

Artigo
Original

Protocolo de Heparinização Baseado no Peso do Paciente: Heparinização mais rápida e mais efetiva

3

Weight-Based Heparin Protocol: Achieving a faster and more effective heparinization

Ana Luisa Rocha Mallet, Marcelo Scofano Diniz, Hans Fernando Dohmann,
Karla Biancha Andrade, Kalil Mohallem, Evandro Tinoco Mesquita

Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Palavras-chave: Heparina, Protocolo baseado no peso, Anticoagulação

Key words: Heparin, Weight-based protocol, Anticoagulation

Resumo

Abstract

Objetivo: Determinar se a aderência a um protocolo de heparinização, baseado no peso do paciente, alcançaria uma melhor anticoagulação sem aumentar as complicações.

Purpose: To determine whether the adherence to a weight-based heparin protocol would achieve a better anticoagulation without increasing complications.

Métodos: Foram estudados dois grupos de pacientes: um grupo retrospectivo (A) com 40 pacientes e um grupo prospectivo (B) com 35 pacientes. O grupo A recebeu heparina de acordo com a decisão de seus médicos; o grupo B recebeu de acordo com um protocolo baseado no peso do paciente.

Methods: We studied a retrospective group (A) with 40 patients and a prospective one (B) with 35 patients. Group A received heparin according to their physicians' prescription; group B received heparin based on the weight-based protocol.

Resultados: O PTTa acima de 1,5 vezes o controle foi atingido em 72% dos pacientes no grupo A e em 96,4% do grupo B após 6 horas. No grupo A, 57,5% dos pacientes apresentaram 2/3 dos seus PTTa acima de 1,5 vezes o controle, e no grupo B, 85,7% ($p=0,007$). O número de complicações não foi diferente entre os dois grupos.

Results: The PTTa above 1,5 times the control was reached in 72% of the patients in group A and in 96,4% of the patients in group B after 6 hours. In group A, 57,5% of the patients had 2/3 of their PTTas above 1,5 times the control; in group B, 85,7% ($p=0,007$) had the same. The number of complications was not different.

Conclusão: A administração de heparina de acordo com o peso do paciente alcançou uma anticoagulação mais rápida e mais efetiva, sem aumentar as complicações.

Conclusion: The weight-based heparin protocol was associated with a faster and a better anticoagulation result without increasing the complications.

Introdução

A heparina foi descoberta em 1916 e introduzida na prática clínica por cirurgiões canadenses, em 1935, tornando-se uma importante opção no tratamento de doenças tromboembólicas¹. É, tradicionalmente, o agente de escolha quando um efeito anticoagulante rápido é desejado; o início de ação da heparina é imediato quando administrada por via endovenosa².

A dificuldade de controle da utilização de heparina venosa é uma realidade. O ajuste da dose é complexo, com grande variabilidade nas decisões médicas em relação à heparinização, o que potencialmente interfere com o resultado desejável no cuidado dos pacientes submetidos a esse tratamento^{2,3}.

Auditorias informais de práticas hospitalares indicam que a habitual forma de ajuste nas doses de heparina

é geralmente inadequada⁴, com vários fatores concorrendo para essa inadequação: administração de uma dose inicial baixa de heparina, atraso na obtenção e/ou na resposta a um resultado de teste laboratorial, ajustes inadequados na dose de heparina quando estes são necessários e infusão endovenosa errática⁵.

A maioria dos pacientes ainda recebe 1000U/h de heparina, o que freqüentemente resulta em doses e resultados inadequados⁶; as doses são ajustadas empiricamente ou com o auxílio de protocolos e algoritmos computadorizados⁷. Talstad⁸ foi um dos primeiros a demonstrar que a variação na concentração plasmática de heparina, após um *bolus* venoso, poderia estar relacionada a diferentes pesos corporais. Raschle et al., em 1993, demonstraram melhores resultados quando se utilizava um protocolo de heparinização, baseado no peso do paciente^{9,10}.

