

Neutralização de Heparina "in vivo" Após Circulação Extracorpórea Estudo Comparativo de Efeitos de Duas Preparações de Protamina e da Validade de Controle pelo Tempo de Coagulação Ativada (TCA)

M.A. Piccioni¹, J.L. Piccioni¹, M. Brandão Neto¹, W.K. Dubieux, TSA²,
J.O.C. Auler Jr., TSA³, R.V. Gomide Amaral, TSA⁴, D. Chamone⁵ & A.D. Jatene⁶

Piccioni M A, Piccioni J L, Brandão Neto M, Dubieux W K, Auler Jr. J O C, Gomide Amaral R V, Chamone D, Jatene A D – "In vivo" heparin neutralization after cardiopulmonary bypass. A comparative study on the effects of two protamine brands and on the value of the control of activated coagulation time (ACT).

Excessive bleeding after cardiac surgery with bypass is still a problem. Among various possible causes inadequate heparin neutralization is prominent.

The introduction of ACT for control of heparinization and protamine in inactivation is accepted as a definitive tool.

This paper evaluates the efficiency of ACT (normal 80-120 sec), comparing it with thrombin time (normal 10-12 sec). Two different brands of protamine (A&B) were tested.

Thirty patients were divided into two groups (I&II), with nine coronary and nine valve surgeries in each. All had normal coagulation tests before surgery. Age, weight, bypass duration, perfusate and surgery duration were similar for I&II.

Initial heparin dose was 3 mg.kg IV supplemented whenever ACT < 450 sec. Neutralization was performed with protamine, initially 0.8-1.0 mg for an equivalent dose, of heparin, supplemented as required to reduce ACT below 120 sec. In group I the dose of protamine (A) was 340 mg; heparin 330 mg; final ACT = 100 sec; bleeding volume over 12 hours was 520 ml. TT was 50 sec (post bypass), 40 sec in the immediate postoperative. In group II protamine (B) dose was 270 mg, heparin 350 mg, final ACT was 90 sec, TT was 20 sec (post bypass) and 17 sec in immediate postoperative, bleeding in 12 hours was 350 ml.

Other coagulation parameters (prothrombin time & partially activated thromboplastin time) and platelet count were not different between groups. It is concluded that 1) ACT failed to detect a heparin excess; 2) Non neutralized heparin was the main cause of bleeding; 3) Different protamine brands exhibited different neutralization potencies and 4) In the event of bleeding with "normal" ACT a reevaluation of thrombin time is suggested.

Key-Words: BLOOD: anticoagulants, heparin, anticoagulants, protamine; BLOOD: activated coagulation time; SURGERY: cardiac, cardiopulmonary bypass.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

1 Médico Assistente do Serviço de Anestesia

2 Diretor do Serviço de Anestesia

3 Supervisor da Recuperação Cardíaca Pós-Operatória

4 Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da USP e Diretor de Divisão da Anestesia do Hospital das Clínicas – FMUSP

5 Professor Livre-Docente de Hematologia e Diretor do Laboratório de Pesquisas do INCOR

6 Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica da FMUSP

Correspondência para José Otávio Costa Auler Jr.
Rua Guarará, 538/151
01425 - São Paulo, SP

Recebido em 23 de maio de 1986

Aceito para publicação em 7 de julho de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A anticoagulação durante a circulação extracorpórea (CEC) é fundamental em cirurgia cardíaca. Para tanto, utiliza-se heparina cujos efeitos devem ser efetivamente neutralizados no final da CEC.

A heparina foi introduzida na clínica há 50 anos por grupos restritos, em Estocolmo e Toronto¹. Em 1945 seu uso foi generalizado e foi aceita uma preparação padrão internacional. Apesar de seu uso rotineiro, só recentemente seu efeito em células e animais vem sendo desvendado². Vários compostos são capazes de neutralizar a heparina "in vitro" e "in vivo". Atualmente emprega-se uma proteína de baixo peso molecular, denominada protamina, na forma de sal. Embora tenha sido descoberta em 1937 por Best, até hoje não se conseguiu estabelecer a dose exata de sua neutralização circulante, pelos seguintes:

1 — A heparina comercial é uma mistura de moléculas diferentes no grupamento sulfato, ácido urônico, amino açúcar e peso molecular. São conhecidas 120 "heparinas" na sua preparação comercial^{3, 4}.

2 — A atividade da heparina como a da protamina pode variar com a origem e método de preparação, composição do substrato do plasma do paciente e com o teste empregado para avaliar esta atividade.

3 — Inexistência de um consenso entre a dose unitária de protamina que neutraliza cem unidades de heparina, devido a variação do seu peso molecular⁵.

4 — Efeito anticoagulante da protamina "in vivo". Embora questionado, vários autores^{6, 7} sugerem que alguns pacientes recebem doses inadequadas de protamina, com alteração do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) e tempo de trombina (TT) e doses em excesso alterando somente o TTPa.

5 — Controvérsias sobre a dose ideal de heparinização e seu controle laboratorial. O protocolo de Bull^{8, 9} utiliza o tempo de coagulação ativada (TCA), amplamente aceito em nosso meio, embora questionado^{10, 11, 12} quanto ao nível de heparinização preconizado durante a CEC.

Como se não bastassem estes pontos abertos à discussão, estudos demonstraram que a heparina neutraliza o efeito anticoagulante do PGI₂¹³, potencializa a síntese de tromboxane A₂ pelas plaquetas, que pode levar à hiperagregação destas a episódios trombócitos e à trombocitopenia^{14, 15}. Recentemente, alterações da perfusão capilar e possibilidade de vasoespasm

coronariano em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca têm sido relatados^{16, 18}.

O objetivo deste trabalho foi analisar, através de um protocolo, a inativação da heparina "in vivo" por protamina de duas diferentes preparações comerciais e a validade do TCA na avaliação dessa neutralização.

METODOLOGIA

Foram estudados 30 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os dados referentes ao diagnóstico, idade, sexo, peso, tempo de CEC e tempo de ato operatório estão na Tabela I. Todos os pacientes apresentavam no pré-operatório, coagulograma normal e estavam em classe funcional I/II (NYHA).

A medicação pré-anestésica constituiu-se de 1 a 1,5 mg.kg⁻¹ de meperidina e 0,5 mg.kg⁻¹ de prometazina por via muscular, uma hora antes da operação. A indução da anestesia foi feita por via venosa com diazepam 0,5 mg.kg⁻¹, fentanil 20 µg.kg⁻¹, brometo de pancurônio 0,1 mg.kg⁻¹. Na manutenção da anestesia foram utilizados o óxido nitroso em oxigênio a 50%. As doses suplementares de fentanil e de diazepam foram administradas de acordo com a resposta individual de cada paciente.

A hidratação intra-operatória foi realizada com solução de Ringer e glicose a 5%. A velocidade e o volume de infusão dependeram da pressão venosa central (PVC), diurese e demais parâmetros hemodinâmicos.

A técnica da CEC foi padronizada e utilizou-se hemodiluição com solução de Ringer e oxigenador de bolhas (INCOR).

O controle da anticoagulação e da coagulação foi feito através, de exames nos períodos: 1 — Pré-operatório. 2 — Após indução anestésica (valores iniciais). 3 — Após heparinização. 4 — Após CEC e administração de protamina. 5 — Com duas horas de pós-operatório.

Os exames realizados foram: TCA, TT, TTPa, Atividade de Protrombina (AP) e Contagem de Plaquetas. O método laboratorial empregado para determinar o TCA é uma modificação de tempo de coagulação que empregou celite (areia inerte) para promover máxima ativação do fator XII¹⁹. O TT foi dado segundo a técnica descrita por Ingram e Matchett²⁰, o TTPa de acordo com Proctor e Rappaport²¹, o AP pelo método de um estágio²² e as plaquetas pela enumeração, utilizando microscópio Zeiss com contraste de fase²³.

Para se obter anticoagulação usou-se heparina sódica contendo 5.000 u.ml⁻¹ por via venosa

(punção de átrio direito) imediatamente antes da CEC, na dose de 400 u.kg^{-1} (4 mg.kg^{-1}) e as doses subseqüentes foram administradas sempre em função do TCA, que foi mantido acima de 400 s.

A neutralização da heparina foi feita com protamina, por via sistêmica (raiz da aorta ou átrio esquerdo) lentamente, a dose estabelecida foi de 3 mg.kg^{-1} e as doses subseqüentes foram administradas sempre em função do TCA até seu retorno ao valor inicial. Para efeito comparativo utilizou-se protamina de duas preparações comerciais, distribuindo-se em dois grupos aleatórios de 15 pacientes cada:

Grupo 1 — Pacientes que receberam protamina de preparação comercial segundo a Farmacopéia Britânica (Protamina A).

Grupo 2 — Pacientes que receberam protamina de preparação comercial segundo a Farmacopéia Norte-Americana (USP) (Protamina B).

Esses resultados são produtos ou valores da estatística de Wilks(W), com aproximação pela estatística de Fisher-Snedecor (F) e respectivo nível de probabilidade associado (p). Nos casos de significância da hipótese de igualdade entre condições, prosseguiu-se à análise comparando-se condições de interesse: valores iniciais com valores pós-protamina e valores pós-protamina com valores de 2 h de pós-operatório. Essas comparações foram feitas em ambos os grupos, nos casos em que o resultado foi de igualdade entre eles. Os pacientes do grupo 1 receberam em média 50 mg adicionais de protamina A e os do grupo 2 a média de 15 mg de protamina B.

