

HEMOFOL[®]

heparina sódica

(SUÍNA)

Relatório Técnico



HEM/RT-04/12-5000

 **SAC**
0800 7011918

 **CRISTÁLIA**
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

www.cristalia.com.br

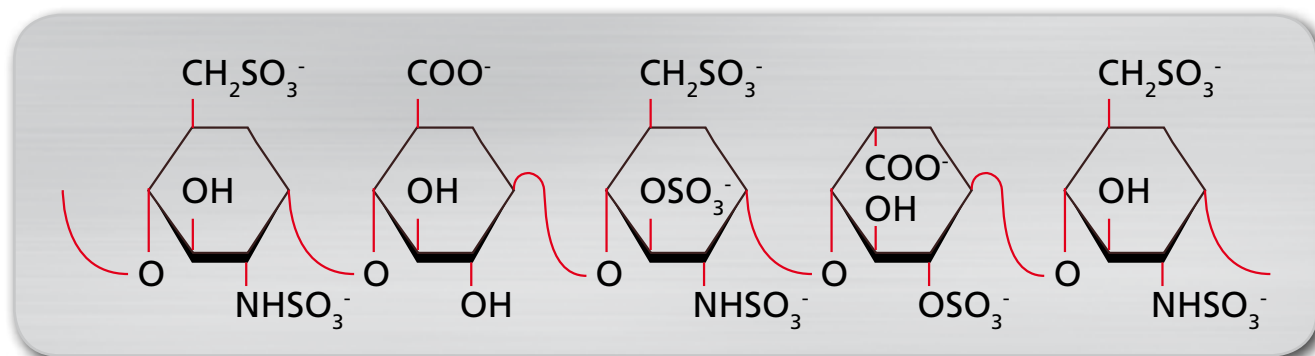
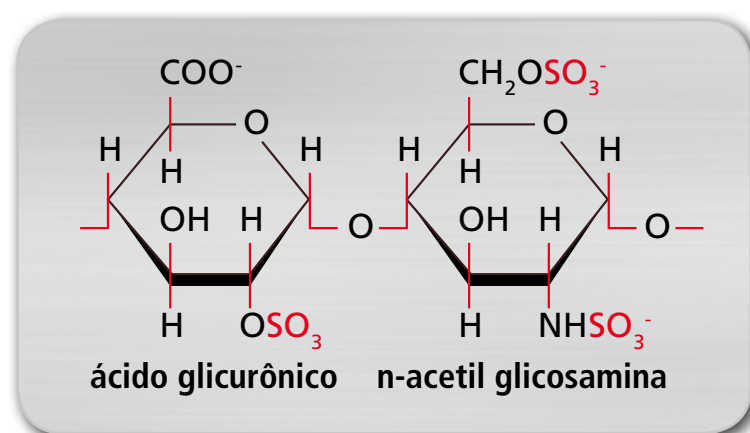
1	Introdução
2	Histórico
3	A crise mundial de heparina
4	Cenário brasileiro
5	Desenvolvimento de heparina altamente purificada
6	O produto HEMOFOL®
7	Análise de pureza, potência e atividade anticoagulante
8	Padrão farmacopeico
9	Diferenciais do produto HEMOFOL®
10	Apresentações de HEMOFOL®
11	Referências

1. INTRODUÇÃO

A heparina é um glicosaminoglicano sulfatado de cadeia longa obtida a partir de tecidos animais ricos em mastócitos como a mucosa intestinal de bovinos e suínos, assim como de pulmões de bovinos.¹ A denominação heparina se deve ao fato de ter sido inicialmente obtida do fígado.² Em sua maioria é extraída de intestino suíno como resultado dos recentes relatos de risco de contaminação por príons causadores da encefalopatia espongiforme de bovinos.³

Sabe-se também que a heparina de origem suína apresenta maior potência de ação que a de origem bovina, havendo necessidade de ajuste de dose e monitorização mais acurada quando ocorre a mudança de origem do produto.

A heparina é uma substância heterogênea em relação ao seu peso molecular, estrutura, atividade anticoagulante e afinidade cromatográfica e sua ação deve-se principalmente à inibição da formação e da ação da trombina.⁴ A estrutura molecular da heparina é composta por dímeros repetidos de ácido glicurônico e n-acetil glicosamina que se combinam para formar polímeros com 100 a 150 dissacarídeos chamados de glicosaminoglicanas (GAGs). A heparina é composta por glicosaminoglicanos de diferentes pesos variando entre 2 e 40 kDa (média de 15 a 18 kDa). Cerca de 15 desses polímeros se agregam a um núcleo protéico formando uma glicoproteína com peso molecular entre 750 e 1.000 KDa.



A heparina é largamente utilizada no tratamento e na profilaxia de trombozes arteriais e venosas e sua utilização permitiu o desenvolvimento das cirurgias cardíaca e vascular.

