

Dosagem da heparina em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea

Fernando MORAES*, Helena NADER*, Carlos P. DIETRICH*, Ênio BUFFOLO*

RBCCV 44205-310

Moraes F, Nader H, Dietrich C P, Buffolo E - Dosagem da heparina em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (3): 201-7.

RESUMO: Com o objetivo de quantificar o nível sérico de heparina, sua atenuação em função do tempo e o valor residual após a neutralização com sulfato de protamina, foram coletadas amostras de sangue em tempos pré-estabelecidos em 27 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. Após a heparinização (400 UI/kg) as amostras de sangue foram coletadas nos tempos de 5, 10, 30 e 60 minutos e subseqüentemente a cada 30 minutos, dependendo do tempo da circulação extracorpórea. A cada hora, após a heparinização, administrava-se nova dose de heparina (200 UI/kg). As amostras eram armazenadas à temperatura de 4°C antes do processo de extração da heparina que foi realizado por métodos físico-químicos. As dosagens mostraram que 5 minutos após a heparinização os pacientes apresentaram concentração sanguínea máxima de heparina e, ao tempo de 60 minutos, a sua concentração é de aproximadamente 68% da encontrada aos 5 minutos. Ao tempo de 90 minutos, ou seja, após a re-heparinização a concentração de heparina é 96% da evidenciada aos cinco minutos e, após a neutralização com sulfato de protamina (1,5:1), ainda se encontra um valor residual de heparina que corresponde a 4% do observado inicialmente. Observou-se que os pacientes mais idosos têm uma tendência a manter um nível sérico mais prolongado e através da equação (Conc. de heparina = $104,7 + (-12,85 \times \text{minutos (ln)}) + 0,25 \times \text{idade}$) podemos estimar a concentração de heparina em determinado tempo.

DESCRIPTORIOS: Heparina, sangue, Circulação extracorpórea. Revascularização do miocárdio. Heparina, cirurgia cardíaca.

INTRODUÇÃO

A heparina foi descoberta em 1916 por McLean, nos Laboratórios de Fisiologia da Universidade John Hopkins ⁽¹⁾ e passou a ser utilizada em larga escala com o advento da circulação extracorpórea (CEC) no início dos anos 50. Apesar de ser usada rotineiramente, uma série de dúvidas ainda persiste com relação a dose adequada, a sua quantificação sérica bem como a sua neutralização.

Para promover sua ação anticoagulante a heparina, quando em quantidade suficiente, liga-se com

grande afinidade à antitrombina inibindo, assim, uma série de serino-proteases envolvidas na cascata da coagulação (Fator XIIa, XIa, IXa, Xa e trombina) ⁽²⁾.

Em boa parte dos centros de cirurgia cardíaca o efeito anticoagulante da heparina é monitorizado através do Tempo de Coagulação Ativado (TCA), método descrito por HATTERSLEY, em 1966 ⁽³⁾.

BULL et al. ⁽¹⁾ coletaram mais de 30 protocolos diferentes de equipes que realizam cirurgia cardíaca nos Estados Unidos. Selecionaram 5 protocolos, dos 30 analisados, para avaliar como se comporta-

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado ao 23º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca, Recife, PE, 20 a 23 de março, 1996.

* Da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Fernando Moraes, Av. Bernardo Vieira de Melo, 4405/401, Piedade, Jaboatão, PE, CEP: 54450-020.

va a atividade anticoagulante da heparina, nesses grupos, e evidenciaram que a necessidade de heparina e sua percentagem de degradação variavam de paciente para paciente, sugerindo que um protocolo padrão poderia incorrer no erro de sub ou super-heparinizar os doentes. Estes autores estabeleceram, então, uma medida simples de determinar a curva de heparinização dos pacientes através do TCA ⁽¹⁾.

O mecanismo de eliminação da heparina, segundo OLSSON et al. ⁽⁴⁾, varia de indivíduo para indivíduo e depende, também, da dose administrada. Ademais, HORKAY et al. ⁽⁵⁾, analisando a resposta da heparinização em adultos e crianças submetidos à cirurgia cardíaca com CEC observaram que a concentração de heparina nas crianças declina mais rapidamente.