A mais freqüente e mais importante complicação da utilização de heparina é o sangramento e fatores inerentes ao paciente são considerados de risco: idade superior a 60 anos, presença de lesão patológica em trato gastrointestinal ou geniturinário, disfunção renal, alcoolismo crônico, uso concomitante de inibidores plaquetários, cirurgia ou AVE trombótico nos últimos 14 dias e plaquetas com contagem inferior a $150 \times 10^9/L$. A trombocitopenia é uma complicação conhecida e usualmente assintomática com incidência muito variável, sendo de 1% a 5% nos estudos mais recentes^{11,12,13}.

O avanço contínuo da qualidade dos cuidados cardiovasculares é hoje uma premissa fundamental para os profissionais de saúde, provedores de saúde e pacientes. A heparinização, por ser um processo complexo que envolve o risco de complicações trombóticas e hemorrágicas, foi o modelo escolhido para este estudo.

O Projeto Heparina foi realizado com o intuito de determinar a qualidade da anticoagulação, em um hospital terciário de cuidados cardiovasculares, e o impacto na efetividade da anticoagulação após a adesão a um protocolo de utilização da droga de acordo com o peso do paciente e com uma orientação dinâmica de infusão venosa com base no tempo de tromboplastina ativado (PTTa).

Metodologia

Na fase I do Projeto Heparina (Grupo A) foi realizada uma avaliação retrospectiva (série de casos) de pacientes submetidos à heparinização venosa no Hospital Pró-Cardíaco de setembro de 1994 a setembro de 1995. Na fase II (grupo B) foi estudada prospectivamente (série de casos) a efetividade da heparinização, entre dezembro de 1995 e novembro de 1996, em pacientes que seguiram um protocolo de heparinização baseado no peso do paciente, de acordo com a "intenção de tratar".

Foram incluídos pacientes com as seguintes entidades: 1) infarto agudo do miocárdio (IAM); 2) angina instável; 3) fibrilação ou *flutter* atrial; 4) trombose venosa profunda ou embolia pulmonar; 5) acidente vascular encefálico isquêmico; 6) obstrução arterial aguda e 7) insuficiência cardíaca.

No Projeto Heparina, utilizou-se a heparina sódica. Foi analisada a prescrição ou não de uma dose de ataque inicial (*bolus*) e a dose inicial de manutenção, bem como as subseqüentes alterações de dose baseadas nos resultados do PTTa. Na fase I, as doses de heparina eram prescritas de acordo com a orientação do médico responsável pelo atendimento do paciente. Na fase II foi administrada uma dose de ataque de 80U/kg seguida da infusão contínua de 18U/kg/h. O ajuste da dose no grupo que seguiu o protocolo proposto foi realizado de acordo com o resultado do PTTa, com o objetivo de se chegar a um PTTa entre 1,5 e 2,5 vezes o controle (45 a 75 segundos para um controle de 30 segundos) da maneira explicitada no Quadro 1.

Foram consideradas as seguintes complicações: 1) plaquetopenia - dosagem plaquetária inferior a 150.000 plaquetas por mm^3 ; 2) uma queda de hematócrito $\geq 20\%$ do hematócrito basal; 3) sangramento - foi considerado sangramento maior aquele que ocorresse para retroperitônio ou crânio; já os relatos de sangramento visíveis, sem preencherem, no entanto, os critérios para sangramento maior, foram considerados menores; 4) a realização ou não de transfusão sangüínea foi considerada como complicação, independentemente dos níveis de hematócrito.