Estima-se que no mundo aproximadamente 20 milhões de pacientes recebam o fármaco para tratamento ou profilaxia de trombozes venosas ou arteriais.

2. HISTÓRICO

A heparina foi descoberta por McLean em 1916⁵, na época um estudante de medicina trabalhando no laboratório de William Howell, no Hospital John Hopkins. McLean percebeu que o extrato de tecido canino tinha a capacidade de prolongar o tempo de coagulação do plasma.⁶ O extrato de tecido canino foi denominado de heparina por Howell e Holt⁷, em virtude de ser originária de tecido hepático.

Em 1935 a base estrutural da heparina foi definida por Jorpes⁸ como um glicosaminoglicano altamente sulfatado e a partir dos anos 50 do século passado passou a ser utilizada no tratamento e profilaxia de fenômenos trombóticos.⁹

Seu emprego permitiu o desenvolvimento e se tornou indispensável na cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, vascular, hemodiálise e procedimentos endovasculares. Nestes casos, além do benefício da anticoagulação imediata, possui a qualidade única, entre os anticoagulantes injetáveis, de ter um antídoto que permite sua reversão total, a protamina.¹⁰

3. A CRISE MUNDIAL DE HEPARINA¹¹

Em 2008, o mercado mundial enfrentou um período conturbado com relação à confiabilidade do produto heparina. Nos Estados Unidos e na Europa, lotes de heparina não-fracionada apresentaram contaminação com a condroitina hipersulfatada, que resultaram em morte de centenas de pacientes.

As autoridades sanitárias americanas começaram a receber em janeiro de 2008, relatos de reações de hipersensibilidade aguda em pacientes submetidos à diálise que vinham ocorrendo desde novembro de 2007. Os sintomas incluíam hipotensão, edema facial, taquicardia, urticária, e náuseas. As investigações iniciais foram focadas inicialmente em equipamentos de diálise, porém um inquérito pelo *Centers for Disease Control and Prevention* analisou amostras de heparina sódica para injeção (1000 U por mililitro, em 10 ml e 30 ml frascos multidose), fabricado pela *Baxter Healthcare*. O contaminante identificado foi uma forma não usual hipersulfatada do sulfato de condroitina.

A contaminação do fornecimento mundial de heparina em 2008 resultou em um substancial aumento de eventos adversos e em 81 mortes somente nos Estados Unidos.

Após a retirada do medicamento do mercado, a empresa *Baxter Healthcare* por sua vez, declarou que, acidentalmente, a heparina produzida na China havia sido contaminada com sulfato de condroitina hipersulfatado. Esta substância apresenta estrutura química semelhante à heparina e ao sulfato de dextrana possuindo densidade de carga negativa com potencial para ativação do Fator XII. In vivo, o sulfato de condroitina e o sulfato de dextran ativam o Fator XII no plasma, resultando em ativação do sistema complemento e da pré-caliceína, com geração de bradicininas importantes na gênese do choque hemodinâmico. A explicação da falta desse tipo de ativação no plasma pela heparina é que esta forma complexos com a antitrombina III, atenuando a ativação do Fator XII.

De acordo com notícias publicadas no jornal *The New York Times*, a contaminação pode ter sido deliberada e a história teria início em 2006, na província de Guangdong, China, região industrializada, onde porcos, criados para a produção de heparina, teriam sido acometidos por uma gripe porcina com grande mortalidade entre o plantel, com consequente queda da produção e elevação dos preços do produto.

O que despertou a curiosidade nas autoridades em relação à contaminação da matéria prima da heparina, é que tanto o sulfato de condroitina como o sulfato de dextran são obtidos de cartilagens de porcos. Há especulações de que o contaminante, sulfato de condroitina, foi acrescentado à heparina na China em alguma das etapas do processo de produção para aumentar o lucro dos fabricantes. Este contaminante tem propriedades anticoagulantes que imitam a heparina, mas a um custo muito menor de produção.

Os dados, que foram comunicados pelas agências de vigilância sanitária no mundo, apontam para 149 casos de morte relacionados à contaminação da heparinas originárias da China.

4. CENÁRIO BRASILEIRO

No início de 2008, ocorreu no Brasil a retirada abrupta do mercado da heparina não fracionada endovenosa do laboratório Roche. A Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV) começou a receber alarmante aumento de consultas de cirurgias cardíacas de todo o País, relatando o aparecimento de complicações com a utilização de outras marcas de heparina disponíveis no mercado nacional. Essas complicações reportadas envolveram principalmente aumento de sangramento pós-operatório e aparecimento de síndrome vasoplégica. A análise desses produtos, realizada no Laboratório de Tecido Conjuntivo da Universidade Federal do Rio de Janeiro, e testes adicionais realizados nos laboratórios da Universidade Federal do Paraná e da Universidade Federal de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, mostraram não haver evidência de contaminação pela condroitina hipersulfatada no produto analisado.¹¹ Também se observou que a quantidade de heparina de baixo peso molecular estava de acordo com o produto de referência. Entretanto, com base nessas análises, evidenciou-se que as heparinas suínas têm maior potência de ação que as bovinas, havendo necessidade de ajuste de dose e monitorização mais acurada quando da mudança do produto, o que ajuda a explicar as complicações observadas na ocasião da retirada do produto Roche do mercado.

