparina	Normiflo	6.000

Modificado de Aguilar D et al. [89]

1.7.2 Mecanismo de ação

A atividade antitrombótica das HNF e das HBPM é exercida especificamente por uma seqüência única de pentassacarídeos (duas moléculas de ácido urônico e três moléculas de glucosaminas sulfatadas) [95], a qual se une à antitrombina (AT), modificando sua estrutura

química e aumentando sua afinidade pela trombina (fator IIa) e ao fator X ativado (fator Xa) [90]. A principal diferença entre as HNF e as HBPM é a inibição seletiva que as HBPM exercem sobre o fator-Xa e uma afinidade pequena pela trombina, devido principalmente ao tamanho reduzido da molécula de HBPM, que não permite a ligação simultânea da AT e da trombina [91], o que não ocorre com a união entre a AT e o fator-Xa (Figura 3). A seletividade das HBPM na inibição do fator Xa garante uma maior eficácia terapêutica, já que a disponibilidade e a concentração deste último são maiores em relação à trombina. Uma única molécula do fator Xa contribui para a prevenção da formação de centenas de moléculas de trombina [89].

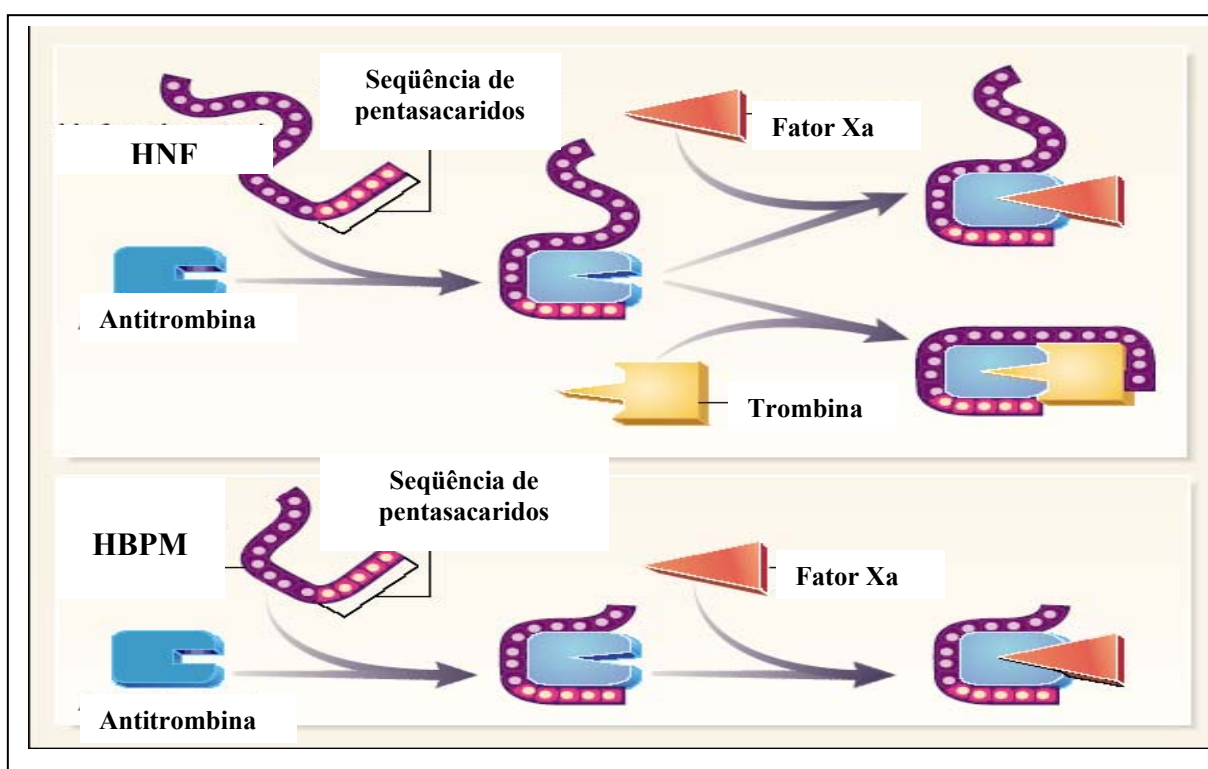


Figura 3 - Mecanismo de ação das HNF e das HBPM. Modificado de Weitz J. [90]

1.7.3 Farmacocinética e farmacodinâmica

As HBPM apresentam menor afinidade pelas proteínas plasmáticas, pelas células endoteliais e pelos macrófagos, o que farmacologicamente aumenta a sua biodisponibilidade em relação às HNF [89-91], atingindo, assim, um efeito terapêutico mais efetivo e previsível com doses menores do fármaco. Sua meia-vida prolongada também permite a administração de doses intermitentes em forma de *bolus* (subcutâneo ou endovenoso), com boa absorção pela via subcutânea [96].

As HBPM são eliminadas primariamente pelo rim através da filtração glomerular [90, 91, 97]. Em consequência, uma redução significativa da TFG, como observada nos estágios 4 e 5 da DRC, aumenta significativamente a meia-vida da droga [96-98]. Becker e colaboradores [99] observaram uma redução de 16% no *clearance* da enoxaparina em pacientes com DRC estágio 3 e de 36% nos pacientes em estágios 4 e 5. A DRC avançada (TFG < 30 mL/min) produz nesses pacientes um estado de anticoagulação excessiva, que pode ser medida pela dosagem do fator anti-Xa [98, 100], tendo como consequência clínica um risco aumentado de sangramento [100-103], principalmente quando doses repetidas de HBPM são usadas (efeito acumulativo) [97]. Gerlach e colaboradores [104], em estudo retrospectivo em que compararam pacientes com e sem insuficiência renal (definida neste estudo como creatinina sérica >2 mg/dL) em relação a eventos hemorrágicos relacionados ao uso de enoxaparina, observaram que 30% dos pacientes com insuficiência renal apresentaram episódios de sangramento graves, índice que foi de 2% nos pacientes com função renal normal ($p < 0,001$). Outro grande estudo, denominado *Global Registry of Acute Coronary Event Study (GRACE)* [105], demonstrou inequivocamente a correlação existente entre episódios de sangramento e uso de HBPM em pacientes com insuficiência renal. A incidência de sangramentos considerados graves pelos pesquisadores nos pacientes com insuficiência renal grave (TFG <30 mL/min) foi de 5,9%, de 2,03% nos com insuficiência moderada (TFG entre 30-60ml/min) e de 1,24% nos pacientes sem insuficiência renal (TFG > 60mL/min). O grupo com insuficiência renal grave apresentou uma razão de chances para sangramento de 3,85 [IC 95: 2,29-6,48], em relação ao grupo com insuficiência moderada.

Collet e colaboradores [106] recomendam reduzir em 64% a dose usual de enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h) em pacientes com TFG < 30 mL/min. Segundo os autores, este ajuste proporciona um efeito antitrombótico adequado e mantém a atividade anti-Xa no alvo terapêutico (entre 0,5-1,0 UI/mL), sem elevação significativa no número de episódios de sangramento. Este ajuste de dose deve ser realizado tanto em pacientes que serão anticoagulados por longo período de tempo [96, 97] como naqueles em que a HBPM é utilizada por curto espaço de tempo, como sucede durante as sessões de hemodiálise [107].

Outras situações clínicas em que a farmacocinética das HBPM se encontra alterada, e que justificam segundo alguns autores um ajuste na dose, são pacientes idosos [108-110] e pacientes com obesidade extrema [90, 91, 98].

1.7.4 Controle laboratorial

As HBPM exercem sua atividade antitrombótica por atuar seletivamente sobre o fator Xa com pouca interferência sobre a trombina. Por esse motivo, testes de laboratório comumente utilizados para mensurar o grau de anticoagulação das HNF, como o aTTP ou tempo de coagulação ativado, são de pouca utilidade nos pacientes que usam HBPM [89, 95, 97, 111]. No caso das HBPM, o grau de anticoagulação é avaliado mediante a atividade anti-fator Xa [90, 91], que mede a quantidade de HBPM presente no sangue, e, por extensão, o nível de anticoagulação do paciente. O melhor momento para a dosagem anti-Xa é 4 horas após a administração da HBPM se o esquema de administração prescrito é de uma dose ao dia, sendo o nível terapêutico de anti-Xa recomendado nestas condições de 1,0-2,0 UI/mL [91, 96, 112]. Em pacientes com esquema de administração de duas vezes ao dia, não existe consenso sobre qual seria o melhor momento para a coleta do anti-Xa; os níveis recomendados nesse caso para uma anticoagulação efetiva é de 0,4-1,0 UI/ml [89, 91, 112]. Para profilaxia de eventos tromboembólicos, o nível terapêutico situa-se entre 0,1-0,2 UI/mL [89].

A dosagem de anti-Xa pode ser realizada através de diferentes técnicas, como o *Heptest™* (Sigma-Aldrich) e a *Chromogenic Anti-Xa Assay™*. Esta última é a mais amplamente utilizada [100] e recomendada pelo *College of American Pathologists* [91]. A realização sistemática deste teste para controle da atividade antitrombótica das HBPM está limitado principalmente pelo custo elevado do *kit*, que restringe a sua utilização a centros especializados. Por este motivo, novas técnicas de laboratório que permitam uma dosagem mais rápida e menos dispendiosa estão sendo desenvolvidas. O *Rapidpoint ENOX-time™*, um novo teste de laboratório que mede a atividade antitrombótica da enoxaparina, tem mostrado uma boa correlação com a atividade anti-Xa [113], mas mais estudos avaliando a acurácia dessa técnica ainda são necessários para que seja possível recomendar o seu uso sistemático.

Em resumo, o controle laboratorial da atividade antitrombótica das HBPM baseado em sua farmacocinética previsível é recomendado unicamente em pacientes com insuficiência renal grave [100, 114] e em pacientes idosos ou com obesidade extrema [89, 96, 97].

1.7.5 O papel das HBPM nas TSRC

Como mencionado anteriormnte, as TSRC são preferidas nos pacientes criticamente enfermos internados em UTI, [115-118] devido principalmente à maior tolerância

cardiovascular observada com estes métodos. O sucesso das terapias contínuas depende basicamente de uma anticoagulação eficiente [80, 93], pois a trombose do circuito extracorpóreo diminui o tempo de terapia reduzindo a dose de diálise administrada e, finalmente, termina afetando negativamente o prognóstico destes pacientes [67].

O circuito de hemodiálise utilizado na TSRC se converte numa extensão da superfície corporal. A simples passagem do sangue através deste circuito, e em especial através da membrana do dialisador ou hemofiltro pela maior superfície de contato, produz ativação dos diferentes mecanismos responsáveis pela coagulação (Figura 4) [65, 72, 73, 93]. Estes mecanismos são iniciados principalmente pela ativação da cascata da coagulação, tanto pela via intrínseca e ativação do complemento como pela via alternativa, e envolvem a liberação de mediadores pró-inflamatórios [65]. O uso de algum tipo de anticoagulação é necessário para evitar trombose do circuito de diálise.

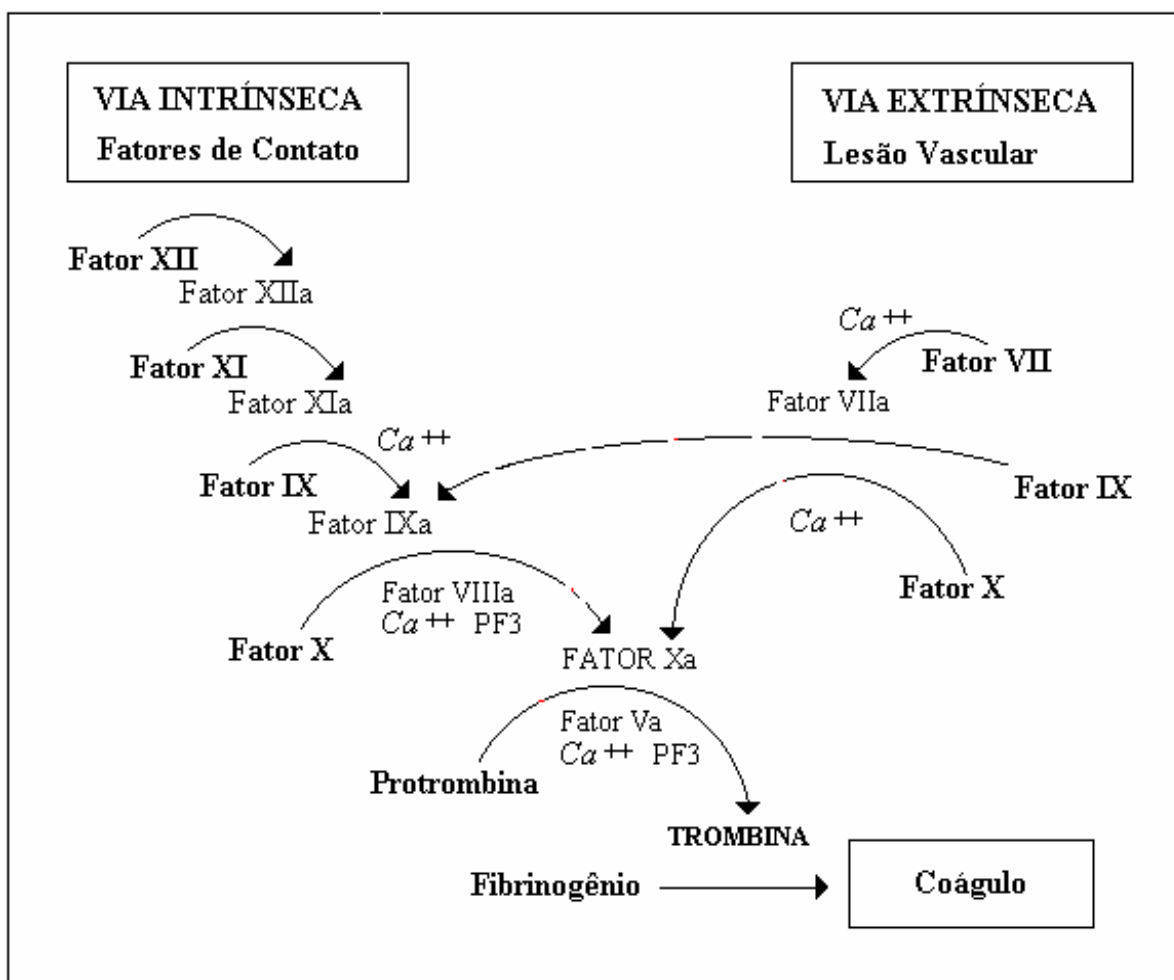


Figura 4 - Cascata da coagulação. Modificado de Gianza F et al. [65]

As HBPM vêm sendo utilizadas cada vez mais frequentemente como anticoagulação em várias condições clínicas, como a síndrome coronariana aguda [119, 120] e eventos tromboembólicos [121, 122], o que motivou a utilização desta HBPM como anticoagulação durante as sessões de diálise em pacientes com DRC terminal [77, 107, 123]. Em pacientes urêmicos submetidos a hemodiálise, o uso das HBPM teve um impacto clínico desfavorável, tendo havido relatos de complicações graves e inclusive fatais de sangramento [101], o que levaria à restrição de seu uso e, de acordo com alguns autores, à sua contra-indicação absoluta nesta população de pacientes [94]. Este risco aumentado de sangramento, como discutido anteriormente, deve-se a um efeito cumulativo da droga [96, 97], visto que o rim é a principal via de eliminação das HBPM [90, 95, 98].

No contexto do paciente criticamente enfermo com IRA, as HBPM ofereceriam algumas vantagens teóricas sobre as HNF, citadas a seguir.