Quadro 1

Protocolo de manuseio de heparina venosa

PTTa abaixo de 35s:	nova dose de ataque de 80U/kg e aumento da infusão contínua em 4U/kg/h
PTTa entre 35 e 44s:	nova dose de ataque de 40U/kg e aumento da infusão contínua em 2U/kg/h
PTTa entre 45 e 75s:	manutenção da dose
PTTa entre 76 e 90s:	diminuição da dose de infusão em 2U/kg/h
PTTa entre 91 e 120s:	suspensão da infusão por 1 hora e redução da dose em 3U/kg/h após esse período
PTTa acima de 120s:	suspensão da infusão por 1 hora com redução da dose pela metade posteriormente.

A avaliação laboratorial foi possível através da folha de exames relacionada a cada paciente e preenchida regularmente pela equipe do laboratório responsável pela coleta de material no hospital. A tromboplastina utilizada foi a Néoplastine® CI Plus (Stago). O PTTa foi dosado em aparelho ST4 Stago, com técnica semi-automatizada após coleta de sangue em tubo com citrato trissódico a 3,8%; o tempo entre a coleta do material e a realização do exame não excedeu uma hora. O reagente utilizado para a obtenção do PTTa foi a cefalina (PTT Automate - Stago).

Foram realizados os seguintes testes estatísticos para análise dos dados: 1) para comparação de média entre os dois grupos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes, ou o teste de Mann-Whitney, quando a variável não apresentava distribuição normal; 2) para a comparação de proporções foi aplicado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fischer, quando este não se aplicava; 3) o coeficiente de correlação de Pearson foi usado para medir o grau de associação entre o peso e a dose inicial. O critério de determinação de significância estatística foi o nível de 5%.

Resultados

a) Características demográficas

As características demográficas dos dois grupos e as indicações de heparinização estão apresentadas na Tabela 1.

b) Estratégia de administração de heparina

Uma dose de ataque de heparina (*bolus*) foi

administrada em apenas 12 pacientes (30%) do grupo A, variando de 5000U a 15000U. A dose inicial de manutenção foi de 1000U/h em todos os pacientes, tendo sido a dose máxima de infusão de 1400U; não houve administração de uma nova dose de ataque em nenhuma ocasião em que o nível de PTTa estivesse inferior ao nível desejado. Todos os pacientes do grupo B receberam dose de ataque, que variou de 3600U a 8000U, com uma média de 5450U (média de 77U/kg). A dose de manutenção inicial nesses pacientes variou de 800U/h a 1800U/h, com uma média de 1193U/kg/h e houve administração de um novo *bolus* em dezesseis situações, conforme orientação do protocolo proposto.

c) Efetividade da heparinização

Foram dosados 298 PTTa no grupo A, com uma média de 7,5 por paciente, variando de 2 a 20 dosagens. Desse total, 94 (31,5%) resultados foram menores que 1,5 vezes o controle; 153 (51,3%) estiveram entre os limites de 1,5 e 2,5 vezes e 51 (17,1%) foram superiores a 2,5 vezes o controle. No grupo B foram dosados 351 PTTa, com uma média de 10 dosagens por paciente, variando de 4 a 18 dosagens. Desse total de 351 exames, 77 resultados (21,9%) foram menores que 1,5 vezes o controle; 177 (50,4%) estiveram entre os limites de 1,5 e 2,5 vezes e 97 (27,6%) foram superiores a 2,5 vezes o controle.

Quando foram analisados os resultados de PTTa considerando apenas o limite inferior de anticoagulação satisfatória, foi verificada

Tabela 1
Características demográficas da população estudada

Característica	Grupo A	Grupo B	P value
Número de pacientes	40	35	
Homens	28 (70%)	20 (57%)	NS
Mulheres	12 (30%)	15 (43%)	NS
Idade média (anos)	60 ±12	67±11	0,017
Peso médio (kg)	71,9 ± 11,1	70,9±11,2	NS
Dias de internação	9,8 ±4,4	11,2±	NS
Óbito	2 (5%)	1 (1,2%)	NS
Indicações para anticoagulação			
Cardiopatía isquêmica	33 (83%)	30 (86%)	
IAM com trombolítico	8	1	
IAM sem trombolítico	7	12	
Angina instável	18	17	
Doença tromboembólica venosa	4	0	
Fibrilação atrial	3	2	
Acidente vascular encefálico	0	1	
Doença tromboembólica arterial	0	1	
Insuficiência cardíaca	0	1	

significância estatística entre cada grupo e os níveis de PTTa acima de 1,5 vezes o controle, como se observa na Tabela 2.