Os métodos empregados na monitorização da quantidade de heparina circulante durante a CEC baseiam-se, essencialmente, na atividade anticoagulante deste composto. Esses métodos não identificam as heparinas de baixo peso molecular que fazem parte das preparações comerciais. Ainda, a heparina injetada pode eventualmente ser degradada a fragmentos menores, que também não exibem atividade anticoagulante. A proposição do presente trabalho é, através da extração da heparina, por métodos físico-químicos, esclarecer como se comporta o nível sérico da heparina e sua atenuação em função do tempo, em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC. Esses métodos desenvolvidos por DIETRICH et al. ⁽⁶⁻⁸⁾, CASSARO & DIETRICH ⁽⁹⁾ e JAKUES et al. ⁽¹⁰⁾ independem da atividade anticoagulante da molécula e são capazes de quantificar pequenas quantidades de heparina.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram dosados os níveis séricos de heparina em 27 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, no período de julho a novembro de 1993. Vinte eram do sexo masculino e 7 do feminino, variando a idade entre 37 e 79 anos (média de 61 anos). Dentre os critérios para fazer parte do protocolo estavam: ser portador de insuficiência coronária; ser a primeira operação cardíaca; não estar fazendo uso de heparina; apresentar coagulograma, função renal e função hepática normais. O objetivo seria manter o grupo o mais homogêneo possível.

Todos os pacientes foram operados através de esternotomia mediana auxílio da circulação extracorpórea convencional. A heparinização foi feita por infusão de 400 U/kg de heparina (Organon) no átrio direito. Metade desta dose foi repetida a cada hora, enquanto durou a CEC.

Em todos os casos utilizou-se hipotermia sistêmica moderada a 28°C.

O tempo de CEC variou de 60 a 145 minutos (média de 101 minutos) e o tempo de pinçamento da aorta de 40 a 120 minutos (média de 78 minutos).

A primeira coleta foi obtida de cateter venoso central, 5 minutos após a heparinização. As subseqüentes, obtidas da linha arterial do circuito de circulação extracorpórea, foram feitas após 10 e 30 minutos da heparinização e, novamente, a cada 30 minutos, enquanto durou a perfusão. Finalmente, a última coleta, também obtida do cateter venoso central, foi feita 10 minutos após a infusão de protamina. A sua dose foi calculada multiplicando-se por 1,5 a dose total de heparina administrada durante a operação.

A identificação e a quantificação da heparina extraída do sangue foram feitas por microeletroforese em gel de agarose, de acordo com o método de JAKUES et al. ⁽¹⁰⁾ e as modificações de DIETRICH & DIETRICH ⁽⁶⁾. O erro do método é de aproximadamente 5%.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Média, erro-padrão e desvio padrão das variáveis quantitativas foram calculadas. Além disso, foram também calculados o coeficiente de correlação entre a concentração sérica de heparina, a idade, o peso e a altura. A comparação dos dados entre os dois sexos foi feita através do teste "T". A análise de regressão foi usada para estudar o efeito do tempo sobre a concentração de heparina. As comparações das concentrações nos diversos tempos dos mesmos pacientes foram realizadas através do teste "T" pareado, por tratar-se dos mesmos indivíduos.

Para se eliminar a influência do peso, visto que a dosagem inicial baseia-se nesta variável, foram calculados os valores relativos ao tempo - 5 minutos - para todos os outros tempos através da fórmula: $V.R. = (100 \times T_n) / T_5$, onde "n" varia de 5 a 150.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os valores absolutos da concentração de heparina ($\mu\text{g/ml}$) nos respectivos tempos (min). As médias e desvios-padrão das variáveis específicas estão apresentadas na Tabela 2 e as referentes às concentrações da heparina na Tabela 3. O Gráfico 1 representa as médias dos valores absolutos, com os respectivos erros-padrão. O Gráfico 2 mostra os mesmos parâmetros, baseados nos valores relativos ao tempo 5 minutos.

