

Endocardite infecciosa

Revisão de alguns aspectos clínicos e de tratamento

Infectious endocarditis
Clinical and treatment update

Marco Costa*, Pereira de Moura**, Maria José Nabais***, Helena Figueiredo***, Joaquim Cardoso**** e Políbio Serra e Silva*****

Resumo

A endocardite infecciosa é uma doença fascinante que nas últimas décadas sofreu grandes mudanças na sua apresentação clínica. Os autores fazem uma revisão de diversos aspectos da patogenia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, a partir da descrição sumária de um caso clínico.

Palavras chave: endocardite infecciosa, patogenia, microbiologia, ecocardiografia transtorácica, ecocardiografia transesofágica, tratamento, profilaxia.

Abstract

Infective endocarditis is a fascinating disease and over the last several decades, there have been marked changes in its presentation. The authors make a revision of the pathogenesis, clinical presentation, diagnostic methodology and treatment.

Key words: infective endocarditis, pathogenesis, microbiology, transthoracic echocardiography, transoesophageal echocardiography, treatment, prophylaxis.

Introdução

Apesar de ser conhecida como entidade clínica há quase 300 anos, o nome endocardite surgiu apenas com Bouillaud¹, em 1834, para descrever a inflamação do endocárdio, tendo sido no entanto só em 1885, com Osler, nas suas Gulstonian Lectures² sobre endocardite maligna, que foi

feita a primeira grande abordagem sobre esta doença.

Com o advento da antibioterapia, a endocardite infecciosa (EI) deixou de ser uma doença fatal, mas também começou a surgir sobre variadas formas clínicas, mais subtis, pois a terapêutica regra geral inicia-se precocemente, vindo-se menos vezes os nódulos de Osler, o *clubbing* digital, ou as manchas de Roth³.

Definição

Entende-se por endocardite infecciosa, uma doença na qual microrganismos invadem o revestimento endotelial do coração. Von Reyn definiu, em 1981, vários critérios e, consoante os casos, 4 categorias diagnósticas: definitivo, provável, possível e rejeitado. Estes critérios falham por não contarem com os achados ecocardiográficos e por não incluírem o uso de drogas endovenosas, como condição predisponente⁴. Mais recentemente surgiram os critérios *major* e *minor* de Duke, em que o diagnóstico é feito por 2 *major*, 1 *major* e 3 *minor* ou 5 *minor*, conseguindo-se mais diagnósticos definitivos⁵.

Pode ainda falar-se de EI aguda, subaguda e crónica, conforme a duração, manifestações e complicações, embora o interesse prático desta distinção seja limitado devido às formas mistas de apresentação. No caso da EI aguda, trata-se habitualmente de bactérias mais virulentas (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *Neisseria*), com capacidade de destruir rapidamente válvulas inicialmente normais. A endocardite subaguda (ESA) ocorre habitualmente em válvulas lesadas previamente, passando por um estágio pré-infeccioso denominado endocardite trombótica não bacteriana (ETNB).

Em contraposição à endocardite de válvula nativa (EVN), que envolve válvulas naturais, existe um grupo crescente de EI, a endocardite de válvula protésica (EVP).

Patogenia e microbiologia

Há 40 anos, a condição cardíaca mais frequente era a cardiopatia reumática crónica⁶. Hoje, as cardiopatias congénitas, incluindo o prolapso da válvula mitral, ocupam lugar de mais relevo, tal como as cardiopatias degenerativas⁷.

Em relação à ESA, há geralmente lesão endotelial prévia onde se depositam plaquetas que se agregam e formam trombos organizados pela fibrina, criando vegetações ainda não infectadas – ETNB. Em alguns estados caquéticos, de doença maligna avançada, surge este tipo de lesão que, neste contexto, se denomina endocardite marântica. A endocardite de Libman-Sacks, do lúpus eritematoso sistémico, constitui também outro tipo de ETNB.