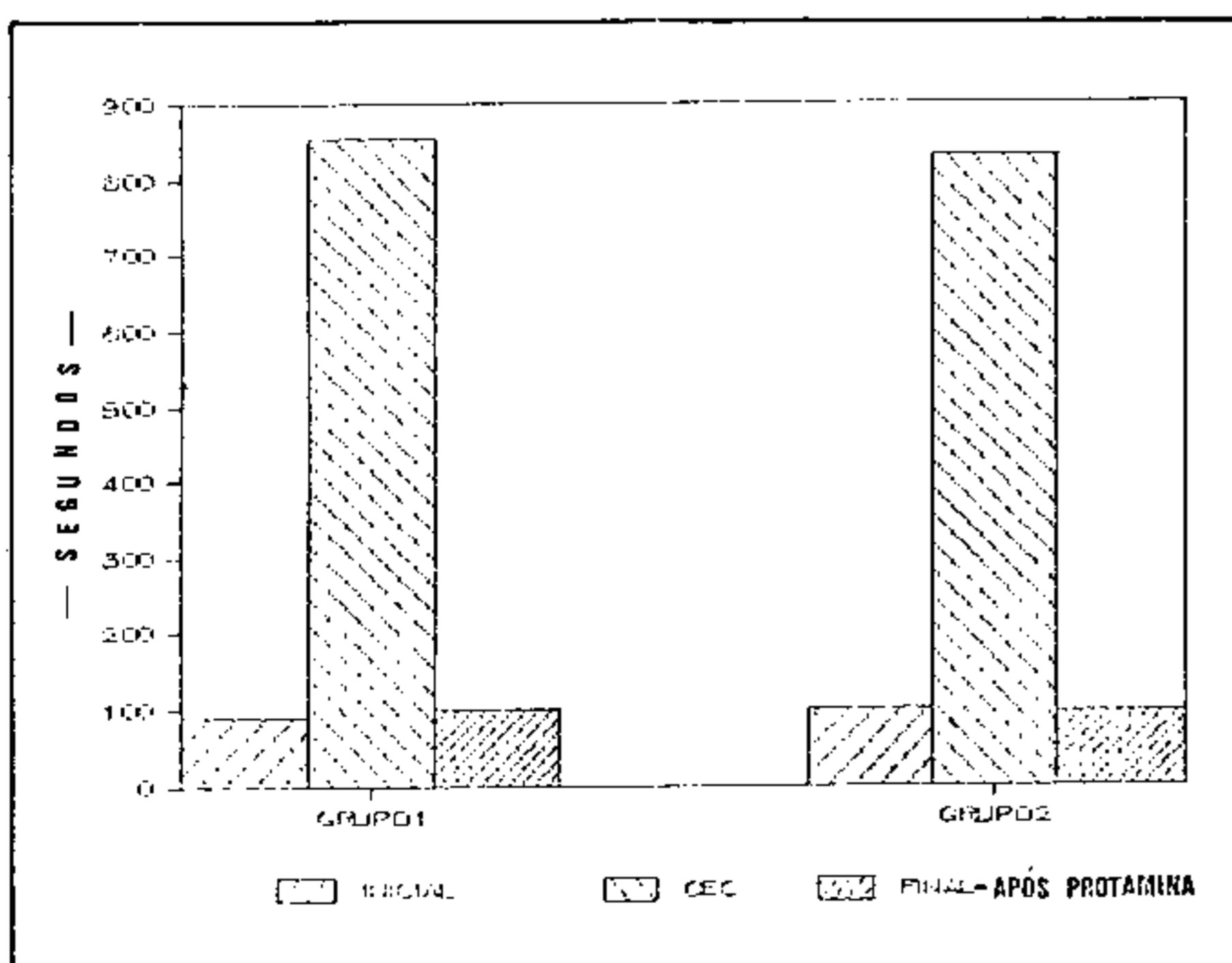


Fig. 1 Tempo de coagulação ativada. Para normalizar o TCA no Grupo 1 foi necessária maior dose de protamina (protamina A), entretanto, não houve retorno ao valor inicial.

Análise Estatística — Para análise de parâmetros da coagulação (TCA, TTPa, AP e plaquetas) foi utilizado o método de análise de perfil para duas amostras^{2,4} comparando-se os dois grupos. Na avaliação do TT foram construídas tabelas para cada uma das condições (antes, pós-protamina e duas horas de pós-operatório) onde observou-se a frequência dos casos de cada grupo em intervalos definidos para variação do TT. A análise destas tabelas foi feita através do cálculo da estatística do qui-quadrado^{2,5}. Os cálculos relativos a estas análises foram feitos utilizando-se o "Software" SAS (Statistical Analysis System)^{2,6}.

Os resultados estão ilustrados pelas Figuras 1 a 10 e os dados dos pacientes estão na Tabela I. Os resultados da análise estatística referentes ao TT estão na Tabela II, III e IV, e os restantes que incluem o TCA, TTPa, AP e Plaquetas estão comentados no texto.

RESULTADOS

Na análise dos resultados observa-se:

TCA (Fig. 1). No grupo 1 não houve retorno ao seu valor inicial (88s) permanecendo em 103s pós-protamina. No grupo 2 o valor inicial de 96s ficou em 95,5s pós-protamina. Durante heparinização o TCA ficou entre 831s para o grupo 1 e 841s para o grupo 2.

Relação heparina-protamina (Figura 2). No grupo 1 a dose total de heparina foi de 344 mg e foram necessários para normalizar o TCA 341 mg

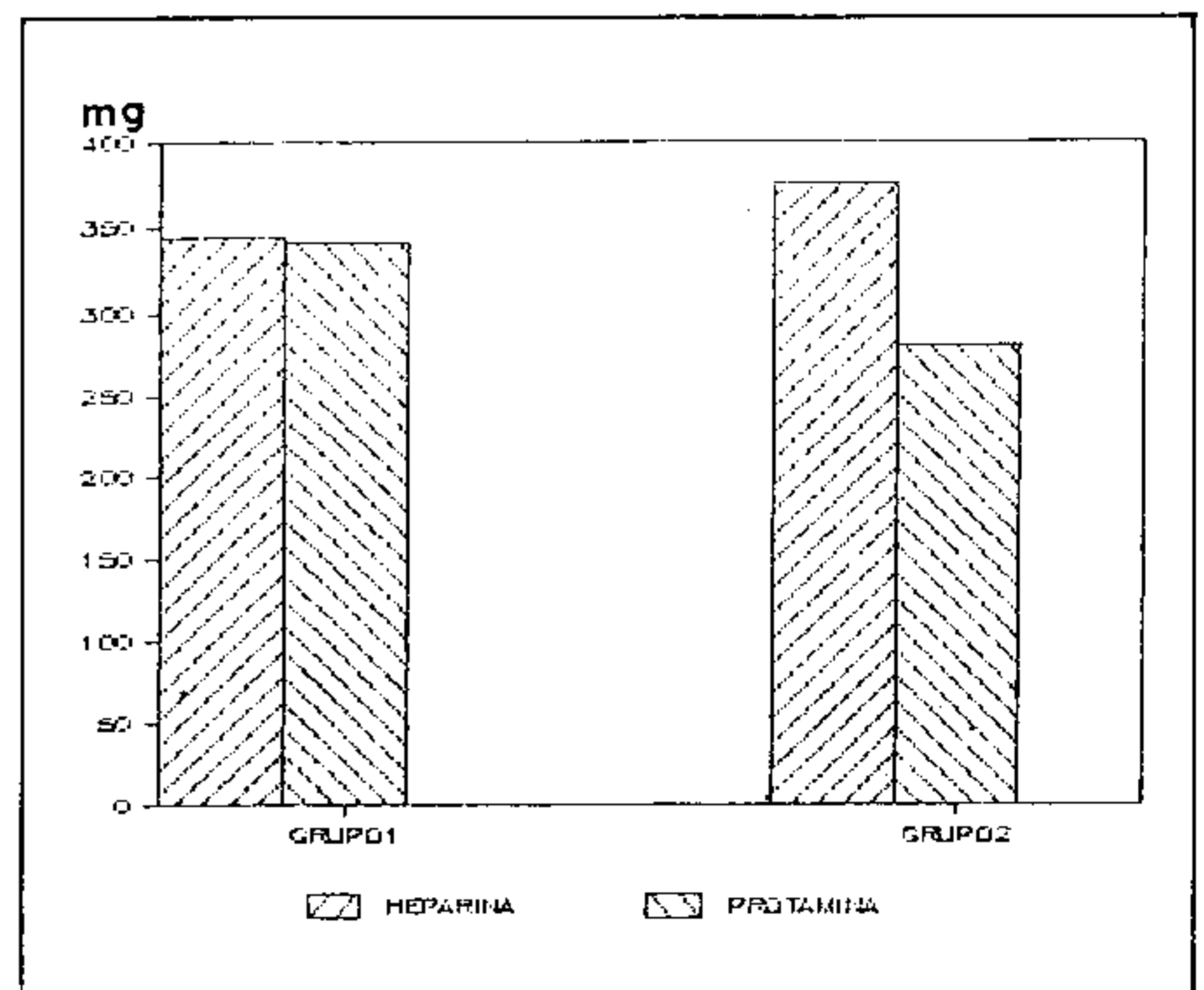


Fig. 2 Relação heparina-protamina. Observa-se que os pacientes do Grupo 2 necessitaram de dose menor de protamina (protamina B) para volta do TCA ao valor inicial, embora tenha recebido dose menor de heparina que os do Grupo 1.

de protamina. A dose total de heparina no grupo foi de 376 mg e de protamina 280 mg.

