

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**COMPARAÇÃO ENTRE HEMOCHRON E MCA-2000
NAS MEDIDAS DE TEMPO DE COAGULAÇÃO
ATIVADA DURANTE INTERVENÇÃO CORONARIANA
PERCUTÂNEA**

MELISSA PRADE HEMESATH

Porto Alegre, março de 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**COMPARAÇÃO ENTRE HEMOCHRON E MCA-2000 NAS
MEDIDAS DE TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADA
DURANTE INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA**

MELISSA PRADE HEMESATH

ORIENTADOR: PAULO RICARDO AVANCINI CARAMORI

Dissertação de Mestrado apresentada no
Programa de Pós Graduação em
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
para obtenção de título de Mestre

Porto Alegre, março de 2004

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus pais Henrique e Susana que sempre me estimulam a crescer pessoal e profissionalmente.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Dr. Paulo Caramori, meu orientador, a quem tenho grande admiração e respeito como profissional. Meu sincero agradecimento por ter acreditado na minha capacidade, pelo estímulo que tem me dado no campo científico e pela paciência nas incontáveis horas de orientação.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Nadine Clausell, coordenadora do Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, pela oportunidade de cursar o mestrado neste tão respeitado Programa.

À Eli Lilly do Brasil e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo suporte financeiro concedido ao estudo.

Ao programa CAPES/UFRGS que me concedeu bolsa de estudos durante grande parte de minha pós graduação.

Às enfermeiras Kátia Stein, Thais Tonetto Pacheco e Aline Hammermüller, do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS e enfermeira Simone de Souza Fantin, do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela grande contribuição na coleta dos dados;

Aos médicos: Dr. Alberto Brizolara, Dr. Paulo Caramori e Dr. Ricardo Lasevitch do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS e, Dr. Alcides Zago, Dr. Jorge Pinto Ribeiro e Dr. Marco Wainstein do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração nos casos coletados.

A todo grupo do Centro de Pesquisa Cardiovascular / Hospital São Lucas da PUCRS, incluindo Dr. Marcelo Roman, Dr. Rafael Alcalde pelo suporte ao estudo, em especial ao Dr. Vitor Osório Gomes pelo auxílio na revisão dos textos;

À estatística Vânia Hirakata pela consultoria estatística no tratamento dos dados deste trabalho;

À equipe do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas, agradeço pela orientação dos aspectos éticos e legais na construção do projeto deste estudo.

SUMÁRIO

1. Revisão da Literatura	08
2. Artigo em Português	31
Resumo	32
Introdução	34
Métodos	37
Resultados	40
Discussão	43
Conclusão	47
Tabelas	48
Referências	56
3. Artigo em Inglês	58
Abstract	59
Introduction	61
Methods	64
Results	67
Discussion	70
Conclusion	74
Tables	75
References	83

1 REVISÃO DA LITERATURA

TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADA EM INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

RESUMO: A Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) provoca o rompimento da integridade vascular, desencadeando o processo da coagulação. O uso de anticoagulantes durante a ICP é fundamental para prevenção de eventos tromboticos associados ao procedimento. Sabe-se que o efeito anticoagulante da heparina não fracionada é errático, mesmo após ajuste da dose por peso do paciente. Portanto, para que haja anticoagulação adequada evitando eventos tromboticos ou hemorrágicos, o uso da heparina requer monitorização de seus efeitos. Esta monitorização pode ser feita através do Tempo de Coagulação Ativada (TCA), que é uma medida do nível de anticoagulação executada a beira do leito. Diversos estudos investigaram qual o TCA ideal para pacientes submetidos a ICP. Este artigo revisa a literatura a respeito, demonstrando que o nível de anticoagulação obtida com heparina é variável, dependendo das condições clínicas do paciente, da terapêutica adjunta e do equipamento utilizado para sua medida, devendo o nível de anticoagulante ser ajustado para obter-se o TCA desejado. Pacientes submetidos a ICP devem receber heparina não fracionada na dose necessária para atingirem TCA de 300s; quando associado ao Inibidor da Glicoproteína IIb/IIIa Abxicimab, o TCA deve ser de 200 a 250s, medidos através do Hemochron.

Palavras Chave: Tempo de Coagulação Ativada, Heparina, Intervenção Coronariana Percutânea, Anticoagulação.

INTRODUÇÃO

A Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) é uma das principais alternativas terapêuticas para pacientes portadores de Doença Arterial Coronariana (DAC). Durante este procedimento, o uso de anticoagulantes é considerado fundamental, pois a intervenção coronária provoca rompimento da integridade do endotélio, desencadeando o processo de coagulação, causando agregação plaquetária e predispondo a formação de trombos. A heparina não fracionada tem sido a primeira escolha de anticoagulante, utilizada para prevenção de complicações isquêmicas relacionadas ao procedimento. Entretanto, a dose da heparina necessária é variável, pois devido as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, diferentes pacientes respondem de diversas formas à mesma dose de heparina, mesmo que haja ajuste de dose pelo peso.

Hattersley¹ descreveu inicialmente o Tempo de Coagulação Ativada (TCA) como uma medida do efeito anticoagulante da heparina. Esta medida consiste na adição de uma pequena amostra de sangue total, em um frasco-teste, a um ativador, sendo contado o tempo até a formação das fibrinas. Este teste é amplamente utilizado para avaliar a anticoagulação durante cirurgias cardíacas e, também, tem seu uso difundido durante e após a ICP. Atualmente, sugere-se que a administração de heparina durante a ICP seja determinada com a finalidade de atingir um TCA considerado alvo e não associada a uma dose fixa.²

Diversos estudos têm buscado identificar o TCA alvo para intervenções percutâneas. Este artigo discute os resultados destes estudos, enfocando as implicações que as diversas situações clínicas e o uso de anticoagulantes têm sobre as medidas de TCA em pacientes submetidos à intervenção coronariana e dos diferentes equipamentos disponíveis.

ANTICOAGULAÇÃO E MEDIDAS DE TCA

A Heparina é um glicosaminoglicano composto de uma mistura de polissacarídeos com moléculas de pesos variados (entre 3000 e 30000 dáltons, com média de 15000 dáltons). Isoladamente, ela apresenta baixo efeito anticoagulante porque apenas um terço de suas moléculas exerce atividade anticoagulante e, necessita ser adicionada ao plasma, para formar um complexo com a antitrombina III, proteína capaz de inibir quase todos fatores nas vias intrínseca e comum da coagulação.³ Além disso, a heparina tem muitas outras ações, dentre elas: reestabelecimento de cargas negativas do endotélio lesado, prevenção da agregação de lipoproteína, inibição da aderência de leucócitos e inibição da agregação plaquetária.⁴

Durante procedimentos vasculares invasivos, a heparina não fracionada é administrada com o objetivo de prevenir a formação de trombos. Com o advento de procedimentos terapêuticos como a angioplastia, a aterectomia e o implante de stent é imprescindível que se obtenha uma anticoagulação adequada para prevenir o desenvolvimento de trombos e oclusão aguda do vaso tratado.⁴ Complicações trombóticas sérias são associadas à níveis subótimos de heparinização, entretanto níveis elevados de anticoagulação aumentam os riscos de complicações por sangramento, especialmente no local do acesso vascular.⁵

A disparidade entre a dose, concentração e efeitos clínicos da heparina tem origem multifatorial. Em parte, os efeitos de uma dose fixa de heparina variam conforme o peso do paciente, a superfície corporal e a idade.⁶ A anticoagulação prolongada com heparina, freqüentemente utilizada em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), pode determinar redução no efeito de doses adicionais de heparina. A nitroglicerina intravenosa também está associada com a diminuição do efeito da heparina.^{7,8} Além disto, pacientes com lesões coronárias complexas e também os que apresentam SCA demandam maiores doses de heparina, visto que estas condições fazem com que haja um aumento na formação de trombina.⁹

A partir da dificuldade na titulação da dose de heparina, passou-se a mensurar seu efeito e não a sua dose. Existem três medidas clinicamente disponíveis para a mensuração do efeito da heparina: Tempo de Coagulação, Tempo de Coagulação Ativada (TCA) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA).⁹

Antes do advento da ICP, a heparina não fracionada era utilizada em mais larga escala nas cirurgias de revascularização do miocárdio, envolvendo circulação extra-corpórea. Nesta época, por volta dos anos 70, já tinha se percebido a necessidade de se mensurar o efeito anticoagulante da heparina à beira do leito. Diante desta necessidade, foi desenvolvido por Hattersley¹ o método denominado Tempo de Coagulação Ativada (TCA). O TCA consiste na adição de sangue total fresco a um agente ativador da coagulação (sílica, celite ou caolim), que ativam o fator XII e a cascata intrínscica da coagulação, sendo contado o tempo até a formação das fibrinas. Quando inicialmente descrito, o TCA era uma medida feita manualmente, utilizando seringas de vidro contendo o ativador. As seringas eram agitadas até que a presença do coágulo fosse visualizada, contando-se o tempo até a formação do mesmo.⁵ Com o passar dos anos, o TCA passou a ser o método mais utilizado para avaliar o efeito da heparina durante a Intervenção Coronariana

Percutânea por oferecer medidas confiáveis e ter a vantagem de poder ser efetuado à beira do leito do paciente. O TCA passou a ser industrializado a medida em que foi demonstrada a utilidade da titulação do efeito da heparina durante procedimentos cardiovasculares. Atualmente, a mensuração através do TCA é considerado o método mais fiel para averiguar o efeito da heparina em unidades de hemodinâmica.

Poucos estudos compararam o TCA e o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) como os métodos de medida do efeito anticoagulante da heparina. Um destes estudos avaliou o efeito anticoagulante da heparina após uma dose em bolus de 10.000UI em pacientes submetidos à Intervenção Coronariana Percutânea, estabelecendo uma relação entre TCA e TTPA. Medidas pareadas de TCA e TTPA foram realizadas com pacientes em estado basal, após bolus de heparina e 4-6 horas após o procedimento. Observou-se que o valor basal médio do TCA era de $120 \pm 22s$ e após utilização de bolus de 10.000UI heparina era de $249 \pm 44s$. Houve uma forte correlação entre as medidas de TCA e TTPA ($r=0,92$, $p<0,001$). Entretanto a principal limitação ao uso de TTPA foi o seu limite superior de 150s, não sendo possível obter-se medidas superiores, mesmo com aumento na dose da heparina. Os resultados deste estudo indicaram uma maior precisão e segurança com o TCA, visto que ele não apresenta limites superiores, suas medidas são consistentes e pode ser realizado à beira do leito.⁹

Atualmente, existem vários equipamentos comercialmente disponíveis, sendo que dois foram amplamente testados e estão citados nas diretrizes de Intervenção Coronária Percutânea do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)², sendo estes conhecidos como: Hemochron[®] (International Technidyne Corporation, Edison, NJ, EUA) e o HemoTec[®] (HemoTec Inc, Englewood, CO, EUA). Estes equipamentos utilizam diferentes técnicas para determinar o tempo de coagulação,¹⁰ sendo que a diferença reside no fato de que o

HemoTec[®], utiliza em seu tubo teste um sinalizador, que mergulha no sangue quando a coagulação ocorreu, registrando o tempo; o Hemochron[®] utiliza um sensor ótico para detectar a formação das fibrinas. Cada equipamento utiliza ativadores diferentes, que apresentam sensibilidade diferente à heparina.

Um terceiro equipamento comercialmente disponível é o MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, São Paulo, Brasil). Este equipamento está sendo comercializado desde 1999, com 630 aparelhos vendidos, e utiliza celite como reagente. Não há dados publicados avaliando se as medidas fornecidas por este equipamento são sobreponíveis aos demais equipamentos.

As medidas de TCA fornecidas pelo Hemochron e pelo HemoTec foram comparadas, com o objetivo de determinar se os resultados obtidos através destas duas máquinas são intercambiáveis e se níveis-alvo similares de TCA podem ser aplicados aos dois métodos.¹⁰ Um total de 311 amostras pareadas de sangue antes e após a utilização de heparina não fracionada, passaram por medidas simultâneas de TCA. Observou-se boa correlação linear entre os valores obtidos nas duas máquinas ($r=0,86$), mas os valores de TCA obtidos com o Hemochron[®] foram aproximadamente 30% maiores do que os do HemoTec[®]. Após a administração de heparina, houve significativa diferença entre medida de TCA classificada como terapêutica pelo HemoTec[®] (53%) e pelo Hemochron (94%). Este estudo demonstrou que medidas de TCA obtidas com HemoTec[®] e Hemochron[®] não são intercambiáveis e que o TCA alvo de um equipamento não pode ser o mesmo indicado para o outro.¹⁰

A demonstração desta disparidade entre os equipamentos para medidas de TCA é considerada pelas diretrizes do ACC/AHA² que condiciona o TCA alvo ao equipamento utilizado. Está citado nestas diretrizes que a heparina não fracionada,

quando utilizada isoladamente, deve ser administrada até atingir TCA entre 250s e 300s pelo Hemotec[®] ou 300s a 350s em TCA medido com o Hemochron[®].²

Além do equipamento utilizado, outro aspecto que poderia interferir na medida de TCA é o local adequado para coleta do sangue. Os diversos estudos que utilizaram medidas de TCA coletaram o sangue pelo introdutor arterial⁸ ou em veias periféricas^{6,9}, mas poucos comparam os efeitos do local de coleta.