Os níveis baixos de AT (conhecida anteriormente como AT-III) observados nos pacientes criticamente enfermos, em especial aqueles com sepse grave e com outras situações de resposta inflamatória sistêmica [82, 124], limitam a eficiência terapêutica da HNF, visto que esta necessita da AT-III para exercer o seu efeito antitrombótico (Figura 3) [65, 89-91, 95]. Isto explicaria por que pacientes anticoagulados com HNF, embora com níveis terapêuticos de aTTP, apresentem trombose do circuito de diálise com frequência [125]. As HBPM, por atuarem especificamente sobre o fator Xa, que tem papel mais relevante na cascata da coagulação do que a trombina [89], poderiam oferecer maior eficácia terapêutica quando comparadas à HNF [90, 91, 95] (Figura 5).

Outra vantagem teórica é a menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) observada com HBPM, descrita como 8 a 10 vezes mais frequente com a HNF do que com a HBPM em um estudo [81]. Warketin e colaboradores [126] publicaram um ensaio clínico randomizado com 655 pacientes que receberam HBPM ou HNF para profilaxia de eventos tromboembólicos no período pós-operatório de cirurgia ortopédica. Os autores descreveram uma incidência de HIT de 2,7% no grupo de HNF e de 0% no grupo de HBPM ($p=0,0018$), e uma menor prevalência de anticorpos do tipo IgG contra o complexo PAF-4/heparina nos pacientes com HBPM, atribuindo esse achado à menor interferência das HBPM sobre o PAF-4, que está fortemente associado à fisiopatologia da HIT [81, 127, 128], como já fora proposto em outros estudos [81, 90, 93, 128]. Em pacientes criticamente enfermos, que apresentam múltiplas alterações hematológicas [70], a incidência de HIT é de 1% [129]. Quando presente, a HIT constitui uma complicação catastrófica, devido à elevada prevalência de eventos

tromboembólicos graves [81, 130, 131], podendo justificar o uso de HBPM nesta população específica.

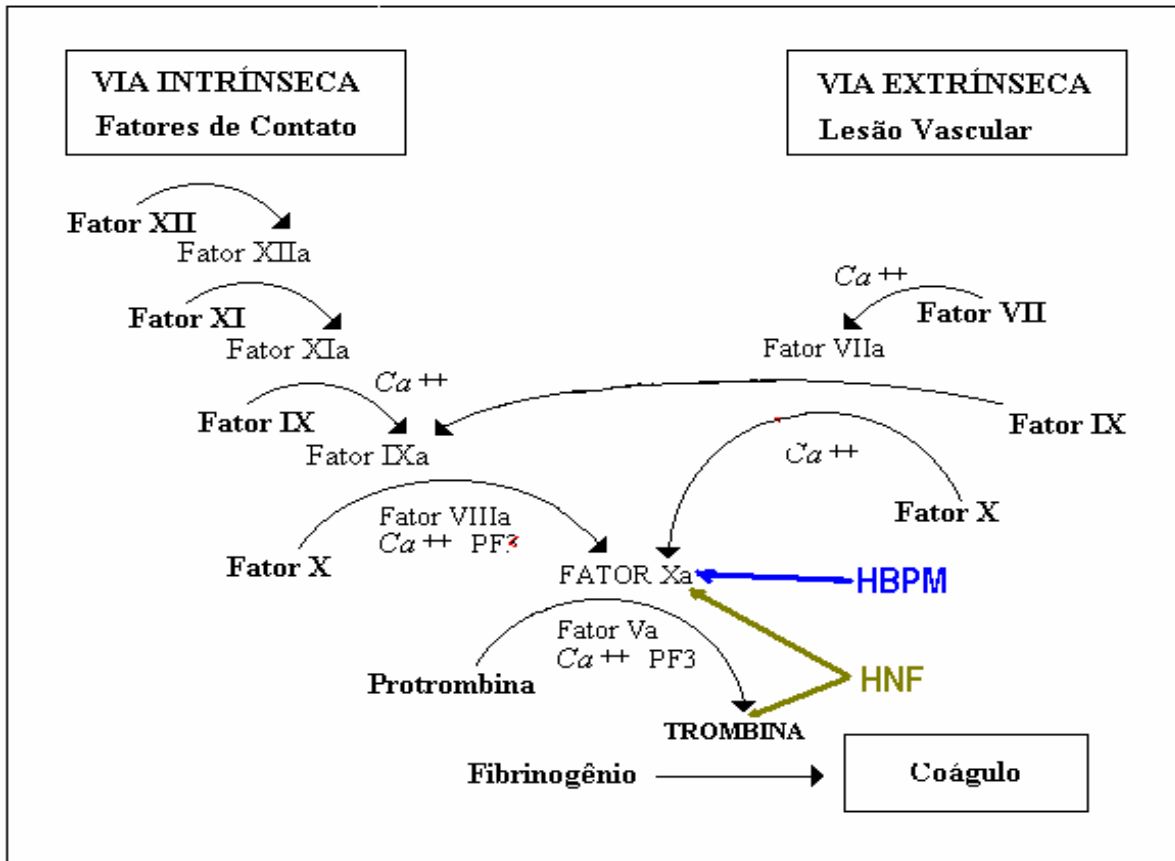


Figura 5 - Ação das HBPM e da HNF na cascata da coagulação. Modificado de Gianza F et al. [65]

As HBPM apresentam menor afinidade e ligação a proteínas plasmáticas que a HNF, sendo que muitas proteínas ligadas à HNF são reagentes de fase aguda (proteínas que aumentam durante processos inflamatórios agudos) [90]. No paciente criticamente enfermo, principalmente aqueles em estado de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), como ocorre no choque séptico, os níveis plasmáticos das proteínas de fase aguda estão muito elevados, o que diminui a quantidade de HNF disponível para se unir à trombina e exercer o seu efeito terapêutico [90]. Assim, são necessárias doses maiores de HNF para atingir um nível de anticoagulação ideal. As HBPM, por serem moléculas com cargas negativas, ligam-se pouco às proteínas plasmáticas, em especial à albumina, o que aumenta a sua biodisponibilidade, resultando em um efeito antitrombótico mais previsível, eficaz e sustentado com a administração de dose intermitente. Com as HBPM, não se faz necessário o

controle laboratorial para mensurar o nível de anticoagulação, diferentemente da HNF, em que a dosagem frequente do aTTP é mandatória para avaliar a atividade antitrombótica e ajustar a dose do fármaco [65, 72, 80, 111].

Os pacientes criticamente enfermos apresentam um risco maior de sangramento, em razão de feridas cirúrgicas extensas, maior número de dispositivos intravasculares, como cateteres e/ou marcapassos, presença de coagulopatia de consumo, insuficiência hepática, trombocitopenia e sepse, entre outras causas [70, 132]. As HBPM, por seu perfil farmacológico mais favorável, ofereceriam benefício teórico em relação à HNF: primeiro, por uma menor inibição da função plaquetária [93], e segundo, por se unirem em menor proporção ao fator de von Willebrand [95], a plaquetas e a células endoteliais [89-91, 93], tendo assim menor interferência na interação entre plaquetas, fator de Von Willebrand e endotélio vascular lesado.

Algumas particularidades clínicas dos pacientes criticamente enfermos devem ser mencionadas neste contexto, visto que podem ser consideradas como desvantagens para a escolha das HBPM [133]. A grande maioria destes pacientes apresenta características diversas: disfunção de múltiplos órgãos, em especial insuficiência renal [29, 134, 135]; instabilidade hemodinâmica ou choque, que é manejada com reposição de grandes volumes de líquido, o que leva à expansão da água corporal total e alteran a composição dos diferentes compartimentos corporais; uso de drogas vasopressoras (noradrenalina, adrenalina ou dopamina) que causam vasoconstrição periférica e diminuem a absorção de drogas administradas por via subcutânea [133]. Priglinger e colaboradores [136] mostraram níveis baixos de anti-Xa em pacientes criticamente enfermos quando comparados com pacientes internados fora da UTI. Dörffler e colaboradores [137] demonstraram níveis subterapêuticos de anti-Xa em pacientes com necessidade de doses altas de vasopressores. Kani e colaboradores [138] observaram que, além da disfunção renal, o uso de drogas inotrópicas e a presença de edema provavelmente também contribuam para aumento no tempo de eliminação das HBPM. Finalmente, Mary e colaboradores [139] demonstraram também níveis baixos de anti-Xa em pacientes com falência de múltiplos órgãos e aumento de peso por edema, o que torna imprevisíveis os efeitos das HBPM, justificando-se nessas situações a dosagem seriada do fator anti-Xa para controlar a atividade antitrombótica dessas drogas [136, 138-140].

Como mencionado anteriormente, as HBPM exercem o seu efeito anticoagulante sobre o fator Xa com pouca interferência sobre a trombina. Assim, a protamina (antagonista universal das HNF), que atua neutralizando a atividade da AT [95], tem limitada ação terapêutica para reverter os efeitos anticoagulantes das HBPM [141]. A falta de um

antagonista efetivo limita a utilização das HBPM em pacientes criticamente enfermos, nos quais a realização de procedimentos de urgência, tanto diagnósticos como terapêuticos, são freqüentes e indispensáveis.

São escassos os estudos clínicos que avaliaram o efeito e a eficácia das HBPM como anticoagulante na TSRC em pacientes com IRA, havendo apenas cinco estudos publicados até o momento [66, 125, 142-144]. Em três deles, foi usada dalteparina; em outro, com um número pequeno de pacientes, usou-se enoxaparina; e o último comparou nadroparina com dalteparina.

Wynckel e colaboradores [142] avaliaram a eficiência de um protocolo de anticoagulação com enoxaparina em sete pacientes com diagnóstico de falência de múltiplos órgãos e indicação de TSRC. A dose de enoxaparina administrada no início da terapia em todos os pacientes foi de 40 mg em *bolus* endovenoso (EV), seguidos por uma dose intermitente de 10-40 mg EV de 6/6 horas, para manter a atividade anti-Xa entre 0,25-0,5 UI/mL. Nesse estudo, não foram relatadas complicações hemorrágicas, e os autores sugerem que as HBPM podem ser utilizadas com segurança como anticoagulação em TSRC nos pacientes criticamente enfermos. No entanto o pequeno número de pacientes arrolados no estudo e a ausência de comparação com a HNF impedem qualquer recomendação para o uso rotineiro da enoxaparina nessa população específica de pacientes.

Reeves e colaboradores [66] realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficiência e a segurança da dalteparina em relação à HNF como anticoagulação em pacientes criticamente enfermos com indicação de TSRC. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na sobrevida do filtro capilar, que foi de 46,8 horas no grupo dalteparina e de 51,7 horas no grupo de HNF, e a incidência de sangramento foi semelhante nos dois grupos.

1.7.6 Custo da terapia com HBPM

Na América do Norte, o custo do tratamento com HBPM é 10 a 20 vezes mais elevado que o com uso de HNF [126], o que dificulta sua utilização mais frequente nas situações clínicas abordadas acima [90]. Um subgrupo de pacientes que inverte a relação custo/efetividade é o daqueles com diagnóstico de tromboembolismo venoso, em que o manejo ambulatorial reduz o custo total do tratamento com bons resultados clínicos [121, 145].

Estudos realizados especificamente em pacientes com insuficiência renal, um deles com terapia dialítica intermitente [107] e outro em pacientes submetidos à terapia contínua [66], mostraram um aumento significativo no custo da terapia do grupo com HBPM em comparação à NHF, sem detectar diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos capilares ou na prevalência de sangramento, mesmo com dose ajustada de HBPM.

Com base na relação custo/efetividade, o uso rotineiro das HBPM para anticoagulação em TRSC na IRA em UTI não parece justificado, apesar das vantagens teóricas descritas anteriormente. Entretanto, ainda é necessário testar esse método de anticoagulação em comparação à HNF, na tentativa de identificar subgrupos de pacientes que potencialmente possam se beneficiar desta forma de anticoagulação.

2 JUSTIFICATIVA

A IRA dialítica é uma condição clínica cada vez mais prevalente em pacientes criticamente enfermos internados nas UTI. Nesses pacientes críticos, as terapias contínuas são mais bem toleradas, mas para manutenção do circuito de diálise a anticoagulação se faz necessária, buscando-se o menor índice possível de complicações hemorrágicas. A heparina não-fracionada tem sido o agente antitrombótico mais utilizado, porém face à sua meia-vida curta, ela deve ser administrada em infusão contínua ou em intervalos mais freqüentes, e mesmo empregando o tempo de tromboplastina parcial ativado para controle do nível de anticoagulação, pode ocorrer sangramento e trombocitopenia, o que limita o seu uso. Recentemente, as heparinas de baixo peso molecular têm sido mais estudadas nesse contexto, com a hipótese de que apresentariam uma menor incidência de trombocitopenia e de sangramento. Adicionalmente, teriam maior biodisponibilidade, sendo possível a sua administração intermitente em intervalos maiores, e uma farmacocinética mais previsível, que dispensa a realização de testes de laboratoriais para controle de sua atividade antitrombótica.

Existem poucos estudos comparando as heparinas de baixo peso molecular com outros métodos de anticoagulação, por essas razões, realizou-se um ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia e a segurança de dois protocolos de anticoagulação, a enoxaparina em dose endovenosa intermitente e a heparina não-fracionada em infusão contínua em pacientes críticos com IRA dialítica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Comparar a eficácia e a segurança da anticoagulação com heparina de baixo peso molecular com as da heparina não fracionada em pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda e submetidos à terapia de substituição renal contínua.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar os desfechos primários sangramento clínico e trombose do sistema de hemodiálise venovenosa contínua em pacientes com insuficiência renal aguda recebendo dois diferentes protocolos de anticoagulação, enoxaparina e heparina não-fracionada.
- Determinar o nível de anticoagulação da enoxaparina e da heparina não-fracionada através da medida da atividade anti-fator Xa e do tempo de tromboplastina parcial ativado respectivamente.
- Avaliar a diferença de efeito da enoxaparina e da heparina não-fracionada sobre os parâmetros da coagulação, em especial o desenvolvimento de trombocitopenia.
- Verificar a associação entre nível de atividade anti-fator Xa e ocorrência de sangramento clínico ou trombose do circuito de hemodiálise venovenosa contínua em pacientes utilizando enoxaparina ou heparina não-fracionada.

4 REFERÊNCIAS

1. Martinez J, Martinez E, Herreros A: Tópicos en el manejo clínico del fracaso renal agudo. *Nefrologia* 25:3-9, 2005.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J: Acute renal Failure. *New Engl J Med* 334:148-160, 1996.
3. Lameire N, Hoste E: Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 10:468-475, 2004.
4. Corwin HL, Bonventre JV: Acute renal failure in the intensive care unit. Part 1. *Intensive Care Med* 14:10-16, 1988.
5. Allen A: The aetiology of acute renal failure, in *Acute Renal Failure in Practice*, edited by Glynn P, Allen A, Pusey C, London, Imperial College Press, 2002, pp 39-45.
6. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 21:690-696, 2006.
7. Kellum J, Levin N, Bouman C, Lameire N: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8:509-514, 2002.
8. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 30:33-37, 2004.
9. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-212, 2004.
10. Vincent JL: Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. *contrib Nephrol* 132:1-6, 2001.
11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818, 2005.
12. Soubrier S, Leroy O, Devos P, Nseir S, George H, d'Escrivan T, Guery B: Epidemiology and prognostic factors of critically ill patients treated with hemodiafiltration. *J Crit Care* 21:66-72, 2006.
13. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051-2058, 2002.
14. Metha R, Pascual M, Soroko S, Savage B, Himmelfarb J, Ikizler A, Paganini E, Chertow G: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int* 66:1613-1621, 2004.
15. Schrier R, Wang W: Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 351:159-169, 2004.
16. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123, 1995.

