

## Heparina na Angioplastia Coronária. Estudo Randomizado em Casos com Baixo Risco Para Oclusão Aguda

Luiz Fernando L. Tanajura, Amanda G. M. R. Sousa, Ibraim M. F. Pinto, Aurea J. Chaves, Marinella P. Centemero, Fausto Feres, Luiz Alberto P. Matos, Manoel N. Cano, Galo A. Maldonado, J. Eduardo M. R. Sousa  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar prospectivamente a eficácia da heparina em prevenir a oclusão aguda pós-angioplastia coronária em situações de baixo risco para a ocorrência deste fenômeno.

**Métodos** - Nos últimos 4 anos, 525 pacientes submetidos a dilatação coronária com sucesso, foram randomizados para receber (n=264) ou não (n=261) heparina, após procedimento. Os critérios de oclusão foram contra-indicação ao uso da droga e risco elevado para oclusão aguda (angina instável refratária, angioplastia direta no infarto do miocárdio, dissecação coronária, presença de trombos intracoronários e dilatação de oclusões crônicas). Comparando os que receberam heparina com os que não receberam, não se observou qualquer diferença significativa, quanto ao sexo (15% x 17% do sexo feminino, NS), idade acima de 70 anos (7% x 9% NS), infarto prévio (26% x 24% NS), dilatação de múltiplos vasos (4% x 7% NS), angina estável (40% x 46% NS), angina instável (52% x 48% NS) e trombólise preliminar (8% x 6% NS).

**Resultados** - No total dos casos, ocorreram 2/525 (0,4%), oclusões agudas, sendo uma (0,4%) em cada grupo. Houve 1/525 (0,2%) óbito hospitalar, causado por infarto do miocárdio (grupo com heparina). A incidência de infarto foi 0,4% nos dois grupos: ocorreu 1 (0,4%) operação de emergência no grupo sem heparina. Foram observadas complicações hemorrágicas em 7% dos pacientes com heparina e em 2% dos que não receberam a droga (p=0,02), todas nos locais de punção e dissecação utilizados para o cateterismo cardíaco. Não houve hemorragias sistêmicas ou necessidade de transfusão sanguínea.

**Conclusão** - Nos pacientes considerados de baixo risco para oclusão aguda pós-angioplastia coronária, a ocorrência deste fenômeno foi realmente reduzida (0,4%). O emprego da heparina, em dose plena e com ajustes adequados aparentemente, não influenciou este resultado.

**Palavras-chaves:** Angioplastia coronária, heparina, infarto do miocárdio.

### Use of Heparin in Coronary Angioplasty: Randomized Trial in Low Risk Patients For Abrupt Closure

**Purpose** - To assess the efficacy of heparin in preventing the abrupt closure after coronary angioplasty in low risk patients for this phenomenon.

**Methods** - In the last 4 years, 525 patients successfully dilated were randomized to receive intravenous heparin (n=264) or not (n=261) after the angioplasty. The excluding criteria were contraindications for heparin and risk for abrupt closure (refractory unstable angina, primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction, evidence of intracoronary thrombus, intimal tear after the procedure and cases of chronic total occlusions). Both heparin and non heparin groups were similar in respect to female sex (15% x 17%; p=NS), age over 70 years old (7% x 9%; p=NS), previous myocardial infarction (26% x 24%; p=NS), multi-vessel procedures (4% x 7%; p=NS), stable angina (40% x 46%; p=NS), unstable angina (52% x 48%; p=NS) and angioplasty after thrombolytic therapy (8% x 6%; p=NS).

**Results** - The overall incidence of abrupt closure was 2/525 (0.4%), with one case (0.4%) in each group. The in-hospital mortality was 1/525 (0.2%), which occurred in a non-heparin patient, due to a anterior myocardial infarction. Major complications occurred similarly in heparin and non-heparin groups (0.4%). Bleeding complications were observed more frequently in the heparin group (7% x 2%, p=0.002). All of them were in the catheterization site and none required blood transfusion. Severe systemic bleeding were not observed.

**Conclusion** - In patients regarded as low risk for abrupt closure, the incidence of this complication was really low (0.4%) and heparin probably do not prevent it.

**Key-words:** Coronary angioplasty, heparin, myocardial infarction.

## Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 2, 95-98, 1993

Desde a experiência inicial de Gruentzig, a heparina, após angioplastia coronária (ATC), é rotineiramente empregada pela quase totalidade dos serviços que realizam o procedimento, com a finalidade de prevenir oclusão aguda (OA), que se associa a prognóstico significativamente pior dos pacientes tratados<sup>1-3</sup>.