Apenas um estudo publicado avalia se medidas de TCA feitas com sangue venoso são comparáveis as de sangue arterial. Foram incluídas no estudo amostras de sangue de 48 pacientes que realizaram ICP consecutivamente. Amostras de sangue foram coletadas, antes e durante o procedimento, a partir de cateteres arterial e venoso e medidas simultaneamente, através do Hemochron[®]. A dose de heparina foi baseada no TCA arterial dos primeiros 25 pacientes e no TCA venoso dos outros 23 pacientes visando atingir um TCA alvo de 400s. Os resultados deste estudo indicam que o TCA venoso e arterial não diferem significativamente.¹¹

MONITORIZAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO ATRAVÉS DO TCA

Desde que medidas de TCA foram introduzidas para monitorizar o efeito da heparina durante a ICP, o TCA ideal a ser atingido e o equipamento a ser utilizado tem sido motivo de discussão, uma vez que os equipamentos disponíveis apresentam resultados diferentes.

Diversos estudos demonstraram diferentes resultados quanto ao TCA adequado para garantir a diminuição dos riscos de complicações trombóticas e de sangramento associados à ICP. Ogilby et al.⁶ analisaram retrospectivamente o TCA de 108 pacientes submetidos a ICP, estratificando em dois subgrupos: 39 pacientes com Angina Estável e 69 pacientes com Angina Instável. Objetivou-se atingir o TCA indicado para cirurgias cardíacas, em vigência de circulação extra-corpórea sob de

heparina não fracionada, que é de 300s. A dose inicial de heparina foi 10.000UI. Não foi relatado qual o equipamento de TCA utilizado para o estudo. Observou-se que 11% dos pacientes tinham TCA inferior a 300s após o bolus de heparina, necessitando dose adicional de heparina entre 3.000-10.000 UI para atingirem o TCA estabelecido. Este estudo demonstrou a importância da monitorização do efeito da heparina durante a ICP, já que em número considerável de pacientes foi necessária uma dose adicional de heparina para atingir o TCA preconizado.⁶

Em estudo prospectivo incluindo pacientes submetidos a ICP foram comparados pacientes com e sem anticoagulação prévia, para avaliar se isso reduziria as doses de heparina durante o procedimento. TCA \geq 300s foi utilizado como alvo e as medidas de TCA foram realizadas através do Hemochron[®]. Os resultados evidenciaram um TCA basal significativamente maior no grupo que estava em pré tratamento com heparina. Entretanto, a quantidade total de heparina necessária durante a ICP, para manter um TCA de 300s foi similar (11.551UI vs 12.136UI). Portanto, a utilização de heparina pré procedimento esta associada a um TCA inicial maior, mas não reduz significativamente a dose total de heparina necessária durante ICP. Do grupo que não recebeu pré tratamento com heparina, 86% dos pacientes obtiveram TCA > 300s após 10.000UI de heparina, medido através do Hemochron[®].¹²

Frierson et al.¹³ avaliaram se as complicações da ICP estavam relacionadas ao nível de anticoagulação atingido durante o procedimento. Foram avaliados 189 pacientes submetidos a ICP eletiva, dos quais foram coletadas medidas de TCA, utilizando o Hemochron[®], após a utilização 10.000UI heparina. A média de TCA após heparina foi de 295s, sendo inferior a 300s em 50% dos pacientes. Contudo, complicações agudas não foram relatadas em nenhum nível de TCA e não foram observadas presenças de trombos intra-coronários. Os autores sugerem que em

angioplastias eletivas, a rotina de monitorização de TCA seria desnecessária quando utilizadas doses fixas de heparina.¹³ Este estudo, porém, avaliou um pequeno número de pacientes, sendo necessário estudo de maior porte para confirmar essa conclusão.

Um outro estudo retrospectivo avaliou a associação entre os níveis de TCA durante procedimento e o índice de complicações intra-hospitalares em 503 pacientes. A comparação do TCA entre os dois grupos foi feita em três momentos: basal, após uso de 10000UI de heparina e ao final do procedimento, utilizando-se o HemoTec[®]. Os resultados indicaram não haver diferença entre o TCA basal dos grupos. Entretanto, os pacientes que apresentaram complicações trombóticas possuíam TCA significativamente menor após uso de heparina (229s vs. 259s) e ao final do procedimento (232s vs. 303s). Concluiu-se que TCA diminuído, em resposta a um bolus inicial de heparina, está associado com maior incidência de complicações intra-hospitalares após ICP.¹⁴

Narins et al.¹⁵ investigaram a relação entre os níveis de TCA e o desenvolvimento de oclusão aguda da artéria tratada por ICP após o procedimento em 1290 pacientes consecutivos. Um total de 76 pacientes (5,9%) desenvolveu oclusão aguda pós procedimento. Foram pareados 124 pacientes sem complicações e 62 pacientes com oclusão aguda, tendo em vista a documentação do TCA, medido através do Hemochron[®]. Todos os pacientes receberam um bolus inicial de 10.000UI de heparina não fracionada intravenosa. A média do TCA basal dos dois grupos foi de 126s. Após a administração de heparina as medidas de TCA variaram de 236s a 672s. As médias de TCA foram significativamente inferiores em pacientes com oclusão aguda (350s vs. 380s, p=0,04). Níveis altos de TCA aparentemente não foram relacionados à ocorrência de complicações por sangramento. O estudo demonstrou haver uma relação inversa entre o nível de anticoagulação durante ICP e

o risco de oclusão aguda da artéria tratada. Níveis mínimos de TCA não foram sugeridos pelos autores.

Um estudo de coorte mais recente, envolvendo 300 pacientes submetidos a ICP eletiva, contrapôs as investigações comentadas anteriormente, por utilizar doses baixas de heparina sem que houvesse aumento das complicações relacionadas ao procedimento. Foi administrado bolus inicial de 2.500UI de heparina antes da intervenção, sem que fossem administradas doses adicionais. O TCA foi mensurado utilizando o Hemochron[®]. A média do TCA obtido 5 min após a administração de heparina foi de 185s ± 19s (medidas entre 157s a 238s). Os resultados sugerem que heparina administradas em doses muito baixas, reduzido nível de TCA são seguros em ICP eletiva e que isto pode reduzir as complicações por sangramento, tempo de internação e custos.¹⁶ Estes achados podem estar associados a redução de eventos trombóticos devido ao uso sistemático de antiagregantes plaquetários em associação (AAS com Ticlopidina ou Clopidogrel), o que não ocorreu nos estudos prévios. A maior limitação deste estudo é o número pequeno de pacientes incluídos e a ausência de um grupo controle.

A principal evidência da relação entre eventos trombóticos e hemorrágicos e o TCA foi obtida através de uma meta-análise de 6 Ensaios Clínicos Randomizados Controlados, nos quais foram utilizados heparina e terapias antitrombóticas adjuntas ou heparina não fracionada isolada. Um total de 5216 pacientes foram analisados, sendo que o TCA recomendado para guiar o uso de heparina isolada foi superior a 300s. Sob a vigência de heparina isolada houve redução progressiva no risco de eventos trombóticos com o aumento do TCA. Níveis de TCA de 350s a 375s promovem uma redução significativa de 34% do risco relativo de eventos isquêmicos em 7 dias, quando comparados a níveis de TCA entre 171s e 295s. Relacionando TCA com eventos de sangramento, com heparina isoladamente, resultados

demonstraram haver uma menor incidência de sangramentos com TCA entre 325s e 350s (8,6%) e que há um aumento progressivo no risco de sangramentos para 12% com TCA entre 350s e 375s, atingindo a 15% em pacientes com TCA maior que 400s. Em pacientes que utilizaram heparina associada a Inibidores da Glicoproteína Iib/IIIa (IGP Iib/IIIa), foi observado haver um platô na incidência de eventos isquêmicos, não relacionando aos níveis do TCA. Houve contudo, aumento nos eventos de sangramento com TCA superior a 250s. Portanto, este estudo indica que o TCA alvo para pacientes que são submetidos à ICP utilizando apenas heparina não fracionada deve ser entre 350s a 375s, enquanto que quando IGP Iib/IIIa são utilizados como terapêutica adjunta o TCA alvo deve ser de inferior a 250s.¹⁷

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

As heparinas de baixo peso molecular agem de forma mais direta do que a heparina não fracionada na cascata da anticoagulação e são mais efetivas na inibição da formação de trombos.¹⁸ Elas apresentam vantagens significativas em relação a heparina não fracionada, incluindo melhor biodisponibilidade, reduzindo a agregação de proteínas plasmáticas, diminuindo a variabilidade da anticoagulação, baixa incidência de trombocitopenia e vantagens na administração subcutânea.¹⁹

Análise *post hoc* dos estudos *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE)* e *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B*, comparou eficácia e eventos clínicos com uso de Enoxaparina contra heparina não fracionada em pacientes com SCA e Infarto do Miocárdio sem elevação de onda Q (IM não Q) que foram submetidos a: 1) ICP quando em tratamento contra os que não tinham tratamento prévio e, 2) ICP no hospital, que foram comparados com quem não foi submetido ao procedimento. No estudo ESSENCE os pacientes foram randomizados para receberem enoxaparina

(subcutânea) ou heparina não fracionada (intra venosa) por um período de 2 a 8 dias. No estudo TIMI 11B os pacientes passaram por duas fases de tratamento, sendo intra-hospitalar e por um período de mais 35 dias, em que os pacientes receberam randomizadamente enoxaparina ou heparina não fracionada. Os desfechos compostos na análise foram morte, IM ou angina recorrente que necessitasse revascularização de urgência. Tratamento com enoxaparina traz benefício e boa tolerabilidade para pacientes com angina instável e IM não Q que são submetidos posteriormente a ICP. Comparado com heparina não fracionada, a enoxaparina reduziu significativamente eventos em pacientes submetidos a ICP 1 ano após o procedimento ($p=0,003$ para pacientes submetidos a ICP no hospital; $p=0,005$ em pacientes submetidos a ICP sob tratamento), também reduzindo a taxa de eventos aos 43 dias. A incidência de eventos hemorrágicos maiores foi semelhante entre enoxaparina e heparina não fracionada (entre 5% e 6%). A incidência de qualquer evento hemorrágico (sangramento maior e menor) foi significativamente maior no grupo tratado com enoxaparina do que no grupo que recebeu heparina não fracionada ($p<0,0001$). O número total de hemorragias maiores foi baixo (0% e 2,3%). O estudo concluiu que o tratamento com enoxaparina em pacientes com Angina Instável e IM não Q, que são submetidos a ICP, é efetivo e bem tolerado e que os efeitos benéficos permanecem até 1 ano após o tratamento e, que o risco para hemorragias maiores é similar quando comparada ao tratamento com heparina não fracionada.²⁰

As heparinas de baixo peso molecular promovem uma atividade antitrombótica através da inibição da formação de trombina (atividade anti-Xa), a atividade da trombina (atividade anti-11a) e a agregação plaquetária. A monitorização do efeito das heparinas de baixo peso molecular pode ser feita através da medida da atividade do fator anti-Xa plasmático (anti-Xa), que é mensurado em laboratório, não sendo um método automático e não é realizado à beira do leito. Os

níveis ótimos de anticoagulação com heparina não fracionada em ICP ainda são discutidos e sabe-se que podem variar conforme o tipo droga utilizada.

Choussat et al.²¹ desenvolveram estudo com 242 pacientes submetidos a ICP eletiva avaliando anticoagulação, sob dose única de enoxaparina, baseado em pico de anti-Xa. Os pacientes receberam um bolus intra venoso de enoxaparina (0,5mg/Kg), sendo que 26% receberam também eptifibatide (IGP IIb/IIIa). Amostras de sangue foram coletadas em diversos momentos relativos à ICP para mensurar a atividade do fator anti-Xa. Os resultados mostraram que um pico de anti-Xa >0,5 UI/ml foi obtido em 97,5% dos pacientes e que em 94,6% dos pacientes o pico de anti-Xa foi entre 0,5 a 1,5UI/ml. Em um mês de seguimento clínico 6 pacientes (2,5%) tiveram morte, Infarto do Miocárdio ou revascularização de urgência, todos tinham um anti-Xa>0,5 UI/ml durante ICP. A conclusão do estudo foi de que uma dose baixa (0,5mg/Kg) IV de enoxaparina, com níveis de anti-Xa >0,5 UI/ml, em pacientes não selecionadas e submetidos a ICP eletiva, parece ser seguro e efetivo, não sendo necessário o ajuste da dose mesmo quando utilizada associada com eptifibatide.