17. Korkeila M, Roukonen E, Takala J: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26:1824-1831, 2000.
18. Schiffel H: Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:1248-1252, 2006.
19. Levy E, Viscoli C, Horwitz R: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489-1494, 1996.
20. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 128:194-203, 1998.
21. Bove T, Grazia M, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosita C, Zangrillo A: The Incidence and Risk of Acute Renal Failure After Cardiac Surgery. *Journal of Cardio-Thoracic and Vascular Anesthesia*. 18:442-445, 2004.
22. Chertow G, Levy E, Hammermeister K: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 104:343-348, 1998.
23. Metcalfe W, Simpson M, Khan I, Prescott G, Simpson K, Smith W, McLeod A: Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *Q J Med* 95:579-583, 2002.
24. Bagashaw S, Laupland K, Doig C, Mortis G, Fick G, Mucenski M, Godines-Luna T, Svenson L, Rosenal T: Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-base study. *Crit Care* 9:R700-R709, 2005.
25. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bouthner U: Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 23:1204-1211, 1997.
26. Gill N, Nally J, Fatica R: Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis* Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Chest* 128:2847-2863, 2005.
27. Carbonell N, Blasco M, Sanjuán R, Garcia-Ramón R, Carrasco M: Fracaso renal agudo en la unidad de cuidados intensivos. Estudio observacional prospectivo. *Nefrologia* XXIV:47-53, 2004.
28. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66:S16-24, 1998.
29. Vincent JL, Peres Bota D, De Backer D: Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs* 27:1013-1018, 2004.
30. Kapadia F, Bhojani K, Shah B: Special issues in the patients with renal failure. *Crit care Clin* 19:233-251, 2003.
31. Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC, Lobo SM, Lima EQ, Burdmann EA: Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit--a homogeneous population? *Crit Care* 10:R68, 2006.

32. Raggio J, Umans J: Diagnosis of acute renal failure, in *Intensive Care in NEPHROLOGY*, edited by Murray P, Brady H, Hall J, London, Taylor & Francis Group, 2006, pp 99-111.
33. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 365:417-430, 2005.
34. Kellum J, Leblanc M, Venkataraman R: Acute renal failure. *Clin Evid*:1191-1212, 2006.
35. Nally J: Acute renal failure in hospitalized patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 69:569-574, 2002.
36. Naveen S, Shuabhada A, Murray L: Acute Renal Failure. *JAMA* 289:747-751, 2003.
37. Bellomo R, May C, Wan L: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:2347-2349; author reply 2347-2349, 2004.
38. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9:496-502, 2003.
39. Tetta C, Bellomo R, Ronco C: Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: recent new trends. *Artif Organs* 27:202-213, 2003.
40. Finkel K, Murray P, Shaw A: Prevention of acute renal failure in the intensive care unit, in *Intensive Care in NEPHROLOGY*, edited by Murray P, Brady H, Hall J, London, Taylor & Francis Group, 2006, pp 71-97.
41. Fielding R: Acute oliguria, in *Acute Renal Failure in Practice*, edited by Glynne P, Allen A, Pusey C, London, Imperial College Press, 2002, pp 135-140.
42. Girbes A: Prevention of acute renal failure: Role of vaso-active drugs, mannitol and diuretics. *Int J Art Organs* 27:1049-1053, 2004.
43. Leblanc M, Kellum J, Gibney N, et al: Risk factors acute renal failure: inherent and modifiable risk. *Curr Opin Crit Care* 11:533-536, 2005.
44. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM: Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288:2547-2553, 2002.
45. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA: Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32:1669-1677, 2004.
46. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356:2139-2143, 2000.
47. Ronco C, Bellomo R: Prevention of Acute Renal Failure in the Critically Ill. *Nephron Clin Pract* 93:c13-c20, 2003.
48. Bennett-Jones DN: Early intervention in acute renal failure. *BMS* 333:406-407, 2006
49. Briglia A: The Current State of Nonuremic Applications for Extracorporeal Blood Purification. *Semin Dial* 18:380-390, 2005.
50. Metha R: Indications for Dialysis in the ICU: Renal Replacement vs. Renal support. *Blood Purif* 19:227-232, 2001.
51. Schetz M: Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 56:88-94, 1999.

52. Stevens P: Indications for acute renal replacement therapy, in *Acute Renal Failure in Practice*, edited by Glynne P, Allen A, Pusey C, London, Imperial College press, 2002, pp 196-198.
53. Murray P, Hall J: Renal Replacement Therapy for Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:777-781, 2000.
54. Kellum JA, Bellomo R, Mehta R, Ronco C: Blood purification in non-renal critical illness. *Blood Purif* 21:6-13, 2003.
55. Kellum JA, Venkataraman R: Application of blood purification to non-renal organ failure. *Int J Artif Organs* 28:445-449, 2005.
56. Honore PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 32:896-897, 2004.
57. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28:3581-3587, 2000.
58. Honore PM, Joannes-Boyau O: High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 27:1077-1082, 2004.
59. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27:978-986, 2001.
60. Bellomo R, Honore PM, Matson J, Ronco C, Winchester J: Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 28:450-458, 2005.
61. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, Zamperetti N, Brendolan A, D'Intini V, Tetta C, Bellomo R, Ronco C: Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 32:80-86, 2006.
62. Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 4:339-345, 2000.
63. Bellomo R, Metha R: Acute Renal Replacement in the Intensive Care Unit: Now and Tomorrow. *New Horizons*. 3:760-767, 1995.
64. Hanson G, Moist L: Acute Renal Failure in the ICU: Assessing the Utility of Continuous Renal Replacement. *J Crit Care* 18:48-51, 2003.
65. Gainza F, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y accesos vasculares en las técnicas de depuración extracorpórea, in *Depuración extrarrenal en el paciente grave*, edited by Net A, Roglan A, Barcelona, Masson, 2004, pp 161-182.
66. Reeves J, Cumming A, Gallagher L, Santamaria J: A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27:2224-2228, 1999.
67. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcome of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 355:26-30, 2000.

68. Ricci Z, Ronco C: Renal replacement II: dialysis dose. *Crit Care Clin* 21:357-366, 2005.
69. Ricci Z, Bellomo R, Ronco C: Dose of Dialysis in Acute Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:380-388, 2006.
70. Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 10:222, 2006.
71. Oudemans-van Straaten HM: Anticoagulation in CRRT: Systemic or Regional, in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, edited by Vincent JL, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, pp 690-696.
72. Davenport A: Extracorporeal anticoagulation for intermittent and continuous form of renal replacement therapy in the intensive care unit, in *Intensive Care in NEPHROLOGY*, edited by Murray P, Brady H, Hall J, London, Taylor & Francis Group, 2006, pp 165-180.
73. Bouman CS, de Pont AC, Meijers JC, Bakhtiari K, Roem D, Zeerleder S, Wolbink G, Korevaar JC, Levi M, de Jonge E: The effects of continuous venovenous hemofiltration on coagulation activation. *Crit Care* 10:R150, 2006.
74. Baldwin I, Bellomo R, Koch B: Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Med* 30:2074-2079, 2004.
75. Baldwin I, Bellomo R: Relationship between blood flow, access catheter and circuit failure during CRRT: a practical review. *Contrib Nephrol* 144:203-213, 2004.
76. Foot C, Fraser J: So you need to start renal replacement therapy on your ICU patients. *Current Anaesthesia & Critical Care* 16:321-329, 2005.
77. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Korwer I, Hafner G: Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 19:164-170, 2004.
78. Manns M, Singler M, Teehan B: Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Am J Kidney Dis* 32:185-207, 1998.
79. Van de Wetering J, Westendorp R, Van der Hoeven J, Stolk B, Feuth J, Chang P: Heparin Use in Continuous Renal Replacement Procedures: The Struggle Between Filter Coagulation and Patient Hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7:145-150, 1996.
80. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, De Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based?. *Intensive Care Med* 134:188-202, 2006.
81. Thong C, Kam P: Heparin-induced thrombocytopenia. *Current Anaesthesiol & Critical Care* 16:143-150, 2005.
82. Opal S: Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 28:S34-37, 2000.
83. Tolwani A, Campbell R, Schenk M, Allon M, Warnock G: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:370-374, 2001.
84. Kutsongiannis D, Mayers I, Chi W, Gibney N: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 35:802-811, 2000.

85. Mehta R, McDonald B, Ward D: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38:976-981, 1990.
86. Tan H, Baldwin I, Bellomo R: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care med* 26:1652-1657, 2000.
87. Veronese F, Losekann A, Rodrigues A, Balbinotto A, Thomé F, Agra H, Rodrigues J, Kroth L, Pires O: Diretrizes sobre métodos dialíticos na insuficiência renal aguda, in *IX Jornada Gaúcha de Nefrologia e de Enfermagem em Nefrologia*, edited by Verones F, Gramado, 2003.
88. Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HN, Morgera S, Welte M, Kox W, Spice C: Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care med* 27:673-679, 2001.
89. Aguilar D, Goldhaber S: Clinical Uses of Low-Molecular-Weight Heparin. *Chest* 115:1418-1423, 1999.
90. Weitz J: Low-Molecular-Weight Heparins. *N Eng J Med* 337:688-698, 1997.
91. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy S, Anand S, Halperin J, Raschke R, Granger C, Ohman M, Dalen J: Heparin an Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 119:64s-95s, 2001.
92. Ouseph R, Ward R: Anticoagulation for Intermittent Hemodialysis. *Semin Dial* 13:181-187, 2000.
93. Sagedal S, Hartmann A: Low Molecular Weight Heparins as Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Hemodialysis/Hemofiltration or Continuous Renal Replacement Therapy. *Eur J Med Res* 9:125-130, 2004.
94. Nagge J, Crowther M, Hirsh J: Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 162:2605-2609, 2002.
95. Hetzel G, Sucker C: The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 20:2036-2042, 2005.
96. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, Blais N, Lalonde L: Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 116:41-50, 2005.
97. Sanderink G, Guimart C, Ozoux M, Jariwala N, Shukla U, Boutouyrie B: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose de enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 105:225-231, 2002.
98. Hulot J-S, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahé I, Annick A, Montalescot G, Lechat P: Effect of Renal Function on the Pharmacokinetics of Enoxaparin and Consequences on Dose Adjustment. *Ther Drug Monit* 26:305-310, 2004.
99. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, Ball SP, Antman EM: Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 143:753-759, 2002.
100. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA: Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 144:673-684, 2006.

101. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton E, Mitra S, Houghton J, Kaira P, Waldek S, O'Donoghue D, Wood G: Serious Adverse Incidence With the Usage of Low Molecular Weight Heparins in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43:531-537, 2004.
102. Quiles J, Avanzas P, Bueno H: Fatal retroperineal haemorrhage associated with enoxaparin and impaired renal function. *Int J Cardiol* 98:523-524, 2005.
103. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM: Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 146:33-41, 2003.
104. Gerlach A, Pinkworth K, Seth S, Tanna S, Barnes J: Enoxaparin and bleeding complications: A review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 20:771-775, 2000.
105. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 26:2285-2293, 2005.
106. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A: Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 80:81-82, 2001.
107. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Haely H: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 14:2698-2703, 1999.
108. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselien B, Laurent M, Andreux JP, d'Urso M, Gaussem P: Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 84:800-804, 2000.
109. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V: Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 25:725-733, 2002.
110. Pautas E, Siguret V, d'Urso M, Laurent M, Gaussem P, Fevrier M, Durand-Gasselien B: [Monitoring of tinzaparin in a ten day treatment dose in elderly patients]. *Rev Med Interne* 22:120-126, 2001.
111. Henry T, Satran D, Knox L, Iacarella C, Laxson D, Antman E: Are activated clotting times helpful in the management of anticoagulation with subcutaneous low-molecular-weight heparin. *Am Heart J* 142:590-593, 2001.
112. Lim W, Cook D, Crowther M: Safety and Efficacy of Low-Molecular-Weight Heparin for Hemodialysis in Patients with End-Stage Renal Failure: A Meta-analysis of Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 15:3192-3206, 2004.
113. Saw J, Kereiakes D, Mahaffey K, Applegate R, Braden G, Brent B, Brodie B, Groce J, Levine G, Leya F, Moliterno D: Evaluation of a novel point-of-care enoxaparin monitor with central laboratory anti-Xa levels. *Thromb Res* 11:301-306, 2003.
114. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, Manthous C: Anticoagulation in Hospitalized Patients With Renal Insufficiency. *Chest* 125:856-863, 2004.

115. Bellomo R, Ronco C: Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care Resusc* 1:13-24, 1999.
116. Bellomo R, Angus D, Star RA: The Acute Dialysis Quality Initiative--part II: patient selection for CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 9:255-259, 2002.
117. Mehta RL: Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 67:781-795, 2005.
118. Palevsky P: Continuous Renal Replacement Therapy, in *Clinical Dialysis*, edited by Nissenson A, Fine R, Fourth Edition ed, New York, McGraw-Hill, 2005, pp 991-1011.
119. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)11B Trial. *Circulation* 100:1593-1601, 1999.
120. Cohen M, Deners C, Gurfinkel E: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 337:447-452, 1997.
121. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M: A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334:677-681, 1996.
122. Hirsh J: Low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Am Heart J* 135:S336-342, 1998.
123. Polikingshorne K, McMahon L, Becker G: Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane) and danaparid (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:990-995, 2002.
124. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, Carugo D, Palareti G, Legnani C, Ridolfi L, Rossi R, D'Angelo A, Crippa L, Giudici D, Gallioli G, Wolfler A, Calori G: Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 24:336-342, 1998.
125. Singer M, McNally T, Screatton G, Mackie I, Machin S, Cohen S: Heparin clearance during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care med* 20:212-215, 1994.
126. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330-1335, 1995.
127. Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:311s-337s, 2004.
128. Arepally G, Ortel T: Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 355:809-817, 2006.
129. Verma A, Levine M, Shalansky S, Carter C, Kelton JG: Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 23:745-753, 2003.
130. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 106:3049-3054, 2005.

131. Girolami B, Prandoni P, Stefani P, Tandou C, Sabbion P, Eichler P, Ramon R, Baggio G, Fabris F, Girolami A: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 101:2955-2959, 2003.
132. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, Rabbat CG, Geerts WH, Warkentin TE: Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 20:348-353, 2005.
133. Krishnan V, Murray P: Pharmacologic issues in the critically ill. *Clin Chest Med* 24:671-688, 2003.
134. Hoste E, Kellum J: Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anestesiologica* 72:133-143, 2006.
135. Chawla L, Abell L, Mazhari M, Egan M, Kadambi N, Burke H, Junker C, Seneff M, P. K: Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: A pilot study. *Kidney Int* 68:2274-2280, 2005.
136. Priglinger U, Delle Kart G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, Hülsmann M, Spitzauer S, Pabinger I, Heinz G: Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill &. *Crit Care Med* 31:1405-1409, 2003.
137. Dörffler-Melly J, De Jonge E, De Pont AC, Meijers J, Vroom M, Harry B, Levi M: Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 359:849-850, 2002.
138. Kani C, Marcantonis S, Nicolaou C, Maggina N: Monitoring of subcutaneous dalteparin in patients with renal insufficiency under intensive care: an observational study. *J Crit Care* 21:79-84, 2006.
139. Mayr AJ, Dünser M, Jochberger S, Fries D, Klingler A, Joannidis M, Hasibeder W, Schobergerger W: Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard dose of enoxaparin. *Thromb Res* 105:201-204, 2002.
140. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM: Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care* 10:R93, 2006.
141. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK: Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 116:178-186, 2002.
142. Wynckel A, Bernieh B, Toupance O, Guyen N, Wong T, Lavaud S, Chanard J: Guideline to the Use of Enoxaparin in Slow Continuous Hemodialysis, in *Continuous Hemofiltration* (vol 93), edited by Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, Kanger, 1991, pp 221-224.
143. Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT, Will EJ, Davison AM: Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs* 17:717-720, 1993.
144. De Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal K, Zandstra D: Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 28:421-425, 2000.

145. Koopman M, Prandoni P, Piovella F, Ockelford P, Brandjes D, Van der Meer J, Gallus A, Simonneau G, Chesterman C, Prins M, Boussuyt P, Haes H, Van den Belt A, Sagnar L, D'Azemar P, Büller H: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 334:682-687, 1996.