Há dois factores importantes que determinam quais os organismos contaminantes, mais prováveis, destas vegetações estéreis:

1. capacidade de aderir à fibrina e plaquetas
2. frequência com que são achados na corrente sanguínea

*Interno do Internato Complementar de Cardiologia

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

****Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

*****Diretor de Serviço

Serviço de Medicina II dos HUC.

Recebido para publicação a 28.1.98

Por esta razão não nos surpreende que os *S. viridans* sejam a causa mais frequente de ESA, pois surgem no sangue, provavelmente diariamente, vindos da cavidade oral e têm grande capacidade de adesão à lesão trombótica inicial.

Em relação ao envolvimento de cada uma das válvulas na EI, as válvulas do lado esquerdo são mais afectadas, devido sobretudo às grandes pressões arteriais médias. Isto só não se verifica nos usuários de drogas EV, onde a válvula mais frequentemente envolvida é a tricúspide.

Estas vegetações alojam e protegem os microrganismos infecciosos que, doutro modo, seriam facilmente neutralizados pelos mecanismos defensivos. Por outro lado, são fonte de constantes bacteriemias que são provavelmente a causa de sintomas constitucionais da EI, como a febre, anorexia, anemia e perda de peso. Estas bacteriemias estimulam o sistema imunitário, humoral e celular, resultando na formação de complexos imunes que estão relacionados com outras manifestações, nomeadamente os nódulos de Osler, artrite, glomerulonefrite e a positividade do factor reumatóide⁸.

O Quadro 1 mostra-nos a frequência, relativa e aproximada, com que os diversos microrganismos provocam EVN ou EVP.

Nos usuários de drogas EV, o *S. aureus* é, sem dúvida, o mais importante microrganismo infectante, responsável por quase 60% dos casos. As bactérias Gram negativas como a *Pseudomonas*, *Serratia* e *Eikenella*, foram no passado também relacionados com grande incidência de EI na população toxicodependente¹⁰⁻¹². Nestes grupos de risco, as infecções fúngicas e as polimicrobianas são, também, mais frequentes.

Em relação à EVP precoce (intervalo após a cirurgia menor que 2 meses), trata-se habitualmente de contaminação intra-operatória com bactérias nosocomiais, como o *S. epidermidis*. Com a profilaxia antibiótica e melhoria de técnicas cirúrgicas de assepsia, diminuiu a frequência para menos de 10%, do total das EVP¹³. Ao contrário, a EVP tardia (intervalo após a cirurgia maior que 2 meses) não tende a diminuir, não havendo diferenças substanciais com EVN, em relação ao tipo de microrganismos infectantes.

De entre os *S. viridans*, o *S. anginosus* e *S. milleri* podem causar abscessos cerebrais, hepáticos, renais ou miocárdicos, mesmo na ausência de EI. Nas neoplasias do cólon são frequentes as endocardites por *S. bovis*.

Cerca de 90% das EI por enterococci são devidos a *S. faecalis* e *S. faecium*¹⁴, podendo surgir após manipulação genito-urinária ou do tracto digestivo baixo.

O *S. epidermidis*, não tendo grande importância nas EVN, é o mais importante organismo infectante nas EVP.

O grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*) são coccobacilli Gram(-) que habitam o tracto orofaríngeo e causam ESA. Geralmente são responsáveis por grandes vegetações e, por isso, causam frequentemente complicações embólicas e insuficiência cardíaca.

A *Candida albicans* e o *Aspergillus* são fungos, importantes causadores de EI em usuários de drogas EV e EVP, causando geralmente vegetações de grandes dimensões, potencialmente embolígenas.

Manifestações clínicas

A EI é uma doença multissistémica com várias formas de apresentação. Quando um doente se apresenta com a clás-

Quadro 1

	EVN (%)		EVP (%)	
	NÃO USUÁRIOS DE DROGAS EV	USUÁRIOS DE DROGAS EV	PRECOCE	TARDIA
Streptococci	50	12	10	30
<i>Viridans</i>	35	-	-	25
<i>S. bovis</i>	15	-	-	5
Enterococci	10	8	-	5
Staphylococci	25	60	50	40
<i>S. aureus</i>	23	57	15	10
<i>S. epidermidis</i>	2	3	35	30
Diphtheroids	-	-	10	5
Gram(-) bacilli	6	5	15	10
Fungi	1	5	10	5
Outros*	8	10	5	5