Tabela 2
Relação grupo e PTTa acima de 1,5 vezes o controle

	Grupo A	Grupo B	Total
PTTa \geq 1,5 vezes	204	274	478
PTTa < 1,5 vezes	94 (31,5%)	77 (17,1%)	171
Total	298	351	649

p=0,006

Foi avaliado o resultado do PTTa encontrado nas primeiras 6 e 24 horas. Essa informação foi possível em 18 pacientes em relação à 6ª hora, e em 17 pacientes em relação à 24ª hora no grupo A e, em 28 pacientes em relação à 6ª hora e em 25 em relação à 24ª hora no grupo B. No grupo A, 13 pacientes (72%) apresentaram PTTa superior a 1,5 vez o controle no período de 6 horas e 9 (53%) na 24ª hora. No grupo B, esses percentuais foram de 96,4% e 64%, respectivamente, com valor de p=0,027 na 6ª hora e de 0,47 na 24ª hora.

Quando foi analisado o percentual de pacientes que apresentavam mais de 2/3 das dosagens de PTTa acima de 1,5 vez o controle, ou dentro dos limites de 1,5 e 2,5 vezes, foram esses os resultados: em 23 dos 40 pacientes do grupo A (57,5%) mais de 2/3 do PTTa encontrava-se acima de 1,5 vezes o controle. No grupo B, 30 em 35 pacientes (85,7%) apresentavam mais de 2/3 dos seus PTTa em níveis superiores a 1,5 vezes o controle, como visto na Tabela 3.

Tabela 3
Efetividade da heparinização nos pacientes estudados, segundo níveis de PTTa

Pacientes com mais de 2/3 de PTTa	Grupo A	Grupo B	p-valor
> 1,5 vezes	23	30	0,007
Entre 1,5-2,5 vezes	12	6	0,19

d) Complicações

Não foi detectada significância estatística entre as complicações apresentadas pelos 2 grupos de pacientes, tendo sido essa análise prejudicada devido ao pequeno número total de complicações, como visto na Tabela 4.

Tabela 4
Complicações no Projeto Heparina nos grupos estudados

Complicação	Grupo A	Grupo B
Nenhuma	32	31
Queda de hematócrito	3	3
Plaquetopenia	5	1
Sangramento menor	2	3
Transfusão sangüínea	2	0
Total	12	7

Discussão

Vários trabalhos revelam a tendência à utilização de doses inadequadas de heparina. No presente estudo, os 40 pacientes do grupo A receberam inicialmente as tradicionais 1000U/h. Em apenas 30% deles foi administrada uma dose de ataque, apesar de os níveis plasmáticos circulantes de heparina só serem atingidos após a saturação dos receptores celulares de superfície, o que ocorre após uma dose de ataque alta ou pelo efeito cumulativo de doses moderadamente altas². No grupo B, duas medidas demonstraram a adesão ao protocolo: a dose média do *bolus* nos pacientes e a dose inicial em relação ao peso. A dose média do *bolus* foi de 5451U para um peso médio 70,9 kg, com uma forte associação (r=0,93; p=0,0001) entre essas duas variáveis.