Entretanto, se, em determinadas situações, esta conduta está plenamente justificada (casos de alto risco para OA; angina instável refratária e terapêutica clínica, ATC direta no infarto do miocárdio, dissecação coronária, trombose intracoronária e ATC para vasos cronicamente ocluídos), em outras, supostamente de risco bem menor, não há estudos que realmente dêem respaldo à utilização desta droga, com este intuito<sup>4-6</sup>.

Neste estudo, prospectivo e randomizado, avalie-se na influência da heparina, na incidência da OA pós-ATC em pacientes considerados de baixo risco para este fenômeno.

### Métodos

O protocolo previa que, após uma dilatação com sucesso angiográfico imediato (lesão residual abaixo de 50%), os pacientes eram randomizados para tratamento com heparina ou não.

Os critérios de exclusão foram contra-indicações ao uso da heparina e risco elevado para OA.

Dentre outras, as principais contra-indicações para uso da heparina foram: idade superior a 75 anos, úlcera péptica em atividade, traumas ou grandes intervenções cirúrgicas recentes, hipertensão arterial sistêmica não controlada (pressão sistólica > 180mmHg e pressão diastólica > 110 mmHg) e diáteses hemorrágicas em geral. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, mesmo com infarto prévio, cirurgia de revascularização miocárdica preliminar, ATC de múltiplos vasos, bem como redilatações. Os casos em que a terapia trombolítica foi realizada eletivamente, a partir da segunda semana consecutiva ao infarto agudo do miocárdio (IAM) foram incluídos. Só foram incluídos portadores de angina instável já controlada clinicamente, com ausência de angina em repouso nas 48h precedentes.

De acordo com estes critérios, entre fevereiro de 1988 e setembro de 1991, foram randomizados, consecutivamente um a um, 525 pacientes: 264 (50%) receberam heparina e 261 (50%) não receberam. Todos os casos receberam, também, diltiazem (180 mg/dia), dipiridamol (225 mg/dia), aspirina (500 mg/dia) e nitratos, iniciados, pelo menos, 24h antes da ATC.

Perante suspeita clínica ou eletrocardiográfica de OA, o paciente era reconduzido à sala de hemodinâmica, para confirmação e tratamento adequado.

A investigação propedêutica consistiu de avaliação pronta e cuidados dos sintomas, dos eletrocardiogramas

sucessivos e das dosagens enzimáticas (CKMB antes da ATC, 1 e 12h após o procedimento).

Nos casos em que se utilizou a via braquial, a heparinização foi iniciada imediatamente após a chegada do paciente à enfermaria. Naqueles em que se usou a via femoral, o início se deu após a retirada do introdutor arterial, o que ocorria 2 a 4h após a ATC.

Iniciava-se a infusão na dose de 1000 UI/hora, com ajustes a cada 4 horas. O critério utilizado para a avaliação da heparinização foi o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), o qual deveria ser mantido entre 2,0 e 2,5 vezes o valor normal (VVN), por um período de 18 a 24h.

A eficácia da heparinização foi considerada: a) ótima, quando todos os TTPA ultrapassavam 2,0 VVN; b) subótima, quando no máximo dois valores de TTPA fossem de 1,5 a 2,0 VVN; c) inadequada, quando se um ou mais TTPA fosse inferior a 1,5 VVN.

### Resultados

As características clínicas dos grupos não revelaram qualquer diferença expressiva quanto ao sexo, idades, fatores de risco para coronariopatias, presença de IAM prévio e quadro clínico (tab. I).

Os grupos heparinizado e não heparinizado, não diferiram quanto frequência de dilatação do terço proximal da descendente anterior (DA) (43% x 44%; NS), de ATC de DA proximal com IAM inferior prévio (11% x 10%; NS) e de casos de angina instável com IAM prévio (5% x 8%; NS).

**Tabela I - Distribuição dos casos conforme sexo, idade, fatores de risco de coronariopatia e quadro clínico no grupo tratado e no grupo de controle**

	Grupo Heparinizado N = 264 %	Grupo Não Heparinizado N = 251 %	Decisão Estatística P
Sexo			
masculino	85	83	NS
feminino	15	17	NS
Idade			
< 70 anos	93	91	NS
> 70 anos	7	9	NS
IM Prévio	26	24	NS
Diabetes	19	14	NS
HAS 48	46	NS	
Quadro Clínico:			
Angina estável	40	46	NS
Angina instável	52	48	NS
Trombólise prévia	8	6	NS