TT (Figura 3). O valor médio inicial em ambos os grupos foi de 10s. Com a heparinização ficou incoagulável (200s) e pós-protamina no grupo 1 o TT ficou em 78s e no grupo 2 em 27s, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Após duas horas de pós-operatório o TT no grupo 1 ainda permanecia em 40s e no grupo 2 em 20s.

TTPa (Figura 4). No grupo 1 o valor médio inicial foi de 53s e no grupo 2 50s. Pós-protamina ficou em 62s no grupo 1 e 50s no grupo 2. Após duas horas de pós-operatório estava em 55s no

grupo 1 e 47s no grupo 2. Durante a heparinização o TTPa ficou incoagulável.

AP (Figura 5). Inicialmente a atividade protrombínica foi de 79% no grupo 1 e 75% no grupo 2. Após a heparinização o AP ficou incoagulável. Depois da protamina estava em 50% no grupo 1 e 56% no grupo 2. Com duas horas de pós-operatório permaneceu em 58% no grupo 1 e no grupo 2 elevou-se para 64%, sendo esta diferença significativa.

Plaquetas (Figura 6). A média inicial foi de 208.730/mm³ para o grupo 1 e 198.730/mm³ para o grupo 2. Após a CEC houve queda

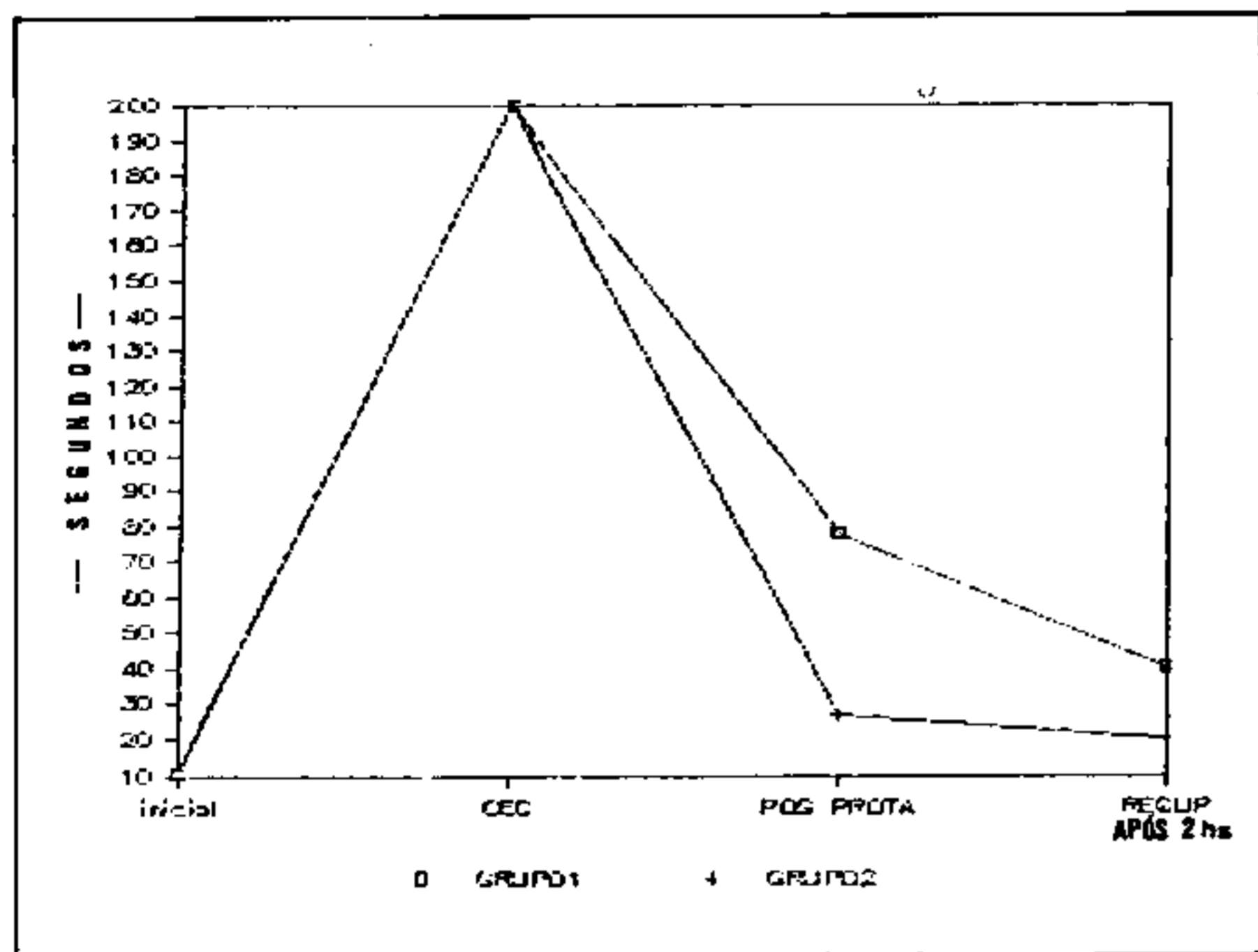


Fig. 3 Tempo de trombina. Em ambos os grupos não houve retorno do TT aos valores iniciais. Este fato significa neutralização incompleta da heparina administrada, mesmo com TCA "normal".

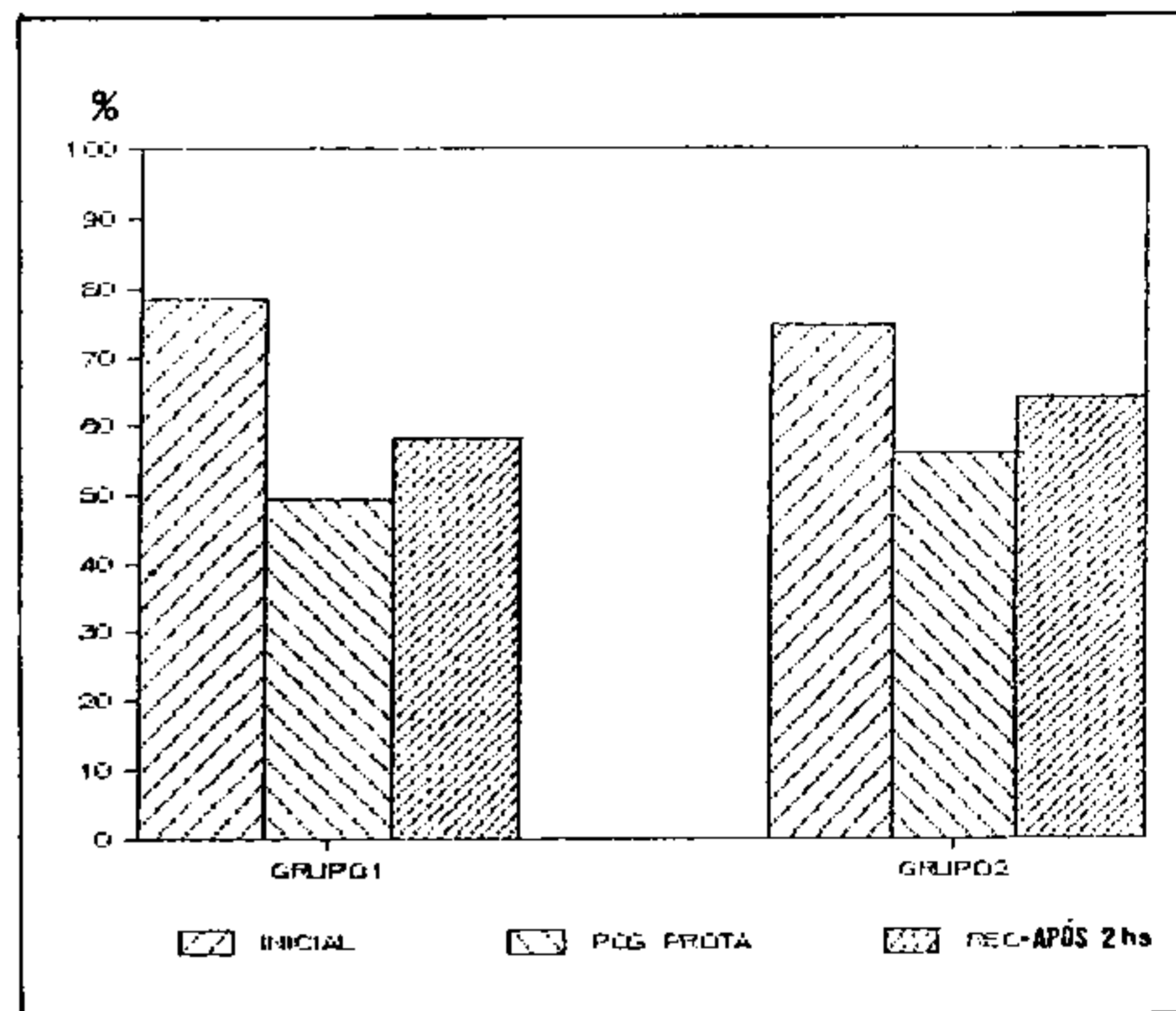


Fig. 5 Atividade de protrombina. Valores iniciais normais. No Grupo 1 a AP permaneceu baixa, traduzindo menor neutralização da heparina.