Dos 298 PTTa do grupo A, 31,5% estavam em níveis subterapêuticos, 51,4% na faixa terapêutica e 17,1% acima de 2,5 vezes o controle. No grupo B, 21,9% dos PTTa foram subterapêuticos, 50,5% encontravam-se na faixa terapêutica e 27,6% acima de 2,5 vezes o controle. Raschke et al.¹⁰, no período de 48 horas, encontraram 18% dos PTTa em níveis subterapêuticos, 18% acima desse nível e 64% dentro dos limites de 1,5 a 2,3 vezes. No trabalho de Rivey e Peterson¹⁴, em média, 19% das dosagens de PTTa de cada paciente encontrava-se abaixo do limiar terapêutico. A comparação entre o grupo B e os 2 trabalhos citados mostra uma semelhança nos índices subterapêuticos, embora o grupo aqui estudado tenha apresentado índices um pouco superiores de dosagens acima do limite considerado ideal. Talvez a média de idade um pouco mais elevada no grupo B (67 anos) em relação aos dois trabalhos (Raschke - 58 anos; Rivey - 61 anos) e uma proporção superior de pacientes com cardiopatia isquêmica em relação à doença tromboembólica possam justificar essa diferença.

No Projeto Heparina, o percentual de PTTa dentro dos níveis terapêuticos foi semelhante nos grupos A e B, resultado diferente de alguns estudos que demonstraram maiores percentuais de PTTa em níveis terapêuticos nos grupos que seguiram uma utilização padronizada de heparina, de acordo com o peso do paciente. Houve, no Projeto Heparina, uma nítida tendência dos pacientes do grupo A de se manterem nos limites inferiores aos desejados, e dos pacientes no grupo B de se manterem em níveis superiores à faixa terapêutica. Os resultados do presente trabalho, no entanto, são semelhantes aos da literatura médica quando são comparadas as relações entre os PTTa subterapêuticos e supraterapêuticos. Tanto no Projeto Heparina quanto nos principais trabalhos citados, o percentual de PTTa subterapêutico é significativamente maior no grupo que recebe a dose tradicional de heparina, enquanto é significativamente maior o número de PTTa supraterapêuticos no grupo que segue a administração de heparina de acordo com o peso do paciente.

O fato de um PTTa terapêutico ser alcançado, não garante a sua permanência dentro dos limites desejados por todo o tempo de tratamento. A comparação entre os 2 grupos não deve, assim, se basear simplesmente na análise do número total de PTTa, já que este número total não é indicativo do comportamento da heparinização em cada paciente em particular. Não se sabe, por exemplo, diante dos dados que consideram o número total de PTTa dosados, o percentual de pacientes que conseguiram uma heparinização efetiva. Não se tem claro na literatura o que seja considerado uma heparinização efetiva, em quanto tempo ela deve ocorrer e que percentagem de PTTa deve estar acima do limiar terapêutico mínimo para se considerar que um paciente tenha ficado efetivamente anticoagulado. Na tentativa de uma análise da heparinização em cada paciente, nesse trabalho foi considerado o percentual de pacientes que manteve mais de 2/3 dos seus PTTa dosados acima do limiar terapêutico. No grupo A, 57,5% dos pacientes, e no grupo B, 85,7%, atingiram esse resultado; uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,007$). Esses dados sugerem que os pacientes submetidos a uma abordagem padronizada no controle da heparinização permaneceram anticoagulados por um período superior àqueles pacientes que seguiram a abordagem empírica de manuseio da heparina.

O número total de complicações foi pequeno e sem piores resultados no grupo B, apesar da idade mais

avançada. O risco de sangramento se correlaciona com fatores de riscos clínicos e com a presença ou ausência de plaquetas funcionantes, não sendo segura a associação entre PTTa supraterapêuticos e sangramento¹⁵. Por essa razão, heparina suficiente deve ser dada; se assim não for feito, todo o risco da anticoagulação é assumido, com nenhum dos benefícios. A preocupação em causar complicações hemorrágicas faz com que muitos pacientes permaneçam subtratados para condições tromboembólicas potencialmente ameaçadoras. Quando o benefício da anticoagulação é relacionado ao risco de hemorragia, as evidências sugerem que os médicos deveriam errar no sentido da “hiperanticoagulação”, já que o risco da progressão do trombo devido à terapia inadequada supera os riscos das complicações hemorrágicas com resultados de PTTa prolongados.