Frequência aproximada dos vários microrganismos como causa de EI^{19,20}

*Inclui também aqueles casos de culturas persistentemente negativas

sica síndrome de febre, anemia, sopro cardíaco e fenómenos embólicos, facilmente se pensa na doença. Torna-se, porém, mais difícil, em formas de apresentação mais atípicas ou menos sintomáticas. Terpenning¹⁵ fez um estudo comparativo entre população jovem e idosa, onde se verificou que o idoso habitualmente tem sintomatologia menos evidente, com febre mais baixa, o que, por vezes, pode tornar complicado o diagnóstico da doença.

Mais de 90% dos doentes têm febre, que pode ser alta nas formas agudas ou baixa e intermitente nas formas mais arrastadas, sendo acompanhada por suores nocturnos, anorexia e diminuição de peso.

O sopro, presente em 85% dos casos, pode reflectir não só a lesão predisponente mas, também, as vegetações que causam disfunção valvular. Cerca de 90% dos doentes⁹ com EI, que têm um novo sopro de regurgitação, vão desenvolver insuficiência cardíaca, que é a complicação mais importante da doença. Um exemplo disso acontece com a destruição valvular aórtica, que pode suceder nas EI por *S. aureus* ou *S. pneumoniae*.

Quando a infecção valvular alcança as estruturas adjacentes pode produzir abscessos perivalvulares que poderão causar bloqueios cardíacos de diversos tipos. Outra complicação são os pseudoaneurismas, que podem originar fistulas intra-cardíacas, geralmente nas EI da válvula aórtica. Os aneurismas micóticos, que ocorrem em 15 a 25% das EI, geralmente são múltiplos e podem afectar qualquer vaso, nomeadamente do SNC.

As manifestações cutâneas aparecem habitualmente na doença subaguda e englobam as petéquias, os nódulos de Osler e as lesões de Janeway. As petéquias são mais frequentes (20 a 40 %), surgindo habitualmente na mucosa oral, conjuntivas e extremidades. Os nódulos de Osler (10 a 25%) não são específicos da EI, contrariamente ao que se pensava antes, e são provavelmente uma reacção imune aos microêmbolos sépticos¹⁶.

As manchas de Roth (5%) são pequenas hemorragias da retina, ovais, de cor avermelhada e de centro branco, muito sugestivas, embora também não patognomónicas, de EI⁹.

As manifestações musculoesqueléticas são frequentes (40%) e incluem as artralguas e mialgias, nomeadamente as dores lombares.

A esplenomegalia, actualmente, é menos frequente, excepto em formas mais arrastadas da doença.

Exames auxiliares de diagnóstico

Na prática, apesar de ser de presunção clínica, o diagnóstico é confirmado pelo isolamento do microrganismo em culturas de sangue e identificação das lesões típicas no ecocardiograma. Em cerca de 95% dos casos, se não houver antibioterapia prévia, as culturas são positivas. Os locais de venopunção para as hemoculturas devem ser no mínimo três, com boa assepsia,

devendo-se repetir após 24 a 48 h, se as culturas se mantiverem negativas e a suspeita clínica persistir⁹.

Outros achados laboratoriais incluem anemia normocítica, leucocitose, aumento da VS, trombocitopenia, PCR positiva, proteinúria e hematuria, factor reumatóide e VDRL positivos¹⁷.