TABELA 1
PACIENTES SEGUNDO NÚMERO DO CASO, INICIAIS E VALORES ABSOLUTOS DA CONCENTRAÇÃO DE HEPARINA ($\mu\text{g/ml}$) NOS RESPECTIVOS TEMPOS (min)

CASOS	INICIAIS	T5	T10	T30	T60	T90	T120	T150	Pós prota
01	AP	16,28	10,10	10,26	6,70	10,40			0,14
02*	FA	8,52	11,20	8,12	7,36	10,52			0,32
03**	FJ	11,4	8,42	10,86	9,0				0,30
04	MJ	13,7	12,25	7,20	6,85	12,40	8,30	9,70	0,73
05	BS	11,92	10,64	9,30	9,04	15,0			0,28
06	ML	11,70	11,66	9,46	9,40	12,20			0,36
07	EA	16,80	14,80	10,14	8,58	15,84	12,44		0,28
08	WR	14,86	12,66	11,72	11,60	13,80			0,11
09	JB	12,64	10,42	10,08	9,22	9,38			0,33
10	AB	12,32	10,62	8,76	8,80	10,68			0,20
11	GC	20,0	13,10	12,70	9,50	23,90			1,28
12	JB	10,64	10,62	9,34	7,80	10,70			0,42
13	WM	20,98	20,64	18,60	17,32				0,93
14	JF	16,46	13,26	10,28	8,68	14,22	5,08		0,17
15	IP	30,0	25,90	23,28	14,82	21,36	22,12		2,30
16	NB	21,84	18,40	16,78	15,92	14,48			2,30
17	BC	17,10	13,80	13,94	8,52	20,64			0,52
18	DB	17,24	15,42	14,36	9,36	16,70			1,14
19	JA	13,46	8,84	6,66	6,02	13,80			1,09
20	JL	25,38	25,14	23,48	22,72	30,68			1,25
21	CD	14,24	13,18	11,50	10,72				0,55
22	HC	13,16	12,96	11,16	10,38	11,66			0,37
23	AL	16,28	15,46	12,12	11,26	15,06			1,10
24	RA	11,30	10,0	10,5	9,30	12,70	12,10	6,60	0,96
25	JO	15,62	14,54	9,02	8,12	13,80			0,97
26	MA	14,08	13,44	12,92	12,92	14,56			0,10
27	ME	12,56	12,10	9,20	9,40	9,66			0,32

* Acrescentado sangue mais heparina ao priming do oxigenador.

** Acrescentado sangue mais heparina ao priming do oxigenador, além de ter sido iniciada a CEC após 10 minutos da heparinização, por problemas técnicos.

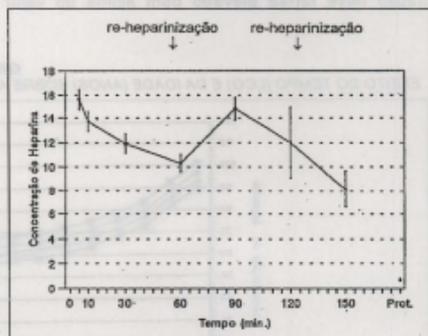
TABELA 2
MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPECÍFICAS RELATIVAS À CIRURGIA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NA AMOSTRA (n = 27)

VARIÁVEL	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	INTERVALO
Idade (anos)	60,74	8,97	(37 - 79)
Peso (kg)	71,40	14,05	(44 - 115)
Altura (cm)	165,26	7,37	(153 - 178)
T. CEC (min)	100,59	21,60	(60 - 145)
T. Anóxia (min)	78,04	19,69	(40 - 120)

TABELA 3
MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE HEPARINA NOS DIFERENTES TEMPOS CONSECUTIVOS DE COLETA

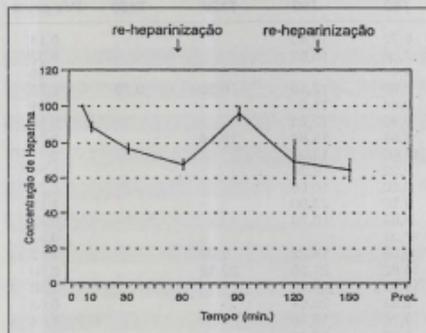
VARIÁVEL	n	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	INTERVALO PADRÃO
T5	27	15,57	4,74	(8,52 - 30,00)
T10	27	13,67	4,35	(8,42 - 25,90)
T30	27	11,92	4,24	(6,66 - 23,48)
T60	27	10,34	3,65	(6,02 - 22,72)
T90	24	14,77	4,99	(9,38 - 30,68)
T120	5	12,01	6,41	(5,08 - 22,12)
T150	2	8,15	2,19	(6,60 - 9,70)
Pós protamina	27	0,70	0,60	(0,10 - 2,30)

GRÁFICO 1
MÉDIAS E ERROS-PADRÃO DAS CONCENTRAÇÕES ($\mu\text{G/ML}$) SANGÜÍNEAS DE HEPARINA NOS TEMPOS (MIN) PRÉ-ESTABELECIDOS.