5. O DESENVOLVIMENTO DE HEPARINA ALTAMENTE PURIFICADA

Nos últimos anos, antes até do surgimento da crise mundial da heparina, o Cristália vinha buscando o melhor fornecedor de matéria-prima para este produto tão sensível. Para isso, realizaram-se inúmeros testes no Laboratório de Tecido Conjuntivo da Universidade Federal do Rio de Janeiro, do Prof. Paulo Mourão, e também na Universidade Federal de Santa Maria, com o Prof. Sérgio Luiz Dalmora, duas referências em estudos de anticoagulantes no Brasil.

Uma forte parceria técnica do Cristália com um dos fornecedores da matéria-prima, a Nanjing, aliada à tecnologia farmacêutica utilizada, permitiu que fosse produzida uma heparina de altíssima qualidade, exatamente dentro das especificações definidas pelo Laboratório, que são coincidentes com a mais rigorosa farmacopeia para produtos biológicos.

Desta forma, o laboratório Cristália lança no mercado brasileiro, HEMOFOL®, um produto diferenciado em termos de pureza e potência.

6. O PRODUTO HEMOFOL®

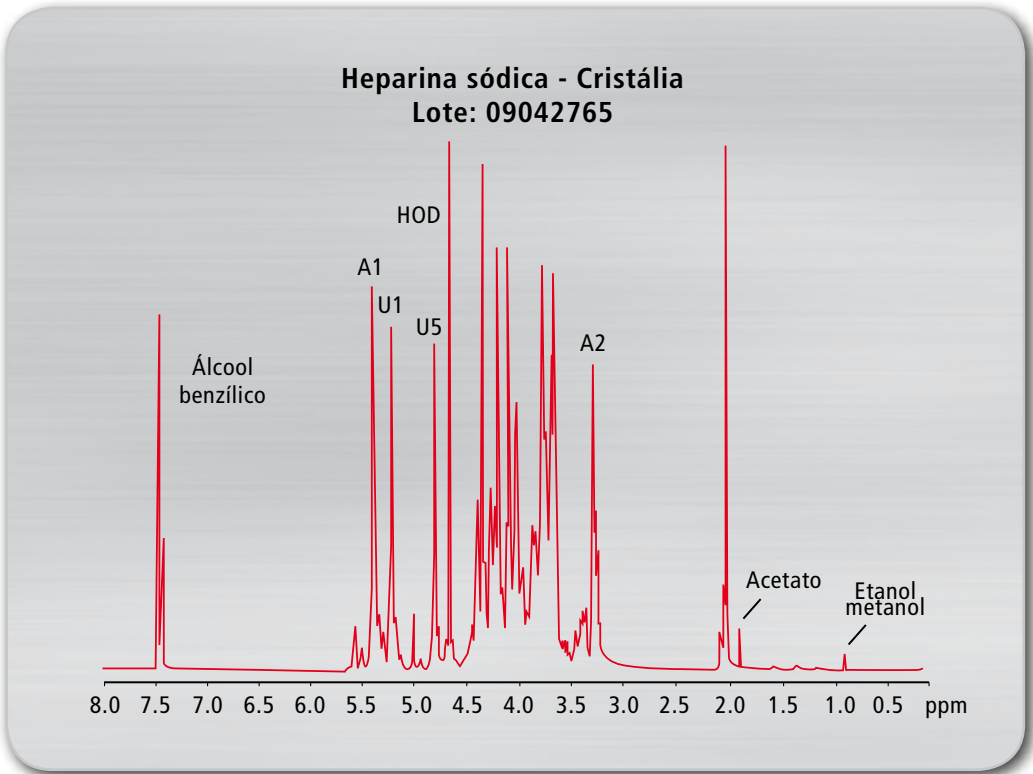
O HEMOFOL® é uma heparina extraída da mucosa intestinal suína. O produto oferece diferenciais que conferem um maior grau de pureza, integridade estrutural e potência anticoagulante. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), após inspeção *in loco* concedeu o registro do medicamento HEMOFOL® após a constatação das Boas Práticas de Fabricação e certificação de qualidade tanto do fornecedor do princípio ativo, Nanjing King-Friend Biochemical Pharmaceutical Co. Ltd, como da linha de produção do Laboratório Cristália. A linha de produção de matéria-prima do fornecedor Nanjing é também aprovada pelo FDA (órgão do Departamento de Saúde dos Estados Unidos).