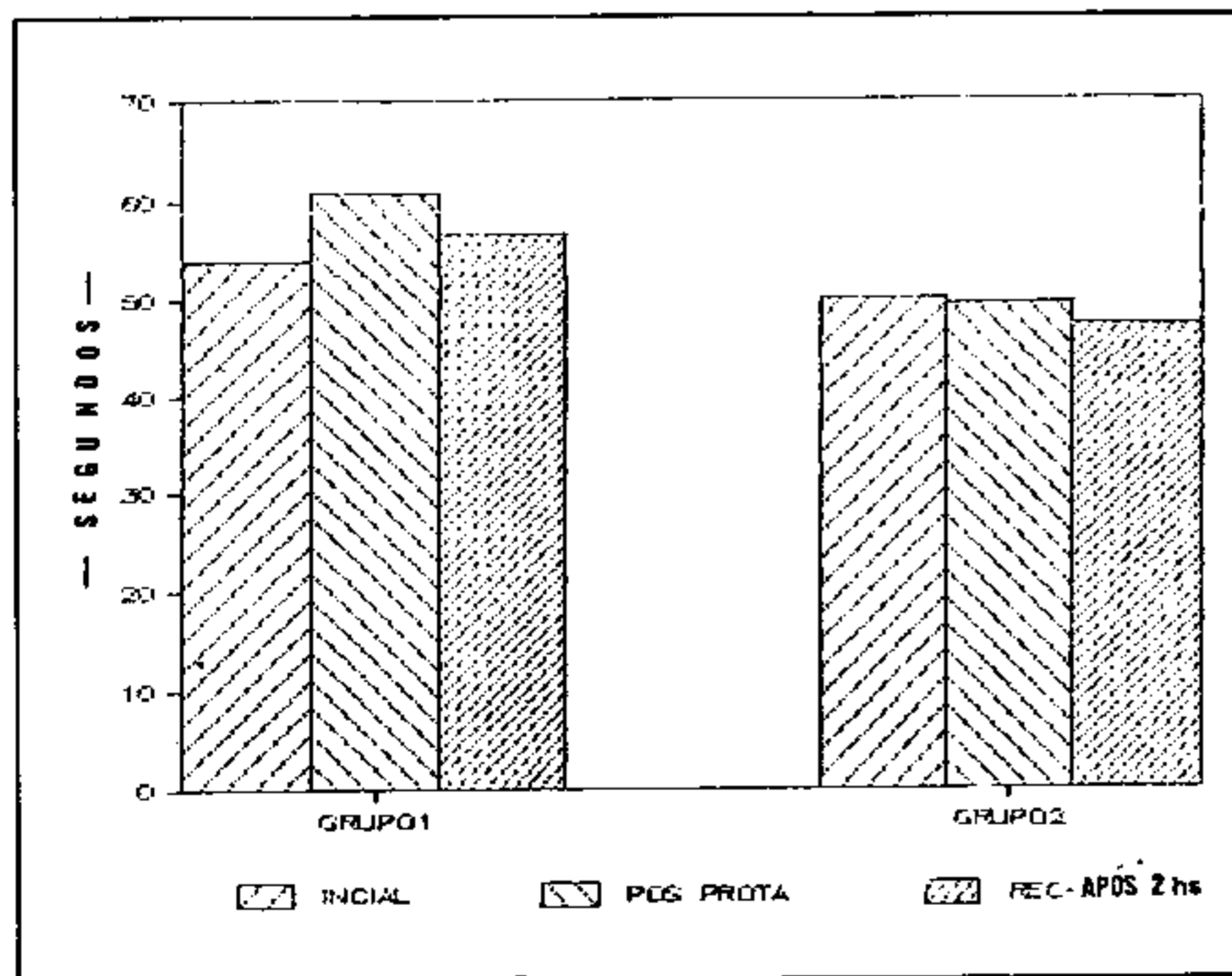


Fig. 4 Tempo de tromboplastina parcial ativada. No grupo 1 o TTPa não retornou ao valor inicial, significando ainda existir heparina que não foi neutralizada pela protamina (protamina A).

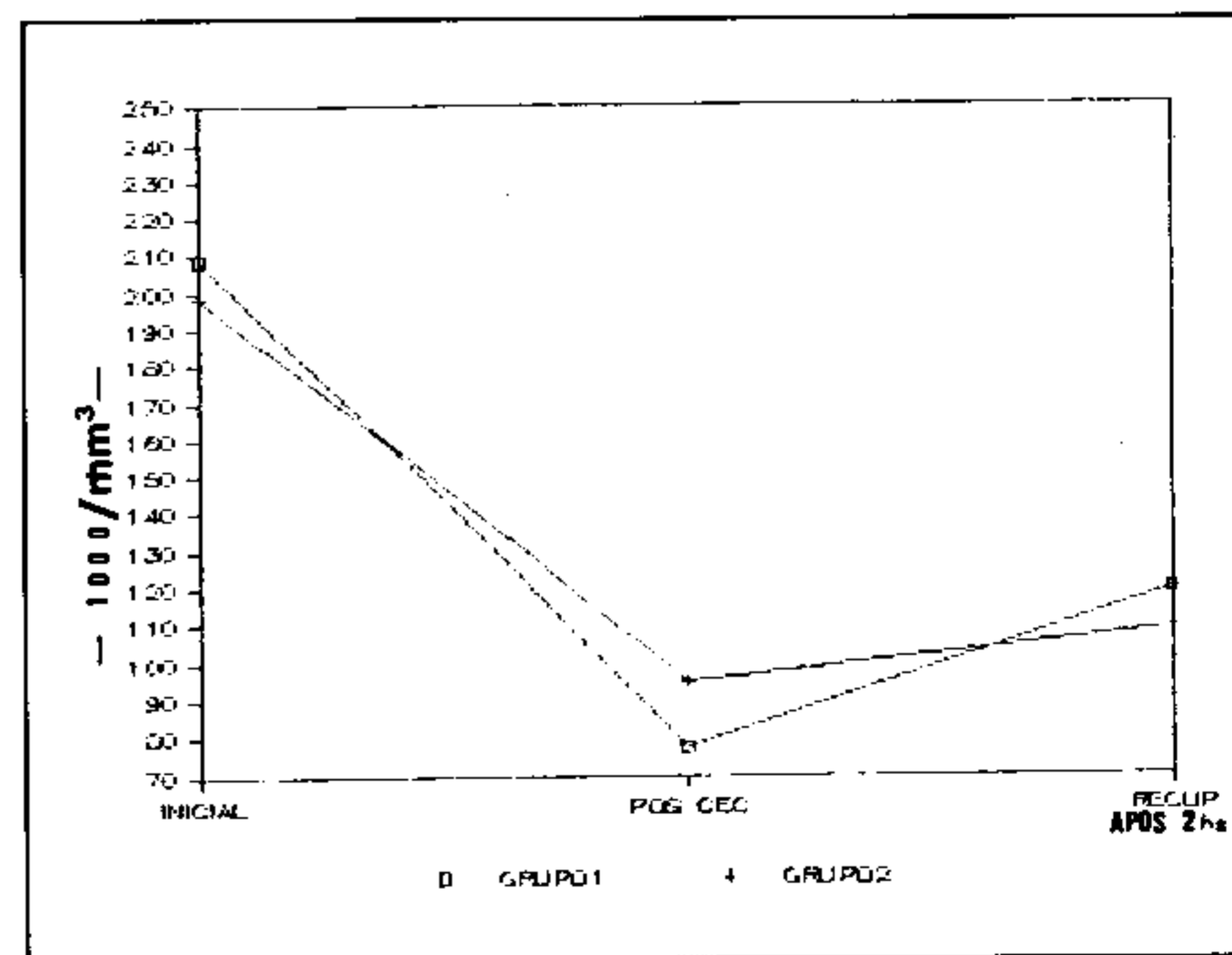


Fig. 6 Plaquetas. Observou-se variação numérica pronunciada após a CEC, e, a seguir, tendência a normalização.

acentuada do número de plaquetas, havendo diferença significativa entre o grupo 1 ($77.330/\text{mm}^3$) e o grupo 2 ($94.000/\text{mm}^3$). Após duas horas de pós-operatório houve recuperação do número das plaquetas, o grupo 1 estava com $119.200/\text{mm}^3$ e o grupo 2 com $108.670/\text{mm}^3$.

pH (Figura 7). O pH do sangue arterial permaneceu no grupo 1 e no grupo 2, nas médias de 7,47 e 7,46 durante todo o ato operatório e pós-operatório.