Em estudo outro publicado foi investigado se medidas de TCA eram eficazes para avaliar o efeito da heparina de baixo peso molecular, sendo estudados 26 pacientes do estudo TIMI 11A, que receberam enoxaparina subcutânea em dose ajustada para o peso do paciente. O estudo comparou níveis de anti-Xa com TCA obtido em dois equipamentos: o Hemotec[®] e o Hemochron[®]. As coletas de sangue para as medidas foram feitas em 4,3 horas e 11,5 horas após a administração enoxaparina, tendo grupo controle sem anticoagulação para ambos os equipamentos de TCA. Os resultados mostraram que a média de enoxaparina no grupo estudado foi de 89 ± 19 mg a cada 12 horas e que aumentou significativamente o nível de anti-Xa(UI/ml) com pico de $1,3 \pm 0,40$ ($p < 0,0001$) e $0,51 \pm 0,28$, enquanto não houve alteração no TCA medido pelo Hemotec[®] (127 ± 21 s no pico e 127 ± 9 s; grupo

controle $127 \pm 16s$) e no Hemochron[®] houve um aumento pouco significativo ($135 \pm 20s$ no pico, $152 \pm 28s$; no grupo controle $126 \pm 25s$). Observou-se correlação fraca ($R=0,5$; $p=0,08$) entre os picos de TCA feitos pelo Hemochron[®] e anti-Xa. Concluiu-se que medidas de TCA não são úteis para mensurar o efeito da anticoagulação com enoxaparina e que não devem ser utilizadas em pacientes que utilizam este fármaco e que são submetidos a ICP.²²

Revisão bibliográfica publicada por Wong e cols.¹⁸ discutiu o uso de heparina de baixo peso molecular no manejo de pacientes com SCA e ICP, comparando a pacientes tratados com heparina não fracionada. Foram analisados dados de 31 estudos. Os resultados de 4 grandes ensaios (incluindo o TIMI 11B) demonstraram haver superioridade no tratamento com enoxaparina de pacientes com SCA e Infarto do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, comparados aos tratados com heparina não fracionada. A combinação entre heparina de baixo peso molecular com Inibidores da Glicoproteína (IGP) IIb/IIIa parece ser superior quanto a inibição da agregação plaquetária quando comparada a associação de heparina não fracionada a IGP IIb/IIIa. A duração do tratamento com heparina de baixo peso molecular é maior, o que aumenta o risco de sangramento. O estudo concluiu que o uso de heparinas de baixo peso molecular é seguro e eficaz em pacientes com Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, e que as diretrizes internacionais reconhecem as vantagens destas drogas sobre a heparina não fracionada, porém não reconhecem como o anticoagulante de preferência para esta situação. Dados de alguns estudos sugerem que dose única de heparina de baixo peso molecular, principalmente se associada a IGP IIb/IIIa são seguras e eficazes quando utilizadas em ICP. Mas a conclusão final do estudo é de que a heparina não fracionada ainda é a terapia de escolha como anticoagulante em ICP pois é mais fácil monitorizar seu efeito, através de TCA, tem custo inicial mais baixo em comparação

às heparinas de baixo peso molecular que não tem dose estabelecida, tem difícil controle de efeito e tem um custo superior.¹⁸

O custo inicial das heparinas de baixo peso molecular, quando administradas em bolus, é bastante superior ao da heparina não fracionada, o que pode restringir seu uso em mais larga escala em nosso meio.

INIBIDORES DA TROMBINA

Em contraste à heparina, os inibidores diretos da Trombina, por não ligarem-se a proteínas teciduais ou circulantes e não serem susceptível a ação de inibidores, são capazes de produzir anticoagulação mais constante com menor variabilidade na dose, não necessitando de controle do seus efeitos. Diferente da heparina, eles também inibem a ativação plaquetária mediado pela trombina.²³

Estudo inicial denominado *Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT)*, publicado como resultados iniciais por Bittl e cols.²⁴ indicou que em 4098 pacientes submetidos a ICP com uso de balão, a bivalirudina (inibidor da trombina) não foi significativamente superior a heparina não fracionada quanto aos desfechos combinados de morte, IM e oclusão aguda do vaso tratado.

Uma análise posterior do BAT, feita a partir de intenção de tratar em 4312 pacientes, demonstrou haver uma redução na incidência de novos desfechos compostos (morte, revascularização ou Infarto) aos 7 dias (6,2% contra 7,9%; $p=0,039$) em pacientes que usaram bivalirudina contra os tratados com heparina não fracionada. Os pacientes tratados com bivalirudina apresentaram significativa redução de eventos hemorrágicos quando comparados aos que utilizaram heparina não fracionada (3,5% contra 9,3%; $p<0,001$).²⁵

Em estudo piloto, denominado *The Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET)* um total de 268 pacientes submetidos a ICP eletiva foram randomizados para receberem bivalirudina (em doses variadas) ou heparina não fracionada (em dose bolus de 70UI/Kg). Abciximab (IGP IIb/IIIa) foi administrado em todos os pacientes do grupo da heparina e em alguns do grupo da bivalirudina. Os resultados deste estudo mostram que os eventos adversos em 7 dias (compostos por morte, IM, revascularização ou sangramento maior) foi significativamente menor no grupo que utilizou como tratamento a bivalirudina ($p=0,018$).²⁶

Outro estudo, publicado por Lincoff et al.²⁷, denominado *The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events I (REPLACE I)* comparou novamente o uso de bivalirudina e heparina não fracionada em 1056 pacientes submetidos a ICP. O uso de IGP IIb/IIIa foi permitido em ambos os braços a critério do operador, com 72% de uso. Os desfechos clínicos em 48 horas foram compostos por morte, IM ou revascularização de urgência, que foram menores no grupo tratado com bivalirudina do que no grupo da heparina (5,6% contra 6,9%) e nos subgrupos que utilizaram IGP IIb/IIIa (6,1% contra 7,2%). Eventos hemorrágicos (maiores e menores) foram menos incidentes no grupo tratado com bivalirudina (2,3% contra 3,1%) e em pacientes que receberam IGP IIb/IIIa (3,2% contra 3,7%).

Para finalizar, recentemente foi publicado por Lincoff e cols.²⁸, resultados do estudo *REPLACE-2*, que envolveu 6010 pacientes submetidos a ICP eletiva e de urgência. Os pacientes foram randomizados para receberem heparina não fracionada (dose de 65 UI/Kg em bolus, atingindo TCA de 225s) conjuntamente com IGP IIb/IIIa (abciximab ou eptifibatide) ou receberem bivalirudina (dose de 0,75 mg/Kg em bolus, continuando infusão de 1,75mg/Kg/h durante ICP, com TCA alvo de 225s) combinado em alguns casos com IGP IIb/IIIa. Os resultados mostraram que a

incidência de desfechos primários (compostos por morte, IM, revascularização de urgência ou hemorragia maior no hospital) nos primeiros 30 dias foi de 9,2% no grupo tratado com bivalirudina (n=3008) e 10% no grupo tratado com heparina associada a IGP IIb/IIIa (n=2994) (p=0,31 por comparação direta). Houve diferença significativa quando comparados eventos hemorrágicos maiores, em 2,4% no grupo da bivalirudina contra 4,1% no grupo tratado com heparina combinada a IGP IIb/IIIa (p<0,001). Não houve diferença significativa entre os grupos para os outros desfechos. Os critérios pré estabelecidos de não inferioridade da bivalirudina para heparina associada a IGP IIb/IIIa foram satisfeitos para todos os desfechos. A conclusão deste estudo é de que a bivalirudina associada em alguns casos a IGP IIb/IIIa é estatisticamente não inferior a heparina associada a IGP IIb/IIIa durante ICP, com redução de eventos isquêmicos e associada a menos eventos hemorrágicos.²⁸

Os estudos estão demonstrando haver vantagens no uso da bivalirudina sobre a heparina não fracionada, mesmo que ela esteja associada a Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa, porém o custo destas drogas é bastante superior ao da heparina não fracionada e os inibidores da trombina ainda não estão comercialmente disponíveis no Brasil.

Acredita-se que outros estudos acerca dos benefícios desta droga devam surgir em pouco tempo e que também sejam feitos estudos de custo-efetividade destas substâncias.

CONCLUSÕES

As doses de heparina não fracionada durante ICP devem ser ajustadas conforme o nível de anticoagulação baseado no Tempo de Coagulação Ativado (TCA), medido a beira do leito, conforme recomendado pelas diretrizes de intervenção do ACC/AHA² e sustentado nos estudos discutidos.

Há diferença entre os TCA medidos com diferentes equipamentos. O Hemochron[®] tem sido o aparelho mais amplamente utilizado para as medidas de TCA em estudos clínicos. Os valores obtidos com o Hemochron[®] são aproximadamente 30% superiores os do HemoTec[®], ou seja, um TCA de 325s no Hemochron[®] corresponde a aproximadamente 250s no HemoTec[®]. A relação dos valores de TCA do Hemochron[®], com aqueles obtidos com outros aparelhos comercialmente disponíveis, como o MCA-2000 (Fundação Adib Jatene, São Paulo, Brasil) ainda não foram determinados.

Para pacientes submetidos a intervenções coronarianas sob anticoagulação com heparina não fracionada isolada os valores de TCA aferidos com Hemochron[®] devem ser superiores a 300s, provavelmente entre 350 e 375s. Para pacientes sob uso de heparina associada a inibidores da GP IIb/IIIa, os valores de TCA devem ser inferiores a 275s. Os níveis ideais de TCA para pacientes eletivos em uso de AAS + clopidogrel (ou ticlopidina) não estão claramente estabelecidos.

Estudos prospectivos de maior porte para avaliação dos níveis ideais de TCA devem ser encorajados, a fim de que se possa limitar os riscos de eventos trombóticos e hemorrágicos em pacientes submetidos a intervenções coronarianas em diferentes situações clínicas e com variados esquemas anti-plaquetários associados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hatterseley, P.G. Activated Coagulation Time of Whole Blood. *JAMA* 1966; 196(5): 150-154.
2. Smith, S. C., Dove, J.T., Jacobs, A.K., et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2239i-2239lxvi.
3. Hirsh, J. & Fuster, V. Guide to Anticoagulant Therapy Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
4. Ferguson III, J.J. Conventional Antithrombotic Approches. *Am Heart Journal* 1995; 130:651-657.
5. Helft, G. Bartolomeo, P. Zaman, A. et al. The Heparin Management Test: A New Device for Monitoring Anticoagulation during Coronary Intervention. *Thrombosis Research* 1999; 96: 481-485
6. Ogilby, J.D, Kopelman, H.A., Klein, L.W. & Agarwal, J.B. Adequate Heparinization During PTCA: Assessment Using Activated Clotting Times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
7. Warner, M.F., Mian, M.S., Missri, J.S. Activated Clotting-Time Variability in Patients Undergoing Coronary Angioplasty. *Clin Cardiol* 1994;17: 372-374
8. Grill, H. P., Spero, J.E. & Granato, J.E. Comparison of Activated Partial Thromboplastin Time to Activated Clotting Time for Adequacy of Heparin Anticoagulation Just Before Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1219-1220.
9. Dougherty, K. G., Gaos, C.M., Bush, H.S., Leachman, R. & Ferguson, J.J. Activated Clotting Times and Activated Partial Thromboplastin Times in Patients Undergoing Coronary Angioplasty Who Receive Bolus Doses of Heparin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 26: 260-263.
10. Avendaño, A. & Ferguson, J. J. Comparison of Hemochron and HemoTec Activated Coagulation Time Target Values during Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(4): 907-910.
11. Pesola, G. R. , Johnson, A. & Pesola, D.A. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Comparison of Arterial vs. Venous Activated Clotting Time. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 140-144.
12. Blumenthal, R.S., Wolff, M.R., Resar, J.R., Coombs, V.J. & Brinker, J.A. Preprocedure Anticoagulation does Not Reduce Angioplasty Heparin Requirements. *Am Heart J* 1993; 125: 1221-1225.
13. Frierson, J. H., Dimas, A.P., Simpfendorfer, C.C., Pearce, G, Miller, M. & Franco, I. Is Agressive Heparinization Necessary for Elective PTCA? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 279-282.
14. Ferguson, J.J., Dougherty, K.G., Gaos, C.M, Bush, H.S., Marsh, K.C. & Leachman, D.R. Relation Between Procedural Activated Coagulation Time and

- Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(5): 1061-1065.
15. Narins, C. R., Hillergass, W.B., Nelson, C.L., et al. Relation Between Activated Clotting Time During Angioplasty and Abrupt Closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671.
 16. Kaluski, E., Krakover, R., Cotter, G. et al. Minimal Heparinization in Coronary Angioplasty – How Much Heparin is Really Warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85:953-956.
 17. Chew, D.P., Bhatt, D.L., Lincoff, M., et al. Defining the Optimal Activated Clotting Time During Percutaneous Coronary Intervention – Aggregate Results From 6 Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2001; 103: 961-966.
 18. Wong, G., Giugliano, R. & Antman, E. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2003; 289: 331-342.
 19. Weitz, J.I. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-689.
 20. Fox, K.A.A., Antman, E.M., Cohen, M. & Bigonzi, F. (ESSENCE/TIMI11B Investigators) Comparison of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With Unstable Angina Pectoris/Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Having Subsequent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2002; 90:477-482.
 21. Choussat, R. et al. A Unique, Low Dose of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2002; 40:1943-1950.
 22. Henry, T.D. et al. Are Activated Clotting Times Helpful in the Management of Anticoagulation with Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin? *Am Heart J* 2001; 41:590-593
 23. Williams, S.B. & Ferguson, J.J. Direct Thrombin Inhibitors For Percutaneous Coronary Intervention: Now That We Supposed To Do? *Acute Coronary Syndromes* 2003; 5:81-87.
 24. Bittl, J.A. et al (the Hirulog Angioplasty Study Investigators) Treatment of Bivalirudin (hirulog) as Compared with Heparin During Coronary Angioplasty for Unstable or Postinfarction Angina. *N Engl J Med* 1995; 333:764-769
 25. Bittl, J.A. et al (the Bivalirudin Angioplasty Study Investigators) Bivalirudin Versus Heparin During Coronary Angioplasty For Unstable or Postinfarction Angina: Final Report Reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142:952-959.
 26. Lincoff, M.A. Kleiman, N. S., Kottke-Marchant, K. et al. Bivalirudin with Planned or Provisional Abciximab versus low dose Heparin and Abciximab during Percutaneous Coronary Revascularization: Results of Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143(5):847-853.
 27. Lincoff, M.A., Bittl, J.A., Kleiman, N.S. et al. The REPLACE 1 Trial: A Pilot Study of Bivalirudin versus Heparin During Percutaneous Coronary Intervention With Stenting and GP IIb/IIIa Blockade. *JACC* 2002: 16A.
 28. Lincoff, A.M. et al. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During

Percutaneous Coronary Intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. JAMA 2003; 19:853-863.