O ecocardiograma é importante, não só na detecção de condições predisponentes para a EI (cardiopatia reumática, prolapso da válvula mitral, comunicação inter-ventricular, próteses valvulares) mas, também, um meio precioso para a demonstração das vegetações ou das complicações e ainda um indicador prognóstico importante. Na maioria dos doentes, um estudo completo transtorácico (ETT) dá toda a informação ecocardiográfica, necessária para a condução do tratamento¹⁸. No entanto, naqueles em que o diagnóstico não é seguro após ETT, ou naquelas EI complicadas, por exemplo quando se suspeita de envolvimento perivalvular, a ecocardiografia transesofágica (ETE) pode ser de grande utilidade. A ETE é quase sempre necessária nas EVP da mitral¹⁸. As vantagens da ETE incluem maior sensibilidade na detecção de vegetações (superior a 85%, contra apenas 60% da ETT), melhor visualização da aurícula esquerda e válvula mitral e, também, melhor identificação das várias complicações, sendo no entanto invasiva e mais dispendiosa que a ETT¹⁸. Um estudo feito por Lawry e colaboradores¹⁹ mostrou que ETE negativas, em válvulas nativas, praticamente exclui EI, ao contrário das válvulas protésicas, onde se deve repetir o exame se a suspeita persistir.

Tratamento

A antibioterapia e a cirurgia cardíaca mudaram radicalmente o prognóstico da EI. Geralmente inicia-se empiricamente a antibioterapia, após colheita de sangue para culturas, podendo mudar-se depois, consoante o microrganismo isolado. O Quadro 2 mostra algumas das possíveis escolhas de antibiótico conforme o organismo isolado²⁰.

Quadro 2

Microrganismo	Antibióticos
Streptococci	penicilina*
Enterococci	penicilina + streptomina ou gentamicina*
Staphylococci	naftilina, oxacilina*
Pseudomonas	piperacilina, imipenem
HACEK	ampicilina ou ceftriaxone + gentamicina
Brucella	tetraciclina + rifampicina + gentamicina
Fungi	
Aspergillus	amphotericina B ± glucosine
Candida	flucytosine

Escolha de antibiótico na IE²⁰

*Vancomicina, se existir alergia à penicilina

Quadro 3

Lesões cardíacas de alto risco ²⁴	Incidência de bacteriemia (%) em alguns procedimentos médicos ²¹⁻²³
Próteses valvulares	Extracção dentária (82%)
Antecedentes de EI	Prostatectomia com urina infectada (57%)
Doença valvular aórtica	Remoção de catéter após cirurgia urológica (50%)
Insuficiência mitral	Dilatação esofágica (45%)
CIV	Broncoscopia (15%)
Coarctação da aorta	Prostatectomia com urina estéril (11%)
Síndrome de Marfan	Biópsia hepática (10%)
	Endoscopia digestiva alta e baixa (0-5%)

Situações de risco de EI²¹⁻²⁵

Os tratamentos variam entre 2 semanas nas EI por *Streptococci* não complicadas, até 8 semanas nas infecções fúngicas. É necessário, por vezes, recorrer à cirurgia por complicações, nomeadamente abscessos perivalvulares, aneurismas e fístulas intra-cardíacas, sepsis persistente ou falência cardíaca.

Profilaxia

Não nos devemos esquecer, por último, de todas as situações em que está indicada a profilaxia da EI, com antibióticos, aquando de procedimentos com grande risco de bacteriemia. A decisão de fazer ou não profilaxia, deve ser tomada tendo em conta 2 factores:

1. risco pela lesão cardíaca predisponente.
2. risco de bacteriemia pelo procedimento médico.

Um dos esquemas mais simples de antibioterapia profilática, em procedimentos dentários, de grande risco de bacteriemia, é a administração oral de 3 gr de amoxicilina, 1 hora antes e após 6 horas (eritromicina, 1 gr/0.5 gr, administrado do mesmo modo, se alergia à penicilina)²¹

Em relação a procedimentos com pouco risco de bacteriemia, como as endoscopias digestivas, ou mesmo a biópsia hepática, a profilaxia só se justifica em casos de lesões cardíacas de alto risco (Quadro 3)²¹⁻²⁵. O mesmo se passa em casos de lesões de pequeno risco, como prolapso da válvula mitral sem regurgitação, ou de comunicações inter auriculares, que geralmente não justificam uma atitude profilática por antibióticos.