7. ANÁLISE DE PUREZA, POTÊNCIA E ATIVIDADE ANTICOAGULANTE

1.PUREZA: O grau de pureza da heparina é determinado através da constatação da ausência de contaminantes como sulfato de condroitina hipersulfatado (OSCS), dermatan sulfato (DS) entre outros. A análise pode ser feita através da ressonância nuclear magnética de próton (RNM) e a eletroforese de proteínas.

a) A ressonância nuclear magnética (RNM) é um método de análise muito sensível para detectar o contaminante sulfato de condroitina hipersulfatado (OSCS) e dermatan sulfato (DS) e avaliar a integridade estrutural da heparina.

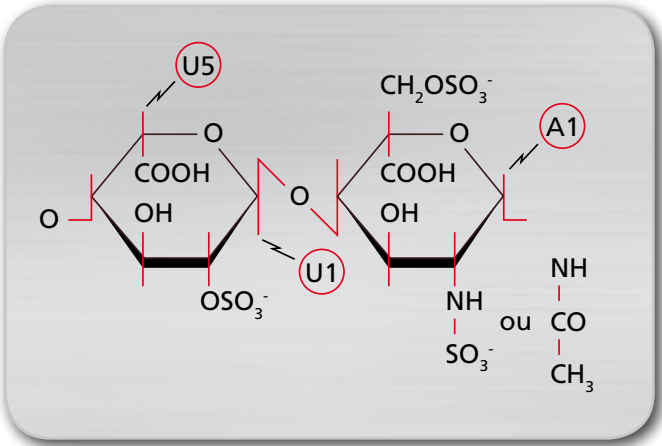
INTEGRIDADE ESTRUTURAL DA HEPARINA



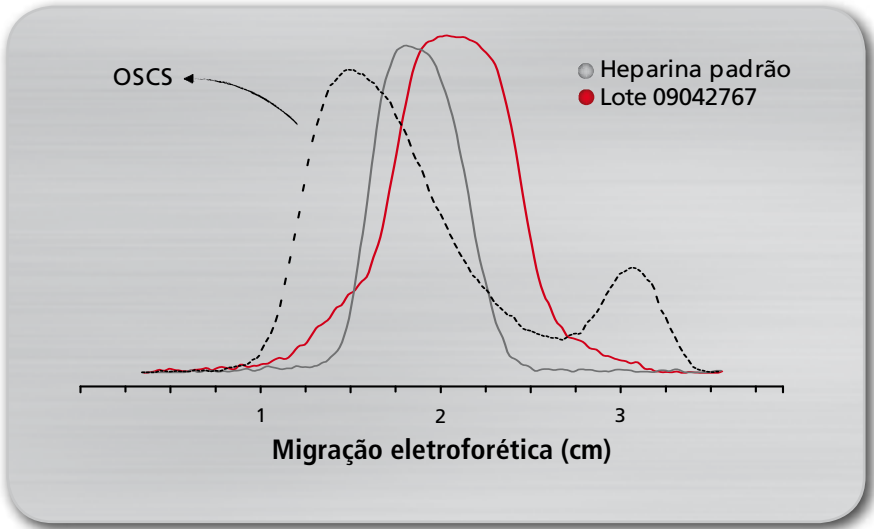
Essa metodologia permite identificar claramente os sinais dos prótons anoméricos, o H5 do ácido idurônico e os prótons do grupamento N-acetil da heparina.

A heparina é majoritariamente constituída por unidades alternadas de ácido idurônico 2-sulfato e glucosamina N e 6-disulfatada. Alguns resíduos da glucosamina estão N-acetilados. Os prótons facilmente identificáveis nos espectros unidimensionais de RNM são indicados abaixo:

- U1 – prótons anoméricos do ácido idurônico
- A1– prótons anoméricos da glucosamina
- U5 – H5 do ácido idurônico

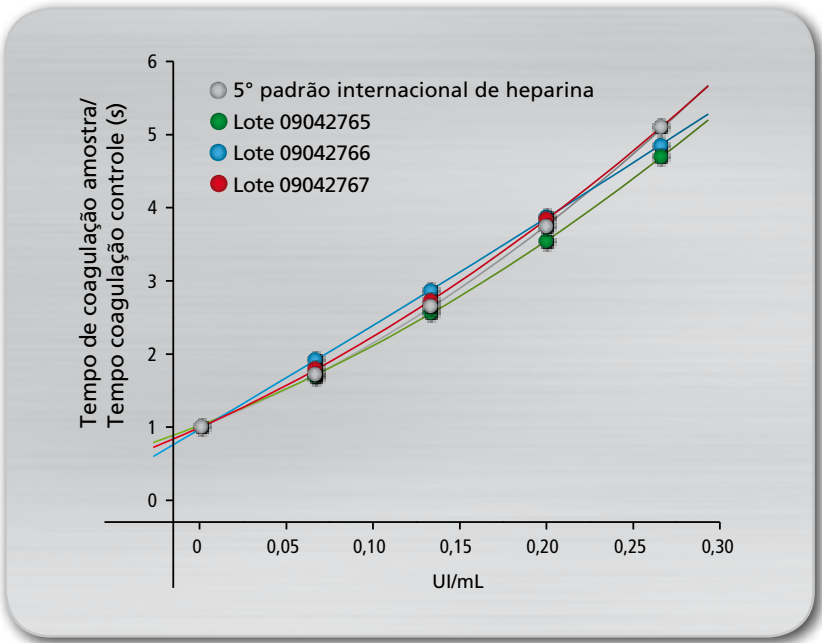


b) A eletroforese de proteínas é outro método que permite detectar a presença de contaminantes como o sulfato de condroitina hipersulfatado (OSCS).



2.POTÊNCIA: A análise de potência é feita através da análise da atividade anticoagulante da heparina e se ela está de acordo com o 5º padrão internacional da heparina de mucosa intestinal suína, um parâmetro estabelecido pela Organização Mundial da Saúde de 2.031 UI/ampola.¹²

Em uma análise, quantidades crescentes de heparina em UI são adicionadas às misturas de reação para determinar o tempo de coagulação.



3.ATIVIDADE ANTICOAGULANTE: A atividade anticoagulante específica (UI/mg) é determinada dividindo o valor declarado em UI pela concentração total da heparina no frasco.

8. PADRÃO FARMACOPEICO¹³

Em junho de 2008, a USP - *The United States Pharmacopoeia* respondeu à crise mundial de heparina revisando a monografia da heparina sódica incorporando os métodos analíticos da Food and Drug Administration (FDA) para a identificação do sulfato de condroitina hipersulfatada: espectroscopia de prótons por ressonância nuclear magnética e a eletroforese capilar. Outras farmacopeias também seguiram o exemplo.

Em fevereiro de 2009 a USP lançou as normas que garantiam a identidade, pureza e qualidade da heparina, e em uma segunda fase, foram discutidos o desenvolvimento de novos padrões que garantiam a identidade, pureza e qualidade da heparina e novos métodos analíticos para a caracterização da heparina no Terceiro Seminário Internacional de heparina realizado na sede da USP em *Rockville, Maryland* em julho de 2009. O seminário foi co-patrocinado pela USP, *British National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC)* e pela *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)* refletiu o envolvimento global para detecção de adulteração da heparina e recursos disponíveis para combatê-la.

Em outubro de 2009 a USP lançou 5 novos padrões de referência para a galactosamina, glicosamina, sulfato de condroitina, dermatan sulfato incluindo a da heparina sódica. Como parte da segunda revisão à monografia da heparina sódica, a USP aprovou um novo ensaio de potência para a heparina, o teste antifator IIa cromogênico. A alta especificidade desse ensaio fornece uma proteção adicional contra adulterações.

A Farmacopeia Europeia também pretende aperfeiçoar o seu teste de espectroscopia de prótons por ressonância nuclear magnética para detectar potenciais contaminantes, incluindo o sulfato de condroitina hipersulfatada. Uma possibilidade ainda em estudo é um procedimento de ressonância nuclear magnética 2-D. Como a USP, a Farmacopeia Europeia recomenda a adoção do teste antifator IIa e aumentando a especificação de potência não inferior a (NLT) 180 UI / mg. Para outras substâncias relacionadas, a Farmacopeia Europeia está avaliando oito processos apresentados por indústrias e laboratórios acadêmicos. Um critério fundamental para a escolha de um procedimento “substância relacionada”, é a capacidade de diferenciação entre impurezas “naturais” e contaminantes quimicamente modificados. A Farmacopeia Europeia planeja definir o limite para o dermatan sulfato, uma substância heparina-relacionada a não mais de (NMT) 2,0%.

Para a monografia de heparina sódica da Farmacopeia Japonesa, as revisões previstas incluem dois testes de identificação o HPLC e a espectroscopia de prótons por ressonância nuclear magnética, além de dois testes para detecção de impurezas: um teste para galactosamina e um teste de espectroscopia de prótons por ressonância nuclear magnética para a detecção de ausência de sulfato de condroitina hipersulfatada. Revisões adicionais para as impurezas proteínas e impurezas nucleotídicas também estão previstas. A análise de potência na monografia de heparina na Farmacopeia Japonesa é o teste antifator Xa.

Table I: Stage-2 revisions of heparin monographs from word pharmacopelas.			
Monograph test	<i>Us Pharmacopeia</i>	<i>European Pharmacopeia</i>	<i>Japanese Pharmacopeia</i>
Official date	Oct. 1, 2009	TBD	Target: January 2010
Definition	NLT 180 USP U/mg	NLT 180 IU/mg	NLT 130 U/mg
Manufacturing	N/A	Identification of the source species and the absence of other source species to be verified by appropriate testing	N/A
Identification	Expanded 1H NMR procedure	Further to idetification, to detect potencial contaminants (including OSCS). Currently under discussion: use of 2-D NMR	1H NMR
	Strong anion-exchange HPLC	Methods under review	Weak anion-exchange HPLC
	Ratio of antifactor Xa activity to antifactor IIa potency NLT 0.9 and NMT 1.1	N/A	N/A
Sodium	Meets <191>	9.5% - 12.5% per 2.2.23, Method I	N/A
Potency	Replaced sheep plasma clotting assay with chromogenic anti-factor IIa assay: NLT 180 USP U/mg.	Plans to replace the current clotting assay with chromogenic anti-factor IIa assay: NLT 180 IU/mg	Human plasma clotting assay will remain
Related substances	Limit of total galactosamine in total hexosamine: NMT 1.0%	Related substances. Methods under review. Dermatan sulfate: NMT 2%	Galactosamine purity test: ABEE - derivation followed by FL/C 18-LC
Protein impurities	Lowry method: NMT 1.0% (w/w)	Data review underway for tightening of the specification and adoption of Lowry method	Current: TCA ppt method New method in development
Nucleotidic impurities	Absorbance at 260 nm: NMT 0.20	Absorbance at 260 nm: NMT 0.15	In development
Residual solvents	Meets <467>	N/A	N/A
Absence of OSCS	References identification A and B	N/A	N/A
Total nitrogen	1.3% - 2.5%	1.5% - 2.5%	NMT 3.0%
Loss on drying	NMT 5.0%	NMT 8.0%	NMT 10%
Residue on ignition	28.0% - 41.0%	Sulphated ash: 30% - 43%	NMT 40%
Heavy metals	NMT 30 ppm	30 ppm	–
pH	pH 5.0 - 7.5	pH 5.5 - 8.0	pH 6.0 - 8.0
Bacterial endotoxins test	NMT 0.03 USP endotoxin unit/ USP heparin unit	< 0.01 IU/IU uf heparin	Meets <4.04>
Sterility tests	Meets <71>	–	–
U is unit. NMT is not more than. NLT is not less than. NMR is nuclear magnetc resonance. TCA ppt is trichloroacetic and precipitation. HPLC is high-performance liquid chromatography. OSCS is oversulfated chondroitin sulfate.			

9. DIFERENCIAIS DO PRODUTO HEMOFOL®:

PUREZA, POTÊNCIA E CONFIABILIDADE

Os testes com o produto acabado demonstraram o alto grau de pureza do HEMOFOL®. Tanto as análises por Ressonância Nuclear Magnética quanto a avaliação por eletroforese de proteínas revelaram absoluta integridade estrutural e ausência de contaminantes perigosos, mostrando espectros superponíveis aos do padrão internacional de heparina. O produto não contém o sulfato de condroitina hipersulfatada, substância responsável pelos eventos adversos graves observados recentemente nos Estados Unidos e na Europa, e apenas quantidades irrisórias de dermatan sulfato, muito abaixo do aceite pelas farmacopeias ocidentais. A alta potência do HEMOFOL® também foi confirmada pelo Laboratório da UFRJ.¹⁴ Os exames demonstraram que a análise da atividade anticoagulante está de acordo com o padrão internacional da heparina e o HEMOFOL® obedece à especificação farmacopeica mais rigorosa existente na atualidade quanto à capacidade de anticoagulação. As análises também confirmaram a confiabilidade do produto, com atividade anticoagulante específica de 5.000 UI/ml.

A amostra, está dentro dos critérios de aceitação exigidos pela Farmacopéia Americana (USP) para padrões de referência da USP.

- Ofício nº213/09
 - Ofício nº287/09
- Universidade Federal de Santa Maria - UFSM
Centro de Ciências da Saúde - CCS
Departamento de Farmácia Industrial - DFI
Centro de Desenvolvimento de Testes em Ensaios farmacêuticos - CTEFAR



Matéria-prima fornecida por empresa certificada cumpridora com a legislação da ANVISA e recomendações da OMS.

- Certificado de boas práticas de fabricação área farmacêutica nº/Ano 617/2009 Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos.

10. APRESENTAÇÕES DO HEMOFOL®

O HEMOFOL® está disponível nas apresentações de caixa contendo 25 frascos-ampola de 5mL, para aplicação via intravenosa, e caixa com 25 ampolas de 0,25mL para uso via subcutânea.

VANTAGENS DO USO DA HEPARINA NÃO FRACIONADA

A heparina não fracionada 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 de tromboplastina ativado (TTPa).



11. REFERÊNCIAS

1 - Barrowcliffe TW, Thomas DP. Heparin and low molecular weight heparin. Thromb Haemost 1994;2: 1.417-438.

2 - Mc Lean J. The tromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916;41:250-7.

3 - Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millennium. Semin Thromb Hemost. 2000;26(Suppl 1):5-21.

4 - Björk I, Lindahl U. Mecanism of the anticoagulant action of heparin. Mol Cell Biochem 1982;48:161-82.

5 - Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Söderströ G. Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and activates factor X: effect of heparin neutralization in plasma. Thromb Res 1979;15:531-41.

6 - McLean J. The discovery of heparin cephalin. Circulation. 1959;19:75-8.

7 - Howell W, Holt E. Two new factors in blood coagulation: heparin and proantithrombin. Am J Physiol. 1918;47:328.

8 - Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost 1990;16(suppl):2-8.

9 - Blake OR, Ashwin JG, Jaques IB. An assay for the antithrombotic activity of anticoagulants. J Clin Path 1958;12:118-22.

10 - Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ.Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6):S454-S545.

11 - Cavalheiro Filho C, Chamone DAF, Maffei FH. Heparinas – Momento Atual. Rev Assoc Med Bras 2008; 54(6):471-86

12 - Biological substances: International Standards and Reference Reagents. Geneva World Health Organization, WHO Technical Report Series , nº897/49th Report , 2000. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_897.pdf
Acesso em 03 de dezembro de 2009

13 - Szajek AY, Morris TS. Inside USP: Characterization of Heparin Products USP workshop participants support new methods to safeguard heparin products but desire international harmonization. Pharmaceutical Technology 2009; 33(10).
<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Inside+Standards/Inside-USP-Characterization-of-Heparin-Products/ArticleStandard/Article/detail/632995>
<http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=632995&sk=&date=&pageID=2>
Acesso em 28 de janeiro de 2010.

14 - Análise de preparações de heparina sódica fornecidas pelo laboratório Cristália. Laboratório de Tecido Conjuntivo Prof. Paulo A. S. Mourão. Universidade Federal do Rio de Janeiro /Hospital Universitário e Instituto de Bioquímica Médica da Cidade Universitária – 2009.

HEMOFOL® heparina sódica - 5.000 UI/mL (para administração IV):Caixas contendo 25 e 50 frascos-ampola com 5 mL/ 5.000 UI/0,25mL (para administração SC): Caixas contendo 25 ampolas com 0,25 mL. **INDICAÇÕES:** Na prevenção da formação de trombos no circuito de hemodiálise. Na prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de insuficiência renal em programa de hemodiálise. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à heparina; trombocitopenia severa; endocardite bacteriana subaguda; suspeita de hemorragia intracraniana; hemorragia ativa incontrolável (exceto quando associada à coagulação intravascular disseminada); hemofilia; retinopatia; quando não houver condições para realização de testes de coagulação adequados; nas desordens que implicam em danos ao sistema vascular (ex. úlcera gastrintestinal, hipertensão diastólica maior que 105mm Hg). Também é contraindicado nas diásteses hemorrágicas, cirurgias de medula espinhal (aumento do risco de hemorragias secundárias), aborto iminente, coagulopatias graves, na insuficiência hepática e renal grave, em presença de tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo e algumas púrpuras vasculares. Se possível, não misturar HEMOFOL® com outros medicamentos. Durante procedimentos dialíticos, a medicação deve ser administrada na linha arterial do circuito de diálise. **ADVERTÊNCIAS:** Evitar administração intramuscular. Usar com cautela em pacientes alérgicos, pois é produto de origem animal. A menstruação normal não constitui contraindicação. Podem causar hemorragias: os fatores de risco incluem injeção intramuscular, úlcera péptica, permeabilidade capilar aumentada, menstruação, disfunção renal hepática ou biliar. Cautela em pacientes em choque ou hipotensão severa, em pacientes acima de 60 anos (particularmente mulheres), devido a maior sensibilidade e maior risco de complicações hemorrágicas, em pacientes com cateter de retenção e em indivíduos com alcoolismo crônico. Evitar anestesia epidural ou punção medular devido ao risco de hematoma espinhal resultando em paralisia. Gravidez e lactação: Categoria C – **ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.** A segurança no uso durante a gravidez ainda não está bem estabelecida. A sua utilização neste período tem sido associada a uma série de efeitos indesejáveis, incluindo nascimento prematuro e natimortalidade. Ainda assim, é o anticoagulante de escolha em mulheres grávidas (menor risco que os anticoagulantes cumarínicos). Deve-se ter cautela principalmente no último trimestre e no puerpério. Evitar a administração subcutânea por longo período. A heparina não mostrou causar defeitos ou problemas de hemorragia no feto. A heparina não é secretada pelo leite. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Fármacos que aumentam o efeito da heparina: ácido acetilsalicílico, ácido valproico, antiinflamatórios não esteroidais, dextrano, antiplaquetários, varfarina, estreptoquinase, algumas penicilinas e cefalosporinas de uso parenteral, anti-histamínicos, tetraciclina, nicotina e digitálicos. Em tratamento prolongado evitar o uso com corticoides.Fármaco que diminui o efeito da heparina: nitroglicerina As substâncias mais apropriadas para preparar uma solução de infusão são: glicose a 5% e a 10%, cloreto de sódio a 0,9%, cloreto de sódio a 0,9% + glicose a 2,5% e solução de Ringer. Se possível, não misturar HEMOFOL® (heparina sódica) com outras substâncias. Interferência em testes diagnósticos: - a concentração plasmática de ácidos graxos livres pode ser aumentada/ - a concentração plasmática de triglicerídeos plasmáticos pode ser aumentada. Poderá ocorrer interferência nos resultados de: - estudos cintilográficos que utilizam a interação do Tc 99m com as hemácias/ - teste de tempo de protrombina: possibilidade de o tempo ser prolongado/- exames com radioisótopos utilizando Tc 99m coloidal: heparina pode acumular o traçador no tecido pulmonar, diminuindo a concentração nos locais estudados/ - testes da função da tireoide: aumento da concentração de tiroxina pode ocorrer. **REAÇÕES ADVERSAS:** Com incidência maior que 10%: Sangramento é o efeito adverso mais comum. Ocorre em até 20% dos pacientes que utilizam esquema de doses plenas, sendo grave em aproximadamente ¼ desses. Reações adversas sem relato de incidência: Dor no peito, vasoespasm (possivelmente relacionado à trombose), choque hemorrágico, febre, cefaleia, calafrios, equimose, urticária, alopecia (raras vezes e espontaneamente reversível), púrpura, eczema, disestesia dos pés. Hipercalemia (supressão de aldosterona), hiperlipidemia de rebote com interrupção do tratamento, náusea, vômitos, constipação, hematêmese, ereção frequente ou persistente. Elevação das enzimas hepáticas, neuropatia periférica, osteoporose (uso prolongado), asma, rinite, conjuntivite (reação alérgica). **POSOLOGIA:** A posologia do produto deve ser individualizada e sempre ajustada às circunstâncias especiais de cada caso (tipo de evolução da patologia, peso corpóreo e idade do paciente, efeitos secundários, etc). Especial atenção deve ser dada à dosagem pois, com uma posologia muito baixa o processo trombótico pode continuar a progredir com o risco de uma embolia mortal. A posologia deve ser estabelecida baseando-se nos resultados das provas de coagulação (tempo de trombina, tempo parcial de tromboplastina, tempo parcial de tromboplastina ativada) que permitem também determinar a hora da próxima dose de heparina, quando esta for administrada por via intravenosa e de forma repetida, ou segundo um esquema posológico. A experiência clínica demonstrou que a posologia de heparina pode variar segundo as indicações. Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação. A heparina é administrada por vias parenterais em dois níveis de dosagem. O primeiro - esquema de doses plenas - utiliza de 24.000 a 32.000 UI em 24 horas, administradas preferencialmente por infusão intravenosa contínua, mas podendo ser utilizada injeção intravenosa intermitente. O segundo - esquema de minidoses - utiliza de 10.000 a 15.000 UI por dia, por via subcutânea profunda. Usam-se doses plenas em tratamento de doenças tromboembólicas instaladas (como embolia pulmonar, trombose venosa profunda, oclusão arterial periférica aguda) e em profilaxia de sua recorrência. Minidoses servem para prevenção primária de trombose venosa. Insuficiência renal, hepática ou da coagulação: Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou da coagulação, o tratamento com a heparina deve ser instituído levando-se em consideração as provas de coagulação. Crianças: Estudos apropriados foram realizados, não demonstrando problemas específicos, que pudessem limitar a utilização de heparina na população pediátrica. Idosos: Tem sido relatada alta incidência de sangramento em pacientes, particularmente mulheres, acima de 60 anos. Estes pacientes podem requerer doses menores de heparina. **SUPERDOSE:** Se ocorrer reação de hipersensibilidade, administrar imediatamente epinefrina 1:1000 - 0,5mL, por via subcutânea. Em caso de superdose, as medidas a serem tomadas caso ocorra hemorragia consistem em: redução da dose, interrupção do tratamento e, em casos graves, neutralização com cloridrato de protamina 1.000 UI/mL. Cada 1mL de protamina inativa 1.000 UI de heparina sódica. A quantidade necessária de protamina depende da concentração de heparina circulante no sangue, isto é, da dose administrada e do tempo transcorrido após a administração. **CRISTÁLIA** - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Modolo - CRF-SP nº 10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP – CNPJ nº 44.734.671/0001-51 -SAC 0800-7011918 - Nº do Lote, data de Fabricação e Prazo de Validade: vide rótulo/cartucho. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – USO RESTRITO A HOSPITAIS** - Reg. MS N.º 1.0298.0371. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**