2 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**COMPARAÇÃO ENTRE HEMOCHRON E MCA-2000 NAS MEDIDAS DE
TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADA DURANTE INTERVENÇÃO
CORONARIANA PERCUTÂNEA**

RESUMO

Introdução: Durante a Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) a anticoagulação é mandatória para prevenção da formação de trombos que podem ser causados durante o procedimento. Nesta situação, a heparina não fracionada ainda permanece como o agente anticoagulante mais utilizado, porém, apresenta atividade anticoagulante inconstante devido a diversos fatores, necessitando monitorização de seu efeito. Tempo de Coagulação Ativada (TCA) é uma medida da anticoagulação com heparina não fracionada utilizada durante ICP, sendo um método automático e realizado à beira do leito. O equipamento de TCA citado como padrão nas diretrizes internacionais do American College of Cardiology e American Heart Association é o Hemochron[®] (International Technidyne Corporation, Edison, NJ, EUA). O MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, SP, Brazil) é frequentemente utilizado em nosso meio, porém é desconhecida a comparação com o outro método.

Objetivo: Comparar os valores de TCA medidos, através de testes simultâneos, no Hemochron Jr.[®] e no MCA-2000[®].

Materiais e Métodos: 123 medidas simultâneas de TCA foram feitas em 46 pacientes submetidos a ICP eletiva, utilizando o Hemochron[®] e o MCA[®]. Os pacientes receberam heparina não fracionada com média de doses de 6.446UI ± 1.886UI, com medidas de TCA antes e após sua administração. Todos os pacientes foram informados e consentiram participar no estudo. Observou-se o controle de qualidade dos equipamentos conforme especificações dos fabricantes.

Resultados: Em medidas basais (antes da administração de heparina) a média de TCA do Hemochron[®] foi de 138,5 ± 49,0s e do MCA[®] foi de 123,7 ± 80,4s (p=0,03). Após administração de heparina as médias foram de 194,9 ± 49,3s vs. 254,6 ± 101,1s (p<0,0001) respectivamente, utilizando-se teste t para amostras pareadas. Com Regressão Linear Simples o TCA MCA = [1,668 x TCA Hemochron] – 70,59 (r=0,814; p<0,0001).

Conclusão: Há diferença nos valores de TCA dos dois métodos. Os valores de TCA do MCA são discretamente menores do que o TCA do Hemochron[®] nas medidas realizadas antes da administração de heparina, mas aumentam significativamente mais após uso deste anticoagulante. Após administração de heparina, o valor de TCA alvo do MCA[®] é superior ao preconizado pelo Hemochron[®], sendo fundamental a correção dos valores de TCA do MCA[®]. A utilização equivocada do MCA[®], baseada nos valores de TCA descritos como seguros utilizando o Hemochron[®], resultará em menor anticoagulação, com aumento dos riscos de eventos trombóticos.

INTRODUÇÃO

A Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) é um dos tratamentos disponíveis para muitos pacientes com cardiopatia isquêmica. Durante este procedimento o trauma causado no endotélio vascular aumenta o risco de formação de trombos, que podem ocluir agudamente a artéria tratada. Na tentativa de se reduzir eventos isquêmicos agudos associados ao procedimento a terapia com agentes anticoagulantes durante a intervenção é mandatória.¹⁻³

Há três tipos de drogas anticoagulantes atualmente disponíveis: as Heparinas de Baixo Peso Molecular, os Inibidores Diretos da Trombina e a Heparina não Fracionada, que é a droga com que se tem maior experiência em virtude de ter um custo inferior e principalmente por ter um método adequado para monitorar sua anticoagulação à beira do leito.^{1,4,5}

A heparina não fracionada apresenta heterogeneidade, quanto a tamanho molecular, atividade anticoagulante e propriedades farmacocinéticas. O tamanho molecular varia de 3.000 a 3.0000 dáltons, com média de 15.000 dáltons. A atividade anticoagulante da heparina é heterogênia pois apenas um terço das moléculas de heparina não fracionada exerce esta atividade por ligarem-se ao co-fator de heparina plasmática, denominado antitrombina III formando um complexo. Os outros dois terços têm mínima atividade anticoagulante.³ O complexo heparina-antitrombina III inativa uma série de enzimas da coagulação, tais como IIa, Xa, XIIa, XIa e IXa.⁶ As diferenças farmacocinéticas são devidas a biodisponibilidade das moléculas de

heparina, sendo que as de maior peso molecular são excretadas da circulação mais rapidamente, enquanto que as moléculas de mais baixo peso permanecem exercendo atividade anticoagulante por mais tempo.³ Além disto, a heparina não fracionada sofre alteração de seu efeito dependendo de fatores como idade, peso do paciente, condições clínicas e terapia adjunta.^{3,7-8}

Em pacientes submetidos a ICP, complicações trombóticas importantes são associadas à níveis subótimos de heparinização, entretanto níveis elevados de anticoagulação aumentam os riscos de complicações por sangramento, especialmente no local do acesso vascular.⁹

Como a atividade anticoagulante da heparina não fracionada é pouco constante e pelos riscos associados a níveis subótimos ou excessivos deste agente anticoagulante, há uma necessidade de controle de seu efeito. Existem para isto três medidas disponíveis: Tempo de Coagulação, Tempo de Coagulação Ativada (TCA) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA).¹⁰

O TCA apresenta vantagem em relação ao TTPA, pois não tem limite superior em suas medidas e pode ser realizado à beira do leito, sendo assim a medida de anticoagulação com heparina não fracionada mais utilizada durante ICP.¹⁰

Existem diversos equipamentos comercialmente disponíveis para a realização das medidas de TCA, sendo os equipamentos mais utilizados o Hemochron[®] (International Technidyne Corporation, Edison, NJ, EUA), o HemoTec[®] (HemoTec Inc, Englewood, CO, EUA) e, em nosso meio, o MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, Brasil). O Hemochron[®] é o equipamento que tem sido mais utilizado internacionalmente em estudos clínicos que utilizaram terapia anticoagulante em ICP.¹¹⁻¹⁴

Estudo prévio demonstrou que o Hemochron[®] e o Hemotech[®] apresentam boa correlação linear entre os valores obtidos nos dois equipamentos ($r=0,86$), mas

os valores obtidos com o Hemochron[®] são aproximadamente 30% superiores os do HemoTec[®].¹⁵ As implicações clínicas do diferente desempenho destes dois equipamentos são evidentes, sendo reconhecido pelas diretrizes de ICP do American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA)¹⁶, que indicam que o objetivo do TCA com o Hemochron[®] é diferente do Hemotec[®].

O MCA-2000[®] é frequentemente utilizado em nosso meio, pois é produzido no Brasil, tem menor custo por teste, porém ainda não existem dados publicados que mostrem a correlação entre os resultados dos dois métodos. Este estudo foi desenvolvido para comparar valores de TCA medidos, através de testes simultâneos, pelo Hemochron[®] e pelo MCA-2000[®].

MÉTODOS

Em estudo bicêntrico, realizado nas unidades de hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre novembro de 2002 a janeiro de 2004 foram avaliados testes simultâneos de Tempo de Coagulação Ativada (TCA) utilizando-se para estas medidas o Hemochron[®] (International Technidyne Corporation, NJ, EUA) e o MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, Brasil). Estas medidas foram feitas através de amostras de sangue total de pacientes, com idade entre 18 e 80 anos, submetidos a ICP eletiva com e sem implante de stent, sob uso exclusivo de heparina não fracionada administrada em bolus intravenoso. Pacientes com incapacidade de entender orientações e assinar o Termo de Consentimento Informado foram excluídos do estudo.

As doses de heparina não fracionada foram calculadas com base no peso do paciente (70 a 100UI/Kg de peso) e ajustadas ou não pelo TCA com base nos valores do Hemochron[®], a critério do operador baseado nas condições clínicas do paciente e complexidade do procedimento.

Todos os pacientes receberam previamente a ICP Acido Acetil Salicílico (100 a 200mg/dia) e Ticlopidina (75mg 2x/dia) ou Clopidogrel (150mg/dia). Em nenhum paciente foi utilizado outro agente anticoagulante, nem terapia adjunta, com Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa

Para cada medida de TCA foi coletado 3ml de sangue, retirado a partir do introdutor arterial. Previamente a cada coleta, foi aspirado 10 ml de sangue do

introdutor, afim de que não houvesse resíduos de heparina que poderiam interferir nos resultados. O MCA[®] utiliza 2ml de sangue em seu tubo teste, enquanto que o Hemochron[®] usa aproximadamente 0,5ml em seu cuvette teste. Após a coleta foram realizadas imediatamente medidas simultâneas de TCA nos dois equipamentos.

As coletas foram realizadas antes e após a administração de heparina não fracionada, sendo que após a administração ocorreram em diversos momentos, entre 5 e 50 minutos após administração.

Controle de Qualidade do Hemochron[®] foi realizado rotineiramente uma vez ao dia, conforme especificações dos fabricantes. O MCA[®] não possui nenhum tipo de medida de controle. Foram rigorosamente observados os prazos de validade dos tubos e cuvetes-teste, bem como condições de armazenamento preconizadas pelos fabricantes dos dois equipamentos.

O projeto foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições onde o estudo foi realizado. Todos os pacientes receberam informações do objetivo e metodologia do estudo, consentindo participação no mesmo.

Análise Estatística

Os dados foram descritos através de média e desvio padrão, utilizando teste t para amostras pareadas. O nível de correlação entre os métodos considerados (Hemochron[®] e MCA[®]), foi estabelecido através de Correlação Linear Simples, com o cálculo de seu respectivo intervalo de confiança de 95%. O procedimento de Bland e Altman foi aplicado para avaliar o nível de concordância dos métodos estudados. O teste Qui-quadrado de McNemar foi aplicado para avaliar o comportamento dos métodos em relação a um TCA estabelecido. Os dados foram analisados e processados com o auxílio dos programas STATA 7.0 e SPSS 8.0.

Tamanho Amostral

Estimou-se que o TCA apresenta um desvio padrão de aproximadamente 30s e que $\pm 5s$ representam a diferença mínima de relevância entre os equipamentos em estudo (Hemochron[®] vs. MCA[®]) estimou-se que um tamanho amostral em torno de pelo menos 120 testes seria adequado para $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Foram realizadas 123 medidas simultâneas de TCA utilizando o Hemochron[®] e o MCA[®], sendo 48 medidas em estado basal e 75 medidas após administração de heparina não fracionada. Para estas medidas foi coletado sangue total de 46 pacientes submetidos a ICP eletiva. Destes pacientes 26 (56,52%) eram do sexo masculino e 20 (43,47%) do sexo feminino, sendo que a média de idade da população estudada foi de 61 ± 10 anos. Quarenta e quatro pacientes (95,65%) foram submetidos a ICP com implante de stent e 02 (4,34%) foram submetidos a ICP com balão. As características da população estudada estão expostas na Tabela 1.

A dose média de heparina não fracionada administrada foi de $6.446\text{UI} \pm 1.886\text{UI}$, sendo necessária doses adicionais de heparina em médias de $2.950\text{UI} \pm 1.141\text{UI}$ em 10 pacientes, a critério do operador.

O TCA basal, antes da administração de heparina, medido com o MCA[®] foi significativamente menor do que com o Hemochron[®] ($123,7 \pm 80,4\text{s}$ vs. $138,5 \pm 49,0\text{s}$; $p=0,03$). A diferença entre o TCA medido com cada um dos equipamentos, na ausência de heparina, foi de apenas 15s. Durante a intervenção, o MCA[®] demonstrou maior resposta a heparina, com TCA mais elevados ($254,6 \pm 101,1$ vs. $194,9 \pm 49,3\text{s}$; $p<0,0001$). Após a administração de heparina, o TCA foi em média 60s maior quando medido pelo MCA[®]. As médias de TCA em todo o grupo (basal e após

administração de heparina) são significativamente maiores no MCA[®] do que no Hemochron[®] (203,5 ± 113,2s vs. 172,9 ± 56,2s; p<0,0001). (Tabela 2)

Foi observada uma forte correlação linear entre os valores dos dois equipamentos. Nas medidas basais r=0,833 (p<0,0001), com equação de regressão linear: TCA MCA= [1,368 x TCA Hemochron] - 65,86 (Figura 1). Após administração de heparina r=0,814 (p<0,0001), com equação TCA MCA = [1,668 X TCA Hemochron] - 70,59 (Figura 2). Foi feita comparação entre os coeficientes angulares das duas retas de regressão linear, não se encontrando diferença estatisticamente significativa. Com todas as medidas agrupadas, observou-se também uma forte correlação linear entre os valores dos dois equipamentos (r=0,864; raj=0,863; p<0,0001), com a seguinte equação de regressão linear: TCA MCA = [1,738 x TCA Hemochron] - 97,00 (Figura 3).