5 ARTIGO EM PORTUGUÊS: ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO ABERTO COMPARANDO HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR VERSUS HEPARINA NÃO-FRACIONADA NA ANTICOAGULAÇÃO DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS COM IRA E SUBMETIDOS A HEMODIALISE VENO-VENOSA CONTINUA

**Erwin Otero Garcés¹, Josué Almeida Victorino², Fernando Thomé¹,
Liane Marise Röhsig³, Estela Dornelles⁴, Marcelo Louzada⁴, Jonhatas Stiff⁴,
Felipe de Holanda⁴, Francisco José Veríssimo Veronese¹**

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia e Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

² Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Unidade de Criobiologia, Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Erwin E. Otero Garcés

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2030. CEP 90035-003

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone +55.51. 21018295; Fax: +55.51.21018121; E-mail: erwin_otero@hotmail.com

Unitermos: Anticoagulação, hemodiálise venovenosa contínua, heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular.

Título resumido: Anticoagulação em terapia de substituição renal

RESUMO

Introdução: A heparina não-fractionada (HNF) é o anticoagulante mais utilizado em terapias de substituição renal contínuas; mais recentemente, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) têm-se mostrado eficazes e seguras nesse contexto. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e a segurança da HBPM versus HNF na anticoagulação de hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC) em pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda (IRA).

Pacientes e métodos: Um total de 40 pacientes com IRA internados em unidade de terapia intensiva foram randomizados para receber HNF ou enoxaparina para anticoagulação do sistema de HDVVC durante 72 horas. A proporção de pacientes com sepse e a severidade de doença (APACHE II) foram avaliadas, parâmetros de coagulação e o coeficiente de equilíbrio de uréia (CEU) foram medidas. A atividade antitrombótica da HNF foi monitorizada pela dosagem do aTTP e a da HBPM, através do nível de atividade anti-fator Xa. Os desfechos primários do estudo foram: obstrução do circuito extracorpóreo e sangramento clínico de maior ou menor gravidade.

Resultados: Os episódios de sangramento ocorreram apenas em pacientes anticoagulados com enoxaparina (26 % vs. 0%, $p = 0,018$). Não houve nenhum evento hemorrágico maior. Comparando-se pacientes que apresentaram sangramento com aqueles sem sangramento, as provas de coagulação, a contagem de plaquetas e o nível de atividade anti-fator Xa não diferiram nas primeiras 24 horas de HDVVC. Após 24 horas de terapia, o nível de anticoagulação foi mais elevado nos pacientes que sangraram (anti-fator Xa: 1,62 UI/mL vs. 1,13 UI/mL, $p=0,09$) e a contagem de plaquetas tendeu a ser menor nesses pacientes (107 ± 53 vs. 229 ± 84 [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0,09$). Não houve diferença na sobrevida do sistema de HDVVC entre os grupos HBPM e HNF (43 ± 15 h vs. 52 ± 18 h, $p=0,10$), com uma proporção semelhante de circuitos trombosados (HBPM: 26% vs. HNF 24%, $p=0,85$). Em ambos os grupos, não houve associação entre nível baixo de atividade anti-fator Xa e trombose do sistema, bem como atividade excessiva e sangramento.

Conclusões: O uso da HBPM aumenta significativamente os episódios de sangramento, sem adicionar benefícios em termos de sobrevida ou redução de trombose do sistema de HDVVC em pacientes críticos com insuficiência renal aguda dialítica. Apesar de a enoxaparina ter sido ajustada para peso corporal e função renal, é possível que tenha havido acúmulo da droga e anticoagulação excessiva após as primeiras 24 horas de diálise. Em pacientes que não apresentam contra-indicação para anticoagulação sistêmica, a heparina não-fractionada ainda se constitui em uma opção segura, eficaz e de baixo custo, com fácil monitorização de efeito terapêutico.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição de ocorrência freqüente em unidades de terapia intensiva (UTI) [1]. Um estudo multicêntrico recente [2] descreveu uma prevalência de IRA de 5,7% em pacientes internados em UTI, sendo que 72,5% necessitaram de suporte dialítico, na maioria das vezes terapias de substituição renal contínuas (TRSC).

A preferência por métodos de substituição renal contínuos é dada principalmente pela sua maior tolerância hemodinâmica em relação aos métodos intermitentes, o que permite a remoção de grandes volumes de líquido sem comprometer o estado hemodinâmico do paciente [3-5]. Durante a aplicação das TRSC, o uso de algum esquema de anticoagulação é necessário para prevenir a trombose do circuito extracorpóreo, possibilitando assim um desempenho adequado do filtro dialisador [6]. A heparina não-fractionada é o anticoagulante mais comumente utilizado [7] e com o qual se dispõe de maior experiência clínica. Entre as suas vantagens, citam-se o baixo custo, a meia-vida curta, a fácil reversão de efeito com protamina e a monitorização do nível de anticoagulação por um teste simples e acessível, o tempo parcial de tromboplastina ativado (aTTP) [8].

Estudos recentes, realizados em pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) em hemodiálise, sugerem que as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são tão eficazes quanto a HNF em manter permeável o filtro dialisador [9]. A partir de sua farmacocinética mais previsível, não haveria necessidade de controle laboratorial para monitorização de sua atividade antitrombótica [10]. Entretanto, na insuficiência renal grave, a meia-vida das HBPM está prolongada [11-13] e o seu uso já foi associado com sangramento grave [14], o que indicaria a necessidade de monitorização do efeito anticoagulante pela dosagem da atividade anti-fator Xa [15]. Outro aspecto importante a considerar é a falta de um antagonista efetivo para reversão do efeito anticoagulante das HBPM, uma vez que a protamina o reverte apenas parcialmente [16].

Este estudo randomizado aberto teve como objetivo comparar a HBPM com a HNF como métodos de anticoagulação do sistema de hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC), aplicada a pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda. Os desfechos primários avaliados foram presença de sangramento e trombose do sistema de diálise.

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Estudo randomizado aberto em pacientes criticamente enfermos com IRA e necessidade de TSRC.

Pacientes

Foram selecionados para este estudo pacientes adultos internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que apresentaram diagnóstico de IRA durante sua internação e que foram submetidos a TSRC. Os critérios de exclusão foram: idade menor de 18 anos, gestação, pacientes com insuficiência renal crônica prévia à internação ou já submetidos a algum programa de diálise, e sangramento ativo ou alto risco de sangramento definido por trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$) ou presença de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Também foram excluídos pacientes previamente anticoagulados por indicação clínica ou que tivessem recebido alguma droga anticoagulante nas últimas 48 horas, aqueles com necessidade imediata de intervenções invasivas ou cirurgia nas 24 horas seguintes à indicação de TSRC e o paciente, ou responsável, que não assinasse o termo de consentimento informado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, com registro no Comitê Revisor Institucional (IRB) número 00000921.

Terapia de substituição renal

A modalidade dialítica empregada em todos os pacientes foi a hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC), o acesso vascular foi obtido por cateter de duplo lúmen (12-Fr) de 20 ou 24 cm instalado em veia calibrosa, na maioria das vezes a veia femoral. O circuito de hemodiálise foi lavado com 1.000 mL de soro fisiológico 0,9% contendo 5.000 UI de HNF (*priming*), que foi posteriormente desprezado.

O regime de diálise prescrito foi fluxo da bomba de sangue em 150 mL/min e solução de diálise administrada a 1.000 mL/hora, ajustando-se a taxa de ultrafiltração por indicação clínica. O filtro utilizado em todos os casos foi de polissulfona F-8 (Fresenius™). Tanto a colocação do cateter como a prescrição e a monitorização da terapia dialítica foram realizadas pelo nefrologista assistente, não envolvido no estudo.

Randomização e intervenção

Os pacientes foram randomizados por *software* específico (PEPI versão 3,0) para um dos dois grupos, heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) ou heparina não-fractionada.

Pacientes randomizados para HNF receberam uma dose em *bolus* de 5.000 UI (50-100 UI/kg) ao início da diálise, seguidos por uma infusão pré-capilar de 5-10 UI/kg/hora. O ajuste da dose foi efetuado conforme o nível do aTTP (realizado a cada 8 horas), com alvo terapêutico em 1,5-2 vezes o valor de referência (entre 60-75 segundos). O grupo da HBPM recebeu enoxaparina endovenosa na dose de 40 mg a cada 12 horas, equivalente a 0,5-0,7 mg/kg/12h, que constitui a dose ajustada para pacientes com insuficiência renal grave [9, 17, 18]. A administração por via endovenosa foi escolhida para eliminar o risco de uma menor absorção da droga, visto que a maioria dos pacientes apresentava choque e má perfusão periférica [19-22]. O controle do efeito antitrombótico da enoxaparina foi realizado através da dosagem da atividade anti-fator Xa. O teste foi realizado a cada 24 horas, durante o tempo em que o paciente permanecesse no estudo. O nível de atividade anti-fator Xa considerado alvo terapêutico foi 0,5-1,2 UI/mL [23]. Valores inferiores a 0,5 UI/mL foram considerados como anticoagulação insuficiente, e valores superiores a 1,2 UI/mL considerados como coagulação excessiva. A atividade anti-fator Xa foi medida por técnica de cromatografia (STA Rotachrom[®] Heparin 8, Diagnostica Stago, Asnières, France) [24], cujo ensaio apresenta limite inferior de detecção de 0,01 UI/mL. A qualidade da dosagem da atividade anti-fator Xa foi testada por controles de plasma contendo níveis pré-determinados de HBPM (STA[®] - Quality LMWH, Diagnostica Stago, Asnières, France).

O protocolo de anticoagulação teve duração mínima de 24 horas e máxima de 72 horas, quando o circuito de hemodiálise era trocado conforme rotina estabelecida pela Comissão de Controle de Infecção do HCPA. Pacientes que não completassem as primeiras 24 horas de HDVVC eram excluídos do estudo.

Dosagens laboratoriais

Foram dosados ao final de cada 24 horas da HDVVC parâmetros bioquímicos e hematológicos, incluindo provas de coagulação (plaquetas, tempo de protrombina, aTTP, fibrinogênio, D-dímeros). A atividade anti-fator Xa foi medida em todos os pacientes incluídos no estudo, inclusive nos pacientes que usaram HNF e que constituíram o grupo controle, pelo fato da HNF também interferir no fator Xa, embora em baixo grau [8, 25] .

O coeficiente de equilíbrio da uréia [(uréia do dialisado/uréia arterial) x 100] foi medido ao final de cada 24 horas de diálise, como uma medida da depuração de moléculas pequenas

que está associada a microtromboses da membrana do filtro quando o índice é inferior a 0,6 [26].

Desfechos

Obstrução do sistema de HDVVC: o diagnóstico de trombose do sistema de diálise foi definido pelos seguintes critérios: visualização direta de coágulos no dialisador, no cateter e/ou nas linhas do circuito extracorpóreo, pressão venosa do sistema persistentemente acima de 150 mmHg e coeficiente de equilíbrio de uréia igual ou inferior a 0,6 [9, 18, 26, 27]. A sobrevida do filtro foi medida em horas e registrada ao término da HDVVC.

Sangramento: episódios de sangramento foram definidos pela presença “detectada clinicamente” de hemorragia de localização oral, nasal, digestiva, no tubo oro-traqueal, no local de inserção de cateteres e em feridas operatórias. Eventos hemorrágicos maiores foram definidos por sangramento digestivo, intracerebral ou pulmonar, ou necessidade de transfusão de no mínimo duas unidades de sangue nas últimas 24 horas.

Análise estatística

As estatísticas descritivas são apresentadas como percentagens para dados qualitativos e como média±DP ou mediana e intervalo interquartil para dados quantitativos. Foi empregado o teste do Qui-quadrado (χ^2) para comparar variáveis categóricas, e o teste t independente para variáveis contínuas. Para variáveis com distribuição assimétrica, foi utilizado o teste não-paramétrico Mann-Whitney. Os dados foram processados e analisados com o software SPSS para Windows, versão 12,0. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quarenta pacientes com indicação de TSRC foram incluídos no estudo, tendo 19 sido randomizados para o grupo de anticoagulação com HBPM e 21 para o grupo da HNF. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a características demográficas, clínicas e laboratoriais pré-intervenção (Tabela 1), incluindo nível de coagulação, proporção de pacientes com sepse e gravidade de doença medida pelo APACHE II. Embora o aTTP tenha sido mais prolongado nos pacientes com HNF, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Nas primeiras 24 horas da terapia dialítica, não houve diferença significativa entre os grupos HBPM e HNF nas provas de coagulação e na contagem de plaquetas (Tabela 2).

Conforme esperado, o valor do aTTP mais elevado no grupo HNF expressa o efeito específico da heparina não-fracionada sobre a via intrínseca da cascata de coagulação [28] ($62,4 \pm 28$ segundos vs. $89,1 \pm 50$ segundos, $p=0,06$).

Nas 48 horas de terapia dialítica, observou-se atividade da protrombina (aTP) significativamente mais elevada no grupo HBPM ($77,3 \pm 11,3\%$ versus $56,1 \pm 20\%$, $p=0,014$). Os demais parâmetros de coagulação, como fibrinogênio e D-dímeros, não diferiram entre os grupos, conforme mostra a Tabela 2.

Os episódios de sangramento clínico foram mais frequentes no grupo que usou enoxaparina (26% versus 0% , $p=0,018$), como mostra a Tabela 3. Nenhum paciente apresentou evento hemorrágico maior. Nos dois momentos avaliados (24 e 48 horas), a proporção de pacientes com plaquetopenia ($<100 \times 10^3/\mu\text{L}$) e com coeficiente de equilíbrio da uréia baixo ($<0,6$) foi semelhante nos dois grupos (Tabela 3).

A sobrevida global (todos os pacientes) do sistema de HDVVC foi semelhante nos grupos HBPM e HNF, com tempo de duração do filtro dialisador de 43 ± 15 h vs. 52 ± 18 h, respectivamente ($p=0,10$). Excluindo-se os pacientes cujo desfecho não foi associado a trombose, a coagulação do circuito de diálise ocorreu em média 50 ± 13 h vs. 39 ± 14 h nos pacientes com enoxaparina ($n=5$) e HNF ($n=5$), respectivamente ($p=0,21$).

Em análise secundária, os pacientes foram categorizados de acordo com a presença ou não de sangramento clínico. Todos os pacientes com sangramento eram do grupo HBPM ($n=5$, 26%). Pacientes que apresentaram sangramento eram significativamente mais jovens ($46,4 \pm 14,1$ anos vs. $65 \pm 11,7$ anos, $p=0,008$). O escore de APACHE II não foi diferente entre os que sangraram e os que não sangraram ($27,8 \pm 4,7$ vs. $29,5 \pm 6,2$ respectivamente, $p=0,59$). Nas primeiras 24 horas de diálise, a contagem de plaquetas e outros parâmetros de coagulação, incluindo o nível de atividade anti-fator Xa, também não foram estatisticamente diferentes (Tabela 4). É importante ressaltar que a dose de enoxaparina administrada com base no peso corporal não diferiu nos pacientes com e sem sangramento ($0,73 \pm 0,18$ mg/kg vs. $0,62 \pm 0,11$ mg/kg, respectivamente, $p=0,15$). Após 48 horas de diálise, observou-se uma diminuição na contagem de plaquetas no grupo com sangramento, mas esta diferença não atingiu significância estatística. Conforme ilustrado na Figura 1, nesse período da HDVVC a atividade anti-fator Xa apresentou uma tendência de maior elevação nos pacientes que sangraram ($1,62$ [$1,54-1,69$] UI/mL vs $1,13$ [$0,52-1,23$] UI/mL, $p=0,09$). Entretanto, o reduzido número de pacientes que atingiu 48 horas de HDVVC impede uma análise adequada desses dados.

No grupo de pacientes anticoagulado com enoxaparina, não houve associação entre baixo nível de atividade anti-fator Xa e trombose do sistema, bem como entre atividade excessiva anti-fator Xa e sangramento, tanto no grupo da HBPM quanto no da HNF.