A comparação entre os valores da concentração de heparina no tempo 5 e no tempo 60, através do teste "T" pareado, revela que a concentração de heparina 1 hora após a aplicação é de aproximada-

GRÁFICO 2
MÉDIAS E ERROS-PADRÃO DOS VALORES PERCENTUAIS DA CONCENTRAÇÃO SANGÜÍNEA DE HEPARINA NOS TEMPOS (MIN) PRÉ-ESTABELECIDOS.



mente 68% da encontrada aos 5 minutos ($T = 22,82$; $p = 0$). Após a administração da protamina, a concentração de heparina se reduz a 4% do valor inicial ($t = 8,15$; $p = 0$).

Observando-se os gráficos 1 e 2, pode-se ver que, aos 90 minutos, ou seja, 30 minutos após a administração de metade da dose de heparina, o valor médio está 30% acima do valor encontrado para 30 minutos, sendo significante a média das diferenças, calculada através do teste "T" pareado: $3,06$ ($T = 4,72$; $p < 0,001$). Isso mostra que, logo após a administração da segunda dose, a concentração deve ter-se elevado bem acima do valor

encontrado aos 5 minutos, o que também é comprovado pela média do tempo 90, a qual não difere significativamente da média do tempo 5: $0,81$ ($t = 1,19$; $p = 0,25$). Portanto, meia hora após a administração da segunda dose encontra-se praticamente a mesma concentração que 5 minutos após a primeira aplicação (96%).

A análise de regressão dos valores da concentração de heparina nos tempos 5, 10, 30 e 60 minutos sobre o tempo (em logaritmo, desde que sua influência segue essa distribuição) mostrou um resultado significativo ($F = 22,78$; $p < 0,001$), originando a seguinte equação de regressão: $\text{Conc. Heparina} = 18,65 - 2,023 \times \text{minutos}$ (ln).

Realizou-se a análise de regressão múltipla com os valores relativos das concentrações de heparina sobre o tempo (ln) e a idade (as outras variáveis específicas não tiveram influência significativa). A Tabela 4 mostra os resultados dessa regressão.

O resultado dessa regressão gerou a seguinte equação:

$$\text{Conc. Heparina} = 104,7 + (-12,85 \times \text{minutos} (\ln)) + 0,25 \times \text{idade}$$

Através desta equação foram estimados os valores esperados para as idades representadas no Gráfico 3, onde se observa que quanto maior a idade maior a concentração de heparina no sangue.

As correlações entre as concentrações de heparina e as variáveis específicas não foram estatisticamente significantes, com exceção do peso, que mostrou uma correlação significativa no tempo 5 ($r = 0,42$; $p = 0,02$), o que era de se esperar, desde que a dose administrada é calculada em função do peso.

GRÁFICO 3
EFEITO DO TEMPO (LOG) E DA IDADE (ANOS) SOBRE A CONCENTRAÇÃO RELATIVA (%) DA HEPARINA NO SANGUE.

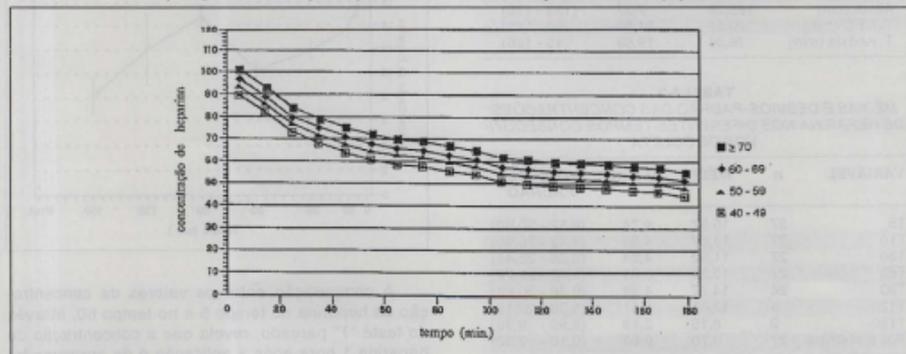


TABELA 4
VALORES OBTIDOS ATRAVÉS DA ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA

VARIÁVEL INDEPENDENTE	COEFICIENTE	ERRO-PADRÃO	TESTE	PROBABILIDADE
Constante	104.755013	7.438931	14.0820	0.00
Minutos (ln)	-12.855361	1.153207	-11.1475	0.00
Idade	0.251593	0.110123	2.2847	0.03

Não houve influência do sexo nos níveis de heparina no sangue.