Bibliografia

1. Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist Med* 1945; 17: 351-359
2. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885; 1: 467-470, 522-526, 577-579
3. Durack DT, Petersdorf RG. Changes in the epidemiology of endocarditis. In: Kaplan EL, Taranta AV(eds): *Infective endocarditis*. AHA Monograph nº52. Dallas, American Heart Association 1977:3-8
4. Bayer AS, Ward JI, Gington LE, et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96:211
5. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209
6. Griffin MR, Wilson WR, Edward WD et al. Infective endocarditis, Olmstead County Minnesota, 1950 though 1980. *JAMA* 1985; 254: 1199-1202
7. Mckinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying Cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The Changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82:681-688
8. Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*1979; 22: 169-179
9. Michael Saccante, C Glenn Cobbs. Clinical Approach to infective endocarditis. *Card Clin* 1996; 351-362
10. Brooks GF, O'Donoghue JM, Rissing JP et al: *Eikenella corrodens*, a recently recognized pathogen: Infection in medical-surgical patients and in association with methylphenidate abuse. *Medicine* 1974; 53: 325-342
11. Mills J, Drew D: *Serratia marcescens* endocarditis. A regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med* 1976; 84: 29-35
12. Noriega ER, Rubinstein E, Simberkoff MS et al. Subacute and acute endocarditis due to *Pseudomonas cepacia* in heroin addicts. *Am J Med* 1975; 59: 29-36
13. Keys TF. Diagnosis and management of infective endocarditis. *Clev Clin JMed* 1990; 57: 558-562
14. Ruoff KL, Mazal, Murtagh MJ et al. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 435-437
15. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626

16. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE et al. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 1976; 85: 471

17. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis- an evolving disease: A review of endocarditis at the Columbia- Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine* 1978; 57: 105

18. Krivokapich J, Child J S. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in diagnosis and management of IE. *Card Clin* 1996; 14: 363-382

19. Levine DP, Cushing RD, Jui J et al. Community acquired, methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med* 1982; 67: 248

20. Ramesh C Bansal: Infective endocarditis in Contemporary issues in cardiology. *Med Clin North Am* 1995: 1205-1241

21. Child J S. Risks for and prevention of infective endocarditis. *Card Clin* 1996; 12: 327-339

22. Sullivan NM, Sutter VL, Mims MM et al. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genito- urinary tract. *J Infect Dis* 1973; 127: 49- 55.

23. Shorvon PJ, Eykyn SJ, Cotton PB. Gastrointestinal instrumentation, bacteraemia and endocarditis. *Gut* 1983; 24: 1078- 1093.

24. Durack DT. Infective and non infective endocarditis. Chapter 94. Hurst- The heart arteries and veins 8th ed. 1994; 1681-1709

25. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteriemia and endocarditis prophylaxis: A review. *Medicine* 1977; 56: 61-77

LOVENOX

Enoxaparina

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Princípio Ativo: Enoxaparina sódica (OX)

- Solução injetável com 100 mg/ml de enoxaparina sódica nas seguintes dosagens:
 - Seringas a 20 mg/0,2 ml
 - Seringas a 40 mg/0,4 ml
 - Seringas a 60 mg/0,6 ml
 - Seringas a 80 mg/0,8 ml
 - Seringas a 100 mg/1 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Solução injetável em seringas pré-cheias, para administração subcutânea

INDICAÇÕES CLÍNICAS

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

- Tratamento profilático da doença tromboembólica de origem venosa, nomeadamente em cirurgia ortopédica e em cirurgia geral
- Tratamento da trombose venosa profunda, com ou sem embolismo pulmonar
- Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, em administração concomitante com aspirina
- Prevenção da coagulação no circuito de circulação extra-corpórea na hemodiálise

POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

POSOLÓGIA

Tratamento profilático da doença tromboembólica:
Nos doentes com risco tromboembólico moderado, a dose recomendada é 20 mg de enoxaparina numa injeção diária, por via subcutânea. Nos doentes com alto risco tromboembólico, particularmente em cirurgia ortopédica, a posologia da enoxaparina será de 40 mg numa injeção diária, por via subcutânea.

Em cirurgia geral, a primeira injeção será efectuada cerca de duas horas antes da intervenção. Em cirurgia ortopédica, a primeira injeção será dada 12 horas antes da intervenção.

