

INFLUENCIA DA HEPARINIZAÇÃO NA PRESERVAÇÃO DAS PLAQUETAS DURANTE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (*)

DR. OTONI MOREIRA GOMES (**)
DR. BERILO LANGER' (**)
DR. GERALDO VERGINELLI (**)
DR. ELIAS KALLÁS (***)
DR. SÉRGIO NUNES PEREIRA' (***)
DR. RÔMULO CONCEIÇÃO CASTAGNA (***)
DR. MARCUS WOLOSKER' (**)
DR. RUY VAZ GOMIDE DO AMARAL' (****)
DR. EURYCLIDES DE JESUS ZERBINI (*****)

São estudadas as alterações da concentração de fibrinogênio e das plaquetas, produzidas pela circulação extracorpórea, em dois grupos de pacientes.

No grupo I, a heparina foi administrada em dose inicial de 4 mg/kg de peso corpóreo e complementada por dose de 1 mg/kg, quando a perfusão se prolongava mais de 1 hora. Nos pacientes do segundo grupo, a dose inicial de heparina foi a mesma, mas novas injeções de 1 mg/kg foram feitas 35 minutos após o início da anticoagulação.

A concentração de fibrinogênio declinou 12,87% e 13,98%, após a circulação extracorpórea, nos dois grupos, respectivamente, mas os resultados mais importantes foram observados nos níveis de plaquetas, que mostraram redução de 47,23% no primeiro grupo, corrigida para 19,28%, pelas doses adicionais de heparina, no segundo grupo.

Em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea estabelecem-se algumas condições que favorecem a coagulação intravascular generalizada: trauma mecânico do sangue no circuito extracorpóreo, acidose e queda do fluxo de perfusão

(*) Trabalho realizado no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(**) Professor Assistente da F.M.U.S.P.

(***) Médico Estagiário.

(****) Docente Livre de Anestesiologia da F.M.U.S.P.

(*****) Professor Titular de Clínica Cirúrgica da F.M.U.S.P.

AP 2264

tecidual. Por outro lado, muitos doentes apresentam perturbações da coagulação, mesmo antes da operação. Deutsch ⁽⁴⁾ refere que tais alterações ocorrem em 50% dos pacientes portadores de cardiopatias congênicas cianóticas. Hartmann ⁽¹¹⁾ constatou em alguns casos, trombocitopenia e fibrinogenio-penia. Creveld ⁽³⁾ e Gomes e col. ⁽⁹⁾ relataram casos de aumento significativo da atividade fibrinolítica nesses pacientes.

Em face da predisposição aos fenômenos trombóticos e hemorrágicos, assume grande importância a heparinização adequada durante a perfusão artificial. Senning, ⁽²⁰⁾, empregando dose de heparina correspondente a 1,5-2,0 mg/kg de peso corpóreo, observou a ocorrência de complicações hemorrágicas que diminuíram com o aumento dessa dose para 3,5-4,0 mg/kg. Esta dose passou então a ser empregada pela maioria dos serviços de cirurgia cardíaca em todo o mundo, acrescida de pequena dose complementar (1 mg/kg), administrada após 1 hora de perfusão.

Estudos por nós realizados sobre a atividade da heparina durante a circulação extracorpórea, demonstraram que 45 minutos após a injeção da dose inicial de heparina sua concentração sanguínea acha-se reduzida, em média, a 35% do valor inicial ⁽¹⁰⁾.

É fato que poderia predispor a ocorrência de coagulação intravascular, refletida, principalmente pela diminuição do número de trombocitos circulantes, bem como do teor de fibrinogênio plasmático.

MÉTODO

Foram estudados 20 pacientes, submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, no Instituto do Coração da F.M.U.S.P., distribuídos nos seguintes grupos:

Grupo I — 10 doentes nos quais a heparina foi administrada em dose inicial de 4 mg/kg, seguida de dose de manutenção, correspondente a 1 mg/kg, injetada aos 60 minutos de perfusão. (Quadro I).

Grupo II — 10 doentes nos quais a heparina foi administrada em dose inicial de 4 mg/kg, seguida de dose de manutenção, correspondente a 1 mg/kg, injetada cada 35 minutos após a primeira dose. (Quadro II).

As perfusões foram realizadas com o Aparelho Coração-Pulmão Artificial modelo Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P., empregando-se o sangue total como perfusato, à exceção de 4 perfusões (2 em cada grupo), em que se utilizou a hemodiluição com solução de Ringer em volume correspondente a 16 ml/kg de peso corpóreo.