Estipulado-se um valor hipotético de TCA alvo de 250s após administração de heparina, observou-se que de um total de 75 medidas, o MCA[®] apresentaria 33 medidas acima do valor alvo, enquanto que com o Hemochron[®] apresentaria somente 15 medidas alcançariam este valor (Tabela 3). Considerando-se o resultado de Hemochron como padrão ouro, a sensibilidade do MCA[®] em detectar pacientes com TCA ≥ 250s foi alta, atingindo 93,3%. Já a especificidade deste método foi de 68,3%. O valor preditivo positivo do MCA[®] foi de apenas 42,4% e o valor preditivo negativo foi de 97,6% (p<0,0001).

O procedimento de Bland e Altman¹⁸ foi aplicado para todas as medidas (Figura 4), demonstrando não haver concordância limitada entre os métodos. Em valores de TCA mais baixos, antes da administração de heparina, a diferença entre as duas medidas é pequena, permanecendo dentro do limite de concordância. À medida que a heparina não fracionada é administrada e as médias de TCA aumentam, a

diferença entre os métodos também aumenta, extrapolando o limite de concordância. Este procedimento, indica graficamente, através da análise das diferenças entre as medidas obtidos com os dois métodos, para diferentes valores médios de TCA (médias das medidas dos dois métodos), indicando quando um tipo de medida pode ser intercambiável com a outra. A média das diferenças $\pm 2DP$ são considerados os limites de concordância.

Com base na equação da regressão linear obtida, pode-se calcular qual o TCA alvo a ser atingido com o MCA[®] a partir dos valores preconizados na literatura pelo Hemochron[®], após a administração de heparina não fracionada. (Tabela 4)

DISCUSSÃO

A terapia com agentes anticoagulantes durante a ICP é fortemente recomendada pelas diretrizes internacionais¹⁶, com vistas à prevenção de eventos isquêmicos que podem ser relacionados ao procedimento. Para tanto, a heparina não fracionada permanece sendo o anticoagulante mais utilizado, pois possui custo inferior a outros agentes e método adequado para avaliação de seu efeito.

Devido a variabilidade da atividade anticoagulante a que este agente está associada a medida do seu efeito necessita ser monitorizada. O Tempo de Coagulação Ativada (TCA) é a medida do efeito da heparina não fracionada mais utilizada em ICP, pois é um método de fácil execução, bem conhecido e pode ser realizado à beira do leito.

Ogilby et al.⁷ analisaram retrospectivamente as doses de heparina e o TCA medidos em 108 pacientes submetidos a ICP. O TCA considerado alvo para o estudo foi 300s. Neste estudo, a dose inicial de heparina foi 10.000UI. Os resultados apontam que 11% dos pacientes tinham TCA inferior a 300s após o bolus de heparina, necessitando dose adicional de heparina entre 3.000-10.000UI para atingirem o TCA alvo. Este estudo reforçou a importância da mensuração do TCA durante ICP, já que em número considerável de pacientes foi necessária uma dose adicional de heparina para atingir o TCA preconizado.

O nível alvo de TCA para redução de eventos trombóticos em pacientes submetidos à ICP tem sido amplamente discutido¹⁸. O estudo que apresenta a melhor

evidência disponível da relação entre eventos trombóticos e hemorrágicos e TCA foi uma meta análise publicada por Chew et al.¹⁹, onde foram avaliados os valores de TCA e os resultados de seis ensaios clínicos randomizados controlados. Nestes estudos foi utilizada heparina não fracionada administrada isoladamente ou em associação a terapias antitrombóticas adjuntas. O estudo indica que com uso isolado de heparina não fracionada os níveis de TCA, para redução de eventos trombóticos sem aumento significativo nas complicações hemorrágicas, deve ser entre 350 e 375s. Quando utilizada associação de heparina não fracionada com Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa o TCA alvo deve ser inferior a 250s.

A segurança da utilização de doses mais baixas de heparina em ICP tem sido avaliada por diversos autores. Kaluski et al.¹⁴ realizaram estudo de coorte envolvendo 300 pacientes submetidos a ICP eletiva. Foi administrado bolus inicial de 2.500UI de heparina antes da intervenção, sem uso de doses adicionais. A média do TCA, mensurado através do Hemochron[®], obtido 5 min após a administração de heparina foi de 185s ± 19s. Não houve aumento das complicações relacionadas ao procedimento. Os resultados sugerem que heparina administradas em doses baixas, reduzido nível de TCA são seguros em ICP eletiva e que isto pode reduzir as complicações por sangramento, tempo de internação e custos.¹⁸ Estes achados podem estar associados a redução de eventos trombóticos devido ao uso sistemático de antiagregantes plaquetários em associação (AAS com Ticlopidina ou Clopidogrel), o que não ocorreu nos estudos prévios.

Avedaño e Ferguson¹⁵ compararam medidas de TCA do Hemochron[®] e do Hemotec[®] através de 311 testes simultâneos em pacientes submetidos a ICP, com o objetivo de determinar se os resultados obtidos através destas duas máquinas são intercambiáveis e se níveis-alvo similares de TCA podem ser aplicados aos dois métodos. Os testes simultâneos foram medidos antes e após administração de

heparina não fracionada. Observou-se boa correlação linear entre os valores obtidos nas duas máquinas ($r=0,86$), mas os valores de TCA obtidos com o Hemochron[®] foram aproximadamente 30% maiores do que os do HemoTec[®], comprovando que os métodos não são intercambiáveis e que o TCA alvo de um equipamento não pode ser o mesmo indicado para o outro.

As diretrizes de ICP do ACC/AHA¹⁶ condicionam o TCA alvo ao equipamento utilizado, citando que a heparina não fracionada, quando utilizada isoladamente, deve ser administrada até atingir TCA entre 250s e 300s pelo Hemotec[®] ou 300s a 350s em TCA medido com o Hemochron[®]. Nestas diretrizes não é citado o TCA alvo para outros equipamentos.

Nosso estudo comparou os resultados de TCA obtido através de testes simultâneos realizados com o Hemochron[®] e o MCA-2000[®] em pacientes submetidos à Intervenção Coronária Percutânea eletiva sob uso de heparina não fracionada, sob tratamento prévio com AAS associado a Ticlopidina ou Clopidogrel.

Os resultados indicam haver diferença nas médias de TCA dos dois métodos, sendo que em medidas basais (sem heparina) as médias de TCA do MCA[®] são discretamente inferiores às do Hemochron[®]. Nas medidas de TCA realizadas após administração de heparina não fracionada ocorre uma inversão, mostrando que o TCA do MCA[®] apresenta maior resposta à heparina com médias superiores às do Hemochron[®].

Parte dessa diferença é explicado pois os dois métodos apresentam “ativadores” diferentes. O Hemochron[®] possui em seu cuvete-teste a sílica, enquanto o MCA[®] possui em seu tubo-teste o celite. Além disso, eles também monitoram a coagulação de diferentes maneiras. O Hemochron[®] utiliza um sensor ótico para detectar a formação das fibrinas, enquanto o MCA utiliza um ímã dentro de seu tubo-

teste e, quando ocorre a formação das fibrinas, o ímã descola-se do sensor magnético, informando o tempo de coagulação.

Foi encontrada forte correlação entre as medidas de TCA do Hemochron[®] e do MCA-2000[®] nas medidas basais e nas medidas após administração de heparina não fracionada. Estes achados são semelhantes ao que foram encontrados na comparação do Hemochron[®] ao Hemotec[®], realizada por Avedaño et al.

Comparado ao Hemochron[®] em relação a valores de TCA alvo de 250s, o MCA[®] mostrou um valor preditivo positivo de apenas 42,4%, ou seja, em aproximadamente 60% dos pacientes identificados pelo MCA[®] como tendo TCA \geq 250s, na realidade apresentariam valores inferiores quando comparados ao Hemochron[®].

O procedimento de Bland & Altman aplicado no estudo evidencia que os métodos, apesar de manterem uma forte correlação, não são intercambiáveis. Foi encontrado que nas médias das medidas basais os métodos apresentam diferenças menores nos resultados de TCA. À medida que ocorre a administração de heparina e que as médias também aumentam, as diferenças entre os métodos tendem a aumentar, evidenciando que os métodos não podem ser intercambiáveis, a menos que se utilize uma fórmula para conversão dos valores.

CONCLUSÃO

Os valores basais de TCA registrados com o MCA-2000[®] são discretamente inferiores aos do Hemochron[®], porém aumentam significativamente mais após administração de heparina não fracionada. Portanto, o valor de TCA alvo a ser atingido com o MCA[®], após administração de heparina não fracionada, é superior ao preconizado para o Hemochron. A utilização equivocada do MCA[®], objetivando os valores de TCA descritos como seguros para o Hemochron[®], implicará em menor anticoagulação, provavelmente aumentando o risco de eventos trombóticos.

A discordância entre o resultado dos dois métodos indica que deve ser utilizada uma fórmula para ajuste dos valores obtidos com o MCA[®], para que haja equivalência com os valores registrados pelo Hemochron[®]. Esta correção é fundamental após a administração de heparina, onde há maior diferença entre os resultados dos dois equipamentos.

TABELA 1 – Características da população do estudo

	n (46 pacientes)	%
Homens	26	56,5
Idade (média)	61 ± 10 anos	
HAS*	30	65,2
Diabetes Mellitus	08	17,4
História Familiar para DAC**	16	34,8
Dislipidemia	22	47,8
Tabagismo	12	26,1
IAM*** prévio	18	39,1
ICP**** prévia	14	30,4
ICP**** com implante de stent	44	95,6
ICP**** com balão	02	04,3

* HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica

** DAC = Doença Arterial Coronariana

*** IAM = Infarto Agudo do Miocárdio

**** ICP = Intervenção Coronariana Percutânea

TABELA 2 – Médias de TCA do Hemochron e MCA antes e após heparina e todas as medidas

	Média de TCA Hemochron (s)	Média de TCA MCA (s)	p
Antes da Heparina (n= 48 testes)	138,5 ± 49,0	123,7 ± 80,4	0,03
Após Heparina (n= 75 testes)	194,9 ± 49,3	254,6 ± 101,1	<0,0001
Total (n=123 testes)	172,9 ± 56,2	203,5 ± 113,2	<0,0001

Medidas expressas em média ± desvio padrão. TCA= Tempo de Coagulação Ativada

TABELA 3 – Comparação dos métodos frente a TCA alvo de 250 s, após administração de heparina

	TCA Hemochron \geq 250s	TCA Hemochron $<$ 250s	Total
TCA MCA \geq 250s	14	19	33
TCA MCA $<$ 250s	1	41	42
Total	15	60	75

p<0,0001 calculado pelo teste de Qui-quadrado de McNemar. Valores indicam o número de medidas

TABELA 4 - TCA estimado para o MCA a partir de diferentes TCA do Hemochron, após administração de heparina.