D.Tratamento com enoxaparina é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Em certos doentes, pode ser necessário um tratamento mais prolongado e a administração de enoxaparina deve prolongar-se enquanto existir o risco de tromboembolismo venoso e até o doente passar a regime ambulatório.

Em cirurgia ortopédica, recomenda-se a continuação da terapêutica com 40 mg uma vez por dia durante três semanas, após a terapêutica inicial.

Tratamento da trombose venosa profunda
A dose recomendada é de 1,5 mg/kg de peso administrada numa injeção subcutânea diária, ou em alternativa, 1 mg/kg administrada de 12 em 12 horas. Em doentes com perturbações tromboembólicas complicadas, recomenda-se a dose de 1 mg/kg duas vezes por dia.

O tratamento tem normalmente a duração de 10 dias. Deve associar-se uma terapêutica anticoagulante oral quando apropriado e o tratamento com enoxaparina deve ser mantido até se alcançar um efeito terapêutico anticoagulante (índice de Normalização Internacional 2 a 3).

Tratamento da angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q
A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/kg por injeção subcutânea de 12 em 12 horas, em associação com aspirina por via oral (100 a 325 mg por dia).

O tratamento com enoxaparina neste doente deve ter a duração mínima de 2 dias e ser continuado até à estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

Prevenção da coagulação extra-corpórea na hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/kg de peso.

Nos doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg com sistema de aporte vascular duplo, ou para 0,75 mg/kg com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina deve ser injectada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. Esta dose é geralmente suficiente para uma sessão de hemodiálise de 4 horas. Em caso de aparecimento de resultados de fibrina, p. ex. numa sessão mais longa, poderá administrar-se uma nova dose de 0,5 a 1 mg/kg.

GRUPOS ESPECIAIS

- Idosos**
Não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos (ver Propriedades Farmacocinéticas)
- Crianças**
A segurança e a eficácia de enoxaparina em crianças não foram ainda estabelecidas.
- Insuficientes renais**
Não é necessário qualquer ajuste posológico nos insuficientes renais (ver Propriedades Farmacocinéticas)
- Insuficientes hepáticos**
Dados insuficientes de estudos clínicos com insuficientes hepáticos, recomenda-se particular precaução nestes doentes.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

A injeção subcutânea de enoxaparina deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal, no tecido subcutâneo profundo face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A seringa pré-cheia deve estar estável e pronta para uso imediato. Não se deve agitar a seringa antes de a dose ser injetada e a injeção a fim de evitar perda de medicamento. A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea limpa entre o plegar e o ombro. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Não se deve tocar no local da injeção após a administração.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à enoxaparina, ou a heparina e seus derivados, incluindo outras heparinas de base peso molecular
- Situações de risco elevado de hemorragia não controlável, incluindo alterações importantes da hemostase e lesões orgânicas, tais como:
 - Indicadores vitais anormais
 - Acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

ADVERTÊNCIAS

A diferentes heparinas de baixo peso molecular não devem ser usadas alternadamente pois diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, actividade anti-Xa específica, sistema de medições e dosagem. Não resulta em diferenças na farmacocinética e na actividade biológica (p. ex. actividade anti-Xa e interacções com as plaquetas). Deve, por isso, respeitarse o modo de administração de cada uma.

A enoxaparina deve ser usada com extrema precaução em caso de antecedente de tromboembolismo induzido por outra heparina, com ou sem trombose. O risco de tromboembolismo pode persistir durante vários anos.

Em caso de suspeita de antecedente de tromboembolismo, os testes de agregação plaquetária in vitro têm pouco valor preditivo. Nestes casos, a decisão de administrar enoxaparina deve ser tomada em conformidade com o apêndice B em especialista nesta área.

Se o caso com contra-anticagulantes, foram relatados casos raros de hematomas neurais com o uso concomitante de enoxaparina e anestésico espinal/epidural, que produziram paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com posologia de 40 mg/ml de infusão. O risco e maior com posologias mais elevadas de enoxaparina, com a persistência do conteúdo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afectam a hemostase tais como ANES (ver Interações Medicamentosas e Outras). O risco também parece ser aumentado para punção neural traumática de repetição.