COMENTÁRIOS

O processo de heparinização e de sua neutralização, estabelecido para este trabalho, difere do preconizado por BULL et al. ⁽¹⁾. Estabeleceu-se que a heparinização seria feita com 400 UI/kg e, a cada hora, metade da dose seria administrada, independente do TCA, ou de outro método de avaliação do estado de coagulabilidade. No método defendido por BULL et al. ⁽¹⁾, a heparinização baseia-se no TCA, ou seja, não se mantém uma heparinização padronizada. Ademais, os pacientes apresentam tolerâncias individuais ⁽¹¹⁾ e, com isso, as doses variam de doente para doente, o que dificultaria a aplicação do protocolo utilizado neste estudo. O critério para a neutralização com sulfato de protamina foi também fixo, ou seja, 1,5 miligramas de protamina foram administrados para cada 100 UI de heparina injetada durante a operação.

Os métodos de heparinização e neutralização da heparina dos pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular com CEC são muito variáveis ^(1, 12-14). Ressalta-se, contudo, que não se encontrou na literatura nenhum trabalho que tenha analisado o comportamento da concentração sérica de heparina em função do tempo e da dose administrada, independente do estado de coagulabilidade dos pacientes.

Uma das questões ainda não respondidas seria: qual o tempo necessário, após a administração da heparina, para que o paciente esteja efetivamente anticoagulado, sem o risco de formação de coágulos nos circuitos da CEC. BOUNAMEAUX et al. ⁽¹¹⁾ defenderam a existência de uma tolerância individual e afirmaram que o nível de anticoagulação não está apenas relacionado com a concentração plasmática de heparina. EFFENEY et al. ⁽¹⁵⁾ utilizaram o TCA, mas somente 20 minutos após a infusão de heparina. Observou-se no presente estudo que, à exceção dos casos 2 e 3, todos os pacientes apresentaram, aos 5 minutos após a administração de heparina, concentração sanguínea máxima. No caso de número 2 isto não ocorreu porque adicionou-se, ao *priming* do oxigenador, sangue com heparina. No caso de número

3 repetiu-se o fato, mas, por problemas técnicos, atrasou-se o início da circulação extracorpórea.

Ao verificar que ao tempo de 5 minutos encontrou-se uma concentração máxima de heparina, foram estabelecidos valores percentuais para as concentrações subseqüentes em relação ao tempo 5. Assim, os valores referentes ao tempo de 5 minutos foram admitidos como sendo 100%. Pode-se observar no Gráfico 2 como se comportaram a curva das médias das concentrações de heparina (em valores percentuais) e os erros-padrão nos tempos de 5, 10, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos e após a administração de protamina.

Quando foram comparadas as concentrações de heparina nos diversos tempos, verificou-se que o seu nível sérico (em média), 1 hora após sua administração, foi em torno de 68% do encontrado no tempo de 5 minutos. ESTES & POULIN ⁽¹⁶⁾ mostraram que 50% da concentração sanguínea de heparina, quando administrados 100 UI/kg, podem ser encontrados 90 minutos após sua administração, assim como a atividade anticoagulante da heparina, que foi de 1 hora em meia. Segundo OLSSON et al. ⁽⁴⁾, quando administrada essa mesma concentração de heparina, a meia-vida da atividade anticoagulante foi de 56 minutos.

Através da análise de regressão nos tempos 5, 10, 30 e 60 minutos, evidenciou-se, como mostra o Gráfico 3, que, para se obter 50% da concentração de heparina encontrada aos 5 minutos, seriam necessários 215 minutos, aproximadamente.