DISCUSSÃO

As terapias de substituição renal contínuas têm sido largamente empregadas em pacientes críticos com IRA que apresentam instabilidade hemodinâmica [3, 5, 29], mas esses métodos de substituição renal necessitam de algum esquema de anticoagulação para prevenir a trombose do circuito extracorpóreo [30-32]. Pacientes internados em UTI, entretanto, apresentam um risco aumentado de sangramento, em geral associado a falência multiorgânica e coagulopatia de consumo, trombocitopenia, insuficiência hepática e uremia [33]. Diversos fármacos anticoagulantes têm sido empregados, como a HNF, as HBPM, o citrato trissódico, a prostaciclina, entre outros [6, 34-39]. Uma das limitações ao uso da HNF em TSRC em pacientes criticamente enfermos decorre da redução dos níveis de anti-trombina (anteriormente denominada anti-trombina III) na sepse [40-42], o que diminui a eficácia terapêutica da HNF, uma vez que o seu principal mecanismo de ação é através da alta afinidade por ativação da antitrombina [30, 32]. Isso contribui para uma menor sobrevida do filtro, apesar de o aTTP que mede o nível de anticoagulação da HNF estar adequado [43].

Vantagens teóricas das HBPM descritas sobre outros anticoagulantes são simplicidade na sua administração (doses intermitente), determinada por uma menor afinidade pelas proteínas plasmáticas, células endoteliais e macrófagos [11], maior biodisponibilidade [15, 25, 30] e um efeito terapêutico mais previsível, dispensando, assim, o controle laboratorial de atividade antitrombótica [25, 30, 32]. Adicionalmente, no paciente crítico que frequentemente apresenta trombocitopenia [33], as HBPM interferem menos sobre o fator plaquetário-4 (PF-4), responsável pela indução de trombocitopenia associada à heparina, o que reduz a incidência dessa complicação, que é freqüente com HNF [8, 44-48]. A maior limitação do uso das HBPM, entretanto, tem sido o seu elevado custo em relação à HNF [9, 49].

As HBPM têm sido mais testadas em hemodiálise crônica [9, 50-52], existindo poucos estudos randomizados e controlados avaliando a sua eficácia e segurança em TSRC. Alguns foram randomizados e controlados, mas em geral envolveram um número reduzido de pacientes [10, 35, 43, 49, 53]. Três desses estudos empregaram dalteparina comparada à HNF [43, 49, 53], em outro a nadroparina foi comparada com a dalteparina [35], e apenas um

estudo não controlado investigou a eficácia e segurança da enoxaparina [10], não tendo descrito trombocitopenia ou sangramento em hemodiálise lenta contínua.

No presente estudo, a eficácia e segurança da enoxaparina foram comparadas com as da HNF em HDVVC. Episódios de sangramento ocorreram apenas nos pacientes que usaram enoxaparina, e mesmo com uma tendência de aTTP mais prolongado na inclusão do estudo, pacientes com HNF não apresentaram sangramento durante a HDVVC. O sangramento com HBPM não pôde ser explicado por diferenças nos parâmetros de coagulação, nível de plaquetas, gravidade de doença, prevalência de sepse ou uso de drogas que interferissem na coagulação. Esse achado difere do relato de Reeves e cols [49], que compararam a dalteparina com HNF em hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC), não observando diferença na incidência de complicações hemorrágicas entre os grupos.

Pacientes que usaram enoxaparina e apresentaram sangramento eram mais jovens do que aqueles sem sangramento, diferentemente dos relatos prévios, em que o risco de sangramento com HBPM é maior em idosos [54-56]. É possível que a gravidade de doença tenha sido de maior magnitude nesse subgrupo que sangrou, o que não se traduziu clinicamente por diferenças no escore APACHE II (mensurado no momento de iniciar a terapia dialítica) entre os pacientes com e sem sangramento.

A tendência de um nível mais elevado de atividade anti-fator Xa nas 48 horas de terapia dialítica pode dever-se ao fato de que as HBPM têm a sua principal via de eliminação através da filtração glomerular [12, 13, 24, 25]. Como discutido anteriormente, em pacientes com disfunção renal importante (TFG <30 mL/min) a meia-vida destes fármacos está prolongada, o que poderia induzir um estado de anticoagulação excessiva e expor, assim, o paciente a eventos hemorrágicos [14, 57, 58]. Uma vez que os episódios de sangramento ocorreram após as primeiras 24 horas de uso de uma dose fixa de enoxaparina, não se pode excluir a possibilidade de que a HBPM possa ter se acumulado ao longo da HDVVC, considerando-se a variação negativa de peso corporal que ocorre em pacientes graves [22]. Reforçando essa hipótese, Singer e cols [43] mediram a concentração da HBPM e de anti-fator Xa no plasma e no ultrafiltrado, demonstrando que a remoção da HBPM pelo filtro é insignificante, o que poderia resultar em acúmulo da droga.

Ao final de 48 horas de HDVVC, a contagem do número de plaquetas e a proporção de pacientes com plaquetopenia não diferiram nos grupos de HBPM e HNF, em acordo com o estudo de Reeves e cols [49]. No entanto, nos pacientes que tiveram sangramento, o nível de plaquetas tendeu a ser menor. É provável que essa plaquetopenia esteja mais associada à doença de base (sepse e falência de múltiplos órgãos em todos os pacientes) do que a um

efeito auto-imune induzido pela enoxaparina, uma vez que ocorreu precocemente e não foi acompanhada de eventos trombo-embólicos [46, 48, 59].

A sobrevida do sistema de HDVVC não diferiu entre os dois esquemas de anticoagulação, com uma mesma proporção de circuitos trombosados após 24 horas de diálise. Reeves e cols [49], que compararam dalteparina com HNF em pacientes submetidos a hemodiafiltração veno-venosa contínua (HDFVVC), relataram uma sobrevida do filtro de 46,8 h e 51,7 h para dalteparina e HNF respectivamente, muito próxima à descrita no presente estudo.

Alguns estudos têm mostrado que níveis inferiores a 0,5 UI/mL de anti-fator Xa estão nitidamente associados com formação de trombo por anticoagulação insuficiente [53, 60, 61]. No presente estudo, não houve associação entre nível baixo de atividade anti-fator Xa e trombose do circuito de diálise, tanto no grupo HBPM quanto no da HNF, embora o número de pacientes analisados em cada grupo tenha sido pequeno.

Em conclusão, nesses pacientes criticamente enfermos que desenvolveram IRA dialítica em UTI, o uso de enoxaparina como anticoagulação do sistema de hemodiálise contínua aumentou significativamente os episódios de sangramento clínico, não tendo nenhum impacto em prolongar a sobrevida do circuito de diálise ou reduzir a prevalência de plaquetopenia. Em pacientes que não apresentam contra-indicação para anticoagulação sistêmica, a heparina não-fractionada ainda se constitui em uma opção segura, eficaz e de baixo custo, com fácil monitorização de efeito terapêutico.

AGRADECIMENTOS

À Daniela Benzano, estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela assistência técnica e disponibilidade na análise dos resultados deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL: Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. *contrib Nephrol* 132:1-6, 2001
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818, 2005
3. Pannu N, Metha R: Continuous renal replacement therapies, in *Intensive Care in nephrology*, Murray P, Brady H, Hall J, eds: London, Taylor & Francis Group, 2006, pp 199-211
4. D'Intini V, Ronco C, Bonello M, Bellomo R: Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18:145-157, 2004
5. Hanson G, Moist L: Acute Renal Failure in the ICU: Assessing the Utility of Continuous Renal Replacement. *J Crit Care* 18:48-51, 2003
6. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, De Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based. *Intensive Care med* 134:188-202, 2006
7. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 21:690-696, 2006
8. Hetzel G, Sucker C: The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 20:2036-2042, 2005
9. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Haely H: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodiun) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 14:2698-2703, 1999
10. Wynckel A, Bernieh B, Toupance O, Guyen N, Wong T, Lavaud S, et al: Guideline to the Use of Enoxaparin in Slow Continuous Hemodialysis. In *Continuous Hemofiltration*. Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds: Karger, 1991, pp 221-224
11. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al: Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 116:41-50, 2005
12. Hulot J-S, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahé I, Annick A, et al: Effect of Renal Function on the Pharmacokinetics of Enoxaparin and Consequences on Dose Adjustment. *Ther Drug Monit* 26:305-310, 2004
13. Sanderink G, Guimart C, Ozoux M, Jariwala N, Shukla U, Boutouyrie B: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose de enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 105:225-231, 2002
14. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton E, Mitra S, Houghton J, et al: Serious Adverse Incidence With the Usage de Low Molecular Weight Heparins in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43:531-537, 2004
15. Aguilar D, Goldhaber S: Clinical Uses of Low-Molecular-Weight Heparin. *Chest* 115:1418-1423, 1999
16. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK: Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 116:178-186, 2002
17. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A: Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 80:81-82, 2001

18. Sagedal S, Hartmann A: Low Molecular Weight Heparins as Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Hemodialysis/Hemofiltration or Continuous Renal Replacement Therapy. *Eur J Med Res* 9:125-130, 2004
19. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM: Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care* 10:R93, 2006
20. Priglinger U, Delle Kart G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, et al: Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill?. *Crit Care Med* 31:1405-1409, 2003
21. Dörffler-Melly J, De Jonge E, De Pont AC, Meijers J, Vroom M, Harry B, et al: Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 359:849-850, 2002
22. Krishnan V, Murray P: Pharmacologic issues in the critically ill. *Clin Chest Med* 24:671-688, 2003
23. Heparin & LMWH. In: *Haemostasis Brochura*. catalogo 27865: Diagnostica Stago; 1999
24. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy S, Anand S, Halperin J, Raschke R, et al: Heparin an Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 119:64s-95s, 2001
25. Weitz J: Low-Molecular-Weight Heparins. *N Eng J Med* 337:688-698, 1997
26. Miller R, Kingswood C, Bullen C, Cohen S: Renal Replacement therapy in the ICU: The role of continuous arteriovenous haemodialysis. *Br J Hosp Med* 43:354-362, 1990
27. Van de Weteirng J, Westendorp R, Van der Hoeven J, Stolk B, Feuth J, Chang P: Heparin Use in Continuous Renal Replacement Procedures: The Struggle Between Filter Coagulation and Patient Hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7:145-150, 1996
28. Crumel M, Morrone N: Heparinas de baixo peso molecular. *J Pneumol* 21:185-188, 1995
29. Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 4:339-345, 2000
30. Gainza F, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y accesos vasculares en las técnicas de depuración extracorpórea. In *Depuración extrarrenal en el paciente grave*. Net À, Roglan A, eds: Barcelona: Masson, 2004, pp 161-182
31. Davenport A: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 144:228-238, 2004
32. Davenport A: Extracorporeal anticoagulation for intermittent and continuous form of renal replacement therapy in the intensive care unit. In *Intensive Care in nephrology*. Murray P, Brady H, Hall J, eds: London: Taylor & Francis Group, 2006, pp 165-180
33. Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 10:222, 2006
34. Davenport A, Mehta S: The Acute Dialysis Quality Initiative--part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 9:273-281, 2002
35. De Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal K, Zandstra D: Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 28:421-425, 2000
36. Egi M, Naka T, Bellomo R, Cole L, French C, Trethewy C, et al: A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 28:1211-1218, 2005
37. Kutsongiannis D, Mayers I, Chi W, Gibney N: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 35:802-811, 2000

38. Oudemans-van Straaten HM: Anticoagulation in CRRT: Systemic or Regional, in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL, eds: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, pp 690-696
39. Ward D: Anticoagulation in Patients on Hemodialysis, in *Clinical Dialysis*. Nissenson A, Fine R, eds. Fourth ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp 127-152
40. Opal S: Therapeutic rationale for antithrombina III in sepsis. *Crit Care Med* 28:S34-37, 2000
41. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al: Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 24:336-342, 1998
42. Baudo F, Caimi TM, Decataldo F, Calori G: Antithrombin III in intensive therapy. *Minerva Anestesiol* 65:71-76, 1999
43. Singer M, McNally T, Screatton G, Mackie I, Machin S, Cohen S: Heparin clearance during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care med* 20:212-215, 1994
44. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330-1335, 1995
45. Verma A, Levine M, Shalansky S, Carter C, Kelton JG: Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 23:745-753, 2003
46. Girolami B, Prandoni P, Stefani P, Tandou C, Sabbion P, Eichler P, et al: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohorte study. *Blood* 101:2955-2959, 2003
47. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 164:361-369, 2004
48. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 106:3049-3054, 2005
49. Reeves J, Cumming A, Gallagher L, Santamaria J: A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27:2224-2228, 1999
50. Harenberg J, Haaf B, Dempfle C, Stehle G, Heene D: Monitoring of heparins in haemodialysis using an anti-factor-Xa-specific whole-blood clotting assay. *Nephrol Dial Transplant* 10:217-222, 1995
51. Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye A, Wagner O, et a: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 56:1578-1583, 1999
52. Ljungberg B, Jacobson S, Lins L, Pejler G: Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 38:97-100, 1992
53. Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT, Will EJ, Davison AM: Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs* 17:717-720, 1993
54. Pautas E, Siguret V, d'Urso M, Laurent M, Gaussem P, Fevrier M, et al: Monitoring of tinzaparin in a ten day treatment dose in elderly patients. *Rev Med Interne* 22:120-126, 2001

55. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V: Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 25:725-733, 2002
56. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselien B, Laurent M, et al: Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 84:800-804, 2000
57. Quiles J, Avanzas P, Bueno H: Fatal retroperitoneal haemorrhage associated with enoxaparin and impaired renal function. *Int J Cardiol* 98:523-524, 2005
58. Gerlach A, Pinkworth K, Seth S, Tanna S, Barnes J: Enoxaparin and bleeding complications: A review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 20:771-775, 2000
59. Thong C, Kam P: Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Anaesth & Crit Care* 16:143-150, 2005
60. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Fauchald P, Brosstad F: A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:1943-1947, 1999
61. Grau E, Singuenza F, Manduell F, Linares M, Olasso M, Martines R, et al: Low molecular weight heparin (CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 62:13-17, 1992

Tabela 1 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes no período basal

	HNF (n=21)	HBPM (n=19)	p
Idade (anos) ¹	54,2±19	60,5±14	0,26
Sexo masculino, n (%)	8 (38)	7 (37)	1,00
Plaquetas (10³/μL)	279±121	267±131	0,77
aTP (%)	64,2±14,9	65,1±23	0,89
aTTP (seg)	64,4±44,0	44,0±12,8	0,06
Uso de anti-agregante plaquetário, n (%)	3 (14,3)	1 (5,3)	0,63
Presença de sepse (%)	85,7	94,7	0,60
APACHE II no início da TSRC	26,6 ±6,8	29,0± 5,8	0,23

¹Média±DP; HNF: heparina não-fracionada, HBPM: heparina de baixo peso molecular; aTP: atividade do tempo de protrombina; aTTP: tempo parcial de tromboplastina ativado; TSRC: terapia de substituição renal contínua.

Tabela 2 - Parâmetros de coagulação na hemodiálise lenta contínua dos grupos HBPM e HNF nos dois períodos

	24 horas			48 horas		
	HBPM (n = 19)	HNF (n = 21)	p	HBPM (n = 10)	HNF (n = 11)	p
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)¹	178 ± 83	199 ± 124	0,51	204 ± 91	156 ± 85	0,21
aTP (%)	63,8 ± 18,0	57,5 ± 91,7	0,31	77,3 ± 11,3	56,1 ± 20,0	0,014
aTTP (seg)	62,4 ± 28,6	89,1 ± 50,4	0,06	59,5 ± 29,1	74,0 ± 30,5	0,29
Fibrinogênio (mg/dL)	477 ± 200	479 ± 193	0,97	521 ± 80	490 ± 156	0,66
d-Dímeros ($\mu\text{g/dL}$)	1,19 ± 0,6	2,13 ± 1,1	0,89	2,12 ± 1,1	3,07 ± 1,79	0,39
Anti fator Xa^{2,3}	0,62	0,13		1,15	0,12	
UI/mL	(0,28-1,0)	(0,04-0,38)	<0,001	(0,87-1,54)	(0,02-0,31)	0,001

¹Média±DP; ²Mediana e intervalo interquartil; ³Valores de referência considerados terapêuticos conforme o fabricante: HNF: 0,15-0,30 UI/mL e HBPM: 0,5-1,2 UI/mL [23]

HNF: heparina não-fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; aTP: atividade do tempo de protrombina; aTTP: tempo parcial de tromboplastina ativado.