Temperatura Esofágica (Figura 8). A média em ambos os grupos durante a CEC foi de 30°C e no ato operatório e pós-operatório permaneceu em média de 36°C .

Hematócrito (Figura 9). O hematócrito inicial em ambos os grupos foi de 40% e com a

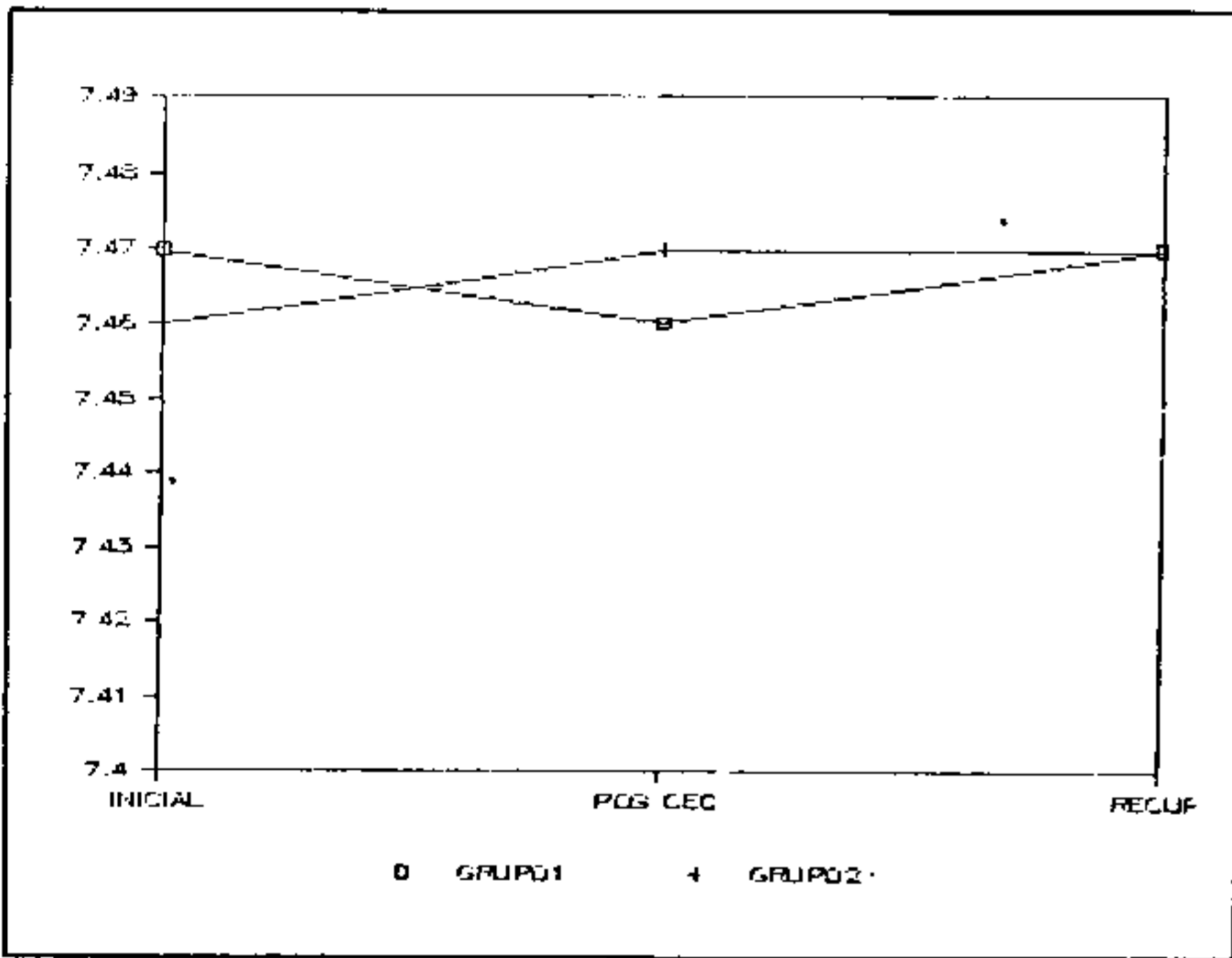


Fig. 7 Potencial hidrogeniônico. (pH). Mesmo comportamento nos dois grupos.

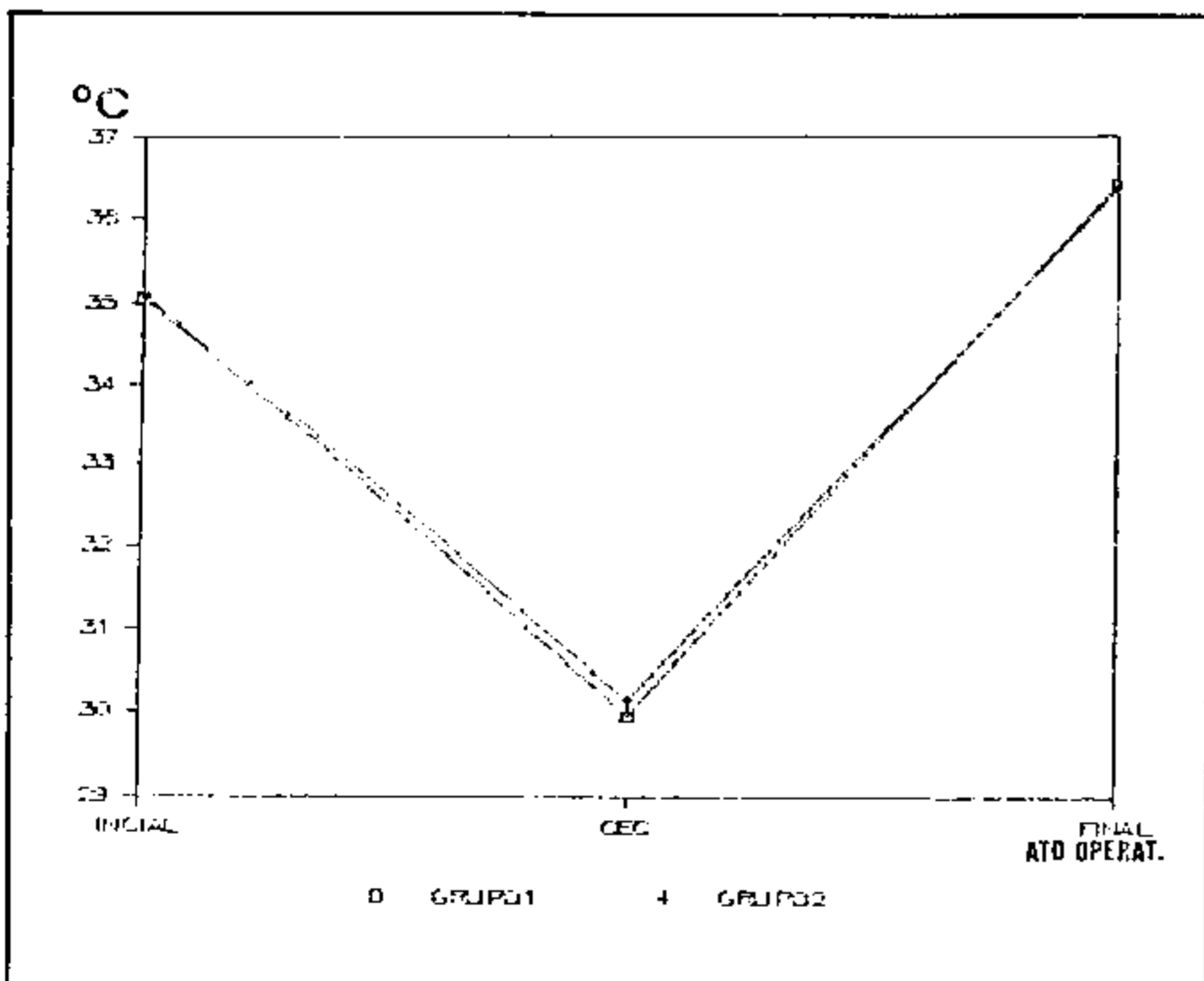


Fig. 8 Temperatura esofágica. Uniformidade nos dois grupos.

hemodiluição da CEC ficou em 28%. Após o ato operatório estava com 35%.

Perda Sangüínea (Figura 10). Observa-se que a perda sangüínea é maior nas primeiras horas de pós-operatório. No grupo 1 o volume sangüíneo perdido nas duas primeiras horas foi de 450 ml e no grupo 2 de 215 ml.

Reposição de Sangue (Figura 10). No grupo 1 houve necessidade de maior reposição de sangue, dois pacientes necessitaram de sangue pós-protamina e sete no pós-operatório imediato. No grupo 2, somente dois pacientes necessitaram de sangue no pós-operatório.