Após 1 hora da primeira injeção de heparina, repetiu-se o procedimento, infundindo metade da dose. Ao observar os Gráficos 1 e 2, verifica-se que, 30 minutos após a segunda dose, a concentração de heparina está praticamente igual à do tempo de 5 minutos (96%). Através desse achado, pode-se sugerir que houve uma super-heparinização, quer dizer, a concentração de heparina, logo após a segunda dose, ultrapassou a concentração obtida no tempo 5. Julga-se, portanto, que a concentração de heparina no tempo 90 deveria ser próxima da encontrada no tempo 30, para que mantivesse uma concentração homogênea, porém o valor achado é 30% superior ao estimado, tendo sido significante a média das diferenças.

Analisando a resposta da hiperinização em adultos e crianças submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, HORKAY et al. (5) observaram que a concentração de heparina nas crianças declina mais rapidamente que nos adultos.

Neste estudo, apesar dos pacientes serem todos adultos, mas com idades variadas, observou-se uma correlação entre a idade e a concentração de heparina nos respectivos tempos. Observando o Gráfico 4 percebe-se que quanto maior a idade maior a concentração da heparina no sangue, ou seja, os pacientes mais idosos parecem eliminar ou metabolizar a heparina mais lentamente. Apesar desse achado já ter sido relatado na literatura, pesquisas mais aprofundadas nesses pacientes poderiam trazer resultados mais seguros, visto que no presente estudo o número de casos não foi tão significativo.

Ao correlacionar as variáveis específicas com a concentração de heparina, observou-se que o peso mostrou uma correlação significativa com o tempo de 5 minutos. Isso, possivelmente, deveu-se ao fato das doses administradas serem calculadas de acordo com o peso do paciente. O fato dos pacientes mais pesados apresentarem correlação nos tempos subsequentes sugere que o "excesso" de heparina poderia estar sendo armazenado no compartimento extravascular (16-18), ou estar sendo eliminado pela urina (16, 19).

Ao analisar a média das concentrações de heparina, colhida 10 minutos após o término da administração de protamina, observou-se um valor médio de 4% da concentração de heparina encontrada no tempo 5. Segundo o trabalho de GARCIA et al (12) foi evidenciado, nesse mesmo tempo, 10% da con-

centração de heparina encontrada aos 10 minutos após a heparinização. Nesse trabalho os autores utilizaram o método de heparinização e neutralização descrito por BULL et al (1). Estes resultados sugerem que o método de neutralização de heparina (1.5:1) empregado no presente trabalho promove neutralização mais eficiente.

A complexidade estrutural da molécula da heparina, associada à sua complicada ação farmacodinâmica, a torna uma substância com características peculiares e de difícil compreensão, no que diz respeito à sua atuação no organismo humano.

Apesar de descoberta há muitos anos, ainda persiste uma série de questionamentos, no que diz respeito à ação desta droga sobre o sistema de coagulação. Acredita-se que a complexidade de seus efeitos, a diversidade das preparações, com as concentrações as mais variadas possíveis (heparinas de alto e baixo peso molecular) (20), associadas a protocolos diferentes e a tolerâncias individuais diversas (11-15) têm contribuído para retardar o estabelecimento de um consenso sobre a farmacodinâmica da heparina. Principalmente no que diz respeito ao seu uso em cirurgia cardiovascular, quando, devido aos circuitos de circulação extracorpórea, necessitou-se doses elevadas.

O presente trabalho, utilizando originalmente o método de dosagem do nível sérico da heparina durante operações de revascularização do miocárdio, possibilitou estabelecer o comportamento da curva de heparinização durante a circulação extracorpórea e sua atenuação no tempo, além de verificar a concentração residual de heparina após a neutralização com sulfato de protamina.

RBCCV 44205-310

Moraes F, Nader H, Dietrich C P, Buffolo E - Measurement of heparin in cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (3): 201-7.