TCA alvo (s) pelo Hemochron	TCA estimado (s) para MCA
180	229
200	263
250	346
275	388
300	429
350	513

Equação de regressão TCA MCA = [1,668 X TCA Hemochron] - 70,59 (Figura 2)

FIGURA 1- Correlação linear das medidas de TCA do MCA e do Hemochron em medidas basais

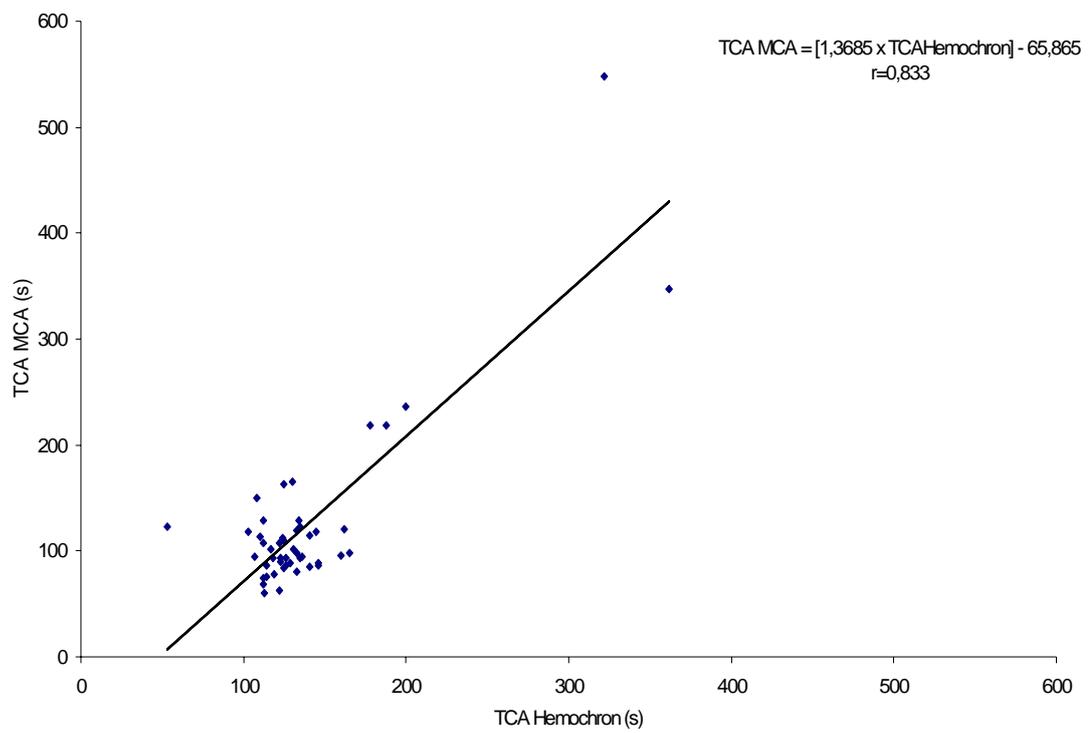


FIGURA 2 – Correlação linear das medidas de TCA do MCA e do Hemochron após administração de heparina

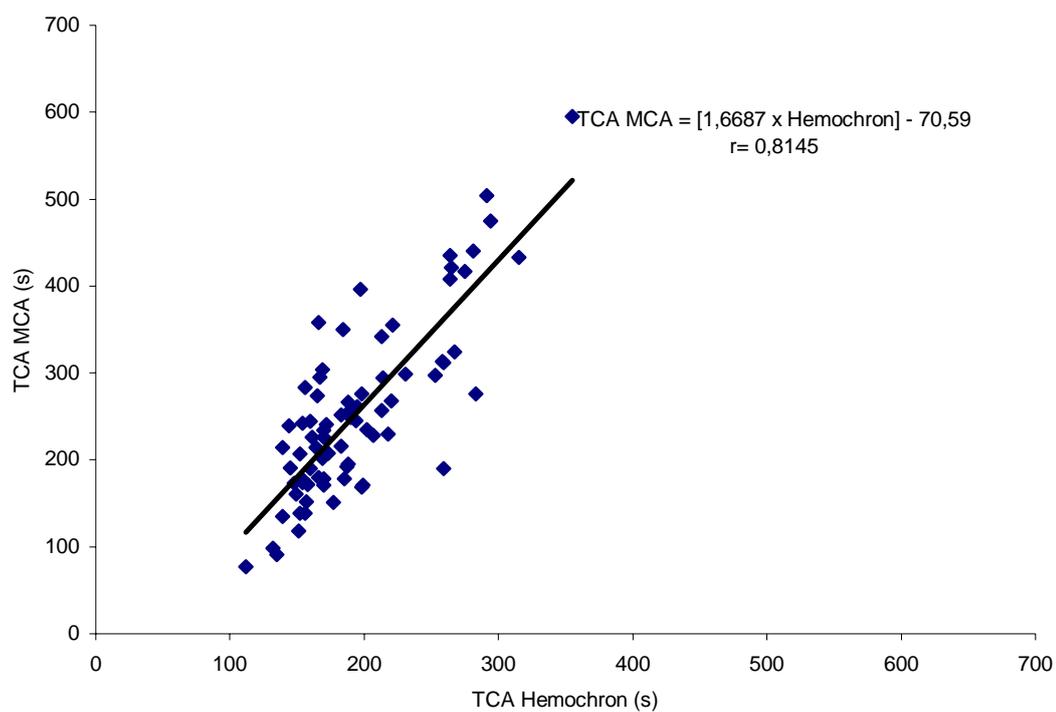


FIGURA 3 – Correlação linear das medidas de TCA entre MCA e Hemochron em todas as medidas (basais e após heparina)

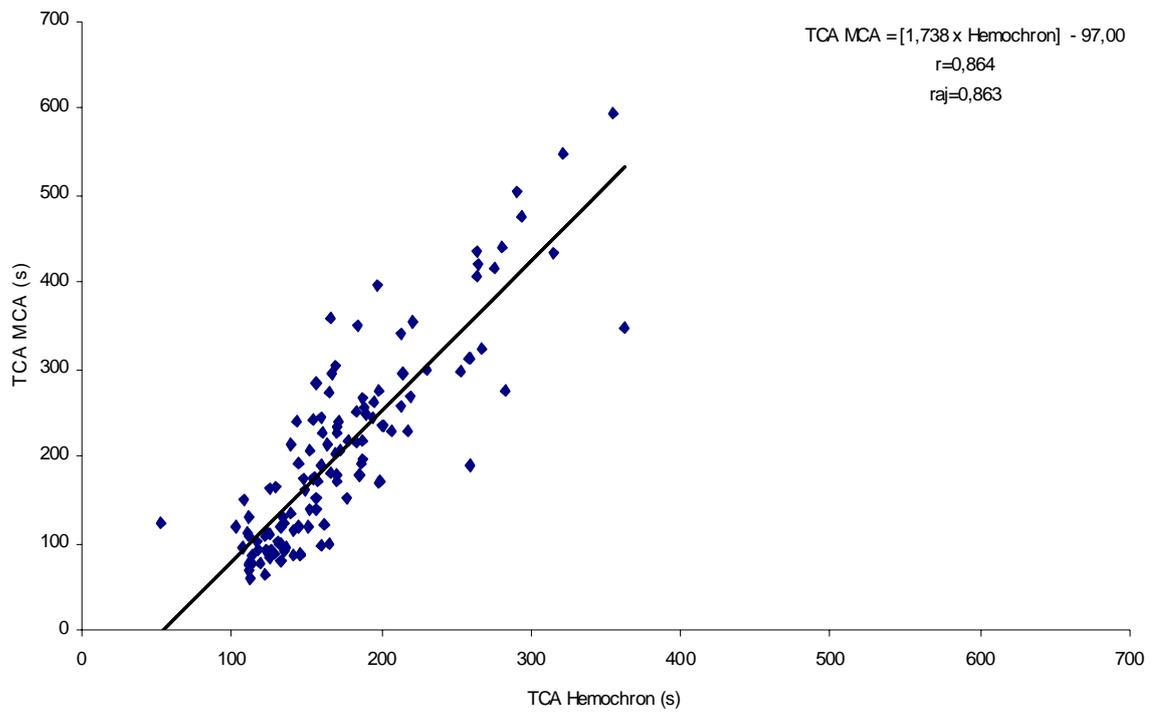
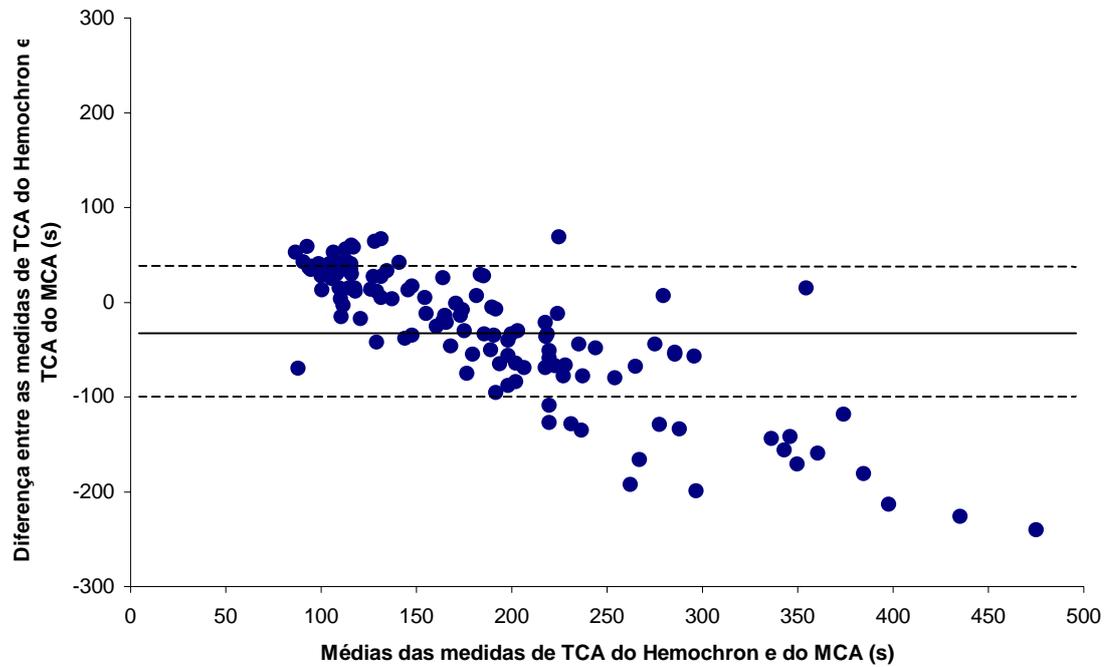


FIGURA 4 – Procedimento de Bland e Altman para todas as medidas de TCA



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popma, J., Ohman, M., Weitz, J., Lincoff, M., Harrington, R.A. & Berger, P. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2001; 119:321S-336S.
2. Ferguson III, J.J. Conventional Antithrombotic Approches. *Am Heart Journal* 1995; 130:651-657.
3. Hirsh, J. & Fuster, V. Guide to Anticoagulant Therapy Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
4. Ogilby, J.D, Kopelman, H.A., Klein, L.W. & Agarwal, J.B. Adequate Heparinization During PTCA: Assessment Using Activated Clotting Times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
5. Bowers, J & Ferguson III, J. The Use of Activated Clotting Times to Monitor Heparin Therapy During and After Interventional Procedures. *Clin Cardiol* 1994; 17: 357-361.
6. Frierson, J. H., Dimas, A.P., Simpfendorfer, C.C., Pearce, G, Miller, M. & Franco, I. Is Agressive Heparinization Necessary for Elective PTCA? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 279-282.
7. Ogilby, J.D, Kopelman, H.A., Klein, L.W. & Agarwal, J.B. Adequate Heparinization During PTCA: Assessment Using Activated Clotting Times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
8. Warner, M.F., Mian, M.S., Missri, J.S. Activated Clotting-Time Variability in Patients Undergoing Coronary Angioplasty. *Clin Cardiol* 1994;17: 372-374
9. Grill, H. P., Spero, J.E. & Granato, J.E. Comparison of Activated Partial Thromboplastin Time to Activated Clotting Time for Adequacy of Heparin Anticoagulation Just Before Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1219-1220.
10. Dougherty, K. G., Gaos, C.M., Bush, H.S., Leachman, R. & Ferguson, J.J. Activated Clotting Times and Activated Partial Thromboplastin Times in Patients Undergoing Coronary Angioplasty Who Receive Bolus Doses of Heparin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 26: 260-263.
11. Pesola, G. R. , Johnson, A. & Pesola, D.A. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Comparison of Arterial vs. Venous Activated Clotting Time. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 140-144.
12. Blumenthal, R.S., Wolff, M.R., Resar, J.R., Coombs, V.J. & Brinker, J.A. Preprocedure Anticoagulation does Not Reduce Angioplasty Heparin Requirements. *Am Heart J* 1993; 125: 1221-1225.

13. Narins, C. R., Hillergass, W.B., Nelson, C.L., et al. Relation Between Activated Clotting Time During Angioplasty and Abrupt Closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671.
14. Kaluski, E., Krakover, R., Cotter, G. et al. Minimal Heparinization in Coronary Angioplasty – How Much Heparin is Really Warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85:953-956.
15. Avendaño, A. & Ferguson, J. J. Comparison of Hemochron and HemoTec Activated Coagulation Time Target Values during Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(4): 907-910.
16. Smith, S. C., Dove, J.T., Jacobs, A.K., et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2239i-2239lxvi.
17. Bland, J.M. & Altman, DG. Measurement in Medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983; 32: 307-317.
18. Popma, J., Prpic, R., Lansky, A. & Piana, R. Heparin Dosing in Patients Undergoing Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19p-24p.
19. Chew, D.P., Bhatt, D.L., Lincoff, M., et al. Defining the Optimal Activated Clotting Time During Percutaneous Coronary Intervention – Aggregate Results From 6 Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2001; 103: 961-966

3 ARTIGO EM INGLÊS

**COMPARISON OF HEMOCHRON AND MCA-2000 ACTIVATED
CLOTTING TIME DURING PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION**

ABSTRACT

Introduction: Anticoagulation therapy is mandatory in percutaneous coronary intervention (PCI) in order to prevent thrombus formation. Until the present moment, the primary anticoagulant agent employed is unfractionated heparin, which presents heterogeneous anticoagulant activity and therefore requires monitoring. This is done by measuring activated clotting time (ACT), an automated procedure which can be carried out at the bedside. The equipment recommended by international guidelines (American College of Cardiology and the American Heart Association) for this purpose is the Hemochron[®] device (International Technidyne Corporation, Edison, NJ, USA). On the other hand, in Brazil, a different equipment, MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, SP, Brazil), is frequently used. However, so far the results obtained with the MCA-2000[®] have not been compared to the gold standard Hemochron[®].

Objective: To compare ACT values obtained simultaneously on Hemochron[®] and on MCA-2000[®].