IM = infarto do miocárdio, HAS = hipertensão arterial sistêmica

Tabela II - Distribuição dos casos conforme informações angiográficas no grupo tratado e no grupo de controle			
Variáveis	Grupo	Grupo	Decisão estatística
	Heparinizado N=264 %	Não Heparinizado N=251 %	
Uniarterial	91	89	NS
Multiarterial	9	11	NS
Tipo de lesão			
Concêntrica	43	46	NS
Excêntrica	57	54	NS
Extensão da lesão			
Localizada (<10mm)	90	91	NS
Segmentar (>10mm)	10	9	NS
Circulação colateral			
Presente	10	9	NS
Ausente	90	91	NS
FE VE > 45%	77	78	NS
FE VE < 45%	23	22	NS

FE VE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A tabela II resume as principais características angiográficas dos grupos. No total, houve um discreto predomínio das lesões excêntricas, a maioria não segmentar (extensão < 10mm). Aproximadamente, um quarto dos casos apresentava disfunção ventricular esquerda moderada ou severa, com fração de ejeção global (FEG) inferior a 45%.

Em relação à via utilizada para o cateterismo cardíaco, observou-se predomínio marcante da via femoral, que foi utilizada em 79% dos casos heparinizados e em 86% dos que não receberam a droga (NS).

Em 96% dos heparinizados e em 93% dos não heparinizados (NS), foi feita dilatação de um único vaso. Nos demais procedeu-se à dilatação de 2 vasos.

Dos pacientes selecionados para heparinização, 93% efetivamente, receberam o anticoagulante. Nos 7% restantes, a terapia ou não foi iniciada ou foi interrompida precocemente, em decorrência de fenômenos hemorrágicos nos locais de punção e dissecação arterial.

A heparinização, de acordo com os critérios citados previamente, foi considerada como ótima em 63% e, subótima, em 30%. Em 7%, a despeito dos ajustes, ela foi inadequada. O número de exames de TTPA variou de 4 a 6 por paciente (n = 4,3).

Ocorreram 2 casos (0,4%) de OA, sendo um (0,4%) em cada grupo. Em ambos, dilatou-se um único vaso, perante angina instável. O manuseio da OA consistiu na intervenção cirúrgica de emergência, no caso não heparinizado e redilatação, no que fez uso da heparina. A opção por uma ou outra forma de tratamento foi feita apenas com base na repercussão clínica e nos detalhes angiográficos observados na reavaliação hemodinâmica. Os dois pacientes com OA apresentaram evolução

eletrocardiográfica e curva enzimática compatíveis com IAM. A paciente do grupo heparinizado teve morte súbita no 8º dia de internação.

Hemorragias foram observadas em 7% dos casos heparinizados e em 2% dos não heparinizados (p=0,02). Todas foram restritas aos locais de punção e dissecação arterial. Não se observou qualquer hemorragia sistêmica e nenhum paciente necessitou de transfusão sanguínea.

## Discussão

A OA após ATC é a causa básica das complicações maiores relacionadas com este procedimento. Na literatura, sua frequência varia de 2 a 12% dos casos. Esta variabilidade deve-se aos critérios utilizados, já que alguns autores consideram apenas os eventos observados após dilatação, ou seja, após a saída do paciente da sala de cateterismo, enquanto outros incluem todos os episódios de OA, inclusive os ocorridos durante e imediatamente após ATC, o que eleva sua incidência<sup>2,7-9</sup>.

Manifesta-se, na quase totalidade dos casos, por isquemia miocárdica grave e de instalação abrupta, cujas consequências já estão bem estabelecidas: IAM, intervenção cirúrgica de emergência e óbito<sup>1,3,10</sup>.

Embora alguns aspectos da profilaxia já estejam bem analisados, outros ainda carecem de investigações, principalmente, os relativos às formas de tratamento que permitam redução expressiva em sua ocorrência e melhor eficiência em seu controle.

O uso dos antiagregantes plaquetários tem sido benéfico na prevenção da OA, conforme vários estudos. No trabalho de Schwartz e col<sup>11</sup>, um dos mais citados na literatura, a associação de aspirina e dipiridamol, comparada com placebo, reduziu a ocorrência da OA (2% x 7%; respectivamente p<0,001). Outros antiagregantes mostraram resultados semelhantes<sup>12</sup>.

A heparina é outro recurso largamente utilizado com este propósito. A maioria dos serviços inclui a heparinização contínua, por um período mínimo de 18 a 24h após a dilatação<sup>1-5</sup>. Questiona-se, entretanto, se esta conduta deve ou não ser utilizada rotineiramente, em todos os casos.