QUADRO I

GRUPO I — DADOS GERAIS E DIAGNÓSTICOS

N.º	Idade (anos)	Peso (Kg)	Diagnóstico	T. perfusão	Diluição
1	23	61,0	Insuf. aórtica	51'	parcial
2	25	45,0	Estenose mitral	46'	não
3	25	46,0	Estenose mitral +		
			Insuf. tricúspide	106'	não
4	34	62,6	Insuf. aórtica	58'	parcial
5	42	57,0	Dupla lesão aórtica	57'	não
6	36	45,9	Estenose mitral	60'	não
7	11	22,7	Tetralogia de Fallot	95'	não
8	39	60,2	Estenose mitral	38'	não
9	5	14,7	Comun. interventricular	43'	não
10	20	51,0	Estenose mitral	47'	não

QUADRO II

GRUPO II — DADOS GERAIS E DIAGNÓSTICOS

N.º	Idade (anos)	Peso (Kg)	Diagnóstico	T. perfusão	Diluição
1	20	53,5	Insuf. aórtica + Estenose mitral	65'	não
2	50	62,0	Dupla lesão aórtica	63'	não
3	6	16,0	Tetralogia de Fallot	80'	não
4	39	50,0	Insuf. aórtica + Estenose mitral	57'	parcial
5	27	45,2	Dupla lesão mitral + Estenose aórtica	47'	não
6	27	44,0	Dupla lesão mitral	51'	parcial
7	51	61,0	Dupla lesão mitral	43'	não
8	27	65,5	Dupla lesão aórtica + Estenose mitral	85'	não
9	4	19,4	Comun. Interventricular	32'	não
10	37	56,0	Insuficiência aórtica	41'	não

A avaliação das plaquetas foi feita pelo método de Fonio (6) e sempre pelo mesmo analista (posteriormente os resultados foram confirmados por método de contagem direta).

A concentração do fibrinogênio plasmático foi determinada pelo método de Foster e Whipple (7) modificado.

A intensidade de hemólise, avaliada em função da concentração de hemoglobina livre no plasma ao final da perfusão, foi determinada pelo método espectrofotométrico proposto por Osborn e col., (17).

As amostras sanguíneas, para as determinações laboratoriais, foram colhidas 5 minutos antes do início da perfusão e imediatamente após seu término, antes da administração de protamina.

O equilíbrio ácido-básico dos pacientes, durante a anestesia e perfusão, foi assegurado pela determinação do pH, pO_2 , pCO_2 e Diferença em Bases ("Base Excess"), seguida da administração de bicarbonato de sódio, quando necessário, em dose calculada pela fórmula de Mellemgard e Astrup (15).

RESULTADOS

Os resultados das determinações do fibrinogênio, plaquetas e hemoglobina plasmática livre, nos pacientes do Grupo I, em que a heparina só foi repetida 1 hora após o início da perfusão, estão apresentados na Tabela I. Os dos pacientes do Grupo II estão na Tabela II.

TABELA I

GRUPO I — RESULTADOS DAS DETERMINAÇÕES DE PLAQUETAS, FIBRINOGENIO E HEMOLISE

Caso n.º	N.º PLAQUETAS/mm ³		FIBRINOGENIO (mg%)		HEMOLISE (Hb livre) (mg%)
	Antes	Após	Antes	Após	
1	490.000	215.000	240	170	16,68
2	150.000	160.000	360	330	44,80
3	403.000	170.000	340	360	58,38
4	410.000	225.000	320	260	106,64
5	261.000	225.000	340	280	27,80
6	120.000	90.000	250	220	58,30
7	237.000	75.000	260	210	72,20
8	260.000	101.000	280	240	27,80
9	225.000	70.000	250	260	61,16
10	162.000	70.000	360	320	5,56

TABELA II

GRUPO II -- RESULTADOS DAS DETERMINAÇÕES DE PLAQUETAS, FIBRINOGENIO E HEMÓLISE

.Caso n.º	N.º PLAQUETAS/mm3		FIBRINOGENIO (mg%)		HEMÓLISE (Hb livre) (mg%)
	Antes	Após	Antes	Após	
1	354.000	324.000	320	300	5,56
2	216.200	112.000	360	280	75,06
3	170.000	75.000	210	190	83,40
4	308.000	300.000	180	200	89,60
5	350.000	301.000	300	260	58,38
6	470.000	400.000	380	320	55,60
7	190.000	153.000	340	260	38,90
8	210.000	165.000	350	290	58,38
9	135.000	123.000	140	120	22,40
10	90.000	60.000	280	240	50,00