Materials and Methods: 123 simultaneous ACT measurements were carried out in 46 patients submitted to elective PCI using Hemochron[®] and MCA-2000[®]. Patients received unfractionated heparin at a mean dose of $6,446 \pm 1,886$ UI. ACT measurements were made before and after heparin administration. All patients were informed and agreed to participate in the study. Equipment quality control was carried out following the manufacturer's instructions.

Results: At baseline (before heparin administration), mean ACT was 138.5 ± 49.0 s on Hemochron and 123.7 ± 80.4 s on MCA-2000 ($p = 0.03$). After heparin administration, the means were 194.9 ± 49.3 s vs. 254.6 ± 101.1 s ($p < 0.0001$), respectively, using the t test for paired samples. The simple linear regression equation was $\text{ACT MCA-2000} = [1.668 \times \text{ACT Hemochron}] - 70.59$ ($r = 0.814$; $p < 0.0001$).

Conclusion: ACT values obtained with the MCA-2000[®] were slightly lower than those obtained with Hemochron[®] before heparin administration, but this difference increased significantly after the heparin administration. In addition, after administration, the target ACT value for MCA-2000[®] was higher than that recommended for Hemochron[®]. This suggests that ACT values obtained with the MCA-2000[®] should be adjusted with the use of a mathematical formula. The use of the MCA-2000[®] based on the target ACT values described for Hemochron[®] will result in lower anticoagulation levels and increase the risk for thrombotic events.

INTRODUCTION

Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the treatments currently available for patients with ischemic cardiopathy. During this procedure, the injury caused to the vascular endothelium increases the risk of thrombus formation, which may in turn result in acute occlusion of the treated artery. In order to reduce acute PCI-related ischemic events, therapy with anticoagulants during the intervention is mandatory.¹⁻³

Three types of anticoagulants are currently used: low molecular weight heparins, direct thrombin inhibitors, and unfractionated heparin. Due to its low cost and to the possibility of adequate bedside monitoring, unfractionated heparin has been the primary anticoagulant agent employed.^{1,4,5}

Unfractionated heparin is heterogeneous in terms of molecular size, anticoagulant activity, and pharmacokinetic properties. Molecular size, for instance, may vary from 3,000 to 30,000 daltons (mean = 15,000). In addition, only one-third of unfractionated heparin molecules exert anticoagulant activity, which is achieved through binding to the plasmatic heparin cofactor (antithrombin III) and giving origin to a complex. The heparin-antithrombin III complex inactivates several coagulation enzymes, such as IIa, Xa, XIIa, Xia, and IXa.⁶ In contrast, two thirds of unfractionated heparin molecules have minimal anticoagulant activity.³ These pharmacokinetic differences are due to the bioavailability of heparin molecules:

higher weight molecules are eliminated from the circulation more rapidly, whereas the anticoagulant activity of low weight molecules lasts longer.³ In addition, the effect of unfractionated heparin suffers alterations depending on factors such as patient age and weight, clinical status, and adjunct therapy.^{3,7-8}

In patients submitted to PCI, important thrombotic complications are associated with suboptimal heparinization. On the other hand, high levels of anticoagulation increase the risk for bleeding-related complications, especially at the vascular access site.⁹ Thus, the effect of heparin administration must be carefully monitored, since it presents fluctuating anticoagulant activity and there are risks associated with suboptimal or extremely high levels of this anticoagulant agent. Three measures are used to monitor the activity of heparin: clotting time, activated clotting time (ACT), and activated partial thromboplastin time (APTT).¹⁰ ACT presents some advantages over APTT, because it does not have an upper limit and may be performed at bedside. Therefore, ACT is the most commonly used anticoagulation measurement in PCI.¹⁰

Several types of equipment are available in the market for the measurement of ACT, among them Hemochron[®] (International Technidyne Corporation, Edison, USA), HemoTec[®] (HemoTec Inc, Englewood, USA), and, in our setting, MCA-2000[®] (Fundação Adib Jatene, Brazil). Most international clinical studies concerning anticoagulant therapy in PCI report the use of Hemochron[®] devices.¹¹⁻¹⁴

A previous study has shown that there is a good linear correlation between the values obtained with Hemochron[®] and HemoTec[®] devices ($r = 0.86$). However, measurements carried out on Hemochron[®] are approximately 30% higher than those obtained with HemoTec[®].¹⁵ The clinical implications of this difference are evident, as acknowledged by the PCI guidelines published by the American College of

Cardiology and the American Heart Association¹⁶, which indicate that the aim of ACT measurement on Hemochron[®] is different from that on HemoTec[®].

The MCA-2000[®] equipment is frequently used in our setting, since it is manufactured in Brazil and involves a lower cost per test. However, no study has been published so far about the correlation between the results obtained with this device as compared with the results obtained with Hemochron[®]. The present study was designed to compare ACT values measured simultaneously on Hemochron[®] and MCA-2000[®].

METHODS

Simultaneous ACT tests performed on Hemochron[®] and MCA-2000[®] were assessed in a bicentric study carried out in the hemodynamics units of Hospital São Lucas (Catholic University) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, between November 2002 and January 2004. Measurements were performed in whole blood samples of patients with age between 18 and 80 years, submitted to elective PCI (with or without stent implantation), and treated exclusively with unfractionated heparin administered as intravenous bolus doses. Patients who were unable to understand instructions and to sign the informed consent form were excluded from the study.

Unfractionated heparin doses were calculated based on the patient's weight (70-100 UI/kg) and adjusted or not for ACT, according to the values obtained on Hemochron[®]; this decision was made by the equipment operator based on the patient's clinical status and on the complexity of the procedure.

Prior to PCI, all patients received acetylsalicylic acid at 100-200 mg/day associated with either 75 mg ticlopidine two times a day or clopidogrel 150 mg/day. No other agent or adjunct therapy with IIb/IIIa glycoprotein inhibitors was used in any patient.

For ACT measurements, 3 ml of blood were collected using an arterial introducer. Before each collection, 10 ml of blood were aspirated from the introducer in order to prevent the presence of heparin residues that could interfere with the

results. MCA-2000[®] requires 2 ml of blood for the testing procedure, while Hemochron[®] requires approximately 0.5 ml. After blood collection, ACT measurements were carried out simultaneously in the two devices.

Collections were performed before and after the administration of unfractionated heparin; the second collection was performed between 5 and 50 minutes after heparin administration.

Quality control was carried out once a day on the Hemochron[®] device, according to the manufacturer's instructions. No specific quality control procedure is recommended by the MCA-2000[®] manufacturer. The expiration dates of tubes and cuvettes used in the study were rigorously observed, as well as the storage conditions recommended by the manufacturers of both types of equipment.

The project was approved by the Research Ethics Committee of the institutions where the study was carried out. All patients received information about the aim and methodology of the study and agreed to participate in the experiment.

Statistical analysis

Data were described as means and standard deviation, using the t test for paired samples. The correlation between the two methods (Hemochron[®] vs. MCA-2000[®]) was established through the simple linear regression model with 95% confidence intervals. Bland & Altman's procedure was used to assess the level of agreement of the two methods, and McNemar's chi-square test was used to assess the methods in relation to ACT values. Data were analyzed and processed using the STATA 7.0 and SPSS 8.0 software.

Sample size

We estimated a standard deviation of approximately 30 s for ACT values, with ± 5 s representing the minimum relevant difference between the two devices being evaluated (Hemochron[®] and MCA-2000[®]). Therefore, we estimated that 120 tests would be necessary to achieve statistical significance at $\alpha = 0.05$.

RESULTS

A total of 123 simultaneous ACT measurements were carried out using Hemochron[®] and MCA-2000[®] in specimens collected from 46 patients submitted to PCI. Twenty-six patients (56.52%) were male and 20 (43.47%) were female. Mean age in the studied population was 61 ± 10 years. Forty-eight measurements were performed at baseline, and 75 after administration of unfractionated heparin. Forty-four patients (95.65%) were submitted to PCI with stent implantation, and two (4.34%) were submitted to PCI with balloon pump. Characteristics of study population are described on Table 1.

The mean dose of unfractionated heparin was $6,446 \pm 1,886$ UI, and additional doses of $2,950 \pm 1,141$ UI (mean) were necessary in 10 patients, according to the decision made by the operator.

Baseline ACT (prior to heparin administration) values measured on MCA-2000[®] were significantly lower than those on Hemochron[®] (123.7 ± 80.4 s vs. 138.5 ± 49.0 s; $p = 0.03$). The difference between the ACT values measured at baseline in the absence of heparin on each of the devices was of only 15 s. During PCI, the MCA-2000[®] showed a stronger response to heparin, with higher ACT levels (254.6 ± 101.1 vs. 194.9 ± 49.3 s; $p < 0,0001$). After the administration of heparin, ACT was 60 s higher on MCA-2000[®], on average. When all measurements (baseline and following heparin administration) were considered, ACT means were significantly

higher on MCA-2000[®] than on Hemochron[®] (203.5 ± 113.2 s vs. 172.9 ± 56.2 s; $p < 0.0001$) (Table 2).

A strong correlation was observed between the values obtained on the two devices. For baseline measurements, $r = 0.833$ ($p < 0.0001$) with the following linear regression equation: $\text{ACT MCA-2000} = [1.368 \times \text{ACT Hemochron}] - 65.86$ (Figure 1). After heparin administration, $r = 0.814$ ($p < 0.0001$), with the following equation: $\text{ACT MCA-2000} = [1.668 \times \text{ACT Hemochron}] - 70.59$ (Figure 2). No statistically significant difference was observed for the comparison of the angular coefficients of the two linear regression lines. In the analysis of all measurements, a strong linear correlation was observed between the values of the two devices ($r = 0.864$; $r_{\text{adj}} = 0.863$; $p < 0.0001$) with the linear regression equation $\text{ACT MCA-2000} = [1.738 \times \text{ACT Hemochron}] - 97.00$ (Figure 3).

Considering a hypothetical target ACT value of 250 s after administration of heparin, we observed that, of a total of 75 measurements, 33 were considered therapeutic on MCA-2000[®]; this occurred in only 15 Hemochron[®] measurements (Table 3). In addition, considering the results obtained with Hemochron[®] as the gold standard, the sensitivity of MCA-2000[®] to detect patients with $\text{ACT} \geq 250$ s was high, reaching 93.3%; specificity, on the other hand, was 68.3%. The positive predictive value of MCA-2000[®] was 42.4%, and the negative predictive value, 97.6% ($p < 0.0001$).

Bland & Altman's¹⁷ procedure was applied to all measurements (Figure 4) and showed the absence of limited agreement between the methods. For lower baseline ACT values, the difference between the two measurements was low, remaining within the limit of agreement. However, after the administration of unfractionated heparin, mean ACT values increased, as did the difference between the results obtained with the two methods, extrapolating the limit of agreement.

Bland & Altman's procedure graphically shows which measures are interchangeable through the analysis of the differences in the mean ACT values obtained with each method. The mean of differences ± 2 standard deviations are defined as the limits of agreement.

Based on the linear regression equation and considering the values suggested in the literature for Hemochron[®] in different clinical situations, it was possible to calculate the target ACT value for MCA-2000[®] (Table 4).

DISCUSSION

Therapy with anticoagulant agents during PCI is strongly recommended by international guidelines¹⁶ for the prevention of ischemic events that may be related to the procedure. Unfractionated heparin remains as the most widely used anticoagulant agent for PCI because of its lower cost when compared to other substances and because the anticoagulant effect of heparin can be adequately monitored.

Since the anticoagulant activity of heparin is heterogeneous, the measurement of its effect requires monitoring. ACT is the usual outcome measure for the monitoring of unfractionated heparin in PCI, because it is a simple and well-known method which can be performed at the bedside.

Ogilby et al.⁷ retrospectively analyzed heparin doses and ACT measurements in 108 patients submitted to PCI. Target ACT was 300 s. In that study, the initial heparin dose was 10,000 UI. The results showed that 11% of the patients had ACT levels below 300 s after heparin administration, requiring additional heparin doses of 3,000 to 10,000 UI in order to achieve the target ACT. The study reinforced the importance of ACT measurement during PCI, since a considerable number of patients requires additional heparin doses to reach the recommended ACT values.

The target ACT values to reduce the occurrence of thrombotic events in patients submitted to PCI have been widely discussed¹⁸. The study that presents the strongest evidence supporting the existence of a relationship between thrombotic and hemorrhagic events with ACT is the meta-analysis by Chew et al.¹⁹, in which ACT

values reported by six controlled, randomized clinical trials were assessed. In those studies, unfractionated heparin was used in isolation or in association with adjunct antithrombotic therapies. The meta-analysis indicates that with the use of unfractionated heparin alone, ACT levels should be between 350 and 375 s in order to reduce the occurrence of thrombotic events without a significant increase in hemorrhagic complications. When unfractionated heparin is used in association with IIb/IIIa glycoprotein inhibitors, the target ACT level is below 250 s.

The safety of lower heparin doses in PCI has been discussed by several investigators. Kaluski et al.¹⁴ carried out a cohort study with 300 patients submitted to elective PCI. An initial bolus dose of 2,500 UI of heparin was administered prior to the intervention, without the use of additional doses. Mean ACT measured on Hemochron[®] 5 min after heparin administration was 185 ± 19 s. There was no increase in the complications associated with the procedure. The results suggest that low-dose heparin and decreased ACT levels are safe in elective PCI and may reduce bleeding-related complications, hospitalization time and cost.¹⁸ However, this decrease in the occurrence thrombotic events could be due to the systematic use of platelet antiaggregants (acetylsalicylic acid with ticlopidine or clopidogrel), which did not occur in other studies.