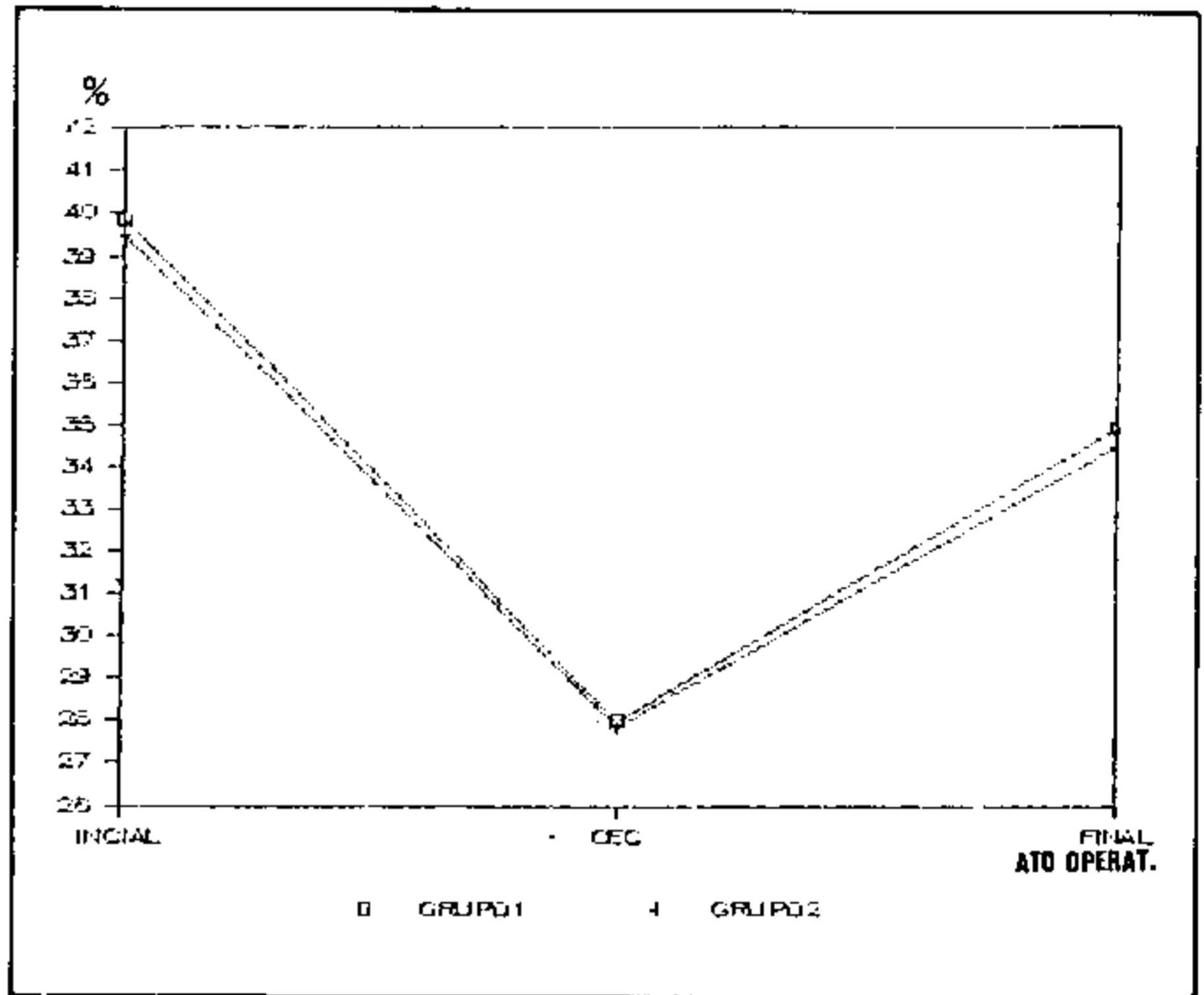


Fig. 9 Hematócrito. Comportamento uniforme em ambos os grupos.

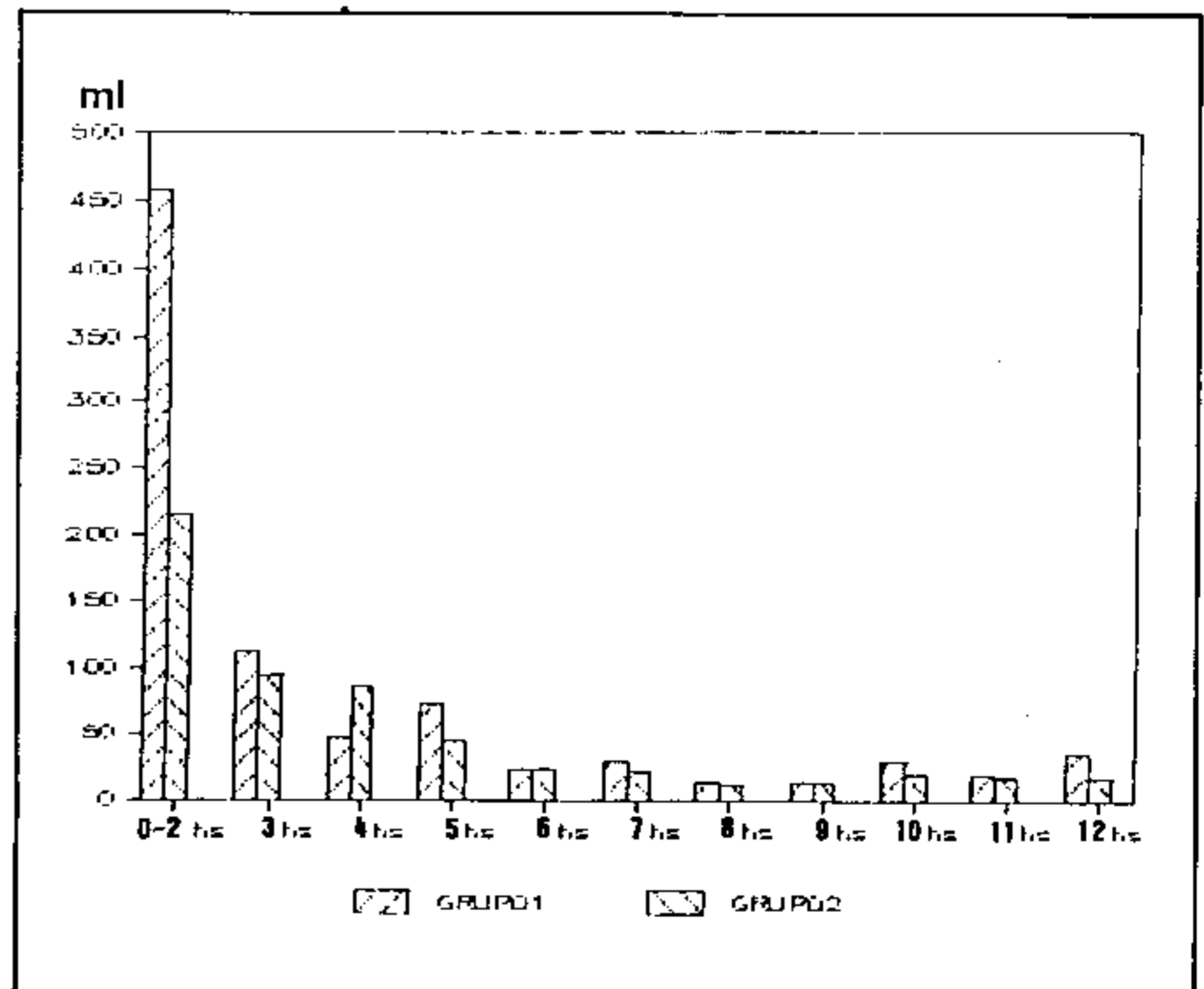


Fig. 10 Perda sangüínea. Observou-se que nas primeiras horas a perda sangüínea foi mais pronunciada. Maior valor no Grupo 1.

Tabela I — Dados dos pacientes

	Grupo 1	Grupo 2
Diagnóstico	9 Ico + 6 Val	9 Ico + 6 Val
Idade	*52,5 ± (+ 2,59) DP = 10,04	*48,6 ± (+ 3,35) DP = 12,99
Sexo	9 M 6 F	9 M 6 F
Peso (kg)	*68,8 ± (+ 3,34) DP = 12,95	*68,9 ± (+ 4,72) DP = 18,31
CEC (min)	*85 ± (+ 4,8) DP = 18,8	*80 ± (+ 7,8) DP = 30,49
Tempo operação (min)	*300 ± (+ 13,9) DP = 53,9	*301 ± (+ 13,2) DP = 51,1

* = Média
 ± = Desvio padrão da média
 DP = Desvio padrão do grupo
 Ico = Insuficiência coronariana
 Val = Valvares
 CEC = Circulação extracorpórea

Tabela II — Distribuição dos casos dos grupos 1 e 2, de acordo com os intervalos de variação do TT (valores iniciais)

Grupo	Tempo de trombina			Total
	≤ 16	17-100	> 100	
1	15 (100,0%)	—	—	15
2	15 (100,0%)	—	—	15

Obs.: O teste de χ^2 não pôde ser empregado devido a baixa frequência esperada.

Tabela III — Distribuição dos casos dos grupos 1 e 2, de acordo com os intervalos da variação do TT (valores pós-protamina)

Grupo	Tempo de trombina			Total
	≤ 16	17-100	> 100	
1	7 (46,7%)	3 (20,0%)	5 (33,3%)	15
2	8 (53,3%)	7 (46,7%)	—	15

$\chi^2 = 6,67$ $p = 0,0357$

Tabela IV — Distribuição dos casos dos grupos 1 e 2, de acordo com os intervalos de variação do TT (valores de 2 h de pós-operatório)

Grupo	Tempo de trombina			Total
	≤ 16	17-100	> 100	
1	8 (53,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	15
2	12 (80,0%)	3 (20,0%)	—	15

Obs.: O teste de χ^2 não pôde ser empregado devido a baixas frequências esperadas.