Tabela 3 - Principais desfechos da anticoagulação com enoxaparina e HNF

	24 horas			48 horas		
	HBPM (n = 19)	HNF (n = 21)	p	HBPM (n = 10)	HNF (n = 11)	p
Plaquetas (<math>100 \times 10^3/\mu\text{L}</math>), n (%)	4 (21)	5 (25)	1,00	1 (10)	3 (25)	0,59
CEU <math><0,6</math> n (%)	1 (5,6)	2 (9,5)	1,00	1 (2,5)	1 (9,1)	1,00
Episódios de sangramento, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	5 (26)	0 (0)	0,018
Trombose do sistema de diálise, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	5 (26)	5 (24)	0,85

HNF: heparina não-fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; CEU: coeficiente de equilíbrio de uréia: [uréia do dialisato/uréia arterial] x 100

¹Porcentagem em relação ao total de pacientes de cada grupo (HBPM: n=19 e HNF: n=21)

Tabela 4 - Variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem sangramento que usaram HBPM

	24 horas			48 horas		
	Com sangramento (n = 3)	Sem sangramento (n = 16)	p	Com sangramento (n = 2)	Sem sangramento (n = 8)	p
Idade (anos)¹	46,4 ± 14,1	65 ± 11,7	0,008	–	–	–
APACHE II	27,8 ± 4,7	29,5 ± 6,2	0,59	–	–	–
Plaquetas (10³/μL)	127 ± 56	196 ± 84	0,11	107 ± 53	229 ± 84	0,09
aTTP (seg)	57,4 ± 16,2	63,9 ± 13	0,70	66 ± 33	57,4 ± 30	0,74
aTP (%)	63,2 ± 29	63,9 ± 31,8	0,94	96,5 ± 4,9	72,5 ± 6,7	0,002
Anti-fator Xa² (UI/mL)	0,60 (0,35–1,64)	0,62 (0,18–1,02)	0,72	1,62 (1,54–1,69)	1,13 (0,52–1,23)	0,09
Dose de HBPM (mg/kg/dose)	0,73 ± 0,18	0,62 ± 0,11	0,15	–	–	–

¹Média±DP; ²Mediana e intervalo interquartil; aTP: atividade do tempo de protrombina; aTTP: tempo parcial de tromboplastina ativado; HBPM: heparinas de baixo peso molecular.

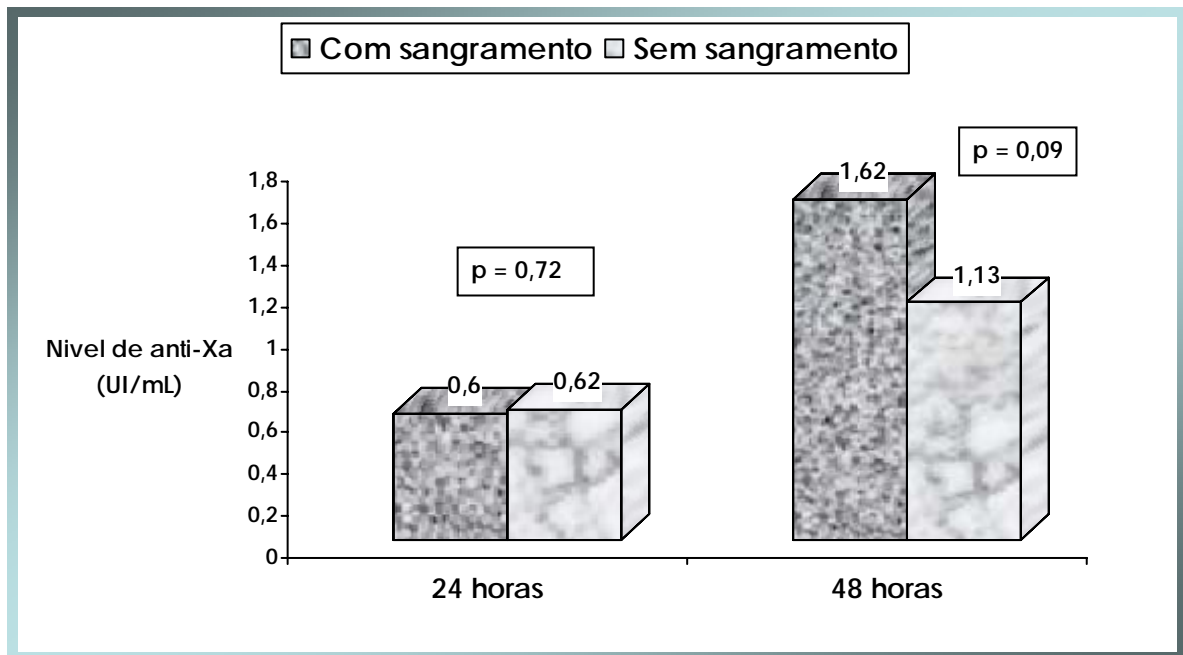


Figura 1 - Níveis de atividade anti-fator Xa (apresentados como mediana) em pacientes com e sem sangramento que usaram enoxaparina como anticoagulante na hemodilise venovenosa contínua

6 ARTIGO EM INGLES: LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN VERSUS UNFRACTIONED HEPARIN AS ANTICOAGULANT FOR CONTINUOUS DIALYSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

**Erwin Otero Garcés¹, Josué Almeida Victorino², Fernando Thomé¹,
Liane Marise Röhsig³, Estela Dornelles⁴, Marcelo Louzada⁴, Jonhatas Stiff⁴,
Felipe de Holanda⁴, Francisco José Veríssimo Veronese¹**

¹Graduate Program in Medical Science: Nephrology and Nephrology Division from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Intensive Care Division from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

³Medical Cryobiology Unit, Hematology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

⁴Medical Student, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Mailing address:

Erwin E. Otero Garces

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2030. CEP 90035-003

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone +55 51 21018295; Fax: +55 5121018121; E-mail: erwin_otero@hotmail.com

Uniterms: Anticoagulation, continuous veno-venous hemodialysis, unfractionated heparin, low molecular weight heparin.

Short title: Anticoagulation in renal replacement therapy

ABSTRACT

Introduction: Unfractionated heparin (UFH) is the most widely used anticoagulant in continuous renal replacement therapy, and recently low molecular weight heparins (LMWH) have been shown to be effective and safe in this context. The aim of this study was to compare the efficacy and safety of LMWH versus UFH for anticoagulation during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) in critically ill patients with acute renal failure (ARF).

Patients and methods: Forty patients with ARF admitted to the intensive care unit were randomized to receive UFH or enoxaparin for anticoagulation in CVVHD during 72 hours. Proportion of patients with sepsis and severity of disease (APACHE II) were evaluated. Coagulation parameters and urea equilibration coefficient (UEC) were measured. Antithrombotic activity of UFH was monitored by activated partial thromboplastin time (aPTT) and for LMWH by anti-factor Xa activity level. Primary outcomes were thrombosis of the extracorporeal circuit and clinical bleeding, classified as minor or major.

Results: Minor bleeding episodes were observed only in patients anticoagulated with enoxaparin (26 % vs. 0%, $p = 0.018$). There was no major hemorrhagic event. Comparing patients who presented bleeding with those without bleeding, no difference was found in coagulation tests, platelet counts, and anti-factor Xa level in the first 24 hours of the HDVVC. After 24 hours of therapy, the level of anticoagulation tended to be higher in patients who presented bleeding (anti-factor Xa: 1.62 UI/ml vs. 1.13 UI/ml, $p=0.09$), and the platelet count also tended to be lower in these patients (107 ± 53 vs. 229 ± 84 [$\times 10^3/\mu\text{l}$], $p=0.09$). There was no difference in lifespan of the dialysis extracorporeal circuit between LMWH and UFH groups (43 ± 15 h vs. 52 ± 18 h, $p=0.10$), with a similar proportion of circuit thrombosis (LMWH: 26% vs. UFH 24%, $p=0.85$). In both groups there was no association between a low anti-factor Xa activity and circuit thrombosis, as well as excessive activity of anti-factor Xa and bleeding.

Conclusions: In these critically ill patients with dialytic ARF, the use of LMWH increased significantly the prevalence of bleeding episodes, and add no benefit to prolong filter lifespan or to avoid thrombosis of circuit dialysis. Even adjusting enoxaparin dose according to body weight and renal function, it is possible that its accumulation resulted in excessive anticoagulation after the first 24 hours of dialysis. In patients that do not present contraindication for systemic anticoagulation, unfractionated heparin is still a safe, effective, and low-cost option, whose therapeutic effect is easily monitored.

INTRODUCTION

Acute renal failure (ARF) is a prevalent condition in intensive care units (ICU) [1]. A recent multicentric study [2] described an ARF prevalence of 5.7% in the ICU hospitalized patients, and 72.5% of them needed dialytic support, most of the times continuous renal replacement therapy (CRRT).

Continuous renal replacement therapies are preferred in critically ill patients due to a better hemodynamic tolerance in relation to the intermittent methods, because removal of large fluid volumes is possible without compromising the patient's hemodynamic status [3-5]. During CRRT, the use of an anticoagulation protocol is mandatory in order to prevent thrombosis of the extracorporeal circuit, thus enabling an optimum dialyzer performance [6]. Unfractionated heparin (UFH) is the most widely used anticoagulant [7] with the largest clinical experience to date. Theoretical advantages are its low cost, short half-life, easy reversion of its effect with protamine and monitoring of anticoagulation level by a simple and accessible test, the activated partial thromboplastin time (aPTT) [8].

Recent studies with end-stage renal disease (ESRD) patients treated by hemodialysis suggest that low molecular weight heparins (LMWH) are as effective as UFH in maintaining dialyzer permeability [9]. Because of their more predictable pharmacokinetics, there would be no need for laboratory tests to monitor anti-thrombotic activity [10]. However, in severe renal failure, the half-life of the LMWH is prolonged [11-13] and their use has been associated with severe bleeding [14], which might suggest the need of monitoring of its anticoagulant effect by dosage of the anti-factor Xa activity [15]. Another important aspect to be considered is the absence of an effective antagonist to revert the anticoagulant effect of LMWH, once protamine reverts it only partially [16].

In this randomized controlled trial we compared LMWH with UFH as an anticoagulant method in the continuous venovenous hemodialysis system (CVVHD), administered to critically ill patients with acute renal failure. Primary outcomes assessed were bleeding and thrombosis of the extracorporeal dialysis circuit.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

Prospective, randomized, controlled study in critically ill patients hospitalized in ICU and that developed dialytic ARF.

Patients

Adult patients admitted to ICU at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) that presented ARF during their hospitalization with the need for CRRT were selected for this trial. Exclusion criteria were age below 18 years old, gestation, patients with chronic renal insufficiency previous to the hospitalization in ICU or who had already been submitted to any dialysis program, active bleeding or high risk of bleeding defined by thrombocytopenia (platelets $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$) or presence of disseminated intravascular coagulation (DIC). Patients who had been previously prescribed anticoagulants or who had received any anticoagulant in the last 48 hours, and those with immediate need for invasive interventions or surgery in the 24 hours following the prescription of CRRT were also excluded.

All patients or most the time a person responsible for them signed the informed consent form. The present study was approved by the Ethics in Research Committee of HCPA, registered at the Institutional Review Board (IRB) under number 00000921.

Renal Replacement Therapy

Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) was used in all patients. A double lumen catheter (12-Fr) with 20 or 24 cm was placed in a large vein, most of the times the femoral vein. The hemodialysis blood circuit was washed with 1.000 mL of 0.9% saline containing 5.000 UI of UFH (*priming*), which was later discarded.

The dialysis regimen prescribed was blood pump flow at 150 mL/min, dialysis solution administered at 1.000 mL/hour, and ultrafiltration rate that was adjusted according to clinical indication. The filter used in all the cases was a polysulfone membrane dialyzer F-8 (Fresenius™). Cathete placement and CVVHD prescription, as well as monitoring in the course of dialytic therapy, were carried out by the assistant nephrologist, who was not involved in the study.

Randomization and intervention

Randomization was carried out by specific *software* (PEPI version 3.0). Patients were randomized for one of the two groups: low molecular weight heparin (enoxaparin) or unfractionated heparin.

Patients randomized for UFH received a pre-treatment heparin dose as a bolus of 5.000 UI (50-100 UI/kg), followed by an infusion of 5-10 UI/kg/hour. The dose was adjusted according to the level of the aPTT (every 8 hours), with therapeutic goal of 1.5-2 times the reference values (between 60-75 seconds). LMWH group received endovenous enoxaparin at a dose of 40 mg every 12 hours (0.5-0.7 mg/kg/12h), which is the dose adjusted to patients with severe renal insufficiency [9, 17, 18]. Endovenous administration was chosen in order to eliminate the risk of a decreased drug absorption, as most of the patients presented hypotension or shock with compromised peripheral perfusion [19-22]. The anti-thrombotic effect of enoxaparin was controlled based on the level of the anti-factor-Xa. The test was performed every 24 hours since the beginning of CVVHD, and during the time the patient remained in the study. The therapeutic goal for anti-factor Xa was between 0.5-1.2 UI/mL [23]. Levels below 0.5 UI/mL were considered insufficient for an adequate anticoagulation and levels above 1.2 UI/mL were considered excessive anticoagulation. The anti-factor Xa activity was measured by a chromatography technique (STA Rotachrom[®] Heparin 8, Diagnostica Stago, Asnières, France) [24], whose assay presents detection limit of 0.01 UI/mL. The quality control for anti-factor Xa measurement was performed by plasma controls containing pre-determined levels of LMWH (STA[®] Quality LMWH, Diagnostica Stago, Asnières, France).

Anticoagulation protocol had a minimal duration of 24 hours and a maximum duration of 72 hours, when the extracorporeal circuit system was obligatorily changed in accordance with the internal Committee for Infection Control guidelines. Patients who did not complete the first 24 hours of the CVVHD were excluded.

Laboratorial Tests

Biochemical and hematological parameters, including coagulation tests (platelets, prothrombin time, aPTT, fibrinogen, D-dimer), were tested every 24 hours of CVVHD. Anti-factor Xa activity was measured in all the patients included in the study, including the patients that used UFH who worked as the control group for this parameter. UFH also interferes over factor Xa in the coagulation cascade, although very little [8, 25].

The urea equilibration coefficient (UEC) = [(ultrafiltrate urea/arterial urea) x 100] was measured every 24 hours of dialysis, to monitor depuration of small molecules, when this index is lower than 0,6, it predicts microthrombosis of the membrane filter [26].

Outcomes

Obstruction of the extracorporeal dialysis circuit was defined by the following criteria: presence of extensive blood clots in the dialyser, in the air-bubble detector and/or in the circuit lines, venous pressure persistently above 150 mmHg, and urea equilibration coefficient equal or lower than 0.6 [9, 18, 26, 27]. The lifespan of the filter was measured in hours and recorded at the end of the CVVHD.

Bleeding episodes were defined by the presence of oozing or hemorrhage detected clinically in the mouth, nose, digestive tract, the tracheal tube, arterial lines, and venous catheters, and in post-operation wounds. Major hemorrhagic events were defined as digestive, intracerebral, or pulmonary bleeding, or need for blood transfusion of at least two units in 24 hours.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as percentage for qualitative data, and for continuous variables as means±SD or median and interquartile range. The chi-square test (χ^2) was used to compare categorical variables, and the unpaired t-test symmetric continuous variables. Mann-Whitney nonparametric test was used for asymmetrical distributions. Data were processed and analyzed with SPSS software for Windows, version 12.0. Significance level was established at $p < 0.05$.

RESULTS

Forty patients who had been prescribed CRRT were included in the study. Nineteen were randomized for the group for LMWH anticoagulation and 21 patients for the UFH group. There was no statistically significant difference between the two groups regarding pre-intervention demographic, clinical, and laboratorial characteristics (Table 1), including coagulation parameters, proportion of patients with sepsis and disease severity measured by APACHE II. Although aPTT has been more prolonged in the UFH patients, this difference was not statistically significant.

In the first 24 hours of dialytic therapy, there was no significant difference between LMWH and UFH groups in coagulation tests and in platelet counts (Table 2). As expected, the highest level of aPTT in the UFH group expresses the specific effect of unfractionated heparin on the intrinsic pathway of the coagulation cascade [28] (62.4 ± 28 seconds vs. 89.1 ± 50 seconds, $p = 0.06$).

At 48 hours dialytic therapy, a significantly higher prothrombin activity (aPT) was observed in the LMWH ($77.3 \pm 11.3\%$ vs $56.1 \pm 20\%$, $p = 0.014$). The other coagulation parameters such as fibrinogen and D-dimer did not differ between the groups, as shown in Table 2.

Episodes of clinical bleeding were more frequent in the group that used enoxaparin (26% vs 0% , $p = 0.018$), (Table 3). No patient suffered a major hemorrhagic event. In the two time points assessed (24 and 48 hours), the proportion of patients with thrombocytopenia (platelets $< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$) and with a low urea equilibration coefficient of urea (< 0.6) was similar in the two groups, as shown in Table 3.

The overall life expectancy of the CVVHD circuit was similar between LMWH and UFH groups, with a dialyzer lifespan of 43 ± 15 h vs. 52 ± 18 h respectively ($p = 0.10$). Excluding patients whose outcome was not associated with thrombosis, coagulation of the dialysis blood circuit occurred in average 50 ± 13 h vs. 39 ± 14 h in patients who were anticoagulated with enoxaparin ($n = 5$) e UFH ($n = 5$), respectively ($p = 0.21$).

In a secondary analysis, patients were classified according to the presence or absence of clinical bleeding. All patients with bleeding were from the LMWH group ($n = 5$, 26%). These patients were significantly younger (46.4 ± 14.1 years vs 65 ± 11.7 years, $p = 0.008$) in comparison with those that did not bleed. The APACHE II score was not different between those who presented bleeding and those who did not (27.8 ± 4.7 vs. 29.5 ± 6.2 respectively, $p = 0.59$). In the first 24 hours of dialysis, the platelet count and other coagulation parameters, including the anti-factor Xa level, were not statistically different either (Table 4). It is important to highlight that enoxaparin doses were calculated based on body weight, and did not differ in patients with and without bleeding (0.73 ± 0.18 mg/kg vs 0.62 ± 0.11 mg/kg respectively, $p = 0.15$). After 48 hours of dialysis, a lower platelet count was observed in the group with bleeding, but this difference did not reach statistical significance. As illustrated in Figure 1, in this time point of CVVHD, anti-factor Xa activity showed a trend to increase in patients that presented bleeding ($1,62$ [$1,54$ - $1,69$] UI/mL vs $1,13$ [$0,52$ - $1,23$] UI/mL, $p = 0,09$). However, the small number of patients that reached 48 hours of CVVHD prevents a more accurate analysis of these data.

In patients who received enoxaparin, there was no association between a low anti-factor Xa activity level and thrombosis in the circuit dialysis, as well as between excessive anti-factor Xa activity and bleeding, both in the LMWH and in the UFH groups.

DISCUSSION

Continuous renal replacement therapy has been widely used in critical ill patients with ARF and hemodynamic instability [3, 5, 29], but these renal replacement methods require an anticoagulation strategy in order to prevent thrombosis of the extracorporeal circuit [30-32]. Patients admitted to ICU, however, present an increased risk of bleeding associated with multi-organ failure and its consequences ie., disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, hepatic failure and uremia [33].

Several anticoagulant drugs have been employed in CRRT, such as UFH, the LMWH, trisodium citrate, prostacyclin among others [6, 34-39]. One of the limitations of the use of UFH in critically ill patients is driven by the low levels of anti-thrombin levels (formerly referred to as Antithrombin III) that occur in sepsis [40-42], which reduces the therapeutic effectiveness of UFH because its main mechanism of action is the high affinity to and activation of anti-thrombin [30, 32]. This contributes to a shorter life expectancy of the filter even when anticoagulation level of UFH seems to be adequate, as indicated by target aPTT measurements [43].

Theoretical advantages of the LMWH over other anticoagulants are simplicity in its administration (intermittent doses), which is determined by a low affinity to plasma proteins, endothelial cells, and macrophage [11], larger bioavailability [15, 25, 30], and a more predictable therapeutic effect without requiring monitoring of the anti-thrombotic activity [25, 30, 32]. Moreover, in the critically ill patients who often show thrombocytopenia [33], LMWH interfere less on platelet factor 4 (PF-4), which is responsible for the induction of heparin associated thrombocytopenia, thus reducing the incidence of this complication, a frequent finding in UFH use [8, 44-48]. A more important limitation to the use of LMWH, however, has been its high cost in relation to UFH [9, 49].

LMWH have been more widely tested in chronic hemodialysis [9, 50-52], and there are few clinical trials assessing the efficacy and safety of LMWH in CRRT. Some were randomized and controlled, but in general these studies involved small number of patients [10, 35, 43, 49, 53]. Three of these trials used dalteparin compared with UFH [43, 49, 53]; in other nadroparin was compared with dalteparin [35], and only one uncontrolled trial investigated

the efficacy and safety of enoxaparin [10]. In this latter study, neither thrombocytopenia nor bleeding was reported in association with enoxaparina anticoagulation.

In the present trial, the efficacy and safety of enoxaparin was compared with UFH in CVVHD. Bleeding episodes occurred only in the patients that used enoxaparin, and, even with a trend towards a more prolonged aPTT at the study inclusion, patients with UFH did not present bleeding during CVVHD. Bleeding with LMWH could not be explained by differences in coagulation parameters, platelet level, severity of disease, prevalence of sepsis, or use of drugs that interfered in coagulation. This finding differs from the report by Reeves et al [49], who compared dalteparin with UFH in continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF). These authors found no difference in the prevalence of hemorrhagic complications between the groups.

Patients that used enoxaparin and presented bleeding were younger than those who did not bleed, differently from previous reports where risk of bleeding from LMWH was higher in older people [54-56]. It is possible that the severity of disease is higher in this subgroup that presented bleeding, which was not detected clinically by differences in the APACHE II score (measured at the moment dialytic therapy was started) between patients with and without bleeding.

A tendency to a higher level of anti-factor Xa activity at 48 hours of dialytic therapy in patients who had bleeding might be caused by the fact that LMWH are eliminated to a greater extent by glomerular filtration [12, 13, 24, 25]. As discussed before, in patients with major renal dysfunction (GFR<30 mL/min), the half-life of these drugs is prolonged, which might induce a state of excessive anticoagulation with increased risk to hemorrhagic events [14, 57, 58]. Once the bleeding episodes occurred after the first 24 hours of use of a fixed dose of enoxaparin, it is possibility that LMWH might have accumulated during CVVHD, considering the negative weight variation that occurs in severely ill patients [22]. Another point to consider is that few amounts of LMWH are removed by the dialyzer during continuous dialysis. This hypothesis is supported by Singer et al [43], who measured the concentration of LMWH and anti-factor Xa in plasma and in the ultrafiltrate, showing that the removal of LMWH by the dialysis filter was insignificant, which might result in drug accumulation.

After the 48 hours of CVVHD, the platelet count and the proportion of patients with thrombocytopenia was similar between the LMWH groups, in accordance with what was described by Reeves et al [49]. Nevertheless, in patients that presented bleeding, platelet level tended to be lower. It is probable that this thrombocytopenia is more associated with severity

disease (sepsis and multi-organ failure in all these patients) than to an auto-immune effect induced by enoxaparin, once it occurred early and was not accompanied by thromboembolic events [46, 48, 59].

The lifespan of the dialysis circuit did not differ between the two anticoagulation strategies, as well as the prevalence of circuit thrombosis after 24 hours of dialysis. Reeves et al [49] compared dalteparin with UFH in patients submitted to continuous venovenous hemofiltration (CVVHDF), reporting a filter lifespan of 46.8 h vs 51.7 h for dalteparin and UFH respectively, which is very similar to what is described in the present study.

Some studies have shown that levels of anti-factor Xa that are lower than 0.5 UI/mL are clearly associated with development of thrombus for insufficient anticoagulation [53, 60, 61]. In the present study there was no association between a low anti-factor Xa activity level and the thrombosis of the dialytic blood circuit, both in the LMWH and UFH groups, although the number of patients analyzed in each group was small.

In conclusion, in these critically ill patients with dialytic ARF in ICU, the use of enoxaparin as anticoagulant for CVVHD increased significantly the number of bleeding episodes, without having any impact on prolonging the lifespan of the blood circuit or lowering the prevalence of thrombocytopenia. In patients who do not present contraindication for systemic anticoagulation, unfractionated heparin is still a safe, effective, and low-cost option, whose therapeutic effect is easily monitored.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Daniela Benzano, statistician from the Research and Graduate Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, for her technical assistance and availability to analyze the results of this study.

REFERENCES

1. Vincent JL: Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. *contrib Nephrol* 132:1-6, 2001
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818, 2005
3. Pannu N, Metha R: Continuous renal replacement therapies, in *Intensive Care in nephrology*, Murray P, Brady H, Hall J, eds: London, Taylor & Francis Group, 2006, pp 199-211
4. D'Intini V, Ronco C, Bonello M, Bellomo R: Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18:145-157, 2004
5. Hanson G, Moist L: Acute Renal Failure in the ICU: Assessing the Utility of Continuous Renal Replacement. *J Crit Care* 18:48-51, 2003
6. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, De Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based. *Intensive Care med* 134:188-202, 2006
7. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, et al: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 21:690-696, 2006
8. Hetzel G, Sucker C: The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 20:2036-2042, 2005
9. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Haely H: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodiun) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 14:2698-2703, 1999
10. Wynckel A, Bernieh B, Toupance O, Guyen N, Wong T, Lavaud S, et al: Guideline to the Use of Enoxaparin in Slow Continuous Hemodialysis. In *Continuous Hemofiltration*. Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds: Karger, 1991, pp 221-224
11. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al: Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 116:41-50, 2005
12. Hulot J-S, Vantelon C, Urien S, Bouzamondo A, Mahé I, Annick A, et al: Effect of Renal Function on the Pharmacokinetics of Enoxaparin and Consequences on Dose Adjustment. *Ther Drug Monit* 26:305-310, 2004
13. Sanderink G, Guimart C, Ozoux M, Jariwala N, Shukla U, Boutouyrie B: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose de enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 105:225-231, 2002
14. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton E, Mitra S, Houghton J, et al: Serious Adverse Incidence With the Usage de Low Molecular Weight Heparins in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43:531-537, 2004
15. Aguilar D, Goldhaber S: Clinical Uses of Low-Molecular-Weight Heparin. *Chest* 115:1418-1423, 1999
16. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK: Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 116:178-186, 2002
17. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A: Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 80:81-82, 2001

18. Sagedal S, Hartmann A: Low Molecular Weight Heparins as Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Hemodialysis/Hemofiltration or Continuous Renal Replacement Therapy. *Eur J Med Res* 9:125-130, 2004
19. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM: Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care* 10:R93, 2006
20. Priglinger U, Delle Kart G, Geppert A, Joukhadar C, Graf S, Berger R, et al: Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill?. *Crit Care Med* 31:1405-1409, 2003
21. Dörffler-Melly J, De Jonge E, De Pont AC, Meijers J, Vroom M, Harry B, et al: Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 359:849-850, 2002
22. Krishnan V, Murray P: Pharmacologic issues in the critically ill. *Clin Chest Med* 24:671-688, 2003
23. Heparin & LMWH. In: *Haemostasis Brochura*. catalogo 27865: Diagnostica Stago; 1999
24. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy S, Anand S, Halperin J, Raschke R, et al: Heparin an Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 119:64s-95s, 2001
25. Weitz J: Low-Molecular-Weight Heparins. *N Eng J Med* 337:688-698, 1997
26. Miller R, Kingswood C, Bullen C, Cohen S: Renal Replacement therapy in the ICU: The role of continuous arteriovenous haemodialysis. *Br J Hosp Med* 43:354-362, 1990
27. Van de Weteirng J, Westendorp R, Van der Hoeven J, Stolk B, Feuth J, Chang P: Heparin Use in Continuous Renal Replacement Procedures: The Struggle Between Filter Coagulation and Patient Hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7:145-150, 1996
28. Crumel M, Morrone N: Heparinas de baixo peso molecular. *J Pneumol* 21:185-188, 1995
29. Bellomo R, Ronco C: Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care* 4:339-345, 2000
30. Gainza F, Quintanilla N, Lampreabe I: Anticoagulación y accesos vasculares en las técnicas de depuración extracorpórea. In *Depuración extrarrenal en el paciente grave*. Net À, Roglan A, eds: Barcelona: Masson, 2004, pp 161-182
31. Davenport A: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 144:228-238, 2004
32. Davenport A: Extracorporeal anticoagulation for intermittent and continuous form of renal replacement therapy in the intensive care unit. In *Intensive Care in nephrology*. Murray P, Brady H, Hall J, eds: London: Taylor & Francis Group, 2006, pp 165-180
33. Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 10:222, 2006
34. Davenport A, Mehta S: The Acute Dialysis Quality Initiative--part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 9:273-281, 2002
35. De Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal K, Zandstra D: Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 28:421-425, 2000
36. Egi M, Naka T, Bellomo R, Cole L, French C, Trethewy C, et al: A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 28:1211-1218, 2005
37. Kutsongiannis D, Mayers I, Chi W, Gibney N: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 35:802-811, 2000

38. Oudemans-van Straaten HM: Anticoagulation in CRRT: Systemic or Regional, in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL, eds: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, pp 690-696
39. Ward D: Anticoagulation in Patients on Hemodialysis, in *Clinical Dialysis*. Nissenson A, Fine R, eds. Fourth ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp 127-152
40. Opal S: Therapeutic rationale for antithrombina III in sepsis. *Crit Care Med* 28:S34-37, 2000
41. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al: Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 24:336-342, 1998
42. Baudo F, Caimi TM, Decataldo F, Calori G: Antithrombin III in intensive therapy. *Minerva Anestesiol* 65:71-76, 1999
43. Singer M, McNally T, Screatton G, Mackie I, Machin S, Cohen S: Heparin clearance during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care med* 20:212-215, 1994
44. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330-1335, 1995
45. Verma A, Levine M, Shalansky S, Carter C, Kelton JG: Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 23:745-753, 2003
46. Girolami B, Prandoni P, Stefani P, Tandou C, Sabbion P, Eichler P, et al: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohorte study. *Blood* 101:2955-2959, 2003
47. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 164:361-369, 2004
48. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 106:3049-3054, 2005
49. Reeves J, Cumming A, Gallagher L, Santamaria J: A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27:2224-2228, 1999
50. Harenberg J, Haaf B, Dempfle C, Stehle G, Heene D: Monitoring of heparins in haemodialysis using an anti-factor-Xa-specific whole-blood clotting assay. *Nephrol Dial Transplant* 10:217-222, 1995
51. Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye A, Wagner O, et a: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 56:1578-1583, 1999
52. Ljungberg B, Jacobson S, Lins L, Pejler G: Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 38:97-100, 1992
53. Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT, Will EJ, Davison AM: Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs* 17:717-720, 1993
54. Pautas E, Siguret V, d'Urso M, Laurent M, Gaussem P, Fevrier M, et al: Monitoring of tinzaparin in a ten day treatment dose in elderly patients. *Rev Med Interne* 22:120-126, 2001

55. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V: Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 25:725-733, 2002
56. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselien B, Laurent M, et al: Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 84:800-804, 2000
57. Quiles J, Avanzas P, Bueno H: Fatal retroperitoneal haemorrhage associated with enoxaparin and impaired renal function. *Int J Cardiol* 98:523-524, 2005
58. Gerlach A, Pinkworth K, Seth S, Tanna S, Barnes J: Enoxaparin and bleeding complications: A review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 20:771-775, 2000
59. Thong C, Kam P: Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Anaesth & Crit Care* 16:143-150, 2005
60. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Fauchald P, Brosstad F: A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:1943-1947, 1999
61. Grau E, Singuenza F, Manduell F, Linares M, Olasso M, Martines R, et al: Low molecular weight heparin (CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 62:13-17, 1992

Table 1 – Baseline clinical and laboratorial characteristics of the patients

	UFH (n=21)	LMWH (n=19)	p
Age (years)¹	54.2±19 ¹	60.5±14	0.26
Males n(%)	8 (38)	7 (37)	1.00
Platelets (10³/μL)	279±121	267±131	0.77
aPT (%)	64.2±14.9	65.1±23	0.89
aPTT (sec)	64.4±44.0	44.0±12.8	0.06
Use of anti platelet aggregation drugs, n(%)	3 (14.3)	1 (5.3)	0.63
Presence of sepsis (%)	85.7	94.7	0.60
APACHE II at the beginning of CRRT	26.6 ±6.8	29.0± 5.8	0.23

¹Means±SD, UFH: unfractionated heparin; LMWH: low-molecular weight heparin; aPT: activity of the prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; CRRT: continuous renal replacement therapy.