Para evitar o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina com anestésico analgésico epidural ou espinal deve considerarse a dose perfil farmacocinético de heparina (ver Propriedades Farmacocinéticas). A aplicação ou remoção do cateter é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina for mínimo.

A colocação e remoção do cateter deve ser efectuada 10 a 12 horas após a administração de enoxaparina nas doses para a profilaxia da TVP, nos doentes a receber doses superiores (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia) o intervalo de tempo deverá ser superior (24 horas). Se o cateter permanecer colocado durante mais de 24 horas após a cirurgia, o momento da remoção do cateter e da extração epidural/epidural, que produzam paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com posologia de 40 mg/ml de infusão. O risco e maior com posologias mais elevadas de enoxaparina, com a persistência do conteúdo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afectam a hemostase tais como ANES (ver Interações Medicamentosas e Outras). O risco também parece ser aumentado para punção neural traumática de repetição.

Para evitar o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina com anestésico analgésico epidural ou espinal deve considerarse a dose perfil farmacocinético de heparina (ver Propriedades Farmacocinéticas). A aplicação ou remoção do cateter é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina for mínimo.

A colocação e remoção do cateter deve ser efectuada 10 a 12 horas após a administração de enoxaparina nas doses para a profilaxia da TVP, nos doentes a receber doses superiores (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia) o intervalo de tempo deverá ser superior (24 horas). Se o cateter permanecer colocado durante mais de 24 horas após a cirurgia, o momento da remoção do cateter e da extração epidural/epidural, que produzam paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com posologia de 40 mg/ml de infusão. O risco e maior com posologias mais elevadas de enoxaparina, com a persistência do conteúdo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afectam a hemostase tais como ANES (ver Interações Medicamentosas e Outras). O risco também parece ser aumentado para punção neural traumática de repetição.

e tratamento, incluindo a decompressão da medula espinal.

Procedimentos de instalação coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à exploração vascular durante o tratamento da angina instável, a banda do acesso vascular deve permanecer colocada durante 6 a 8 horas após a administração de enoxaparina. A primeira dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da banda. O local da intervenção deve ser vigiado para detectar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Testes laboratoriais

Nos doentes sujeitos ao profilaxia de tromboembolismo venoso a enoxaparina não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, não modifica a agregação plaquetária nem a função do fibrinogénio sobre as plaquetas. Em doses superiores, podem ocorrer aumento do APTT (tempo parcial de trombólise activado) e ACT (tempo de coagulação activado). Os aumentos no APTT e ACT não estão linearmente correlacionados com o aumento da actividade antrombótica de enoxaparina, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da actividade de enoxaparina.

PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

- Não administrar por via intravascular
- A enoxaparina deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:
 - Alterações da hemostase
 - Antecedentes de úlcera péptica
 - Acidente isquémico recente
 - Apoplexias arteriais graves não controladas
 - Neurocirurgia de urgência ultimada recentemente
- Monitorização biológica
- O risco de tromboembolismo induzido pela heparina também inclui o risco de hemorragia de base peso molecular. Em caso de ocorrência, deve ser normalizada com a heparina de baixo peso molecular. Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento e depois regularmente durante o período de tratamento. Caso se verifique uma diminuição significativa do número de plaquetas (p. ex. < 50 a 100 x 10⁹ por litro inicial), o tratamento com enoxaparina deve ser interrompido imediatamente, sendo substituída uma terapêutica alternativa.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS

Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina, recomenda-se a descontinuação (ou dos medicamentos que interferem na hemostase, exceto quando indispensáveis indicações). Estas associações incluem medicamentos tais como:

- Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides
- Dextrano 40 e ficoidina
- Glicosídeos sintéticos
- Trombolíticos e anticoagulantes

 Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina deve ser usada com precaução e com monitorização biológica apropriada.