DISCUSSÃO

Em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea pode existir perda sangüínea anormal por várias causas, e dentre elas as principais são:

a) Excesso de anticoagulantes circulantes, especialmente a heparina e a protamina.

b) Alteração do número e função das plaquetas.

c) Deficiência de fatores específicos da coagulação.

d) Fibrinólise primária e secundária. A secundária é conseqüente à lise de coágulos retidos devido a falta ou obstrução do sistema de drenagem na vigência de sangramento excessivo no qual, a causa principal é hemostasia cirúrgica inadequada.

No presente estudo observou-se que a principal causa da perda sangüínea anormal foi excesso de heparina circulante por falta de neutralização adequada.

Quimicamente a heparina é um mucopolissacarídeo fortemente ácido, constituído de unidades alteradas de ácido glicurônico e de glucosamina sulfatada. É sintetizada pelos mastócitos e se acumula em seus grânulos. Laboratorialmente a heparina é obtida a partir de macerados de pulmão ou da mucosa intestinal de animais como o porco, o boi e a ovelha. O produto obtido possui "heparina" com pesos moleculares diversos, entre 6.000 a 30.000 unidades moleculares. Estes componentes têm atividade anticoagulante variável quando medidos pelos ensaios USP (United States Pharmacopeia). Os processos metabólicos envolvidos com sua degradação e eliminação não são totalmente conhecidos^{2,7}. Estudos mostraram que após injeção venosa de heparina ela desaparecia rapidamente da circulação sangüínea e grande parte encontrava-se no sistema retículo-endotelial e no endotélio dos vasos.

A ação anticoagulante da heparina se faz através da antitrombina III (AT-3), que é um polipeptídeo (alfa-2-globulina) com peso molecular de 65.000 unidades e sintetizado no fígado. Este polipeptídeo é um inibidor fisiológico da ação da trombina e esta reação se processa lentamente em condições normais. A heparina ao ligar-se com AT-3 causa mudança estrutural nesta protease acelerando sua ação antitrombínica. Também o complexo heparina AT-3 pode inibir todos fatores ativados da coagulação com exceção dos fatores: I, V e VIII^{2,7}.

Para neutralização do efeito da heparina utiliza-se uma proteína de baixo peso molecular, a

protamina, obtida do esperma do salmão e com atividade "in vivo" e "in vitro". A protamina fortemente básica, inibe a heparina, que é ácida por uma reação química formando um complexo estável desprovido de ação anticoagulante. A quantidade exata de protamina necessária para neutralizar a heparina "in vivo" é controversa pois, uma unidade USP de heparina não corresponde exatamente a 0,01 mg da preparação comercial¹⁵. A protamina utilizada também pode possuir diferente potência neutralizadora. Este fato ficou bem patente ao se analisar o comportamento das variáveis da coagulação dos grupos 1 e 2, que receberam respectivamente protamina A e B. A explicação mais plausível é que a protamina A possui menor atividade "neutralizadora" que a protamina B, uma vez que a quantidade de heparina administrada foi um pouco maior no grupo 2. Além disto a quantidade de protamina necessária para retornar o TCA aos valores pré-CEC no grupo 1 foi superior à quantidade administrada no grupo 2 (Figuras 1 e 2).

Vários métodos laboratoriais são empregados para avaliar a anticoagulação da heparina. Sabe-se que o TT é o teste mais sensível da presença da heparina e uma pequena dose de 5.000 u subcutânea altera seu valor durante 12h. O TTPa e o TCA são testes intermediários que se alteram somente com doses terapêuticas (2.000 a 10.000u) e o tempo de protrombina (TP) só se altera com doses maciças de heparina, tais como as usadas durante a CEC.

O controle da anticoagulação pela heparina sempre foi diversificado nos diferentes grupos de cirurgia cardíaca, apesar de sua complexa farmacocinética que teoricamente exigiria métodos de análise mais sofisticados. Foram os trabalhos de Bull^{8, 9}, utilizando o TCA como controle de anticoagulação e coagulação em CEC, que suscitaram as primeiras medidas de uniformização de anticoagulação e sua reversão após CEC. Hattersley¹⁹ mostrou que o TCA é útil no controle da heparinização, sendo válido em acusar defeitos da coagulação "senso lato", não se alterando na deficiência do fator VII e em distúrbios plaquetários. A partir desta época o TCA vem sendo utilizado normalmente, principalmente no controle da heparinização em CEC, quando após uma dose prefixada de heparina (em geral 3 mg.kg^{-1}) estabeleceram-se valores seguros acima de 400s. Doses adicionais são administradas apenas em valores inferiores a estes, o que reduziu muito as doses de heparina empregadas no passado, quando não se utilizava o TCA.

A neutralização da heparina obedeceu a nomogramas⁸ ou a valores prefixados de doses de protamina, que em geral, são inferiores às de heparina a serem neutralizadas, procurando-se o retorno do TCA ao seu valor basal.

Não faz parte do trabalho analisar as várias constatações que integram a validade do TCA em apresentar um nível seguro de heparinização na CEC. Existem estudos em que a alteração do TCA pela hipotermia, pela ativação plaquetária, pela liberação de procoagulantes, pela variação individual de antitrombina III podem fazer com que se administre doses excessivas ou inadequadas de heparina, com suas conseqüências, sendo a principal delas sangramento anormal no campo operatório^{11, 12, 16}. Os resultados deste estudo mostram que o TCA manteve-se em níveis considerados seguros em CEC, ou seja, acima de 400s (Figura 1). Entretanto falhou em acusar a neutralização da heparina circulante, como demonstraram testes mais sensíveis à heparina como o TT e TTPa (Figuras 3 e 4). Isto determinou maior perda sangüínea no pós-operatório dos pacientes do grupo 1 que receberam a protamina A (Figura 10). Para neutralizar a heparina baseando-se no valor do TCA, os pacientes do grupo 1 receberam 341 mg de protamina A contra 280 mg de protamina B recebidos pelo grupo 2. Mesmo com o TCA em níveis basais, 46,6% dos pacientes do grupo 1 necessitaram de doses adicionais de protamina (média de 50 mg venosa) em decorrência de perda sangüínea anormal. No outro grupo apenas 26,6% dos pacientes necessitaram doses suplementares de protamina (média de 15 mg). Este fato determinou perda sangüínea de 450 ml nas duas primeiras horas no grupo 1 e 225 ml no grupo 2. O fato dos pacientes do grupo 1 terem recebido mais protamina poderia suscitar dúvidas quanto ao seu efeito anticoagulante. Este efeito anticoagulante que é antitrombínico, já foi demonstrado "in vitro", mas tem sido questionado "in vivo" nas doses habitualmente utilizadas⁶. Cerca de 1 a 1,3 mg de protamina para 100u de heparina são considerados seguros e praticamente desprovidos de qualquer efeito anticoagulante. No grupo 1 os pacientes receberam 1 mg de protamina para 100u de heparina da sala de operação, portanto da faixa considerada segura. A protamina também pode interferir aumentando o TTPa, falhando este método em relação à constatação do excesso de heparina, entretanto não exerce efeito sobre o TT e mostra claramente o excesso de heparina⁷. Outros fatores da coagulação alterados são responsáveis por sangramento anormal em cirurgia cardíaca. A disfunção plaquetária provo-

cada pelo oxigenador de bolhas é um fato demonstrado que pode aumentar o tempo de sangramento^{2,8}. Os dados apresentados mostram importante plaquetopenia nos dois grupos (Gráfico 6). Provavelmente a disfunção plaquetária e um excesso de heparina circulante tiveram maior repercussão no grupo 1, provocando um sangramento maior.

Outro aspecto a ser comentado se refere ao "efeito rebote da heparina", que poderia provocar re-heparinização com seus efeitos hemorrágicos^{2,9}. Entretanto, alguns estudos têm mostrado que a principal causa deste efeito rebote está relacionada à neutralização incompleta da heparina ou à sua administração excessiva^{2,9, 30}.

Pode-se concluir que múltiplas e complexas alterações do mecanismo de coagulação ocorreram

Piccioni M A, Piccioni J L, Brandão Neto M, Dubieux W K, Auler Jr. J C, Gomide Amaral R V, Chamone D, Jatene A D – Neutralização de heparina "in vivo" após circulação extracorpórea. Estudo comparativo de efeitos de duas preparações de protamina e da validade do controle pelo tempo de coagulação ativada.