Table 2 - Coagulation parameters in continuous hemodialysis in LMWH and UFH group in both periods

	24 hours			48 hours		
	LMWH (n = 19)	UFH (n = 21)	p	LMWH (n = 10)	UFH (n = 11)	p
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)¹	178 ± 83	199 ± 124	0.51	204 ± 91	156 ± 85	0.21
aPT (%)	63.8 ± 18.0	57.5 ± 91.7	0.31	77.3 ± 11.3	56.1 ± 20.0	0.014
aPTT (sec)	62.4 ± 28.6	89.1 ± 50.4	0.06	59.5 ± 29.1	74.0 ± 30.5	0.29
Fibrinogen (mg/dL)	477 ± 200	479 ± 193	0.97	521 ± 80	490 ± 156	0.66
d-Dimer ($\mu\text{g/dL}$)	1.19 ± 0.6	2.13 ± 1.1	0.89	2.12 ± 1.1	3.07 ± 1.79	0.39
Anti factor Xa^{2,3}	0.62	0.13	<0.001	1.15	0.12	0.001
UI/mL	(0.28-1.0)	(0.04-0.38)		(0.87-1.54)	(0.02-0.31)	

¹Means±SD; ²Median and interquartile range; ³Therapeutic reference values according to manufacturer: UFH: 0.15-0.30 UI/mL and HBMP: 0.5-1.2 UI/mL [23]

UFH: unfractionated heparin; LMWH: low-molecular weight heparin; aPT: activity of the prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time.

Table 3 - Primary outcomes of anticoagulation with enoxaparin and UFH

	24 hours			48 hours		
	LMWH (n = 19)	UFH (n = 21)	p	LMWH (n = 10)	UFH (n = 11)	p
Platelets (<math>100 \times 10^3/\mu\text{L}</math>), n (%)	4 (21)	5 (25)	1.00	1 (10)	3 (25)	0.59
UEC <math>< 0,6</math> n (%)	1 (5.6)	2 (9.5)	1.00	1 (2.5)	1 (9.1)	1.00
Bleeding episodes, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	5 (26)	0 (0)	0.018
Thrombosis in the dialysis system, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	5 (26)	5 (24)	0.85

UFH: unfractionated heparin; LMWH: low-molecular weight heparin; UEC: urea equilibration coefficient: [ultrafiltrate urea /arterial urea] x 100

¹Percentage in relation topatients of each group (LMWH: n=19 and UFH: n=21)

Table 4 - Clinical and laboratorial variables between patients with and without bleeding that used LMWH

	24 hours		p	48 hours		P
	With bleeding (n = 3)	Without bleeding (n = 16)		With bleeding (n = 2)	Without bleeding (n = 8)	
Age (years)¹	46.4 ± 14.1	65 ± 11.7	0.008	-	-	-
APACHE II	27.8 ± 4.7	29.5 ± 6.2	0.59	-	-	-
Platelets (10³/μL)	127 ± 56	196 ± 84	0.11	107 ± 53	229 ± 84	0.09
aTTP (sec)	57.4 ± 16.2	63.9 ± 13	0.70	66 ± 33	57.4 ± 30	0.74
aPT (%)	63.2 ± 29	63.9 ± 31.8	0.94	96.5 ± 4.9	72.5 ± 6.7	0.002
Anti-factor Xa² (UI/mL)	0.60 (0.35–1.64)	0.62 (0.18-1.02)	0.72	1.62 (1.54-1.69)	1.13 (0.52-1.23)	0.09
Dose of LMWH (mg/kg/dose)	0.73 ± 0.18	0.62 ± 0.11	0.15	-	-	-

¹Means±SD; ²Median and interquartile range; LMWH: low-molecular weight heparin; aPT: activity of the prothrombin time; aTTP: activated partial thromboplastin time

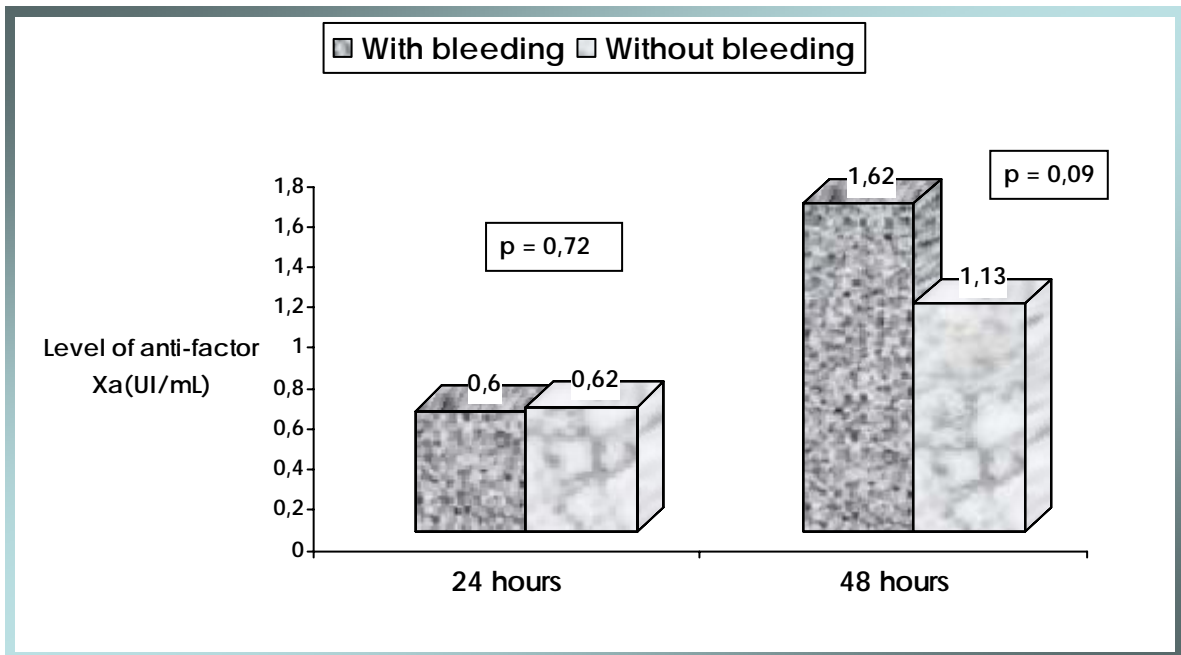


Figure 1 - Anti-factor Xa levels (presented as median) in patients with and without bleeding that used enoxaparin as anticoagulant in continuous renal replacement therapy (CVVHD)

7 CONCLUSÃO

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) foram introduzidas com supostas vantagens teóricas sobre a heparina não-fracionada (HNF), no que diz respeito a uma menor incidência de sangramento e plaquetopenia, e a facilidade de dispensar a monitorização laboratorial de seu efeito anti-trombótico. Entretanto, neste estudo randomizado e controlado que comparou a HBPM enoxaparina versus HNF em pacientes com insuficiência renal aguda dialítica tratados com hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC), observamos um aumento significativo nos episódios de sangramento naqueles pacientes que usaram enoxaparina em dose fixa, mas ajustada para peso corporal e nível de função renal, o que não ocorreu com pacientes anticoagulados com HNF. Também não foram constatados benefícios da enoxaparina sobre a HNF em relação a menor prevalência de plaquetopenia, prolongamento da sobrevivência do filtro de diálise ou redução da frequência de trombose do sistema de HDVVC. O nível de anticoagulação após as primeiras 24 horas de HDVVC, medido pela atividade anti-fator Xa, foi maior nos pacientes que sangraram, possivelmente refletindo acúmulo da droga na presença de insuficiência renal grave. Nesses pacientes em uso de HBPM, talvez seja necessário o controle seriado da atividade antitrombótica (anti-fator Xa) para ajustes de dose, prevenindo anticoagulação excessiva e aumento do risco de sangramento. Entretanto, no presente estudo, não pudemos demonstrar associação entre anti-fator Xa abaixo ou acima dos níveis considerados terapêuticos e presença de trombose ou sangramento, respectivamente, o que pode estar relacionado ao número reduzido de pacientes estudados.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Informado

Consentimento livre e esclarecido

Nome do paciente: _____

Título da Pesquisa: Anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em hemodiálise venovenosa contínua em pacientes com insuficiência renal aguda

Investigador principal: Dr. Francisco José Veríssimo Veronesse

Número de protocolo: _____

1. Objetivo do estudo:

Comparar uma medicação anticoagulante usada rotineiramente (heparina convencional) para evitar a formação de coágulos no sistema de hemodiálise com outra medicação de uso mais recente, e com a qual se tem menor experiência (heparina de baixo peso molecular), para avaliar qual das duas mantém por mais tempo o sistema de hemodiálise sem coágulos e qual tem menor taxa de sangramento.

2. Procedimento:

O paciente internado na UTI que apresentar problemas de funcionamento dos rins e que precise de uma hemodiálise feita de forma lenta e contínua será escolhido para receber ou a heparina convencional (Liquemine) ou a heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina), administradas inicialmente em doses maior e depois em doses menor e de forma contínua (Liquemine) ou duas vezes por dia (Enoxaparina). Se o sistema de diálise apresentar coágulos e entupimento das linhas do rim artificial, ou se o paciente apresentar qualquer grau de sangramento continuado, a medicação será suspensa e o protocolo interrompido. A equipe de Nefrologia que estiver assistindo o paciente decidirá qual o procedimento a ser adotado a partir de então.

3. Riscos e desconfortos:

Os riscos e efeitos indesejáveis descritos com os dois medicamentos utilizados são:

- a) Sangramento - o sangue fica "fino" e não coagula por um período limitado de tempo, podendo causar manchas roxas (hematomas) na pele, sangrando na ferida da cirurgia a que o paciente eventualmente tenha sido submetido, sangrando na boca, nariz, estômago, intestinos e outros órgãos, sangramento pelo tubo de plástico que o paciente usa normalmente em UTI para poder respirar.
- b) Diminuição da quantidade das plaquetas, um elemento da coagulação do sangue, aumentando o risco de hemorragia. (menos freqüente com heparinas de baixo peso molecular).
- c) Reações alérgicas de ocorrência rara.

4. Benefícios:

Embora você possa não receber nenhum benefício direto ou imediato deste estudo, sua participação será extremamente importante para o conhecimento médico de qual das duas medicações anticoagulantes desencadeia menos hemorragia em pacientes com falência dos rins em diálise; também poderá indicar qual das duas medicações permite um melhor funcionamento do "rim artificial", sem que se formem coágulos que impeçam a continuidade do tratamento de diálise.

5. Procedimento alternativo:

Existem outros métodos de anticoagulação para a hemodiálise lenta e contínua na UTI, como as drogas citrato e prostaciclina, entre outras, ou mesmo não se usar nenhum anticoagulante e só lavar o sistema de diálise com soro fisiológico de forma freqüente. Entretanto, as duas drogas citadas antes têm efeitos indesejáveis importantes (Citrato: queda de cálcio no sangue, alcalinização do sangue, entre outros; Prostaciclina: queda da pressão arterial podendo desencadear choque, além de que a Prostaciclina é muito cara e não está disponível no nosso meio). O problema de só lavar o sistema de diálise com soro fisiológico, sem usar anticoagulante, é que se forma coágulos com maior freqüência obstruindo o sistema, não sendo um método eficiente para impedir a ocorrência desse problema.

6. Custo/pagamento:

Se você optar por participar deste estudo, não existe custo ou pagamento de qualquer espécie por sua participação.

7. Confidencialidade:

Os seus exames serão identificados por um código (número de registro), e o seu nome nunca será citado em nenhum registro ou publicação deste estudo.

Pelo presente termo de Consentimento Informação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa dos procedimentos a que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios de presente Projeto de Pesquisa, assim como dos procedimentos alternativos aos quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Fui igualmente informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.
- Da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento.
- Do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando.
- Da disponibilidade de tratamento médico e a indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causando por esta pesquisa.
- De que existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Os Pesquisadores Responsáveis por este Projeto de Pesquisa são o Dr. Francisco Veronese, cujo telefone é 21018121 – 21018295. e o Dr. Erwin E. Otero Garcés cujo telefone 91649151.

Tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Científica desta Instituição de atenção à saúde em: ____/____/____ .

Data: ____ / ____ / ____

Nome e assinatura do Responsável Legal.

Observação: O presente documento, baseado nos artigos 10 a 16 das Normas de Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde, será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do Paciente ou de seu Responsável Legal e a outra com o Pesquisador Responsável.

ANEXO 2 - Ficha de Coleta de Dados

PROTOCOLO DO ESTUDO HBPM (G-1) X HNF (G-2)

GPPG: 98142

No. PROTOCOLO: _____

NOME: _____ REGISTRO: _____
 IDADE: _____ (anos) SEXO: () 1. MASC 2. FEM PESO: _____ (kg)

PRESENÇA DE SEPSE: () 1. SIM 2. NÃO

CAUSA DA IRA: () 1. ISQUEMICA 2. NEFROTOXICA 3. ASSOCIADA A SEPSE
 4. OUTRAS 5. 1 + 2 + 3

IRA: () 1. OLIGURICA (DIURESE <400ML/24H) 2. NÃO OLIGURICA

COMORBIDADES: () HAS, () DM, () DPOC, () NEOPLASIA, () HIV/SIDA, () DESNUTRIÇÃO, () OUTRAS.

APACHE II INICIAL: _____ APACHE II NO INICIO A HDVVC: _____

USO DE DROGAS VASOATIVAS: () 1. NORADRENALINA, 2. DOPANIMA, 3. BOBUTAMINA, 4. ADRENALINA, 5. 1 + 2, 6. 1 + 3, 7. 2 + 3

USO DE ANTIAGREGANTE PLAQUETARIOS: () 1. SIM 2. NÃO

DADOS HEMODINAMICOS

	PRE - HDVVC	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
PAM				
PCP				
RVS				
IC				

DADOS LABORATORIAS

	PRE - HDVVC	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
Uréia / Creatinina				
Potássio				
pH				
PO ₂				
PCO ₂				
HCO ₃				
Hb / Hto				
Leucocitos				

DADOS DA COAGULAÇÃO

	PRE - HDVVC	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
Plaquetas				
aTP				
aTTP arterial				
aTTP venoso				
Fibrinogenio				
D- dimero				
Fator anti - Xa				

MONITORIZAÇÃO DO SISTEMA DE DIÁLISE

	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
Uréia arterial			
Uréia dialisato			
CEU (%)			
PV do sistema			
Presença de coágulos			

CEU: Coeficiente de equilíbrio da uréia [uréia dialisato /uréia arterial] x 100

PV: Pressão venosa

DESFECHOS: () OBSTRUÇÃO --- HORAS PÓS INICIO DA HDVVC _____

() SANGRAMENTO --- HORAS PÓS INICIO DA HDVVC _____

**() INTERRUPÇÃO DA HDVVC POR MOTIVO CLÍNICO
--- HORAS PÓS INICIO DA HDVVC _____**

() OBITO --- HORAS PÓS INICIO DA HDVVC _____