UTILIZAÇÃO EM CASO DE GRAVIDEZ E ALIMENTAÇÃO

Gravidez

Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades embrióticas ou teratogénicas, sendo a passagem da enoxaparina através da barreira placentária mínima nos ratos.

Em seres humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro e o terceiro trimestres.

Por precaução e em falta de experiência clínica relevante, a utilização da enoxaparina durante a gravidez deve ser limitada aos casos de absoluta necessidade médica.

Alimentação
A concentração de enoxaparina no leite de ratos lactantes é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina é excretada no leite materno humano. Embora a absorção láctea possa ocorrer, não se sabe se é suficiente, por precaução, não é aconselhável o tratamento com enoxaparina durante o aleitamento.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Nenhuns

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Hemorragias

Tal como com outros anticoagulantes, podem ocorrer hemorragias na presença de factores de risco associados, tais como: lesões orgânicas susceptíveis de hemorragia, procedimentos invasivos e certas associações medicamentosas (ver Interações Medicamentosas e Outras). A origem da hemorragia deve ser investigada, e deve-se instituir um tratamento apropriado.

Foram relatados casos de hemorragias graves, incluindo hemorragia retroperitoneal e intracraniana. Alguns destes casos foram fatais.

Foram relatados casos de hematomas neurais com o uso concomitante de enoxaparina e anestésico espinal/epidural ou injecção lombal. Estes eventos produziram quadriparalisia de duração neurológica, incluindo paralisia prolongada ou permanente (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Trombocitopenia
Tem-se observado trombocitopenia ligeira e transitória durante os primeiros dias de tratamento. Foram relatados casos raros de trombo-citopenia imuno-alérgica, com trombocitose. Em alguns casos a trombocitose foi complicada por enfarte do miocárdio ou síndrome de Reiter. (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Reacções locais
A injeção subcutânea de enoxaparina pode ser acompanhada de dor, hematoma e ligeira irritação local. Raramente, surgem nódulos intramúsculos no local da injeção, que não são mais do que locais de enoxaparina.

Foram observados casos raros de necrose cutânea no local de injeção, que com a heparina convencional quer com as heparinas de base peso molecular. Estes efeitos são precedidos de aparecimento de purpura ou de placas purpúricas, eritematosas e dolorosas, com ou sem características vesiculares. Nestes casos, é necessário suspender imediatamente o tratamento.

Outros
Podem ocorrer casos raros de reacções alérgicas cutâneas ou sistémicas, que levam por vezes a suspensão do tratamento. Foram relatados aumentos anormais e reversíveis do número de plaquetas e dos enzimas hepáticos.

SOBREDOSAGEM

Sintomas

A sobredosagem accidental após administração intravenosa ou subcutânea de doses elevadas de enoxaparina poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina.

Antídoto e tratamento
A enoxaparina pode ser, em grande parte, neutralizada pela injeção intravenosa lenta de protrombina (suinato ou oxidrido). A dose de protrombina depende da dose de enoxaparina injectada. 1 mg de protrombina neutraliza a actividade anti-Xa produzida por 1 mg de enoxaparina. Nestas condições, e mesmo com doses elevadas de protrombina, a actividade anti-Xa é nunca totalmente neutralizada (aproximado 50%).

DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Junho de 1999

APRESENTAÇÕES E PREÇOS

	PVP		R. Geral (70%)		R. Especial (85%)	
	Estado	Ultimo	Estado	Ultimo	Estado	Ultimo
LOVENOX® 20 mg - 2 seringas	1.0633	7565	3254	9215	1826	
LOVENOX® 20 mg - 6 seringas	2.5568	1.7918	7875	2.1745	2845	
LOVENOX® 40 mg - 2 seringas	1.9338	1.3758	5915	1.6755	2065	
LOVENOX® 40 mg - 6 seringas	5.0232	3.5165	1.5075	4.2705	7535	
LOVENOX® 60 mg - 2 seringas	2.7255					
LOVENOX® 80 mg - 2 seringas	3.4425					
LOVENOX® 100 mg - 2 seringas	4.1833					

(MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA)