

## CONTROLE DA HEPARINIZAÇÃO ATRAVÉS DO TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADO EM CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

CARLOS A. S. DAUDT\*, SÉRGIO N. PEREIRA\*\*, LUIZ B. MORAES\*\*\*, POTYGUARA S. COSTA\*\*, LUCIANE M. DE BONI \*, MAURO S. FIGUEIREDO\*\*\*

*Os autores estudaram 20 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea utilizando um protocolo de controle da heparinização através do tempo de coagulação ativado (TCA). Avaliaram as variações na série vermelha e no sistema de coagulação entre os períodos pré e pós-operatório, bem como a variação do TCA nos diversos tempos. As doses totais de heparina e protamina foram, respectivamente, 5,85 mg e 4,34 mg/kg de peso. Houve variação significativa entre os eritrócitos, a hemoglobina e as plaquetas ( $p < 0,001$ ). As variáveis referentes ao tempo de coagulação, tempo de protrombina, tem-*

*po de tromboplastina parcial e fibrinogênio não mostraram variação significativa. O TCA não mostrou variação significativa entre os valores durante a perfusão, e nem entre os valores basal e pós-protamina, basal e 30 min pós-protamina. Não ocorreram complicações hemorrágicas pós-operatórias que pudessem ser atribuídas ao sistema de coagulação. Concluem ser o método excelente para a monitorização da heparinização e neutralização com o sulfato de protamina, que foi utilizado em doses mais baixas.*

Arq. Bras. Cardiol. 52/3:137-139 - Março 1989

O uso da heparina causa alterações na coagulação dos pacientes durante e após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. As causas destes distúrbios são a administração excessiva de heparina, a não neutralização da heparina pelo sulfato de protamina, ou a administração de uma dose excessiva de protamina<sup>1-4</sup>.

O manuseio da heparina inclui a hipótese de protocolos rígidos baseados na superfície corporal e no peso dos pacientes permitirem controlar a dose de heparina a ser administrada durante a circulação extracorpórea, e a dose de protamina necessária para sua neutralização<sup>25</sup>.

Em 1974, Bull e col<sup>5</sup>, através de uma simulação computadorizada, usaram o tempo de coagulação ativado (TCA)<sup>6</sup> para correlacionar graficamente os valores do mesmo com a dose de heparina circulante. Em 1977, Verska<sup>3</sup> demonstrou haver menos distúrbios de coagulação em pacientes monitorizados pelo TCA. No Brasil, o TCA foi introduzido em 1976 por Gandra e Felipozzi<sup>7</sup>. Em 1981, Evora e cols salientaram a impor-

tância do uso do TCA como rotina em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Em estudo anterior avaliamos a administração de heparina durante a circulação extracorpórea<sup>9</sup>.

O objetivo deste trabalho foi estabelecer o controle da heparinização através da monitorização do TCA, bem como avaliar doses totais de heparina e protamina, variações do TCA e alterações no sistema de coagulação.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 20 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Os pacientes foram submetidos a avaliação pré-operatória da coagulação, que incluiu: tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP), dosagem de fibrinogênio (FB), contagem de eritrócitos e plaquetas, e dosagem de hemoglobina. Tais exames foram repetidos no período pós-operatório.

Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital Universitário de Santa Maria

\* Bolsista de Iniciação Científica do CNPq

\*\* Professores Adjuntos do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Santa Maria \*\*\* Médico do Serviço de Cirurgia Cardiorácica do Hospital Universitário

\*\*\*\* Aluno do curso de Medicina

A avaliação do TCA foi feita conforme técnica descrita por Hattersley<sup>6</sup>, que consiste na retirada de 2 ml de sangue através de cateter de subclávia, colocando-se o mesmo em um tubo de ensaio contendo 12 mg de celite, um a terra diatomácea, pré-aquecido durante 3 min a 37 graus centígrados em banho-maria. O tempo deve ser contado a partir do momento de contato do sangue com o celite; mistura-se o sangue e o celite, colocando o tubo novamente em banhomaria. Após 1 min. vira-se o tubo de ensaio a cada 10 s, marcando o tempo quando da formação do primeiro coágulo.

A rotina de heparinização foi feita conforme protocolo por Bull e col<sup>5</sup>, no qual: 1) o TCA basal foi medido; 2) foi feito novo TCA após a administração de 2 mg/kg de heparina. Os pontos obtidos por estes dois resultados foram colocados em um gráfico TCA x dose de heparina. Uma reta unindo os dois pontos foi traçada e a equação da reta calculada. Em seguida, foi feita a extrapolação para calcular a dose de heparina necessária para manter o TCA em torno de 5 vezes o valor basal; 3) o TCA foi repetido a cada 30 min; caso estivesse abaixo de 400 s, uma nova dose de heparina era administrada conforme o valor extrapolado; 4) após a perfusão, um novo TCA foi feito, e com esse valor, obtinha-se a dose de heparina circulante; com essa dose, administrava-se o sulfato de protamina na razão de 1: 1; 5) um novo TCA foi feito após a dose de protamina e 30 min após a mesma. Caso houvesse uma elevação do TCA, novo cálculo de heparina circulante seria feito, e a mesma neutralizada pelo sulfato de protamina na razão 1:1.

A técnica de circulação extracorpórea empregada foi a de hipotermia a 28 graus centígrados, normofluxo e proteção miocárdica por cardioplegia e soro gelado no pericárdio. Como perfusato, foi empregada a hemodiluição parcial com 500 ml e 1000 ml de solução eletrolítica.

Os dados coletados foram incluídos em uma tabela e submetidos ao cálculo das médias e respectivos desvios padrões. Os valores médios do TC, TTP, TP, FB, eritrócitos, hemoglobina e plaquetas, dos períodos pré e pós-operatório foram comparados pelo teste de "t". Os valores do TCA foram analisados pelo teste de "t" nos seguintes tempos: TCA basal X pós-protamina; basal X 30 min pós-protamina; e os valores durante a perfusão foram todos comparados entre si.

## RESULTADOS

A avaliação pré e pós-operatória da coagulação mostrou variação significativa entre os eritrócitos, hemoglobina e plaquetas (tab. I).

A dose de heparina variou de 2,23 a 10,1 (média 5,85) mg/kg; a dose de protamina variou de 1,9 a 10 (média 4,34) mg/kg.

A figura 1 ilustra o comportamento do TCA médio nos vários tempos. Não houve diferença significativa entre os valores basal X pós-protamina, basal X 30 min pós-protamina, nem entre os valores obtidos durante a perfusão (tab. II).

**TABELA I—Valores médios dos testes de coagulação pré e pós-operatórios dos 20 pacientes estudados**

	Pré-operatório	Pós-operatório
Tempo de coagulação	8,98 ± 2,07	9,4 ± 5,4 ns
Fibrinogênio	328 ± 113,5	414 ± 137 ns
Tempo de protrombina (atividade)	86% ± 13%	78,6% ± 14 ns
Hemoglobina	13,7 ± 1,14	11,4 ± 1,7 *
Plaquetas	182063 ± 52094	131867 ± 59995*
Eritrócitos (milhões)	4,653 ± 0,366	3,652 ± 0,499*

\* significativo para p < 0,001

**TABELA II—Comparação entre os valores do tempo de coagulação ativado nos diversos tempos.**

TCA Basal	103 ± 16 X 100,5	Pós-protamina
Basal	103 ± 16 X 101,9	30' pós-protamina
Durante perfusão	425 ± 82,7 X 418 ± 77,7	Pós-perfusão
Pós-perfusão	418 ± 77,7 X 325 ± 24,3	Pré-protamina

\* nenhuma das variações foi significativa.

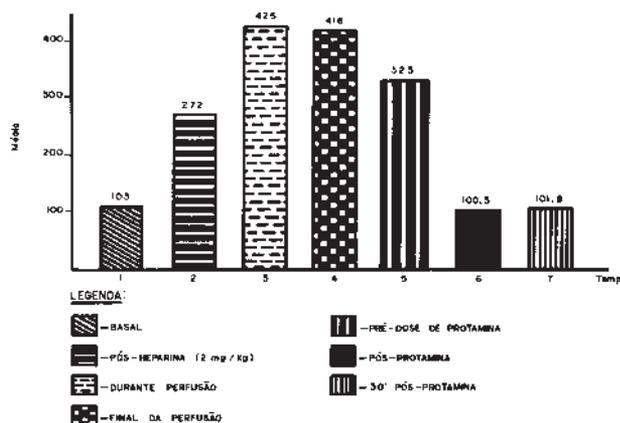


Fig. 1 - Valores do tempo de coagulação ativado nos diversos tempos.

## DISCUSSÃO

A dosagem terapêutica da heparina tem sido estudada por várias técnicas<sup>10-14</sup>. O TCA, introduzido por Hatterley em 1966<sup>6</sup>, foi referido como "a técnica de escolha para o controle da terapêutica com heparina" no mesmo trabalho. Allison e col<sup>5</sup> manifestaram-se a favor dessa idéia. A técnica foi introduzida em cirurgia cardíaca por Hill e col em 1974<sup>18</sup>.

Em 1975, Bull e col<sup>5</sup> questionaram os protocolos de heparinização existentes nos Estados Unidos, e provaram, através de uma simulação computadorizada, que a terapêutica com heparina poderia ser controlada através do TCA com melhores resultados. Logo após<sup>17</sup>, propuseram protocolo usando uma curva dose-resposta para individualizar a dosagem de heparina e protamina.

Após trabalho de avaliação do protocolo de heparinização existente em nosso serviço, nos propusemos, no presente trabalho, a controlar a heparinização através do TCA, avaliando os resultados. Não houve diferença significativa entre os valores do TCA durante

a perfusão, nem entre o basal X pós-protamina ou basal X 30 min pós-protamina, refletindo a eficácia do TCA como método de controle da heparinização durante a circulação extracorpórea, e também para a neutralização da heparina com o sulfato de protamina. A média do TCA durante a perfusão foi de 421,3 s. Verska<sup>3</sup> observou que a manutenção do TCA em torno de 400 s durante a perfusão virtualmente eliminava a ocorrência de fenômenos tromboembólicos e coagulação intravascular disseminada.

Quando ocorre variação dos parâmetros de coagulação, esta é justificada porque durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea ocorre coagulação intravascular acelerada, evidenciada por trombocitopenia, depressão dos fatores de coagulação, hipofibrinogenemia e aparecimento de antitrombina por lise das plaquetas e dos eritrócitos<sup>8</sup>. A má administração de heparin a resulta no desencadeamento destes eventos, aumentando o sangramento no período pós-operatório, o que não ocorreu.

A relação da dose protamina/heparina foi de 0,74 comparada a 1,02 de nosso estudo anterior<sup>9</sup>, 1,7 do estudo de Evora e col<sup>8</sup>, e 1,1 dos estudos de Verska<sup>3</sup>. Segundo Gourin e col<sup>18</sup>, é muito importante a utilização de mínimas doses de protamina, porque ocorre hipotensão, bradicardia associadas à dose excessiva de protamina. Além disso, a trombocitopenia foi também relacionada ao excesso de protamina<sup>4</sup>.

A variação significativa entre os valores pré e pós-operatórios dos eritrócitos, plaquetas e hemoglobina pode ser atribuída à hemodiluição feita durante a perfusão, entretanto, a inexistência de variação significativa entre os valores pré e pós-operatórios do TP, TTP e fibrinogênio ilustram a proteção dos fatores de coagulação pelo tipo de heparinização empregada.

Com estes resultados, conclui-se que o TCA é um excelente método de controle da heparinização e posterior neutralização da heparina pelo sulfato de protamina em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Houve reduzido consumo de fatores de coagulação, diminuição sensível da dose de protamina necessária para neutralizar a heparina comparado à literatura<sup>3,8,9</sup> e mínimas complicações hemorrágicas pós-operatórias. O método será usado como rotina em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea em nosso hospital.

### SUMMARY

*The authors studied 20 patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation using a protocol proposed by Bull for the control of heparinization using the activated coagulation time of whole blood proposed by Hattersley. The patients, alterations in the coagulation and in red cell values were evaluated comparing the pre-operative values with the post-operative ones. The activated coagulation time (ACT) was evaluated as to its variability in different periods (pre, trans, and post-surgery). All the results were compared with world literature. They conclude that it is an excellent method for the control*

*of the monitorization of heparin therapy and neutralization with protamine sulfate, which was used in lower doses than those referred to in literature. No post-operative complications due to alterations in the coagulation system were observed. The total doses of heparin and protamine per kilogram were, respectively, 5.85 mg and 4.34 mg. There was significant variation between the erythrocytes, the hemoglobin and the platelets ( $p < 0.001$ ). As to the protrombin time, the partial thromboplastin time, the coagulation time and the fibrinogen, none showed significant variation. The ACT did not show significant variation between the values obtained during perfusion, and neither between the basal value and the value post-protamine, the basal and the 30 minutes post-protamine, and the post-protamine and 30 minutes post-protamine.*

### REFERÊNCIAS

1. Lowary LR, Smith FA, Coyne E et al - Comparative neutralization of lung and mucosal derived heparin by protamine sulfate using in vitro methods. *J Pharm Sci*, 60: 638, 1971.
2. Jaber M, Bell WR, Benson DW - Control of heparin therapy in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 133, 1974.
3. Verska JJ, Lonser ER, Brewer III, LA - Predisposing factors and management of hemorrhage following open-heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 13: 361, 1972.
4. Hurt R, Perkins HA, Osborn JJ et al - The neutralization of heparin by protamin in extracorporeal circulation. *J Thorac Surg*, 69: 612, 1956.
5. Bull BS, Korpman RA, Huse WM et al - Heparin therapy during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 69: 674, 1975.
6. Hattersley PG - Activated coagulation time of whole blood. *JAMA*, 196: 436, 1966.
7. Gandra SMA, Felipozzi H e col - Determinação das doses de heparina e sulfato de protamina em circulação extracorpórea pelo método de coagulação ativado pelo celite. IV Congresso de Cirurgia Cardíaca JBM (edição especial), 95: 1976.
8. Evora PB e col - Controle da coagulação em circulação extracorpórea. Importância do emprego rotineiro do tempo de coagulação ativado. *Arq Bras Cardiol*, 37: 89, 1981.
9. Thome LG, Pereira SN, Pereira DV e col - Tempo de coagulação ativado em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Saúde*, 12: 55, 1986.
10. Franco JA, Grams LR - The celite clotting time as a screening test for hemophiloid and thrombotic stages. *Clin Res*, 13: 270, 1964.
11. Franco JA - The celite clotting time as test of platelet function. *Am J Clin Path*, 44: 567, 1965.
12. Hardisty RM, Hutton RA - The kaolin clotting time of platelet factor-3 availability. *Br J Haemat*, 2: 258, 1965.
13. Margolis J - The kaolin clotting time: a rapid one-stage method for diagnosis of coagulation defects- *J Clin Path*, 11: 406, 1958.
14. Proctor RR, Rapaport SI - The partial thromboplastin time with kaolin: A simple screening test first stage plasma clotting deficiencies. *Am J Clin Path*, 36: 212, 1961.
15. Allison S, Clark S, Brown F - Activated coagulation time in the control of heparin therapy. *Bull Geisinger Med Cent*, 21: 199, 1969.
16. Hill JD, Dontigny L, de Leval M et al - A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 17: 129, 1974.
17. Bull BS, Huse WM, Brauer FS et al - Heparin therapy during extracorporeal circulation. II - The use of dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 69: 685, 1975.
18. Gourin A, Streisand RL, Greineider JK et al - Protamine sulfate administration and the cardiovascular system. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 62: 193, 1971.