O sangramento excessivo seguindo-se à cirurgia cardíaca com CEC representa ainda um problema a ser equacionado. Várias causas têm sido apresentadas: a heparina não neutralizada adequadamente surge como uma das principais. A introdução do TCA para o controle de heparinização e sua inativação pela protamina tem sido aceita como definitiva. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia do TCA (VN = 80 a 120s) comparando-o com o TT (VN = 10 a 12s). Serviram como parâmetros: o sangramento pós-operatório e protamina de duas marcas (A e B). Foram estudados 30 pacientes distribuídos em dois grupos (I e II) com nove coronarianos e seis valvares em cada. Todos os pacientes apresentavam coagulograma normal no pré-operatório, sendo a idade, peso, tempo de CEC, tipo de perfusato, duração da operação, semelhantes para os dois grupos. A dose inicial de heparina foi de 3 mg.kg⁻¹ venosa e as subseqüentes guiadas pelo TCA quando inferior a 450s. A neutralização foi feita com protamina, inicialmente com 0,8 a 1 mg para a dose correspondente de heparina. Doses adicionais foram administradas até o TCA situar-se abaixo de 120s. No grupo I a dose de protamina (A) foi de 340 mg e de heparina 330 mg: TCA final de 100s, sangramento em 12h (520ml), TT de 50s (pós-CEC) e 40s no pós-ope-

durante a CEC e afirmar que existem muito empirismo e pouca racionalidade para enfrentar o problema da heparinização e da reversão de seus efeitos, em cirurgia cardíaca com CEC. Hajam em vista as diferentes recomendações de doses de heparina e de protamina e o emprego de outros anti-hemorrágicos sem critério, quando a causa principal, consiste no excesso de heparina circulante. Neste estudo a principal causa foi o emprego de uma protamina de baixa potência. Conclui-se também que a confiabilidade no TCA como meio de detectar o excesso de heparina circulante deve ser revista. Aconselha-se a utilização do TT e de TTPa, quando após doses convencionais de protamina e TCA "normal", persistir sangramento anormal no campo operatório.

Piccioni M A, Piccioni J L, Brandão Neto M, Dubieux W K, Auler Jr. J O C, Gomide Amaral R V, Chamone D, Jatene A D – Neutralización de la heparina "in vivo", después de la circulación extracorpórea. Estudio comparativo del efecto de dos protaminas y de la validad del control por el tiempo de coagulación activada.

Aún representa un problema a ser equacionado el sangramento excesivo seguido de una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). Han sido presentadas varias causas: como una de las principales surge la heparina no neutralizada adecuadamente. La introducción del TCA para el control de heparinización y su inactivación por la protamina ha sido aceptada como definitiva. Avaliar la eficacia del TCA (VN = 80 a 120s) comparándolo con el tiempo de trombina (TT – VN = 10 a 12s), es el objetivo de este trabajo. Como parámetros sirvieron: el sangramiento posoperatorio y protamina de dos marcas (A y B). Fueron estudiados 30 pacientes distribuidos en dos grupos (I y II) con 9 coronarianos y 6 valvares en cada uno. Todos los pacientes presentaban coagulograma normal en el preoperatorio, siendo la edad, peso, tiempo de CEC, tipo de perfusato, duración de la operación, semejantes para los dos grupos. La dosis inicial de heparina fue de 3 mg/kg EV y las subsecuentes guiadas por el TCA cuando inferior a 450s. La neutralización fue hecha con protamina, inicialmente con 0,8 a 1 mg para la dosis correspondente de heparina. Fueron administradas dosis adicionales hasta que el TCA se situase abajo de 120s. En el grupo I la dosis de protamina (A) fue de 340mg y de heparina 330mg: TCA final de 100s, sangramiento

ratório imediato. No grupo 2 a dose de protamina (B) foi de 270mg e de heparina 350mg: TCA final 90s, TT de 20s (pós-CEC e 17s no pós-operatório imediato, sangramento de 350ml em 12h. Os demais parâmetros do coagulograma (TT e TTPa) e contagem de plaquetas não diferiram entre os dois grupos. Concluímos que:

- 1) O TCA falhou em acusar a neutralização da heparina, persistindo excesso de heparina com TCA "normal".
- 2) A heparina não neutralizada foi a principal causa do sangramento.
- 3) Protamina de diferentes marcas têm maior ou menor potência de neutralização.
- 4) Na vigência de sangramento com TCA "normal" recomenda-se a reavaliação do TT.

Unitermos: CIRURGIA: cardíaca, circulação extracorpórea; SANGUE: anticoagulante, heparina, coagulante, protamina; SANGUE: coagulação, tempo de coagulação ativada

em 12h. (520 ml), TT de 50s (depois CEC) y 40s en el P.O. inmediato. En el grupo II la dosis de protamina (B) fue de 270 mg y de heparina 350mg: TCA final 90s, TT de 20s (pos CEC) y 17s en el P.O. inmediato sangramento de 350 ml en 12h. Los demás parámetros del coagulograma (tiempo de protombina y tromboplastina parcial activada) y contage de plaquetas no diferieron entre los dos grupos. Se concluye que:

- 1) el TCA falló en acusar la neutralización de la heparina, persistiendo exceso de heparina con TCA "normal".
- 2) La heparina no neutralizada fue la principal causa del sangramento.
- 3) Protamina de diferentes marcas tiene mayor o menor potencia de neutralización.
- 4) Se recomienda la reevaluación del tiempo de trombina en la vigencia del sangramento con TCA "normal".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jorpes E — Heparin: its chemistry, physiology and application in medicine. London: Oxford University Press. 1st ed., 1939, 2nd ed., 1946.
2. Quick D, Trowbridge A A — Heparin: applications and future prospects. *Chest* 1985; 88: 755-757.
3. Nader H B, Takahashi H K, Guimarães J A, Dietrich D P, Bianchini P, Osimi B — Heparin: a family of more than one hundred components revealed by the combination of electrofocusing, affinity chromatography and gel electrophoresis. *Int J Biol Macromolecules*, 1981; 3: 356-360.
4. Jaques L B — Heparin-anionic polyelectrolyte drugs. *Pharmacol Rev*, 1980; 31: 99-166.
5. Jaques L B — Protamine-antagonist to heparin. *Can Med Assoc J*, 1973; 108: 1291-1297.
6. Ellison N, Ominsky A J, Wollman H — Is protamine a clinically important anticoagulant? *Anesthesiology*, 1971; 35: 621-629.
7. Perkash A — A comparison of the quantitative action of protamine and heparin on blood coagulation. *Am J Clin Pathol*, 1980; 73: 676-629.
8. Bull B S, Korpman R A, Huse W M, Briggs B D — Heparin therapy during extracorporeal circulation. Part I: Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; 69: 674-684.
9. Bull M H, Huse W N, Bull B S — Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anaesthesia*, 1975; 43: 346-353.
10. Thomas S J, Gitel S N, Starr N J — Activated clotting time and heparin levels during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1980; 53: 115-120.
11. Young J A, Kisker C T, Doty D B — Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of the fibrin monomer. *Ann Thorac Surg*, 1978; 26: 231-240.
12. Culliford A T, Gitel S N, Starr N, Thomas S T, Baumann F G, Wessler S, Spencer F C — Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*, 1981; 193: 105-111.
13. Saba H I, Saba S B, Blackburn C A — Heparin neutralization of PGI₂-effects upon platelets. *Science*, 1979; 205: 499-501.
14. Anderson W T, Mohammad S F, Chuang H Y K et al — Heparin potentiates synthesis of thromboxane A₂ in human platelets. Prostaglandin Thromboxane A₂ in human platelets. *Adv Prostagl Thromb Res*, 1980; 6: 287-291.
15. Jaques L B — The new understanding of the drug heparin. *Chest*, 1985; 88: 751-754.
16. Davies G C, Sobel M, Saizman E W — Elevated plasma fibrinopeptide and thromboxane B₂ levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1980; 61: 808-814.
17. Edmunds Jr. L H, Colman R W, Addonizio V P, Smith J B, Strauss J F — Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with a bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; 79: 91-96.
18. Solis R T, Beall A C, Noon G P, Debaek M E — Platelet aggregation: effects of cardiopulmonary bypass. *Chest*, 1975; 67: 558-563.
19. Hattersley P G — Activated coagulation time of whole blood. *JAMA*, 1966; 196: 150-154.
20. Ingram G I C, Matchett M D — The serial thrombin time, method for measuring fibrinolytic activity in plasma nature. London. 1960; 188: 674-675.
21. Proctor R R, Rappaport S I — The partial thromboplastin time with koalin. *Am J Clin Pathol*, 1961; 36: 212-219.
22. Quick A J, Brown S M, Bancroft I W — A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci*, 1935; 190: 501-511.
23. Brecher G, Cronkite E P — Morphology and enumeration of human blood platelets. *J Appl Physiol*, 1950; 3: 365-377.
24. Timm N H — Multivariate analysis with applications in education and psychology. Monterey C A. Brooks/Cole, 1975.
25. Everitt B S — The analysis of contingency tables. London, Chapman and Hall, 1977.

26. SAS Institute Inc. SAS User's Guide: Statistics, 1982. Edition Cary, NC: SAS Institute Inc. 1982.
27. Estes J W – Clinical pharmacokinetics of heparin. Clin Pharmacol Ther, 1980; 5: 204-220.
28. Harker L A, Malpass T W, Branson H E, Hessel E A, Slichter S J – Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective granule release. Blood, 1980; 56: 824-834.
29. Fabrian I, Aronson M – Mechanism of heparin rebound. In vitro study. Thromb Res, 1980; 18: 535-542.
30. Kaul T K, Crow M J, Rajah S M, Watson D A, Deverall P B – Heparin administration during extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1979; 78: 95-102.