Algumas limitações podem ser observadas nesse trabalho: a) a utilização de um grupo-controle “histórico” e a não-randomização dos pacientes para cada tipo de abordagem de heparinização; b) o índice de 1,5 a 2,5 vezes o controle não foi decorrente de uma dosagem direta de níveis séricos de heparina ou de protamina. Com a utilização de uma tromboplastina muito sensível, a faixa terapêutica pode se encontrar inferior aos 45 segundos estabelecidos. Por outro lado, uma tromboplastina menos sensível poderia elevar o tempo mínimo de anticoagulação eficaz para 60 segundos, por exemplo; c) a população estudada foi constituída, na sua maioria, por indivíduos idosos e com cardiopatia isquêmica.

Algumas implicações clínicas do Projeto Heparina devem ser lembradas: 1) A adequada heparinização depende de uma estratégia padronizada, sendo importante a auditoria da prática clínica e ações padronizadas que permitam melhorar a qualidade do atendimento aos pacientes. 2) Estudos prospectivos na população brasileira deveriam ser realizados para se estabelecer a dose do *bolus* que seria capaz de atingir rapidamente o limiar terapêutico.

Pode-se concluir do Projeto Heparina que:

- 1) a forma padronizada aos pacientes que necessitam heparinização venosa é mais efetiva na obtenção de um maior percentual de PTTa acima do limiar terapêutico;
- 2) a utilização de heparina venosa baseada no peso do paciente foi mais efetiva em atingir um PTTa acima do limiar terapêutico mais rapidamente e;
- 3) a utilização de heparina de acordo com o peso do paciente não foi associada a um maior índice de complicações.

Referências bibliográficas

1. Baird RJ. The story of heparin. *J Vasc Surg*. 1990;11:4-18.
2. Hirsch J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1995;108:258S-275S.
3. LeBras P, Halfon P. Standardization of heparin therapy improves efficacy [Letter]. *Arch Intern Med*. 1992;152:2140-143.
4. Fennerty AG, Thomas P, Bakhouse G, Bentley P, Campbell IA, Routledge PA. Audit of control of heparin treatment. *BMJ*. 1985;290:27-28.
5. Gunnarsson PS, Sawyer WT, Montague D, Williams ML, Dupuis RE, Caiola SM. Appropriate use of heparin: empiric vs nomogram-based dosing. *Arch Intern Med*. 1995;155:526-32.
6. Gourley GA, Zeind CS, Jennings RD, Brown JR, Self TH. Heparin dosing protocol [Letter]. *Arch Intern Med*. 1995;155:875.
7. Kershaw B, White RH, Mungall D, Houten JV, Brettfeld S. Computer-assisted dosing of heparin: management with a pharmacy-based anticoagulation service. *Arch Intern Med*. 1994;154:1005-1011.
8. Talstad I. Heparin therapy adjusted for body weight. *Am J Clin Pathol*. 1985;83:378-81.
9. Sparks KS. Are you up to date on weight-based heparin dosing? *AJN*. 1996;96:33-36.
10. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119:874-81.
11. Bell WR, Tomasulo PA, Alving BM, Duffy TP. Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin: a prospective study in 52 patients. *Ann Intern Med*. 1976;85:155-60.
12. Nelson JC, Lerner RG, Goldstein R, Cagin NA. Heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 1978;138:548-52.
13. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1984;100:535-40.
14. Rivey MP, Peterson JP. Pharmacy-managed, weight-based heparin protocol. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50:279-84.
15. Blaisdell FW. Heparin - controversies and misconceptions. *CV Surgery*. 1996;4:691-700.

Agradecimentos

Ao PROCEP (Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco) e a toda equipe médica e de enfermagem da Unidade de Emergência e da Unidade Intermediária.