TABELA III

MÉDIAS DOS RESULTADOS DOS PARAMETROS ESTUDADOS

	GRUPO I			GRUPO II		
	Antes	Após	Queda	Antes	Após	Queda
Plaquetas	265.500	140.100	47,23%	249.320	201.250	19,28%
Fibrinogênio	303.mg%	264.mg%	12,87%	286.mg%	246.mg%	13,98%
Tempo de Perfusão	60',10"			56',40"		
Hemólise	47,84mg%			53,73mg%		

Na Tabela III observamos os resultados, em médias, dos diversos parâmetros estudados (plaquetas, fibrinogênio e intensidade de hemólise) juntamente com o tempo de duração das perfusões, para análise comparativa entre os dois grupos.

No primeiro grupo, a média inicial do número de plaquetas, por mm³ de sangue, foi de 265.500 e a final de 140.100,

correspondente a uma queda porcentual de 47,23%. No segundo a média variou de 249.320 plaquetas no início, para 201.250 ao final da perfusão, com uma queda porcentual de 19,28%.

Houve no Grupo I, uma redução porcentual de concentração do fibrinogênio de 12,87% do início para o final da perfusão (303 mg% para 264 mg%) e no Grupo II de 13,98% (286 mg% para 246 mg%).

A média dos resultados das determinações da hemoglobina plasmática livre foi de 47,84 mg% no Grupo I e de 53,73 mg%, no Grupo II. O tempo médio de duração das perfusões foi de 60':10" e 56':40" no Grupo II e III, respectivamente.

COMENTARIOS

Senning⁽²⁰⁾, empregando dose de heparina correspondente a 1,5-2,0 mg/kg de peso corpóreo verificou a ocorrência de complicações hemorrágicas que diminuíram com o aumento dessa dose para 3,5-4,0 mg/kg, seguida da injeção de nova dose de 1 mg/kg, quando a perfusão se prolongava além de 60 minutos, critério que passou a ser adotado pela maioria dos centros de cirurgia cardíaca, embora alguns autores ainda indiquem as doses menores⁽²⁾.

Durante estudo das alterações da coagulação sanguínea produzidas pela circulação extracorpórea, tendo-se empregado dose de heparina correspondente a 4,0 mg/kg de peso corpóreo, observamos que algumas amostras de sangue obtidas no final das perfusões coagulavam espontaneamente. Este fato indicava diminuição da atividade da heparina em velocidade maior que a esperada, aspecto posteriormente confirmado pela titulação da heparina durante a perfusão, sendo que verificou-se estar sua concentração reduzida, em média, a 35% do valor inicial, 45 minutos após sua administração.

Os valores de hemoglobina plasmática livre foram muito semelhantes nos dois grupos (47,84 mg% e 53,73% respectivamente) refletindo, de certa forma, uma igualdade no traumatismo sanguíneo causado pela perfusão em ambos os grupos. Por outro lado, a administração de maiores doses de heparina (grupo II) não foi capaz de reduzir, significativamente, a queda do fibrinogênio, cujos valores médios foram 12,87% (303 para 264 mg%) no grupo I, 13,98% (296 para 246 mg%) no grupo II.

A queda de plaquetas observada no primeiro grupo ao final da perfusão (47,23%) é muito semelhante à referida por outros autores,^(5,8,14) sendo que, nessas circunstâncias, a des-

truição das plaquetas tem sido admitida como causa de micro-trombose e alterações pulmonares (Peirce II) (18).

No Grupo II verificamos que a redução porcentual de plaquetas foi de apenas 19,28%, podendo-se atribuir esse resultado à influência da heparina na adesividade plaquetária, conforme demonstrado por Hezlem (12). Hugues (13) verificou redução da agregação plaquetária para heparina e Best e col, (1). provaram que as doses de heparina necessárias ao bloqueio da atividade das plaquetas são significativamente maiores que as exigidas para produzir anticoagulação.

Mustard e Gilbert (16) e Rowsell e col. (19), mostraram os benefícios da heparinização intermitente no aumento da sobrevida das plaquetas a longo prazo, em homens e animais, confirmando, indiretamente, os resultados obtidos nos pacientes do Grupo II.

A importância dessas observações reside em que as doses complementares de heparina, na cirurgia cardíaca, devem ser feitas em função do tempo de heparinização e não do tempo de perfusão, pois algumas vezes o início desta é retardado a ponto de já não existirem níveis satisfatórios de heparina circulante, sendo que para anticoagulação mais segura, o intervalo entre essas doses não deve ser superior a 35 minutos.