Nos alto risco para OA, o uso da heparina parece estar plenamente justificado. Em estudo recente, Laskey e col<sup>4</sup>, pacientes com angina instável refratária e expressiva frequência de trombos intracoronários, foram sorteados para heparinização ou não, após a ATC. Todos receberam aspirina e dipiridamol, nas doses habituais, antes e depois da dilatação. Os resultados mostraram maior frequência de OA (8% x 2%; p<0,01), oclusão de ramos secundários (12% x 2%; p, 0,001) e insucesso da ATC (19% x 9%; p<0,002) nos casos não heparinizados. Outras situações em que se comprovou a eficácia da heparinização são: dissecações coronárias, angioplastia direta no IAM, ATC de oclusões crônicas e dilatações realizadas nos 15 primeiros dias após o IAM<sup>4,6,8,10</sup>.

No entanto, nas situações em que o risco de OA é supostamente bem menor, a eficácia da heparina em prevenir este fenômeno é incerta<sup>6,13,14</sup>.

Os resultados de nosso estudo sugerem que a heparinização é provavelmente desnecessária.

Apesar de aparentemente ineficaz na profilaxia da OA, o uso da heparina mostrou-se muito seguro. Nenhum paciente apresentou hemorragias sistêmicas graves ou necessidade de transfusão sangüínea. As complicações hemorrágicas nos locais de cateterismo foram significativamente mais freqüentes nos casos heparinizados (7% x 2%; p=0,02).

Na literatura, o único estudo que se propôs a analisar esta questão mostrou resultados similares. Ellis e col<sup>15</sup>, da Emory University, em 1989, estudando os possíveis efeitos da heparina na prevenção da reestenose, selecionaram, por sorteio, para heparinização ou inclusão de doxtrase, um total de 416 pacientes. Na fase hospitalar, a freqüência de OA foi discretamente maior nos não heparinizados (2,4% x 1,8%; NS). A incidência de complicações hemorrágicas nos locais de punção foi superior nos heparinizados (8,2% x 3,8% NS). Os critérios de exclusão utilizados foram semelhantes aos nossos, com exceção dos casos que apresentavam discretas dissecções intraluminais após ATC, que foram aproveitados. Esse contingente talvez explique a maior incidência da OA observada na casuística da Emory University, em relação ao que foi por nós obtido (2,1% x 0,4%). Ambos os protocolos previam a utilização de aspirina e dipiridamol antes e depois da dilatação; a duração da infusão da heparina (18 a 24h) também foi igual.

Baseados no presente estudo, concluímos que, nos casos classificados como de baixo risco para OA, sua incidência foi, de fato, reduzida (0,4%) e o emprego da heparina não pareceu influenciar a ocorrência desta com-

plicação, o que torna a sua utilização, nessas situações, desnecessária.

## Referências

1. de Feyter PJ, Van Den Brand M, Jaarman G et al - Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1991; 83: 927-36.
2. Sinclair JN, Mcghee CM, Baim DS et al - Predictors, therapeutic options and long-term outcome of abrupt closure. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 61G-6.
3. Detre KM, Holmes DR, Faxon DP et al - Incidence and consequences of periprocedural occlusion: the 1985-1986 NHBLI PTCA registry. *Circulation*, 1990; 82: 739-50.
4. Laskey MAL, Dentsch E, Barnathan E et al - Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 1425-9.
5. Topol E - *Acute Coronary Intervention*. New York, Alan R. Liss, 1988: 79-94.
6. Gablioni G, Kem MJ, Vandormael M et al - Acute coronary occlusion occurring after percutaneous transluminal coronary angioplasty: temporal relationship to discontinuation of anticoagulation. *Am Heart J*, 1988; 116: 696-700.
7. King III SB. Prediction of acute closure in percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1990; 81(suppl IV): 5-8.
8. Simpfendorfer C - Acute coronary occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cleve Clin J Med*. 1988; 55: 429-32.
9. Ellis S, Ronbm G, Douglas J et al - Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*, 1988; 77: 372-9.
10. Topol EJ - Emerging strategies for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 249-50.
11. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al - Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1714-9.
12. White CW, Chaitman B, Lassar TA and the Ticlopidine Study Group. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA; results from the ticlopidine multicenter trial. *Circulation*, 1987; 76(suppl IV): 400.
13. Ellis SG - Elective coronary angioplasty: technique and complications. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, Saunders, 1990: 199-222.
14. Quigley PJ, Erwin J, Maurer BJ et al - Percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina: comparison with stable angina. *Br Heart J*. 1986; 55: 227-30.
15. Ellis SG, Wilentz J, Roubin G et al - Effect of 18 to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1989; 117: 777-82.