ABSTRACT: In order to quantify seric levels of heparin, its attenuation as a time function and its residual value after neutralization with protamine sulfate, blood samples were collected, at pre-set intervals, from 27 patients undergoing myocardial revascularization surgery under extracorporeal circulation. After heparinization (400 UI/Kg), blood samples were collected at 5, 10, 30 and 60 minutes and subsequently every 30 minutes depending upon the extracorporeal circulation lengtht. At each hour after heparinization, a new heparin dose (200 UI/Kg) was administered. The samples were kept at 4°C prior to the heparin extract process, which was performed by physical/chemical method. The dosages showed that 5 minutes after heparinization the patients show maximal blood concentration of heparin and after 60 minutes it is approximately 68% of the concentration at 5 minutes. At 90 minutes time, that is, after re-heparinization, the concentration of heparin is 96% of the one showed on the fifth minute and after the protamine sulfate neutralization (1.5:1), a residual value corresponding to 4% of the one initially observed is still found. It was observed that older patients have a tendency to keep longer seric heparin level, and heparin concentration at a given time could be estimated by the Equation Heparin - Concentration = 104.7 + (-12.85 x minutes (ln) + 0.25 x age).

DESCRIPTORS: Heparin, blood. Myocardial revascularization. Extracorporeal circulation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bull B S, Korpan R A, Huse W M, Briggs B D - Heparin therapy during extracorporeal circulation: I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674-84.
- 2 Abildgaard U - Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab* 1968; 21: 89-91.
- 3 Hattersley P G - Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436-40.
- 4 Olsson P, Lagergren H, Stig E K - The elimination from plasma of intravenous heparin: an experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963; 173: 619-30.
- 5 Horkay F, Martin P, Rajah M, Walker D - Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1922; 53: 822-6.
- 6 Dietrich C P & Dietrich S M C - Electrophoretic behavior of acidic mucopolysaccharides in diamine buffers. *An Biochem* 1976; 70: 645-7.
- 7 Dietrich C P, McDuffie N M, Sampaio L O - Identification of acidic mucopolysaccharides by agarose gel electrophoresis. *J Chromatogr* 1977; 130: 299-304.
- 8 Dietrich C P, Tersariol I L S, Silva R G, Bianchini P, Nader H B - Dependence of the C-6 sulfate of the glucosamine moiety and 1-4 glycosidic linkage of heparin disaccharides for production of hemorrhage: reversal of the antihemostatic activity of heparin and their fragments by adenosin triphosphate and myosin. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 65-73.
- 9 Cassaro C M F & Dietrich C P - The distribution of sulfated mucopolysaccharides in invertebrates. *J Biol Chem* 1977; 252: 2254-61.
- 10 Jaques L B, Bailieux R E, Dietrich C P, Kavanagh L W - A microelectrophoresis method for heparin. *Can J Physiol Pharmacol* 1968; 46: 351-60.
- 11 Bounameaux H, Marbet G A, Lammle B, Eichlisberger R, Duckert F - Monitoring of heparin treatment: comparison of thrombin time, activated partial thromboplastin time, and plasma heparin concentration, and analysis of the behaviour of antithrombin III. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 68-73.
- 12 Garcia H V, Buffolo E, Nader H B, Dietrich C P - ATP reduces blood loss produced by heparin in cardiopulmonary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 956-9.
- 13 Jaberl M, Bel W R, Benson D W - Control of heparin therapy in open-heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1974; 67: 133-41.
- 14 Kaul T K, Crow M J, Rajah S M, Deverall P B, Watson D A - Heparin administration during extracorporeal circulation: heparin rebound and postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 95-102.
- 15 Effeny D J, Goldstone J, Chin U, Krupski W C, Ellis R J - Intraoperative anticoagulation in cardiovascular surgery. *Surgery* 1981; 90: 1068-74.
- 16 Estes J W & Poulin P F - Pharmacokinetics of heparin. *Thrombos Diathes Haemorrh* (Stuttgart) 1974; 33: 26-37.
- 17 Bärzu T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen J P - Binding of heparin and low molecular weight heparin fragments to human vascular endothelial cells in culture. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26: 243-7.
- 18 Swart C A M, Nijmeyer B, Roelofs J M M, Sixma J J - Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1962; 60: 1251-8.
- 19 Boldt J, Zickmann B, Herold C, Scholz S, Dapper F, Hempelmann G - Heparin management during cardiac surgery with respect to various blood-conservation techniques. *Surgery* 1992; 111: 260-5.
- 20 Nader H B, Dietrich C P, Strauss A H, Takahashi H K - Características físico-químicas da heparina relacionadas com a ação anticoagulante e anti-hemostática. *Rev Bras Biol* 1979; 39: 793-816.