O restabelecimento da coagulação após a perfusão é obtido pela administração do sulfato de protamina em dose correspondente a 1,5:1 do total de heparina injetada.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF HEPARIN IN PLATELET LEVELS DURING EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Alterations of the platelets and of the fibrinogen concentration, produced by extracorporeal circulation, in two groups of patients, are studied.

In Group I, heparin was administrated in an initial dose of 4 mg/kg of body weight, and complementary dose of 1 mg/kg was injected when perfusion was prolonged more than one hour. In the patients of the second group, the initial dose of heparin was the same, but repeat injections of 1 mg/kg were made each 35 minutes after the beginning of the anticoagulation.

The fibrinogen concentration declined 12,87% and 13,98, after extracorporeal circulation, in the two groups, respectively, but more important results were observed in the platelet levels, which showed a reduction of 47,23% in the first group, corrected for 19,28% by additional doses of heparin, in the second group.

REFERÊNCIAS

1. Best C H, Cowan C & Mac Lean D L — Heparin and the formation of white thrombi, *J Physiol* 92:20, 1938.
2. Castaneda A R — Must heparin be neutralized following open heart operation? *J Thorac cardiovasc Surg* 52:716, 1966.

3. Creveld S — Hemorrhagic diathesis in congenital heart disease influence the operation under hypothermia and of whole blood transfusions *Ann Paediat* 190:342, 1958.
4. Deutsch E — Transtornos de la coagulacion sanguinea. In Brandt G Kunz H & Nissen R — Editores — *Complicaciones intra y postoperatorias* — Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1968.
5. Fischer M, Lechner K, Helmer F, Lorbek W, Domanig Jr E, Howanietz L F & Simandl E — Perturbações da coagulação no pósoperatório cardíaco com emprego de circulação extracorpórea. *O Hospital*, 75:591, 1969.
6. Fonio A — Ueber ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung. *Deutsch Z Chir* 117:176, 1912.
7. Foster D P & Whipple G H — Blood fibrin studies. I. An accurate method for the quantitative analysis of blood fibrin in small amounts of blood. *Amer J Physiol* 58:365, 1922.
8. Godal H C — The interaction of protamine with human fibrinogen and the significance of this interaction for fibrinogen. *Scand J clin Lab Invest* 12:443, 1960.
9. Gomes O M, Mizubuti O, Famadas L C, Coelho M, Liffares H, Feldman J, Balli J & Jasbik W — Cardiopatia congênita cianótica e fibrinólise — Apresentação de um caso. Relatado ao 1.º Congresso Médico do Norte Fluminense, Itaperuna, 1969.
10. Gomes O M, Langer B, Wolosker M, Verginelli G, Bittencourt D & Zerbini E J — Controle da atividade da heparina pela titulação com o sulfato de protamina em função do tempo de recalcificação do sangue. Em publicação, 1971.
11. Hartmann — Apud Brandt G, Kunz H & Nissen R — Editores: *Complicaciones intra y postoperatorias* — Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1968.
12. Hellem A J — The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 12:1, 1960.
13. Hugues J — Accolement des plaquettes aux structures conjonctives périvasculaires. *Thrombos Diathes haemorrh* 8:241, 1962.
14. Mammen E F, Thal A P & Katz W — Aplicação do Trasylol na circulação extracorpórea. *Rev Bras Med*, 25:670, 1968.
15. Mellemggaard K & Astrup P — The quantitative determination of Surplus amounts of acid or base in the human body. *Scand J Clin Lab Invest* 12:187, 1960.
16. Mustard J F & Gilbert G B — Long-term effects of intermittent low doses of heparin on platelet economy in man. *Lancet* 1:575, 1965.
17. Osborn J J, Cohn K, Hait M, Russi M, Salel A, Harkins G & Gerbode F — Hemolysis during perfusion: Sources and means of reduction. *J thorac cardiovasc Surg* 43:459, 1962.
18. Peirce II E C — Extracorporeal circulation for open-heart surgery. Charles C Thomas. Springfield, Ill., 1969.
19. Rowsell H C, Glynn M F, Mustard J F & Murphy E A — Effect of heparin on platelet economy in dogs. *Am J Physiol* 213:915, 1967.
20. Senning A — Plasma heparin concentration in extracorporeal circulation. *Acta chir scand* 117:55, 1959.
21. Spencer F — Acquired diseases of the mitral valve. In Gibbon Jr J H, Sabiston Jr D C & Spencer F C — Editors — *surgery of the chest*. W B Saunders Company, Philadelphia, 1969.