Avedaño & Ferguson¹⁵ compared ACT measurements obtained with Hemochron[®] and HemoTec[®] in 311 simultaneous tests carried out in patients submitted to PCI, with the aim of determining whether the results obtained with these two types of equipment were interchangeable and whether similar ACT target values could be applied to both methods. Simultaneous tests were carried out before and after administration of unfractionated heparin. An adequate linear correlation was observed between the results ($r = 0.86$), but the ACT values obtained with Hemochron[®] were approximately 30% higher than those obtained with HemoTec[®].

This shows that the methods are not interchangeably, and that the target ACT values for one type of equipment should not be used for another.

The American College of Cardiology and American Heart Association¹⁶ PCI guidelines state that the target ACT should be established according to the equipment being used. In the case of unfractionated heparin alone, the agent should be administered until an ACT value of 250 to 300 s is achieved on HemoTec[®], or 300 to 350 s on Hemochron[®]. These guidelines do not inform the target ACT values for other devices.

Our study compared the ACT values obtained in tests performed simultaneously on Hemochron[®] and MCA-2000[®] in patients submitted to elective PCI using unfractionated heparin and who had undergone previous treatment with acetylsalicylic acid associated with ticlopidine or clopidogrel. The results indicate a difference in the mean ACT values obtained with the two methods, but in what concerns baseline measurements (without heparin), mean ACT values obtained on MCA-2000[®] were only slightly lower than those obtained on Hemochron[®]. On the other hand, in ACT measurements performed after the administration of unfractionated heparin, ACT values measured on MCA-2000[®] presented a stronger response to heparin, with higher means when compared to Hemochron[®].

This difference could be partially explained by the fact that the two methods employ different “activators.” Hemochron[®] has a silica cuvette, while the MCA-2000[®] has a celite in its tube. In addition, they also monitor coagulation in different ways. Hemochron[®] uses an optical sensor to detect the formation of fibrins, while MCA-2000[®] uses a magnet – in the presence of fibrinogenesis, the magnet detaches itself from the magnetic sensor and informs the clotting time.

A strong correlation was found between ACT measurements obtained on Hemochron[®] and on MCA-2000[®] at baseline and after administration of unfractionated heparin. These findings are similar to those found in the comparison of Hemochron[®] to HemoTec[®] carried out by Avedaño & Ferguson.¹⁶

When compared to Hemochron[®] in terms of the target ACT value of 250 s, the MCA-2000[®] showed a positive predictive value of only 42.4%. This means that approximately 60% of patients identified by MCA-2000[®] as having $ACT \geq 250$ s would in fact present lower values when measured using Hemochron[®].

The application of Bland & Altman's procedure to our results shows that in spite of the strong correlation, the two methods are not interchangeable. There were small differences in the baseline ACT measurements with the two methods. However, after the administration of heparin and the consequent increase in mean values, the difference became more relevant, showing that the methods are comparable only if the resulting values are converted using a mathematical formula.

CONCLUSION

Baseline ACT values with MCA-2000[®] are slightly lower than those obtained with Hemochron[®], but they increase significantly after the administration of unfractionated heparin. However, the target ACT value on MCA-2000[®] after the administration of unfractionated heparin is higher than that recommended for Hemochron[®]. The use of MCA-2000[®] based on the target ACT values described for Hemochron[®] will lead to lower anticoagulation levels, probably increasing the risk for thrombotic events.

The discordance between the results obtained with the two methods suggests that a mathematical formula should be applied to adjust the values obtained on MCA[®] so as to maintain an equivalence with Hemochron[®] values. This correction is of paramount importance after heparin administration, when there is a higher difference between the measurements with the two devices.

TABLE 1 – Characteristics of study population

	n (46 patients)	%
Men	26	56,5
Age (mean)	61 ± 10 years	
Hypertension	30	65,2
Diabetes Mellitus	08	17,4
Familiar History to CAD*	16	34,8
Dyslipidemia	22	47,8
Current Smoke	12	26,1
Previous AMI**	18	39,1
Previous PCI***	14	30,4
PCI with stent implantation	44	95,6
PCI with balloon	02	04,3

* CAD = Coronary Artery Disease

** AMI = Acute Myocardial Infarction

*** PCI = Percutaneous Coronary Intervention

TABLE 2 – Mean ACT values with Hemochron[®] and MCA-2000[®] before and after heparin administration

	Mean Hemochron [®] ACT (s)	Mean MCA-2000 [®] ACT (s)	p
Before heparin (n = 48 tests)	138.5 ± 49.0	123.7 ± 80.4	0.03
After heparin (n = 75 tests)	194.9 ± 49.3	254.6 ± 101.1	< 0.0001
Total (n = 123 tests)	172.9 ± 56.2	203.5 ± 113.2	< 0.0001

Values are expressed as mean value ± standard deviation. ACT = activated clotting time.

TABLE 3 – Target ACT value (250 s): Hemochron vs. MCA-2000

	Hemochron [®] ACT ≥ 250 s	Hemochron [®] ACT < 250s	Total
MCA-2000 [®] ACT ≥ 250 s	14	19	33
MCA-2000 [®] ACT < 250 s	1	41	42
Total	15	60	75

p < 0.0001 calculated by McNemar's chi-square test. Values indicate the number of measurements.

TABLE 4 – Estimated MCA-2000[®] ACT values based on different Hemochron[®] ACT values after heparin administration

Target ACT (s) on Hemochron [®]	Estimated ACT (s) for MCA-2000 [®]
180	229
200	263
250	346
275	388
300	429
350	513

Regression equation: ACT MCA-2000 = [1.668 x ACT Hemochron] – 70.59 (Figure2).

FIGURE 1 – Linear correlation of baseline ACT values obtained with MCA-2000® and Hemochron®

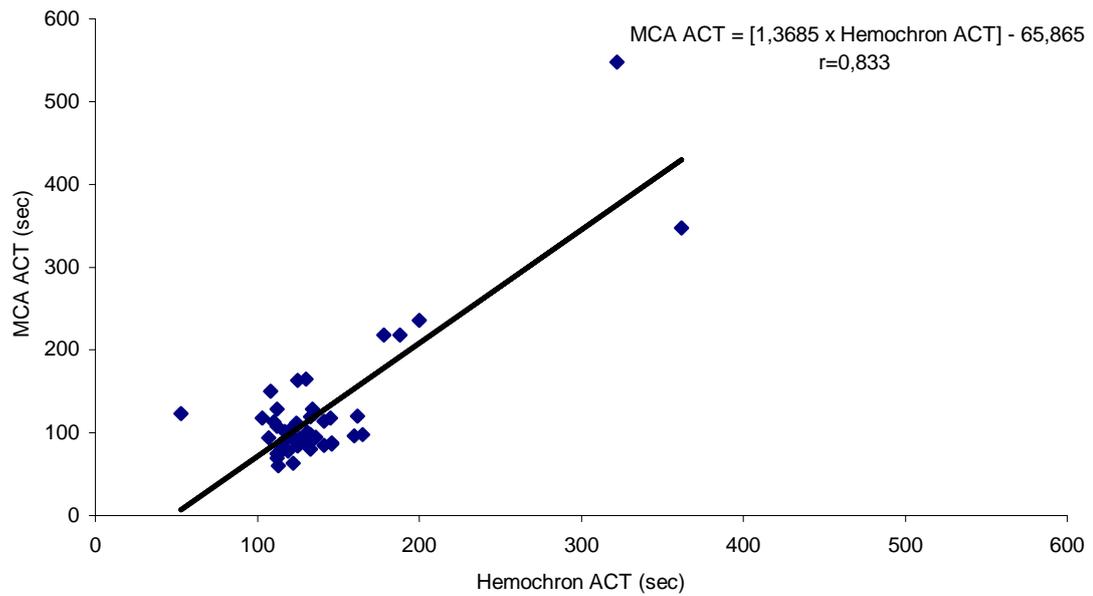


FIGURE 2 – Linear correlation of ACT values obtained with MCA-2000[®] and Hemochron[®] after heparin administration

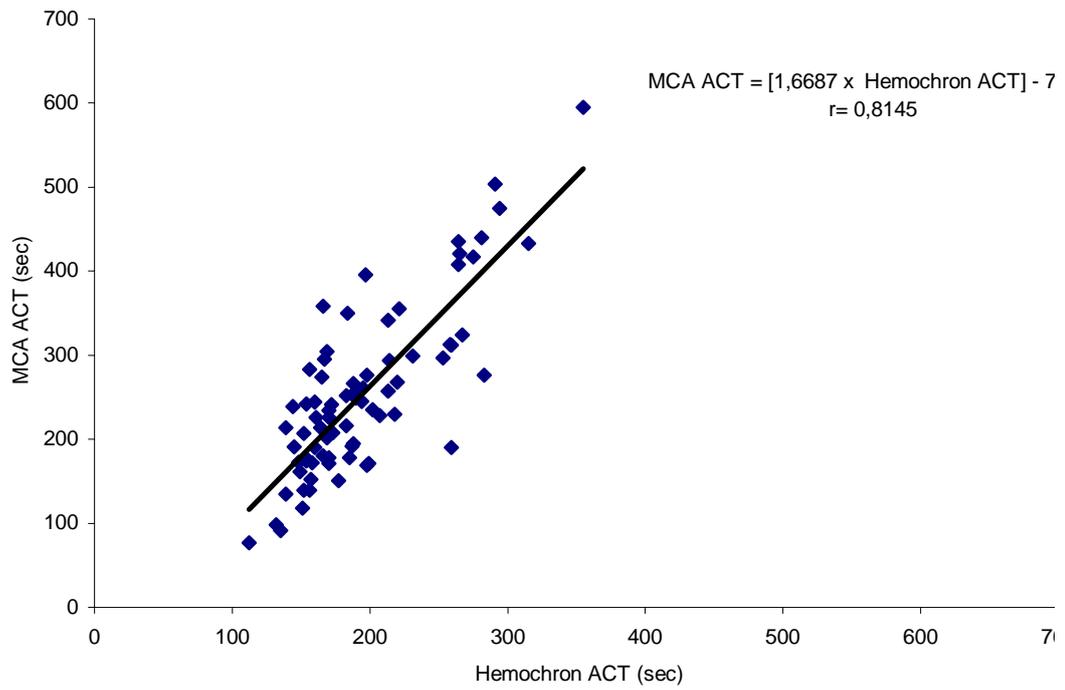


FIGURE 3 – Linear correlation of ACT values obtained with MCA-2000® and Hemochron® at baseline and after heparin administration

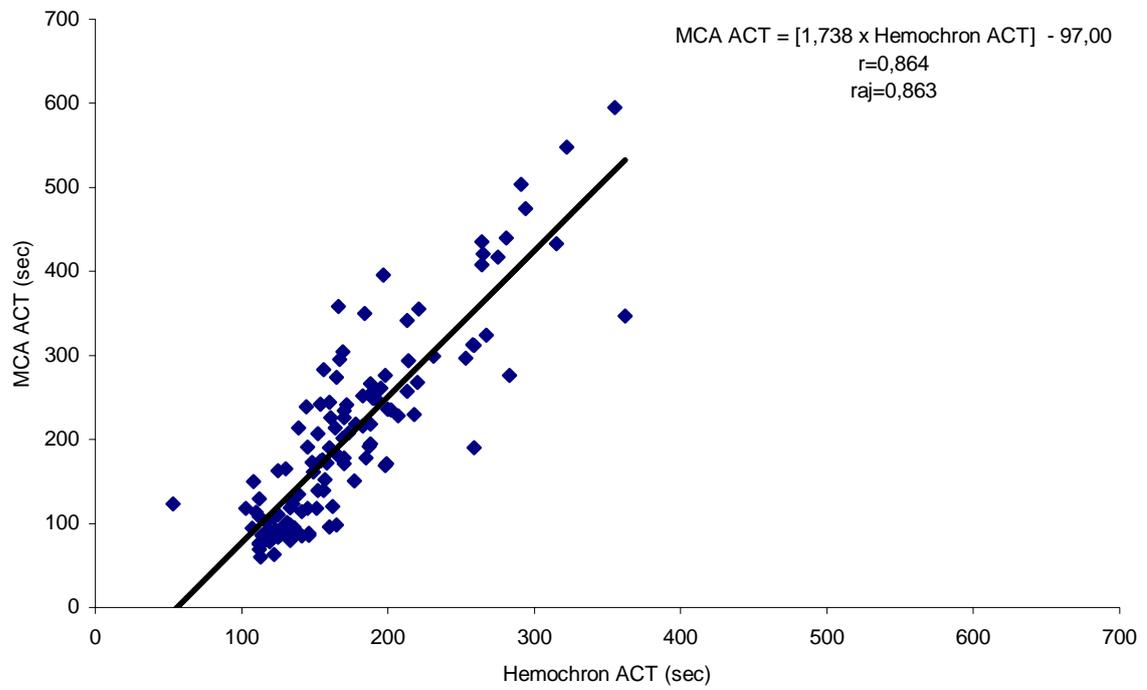
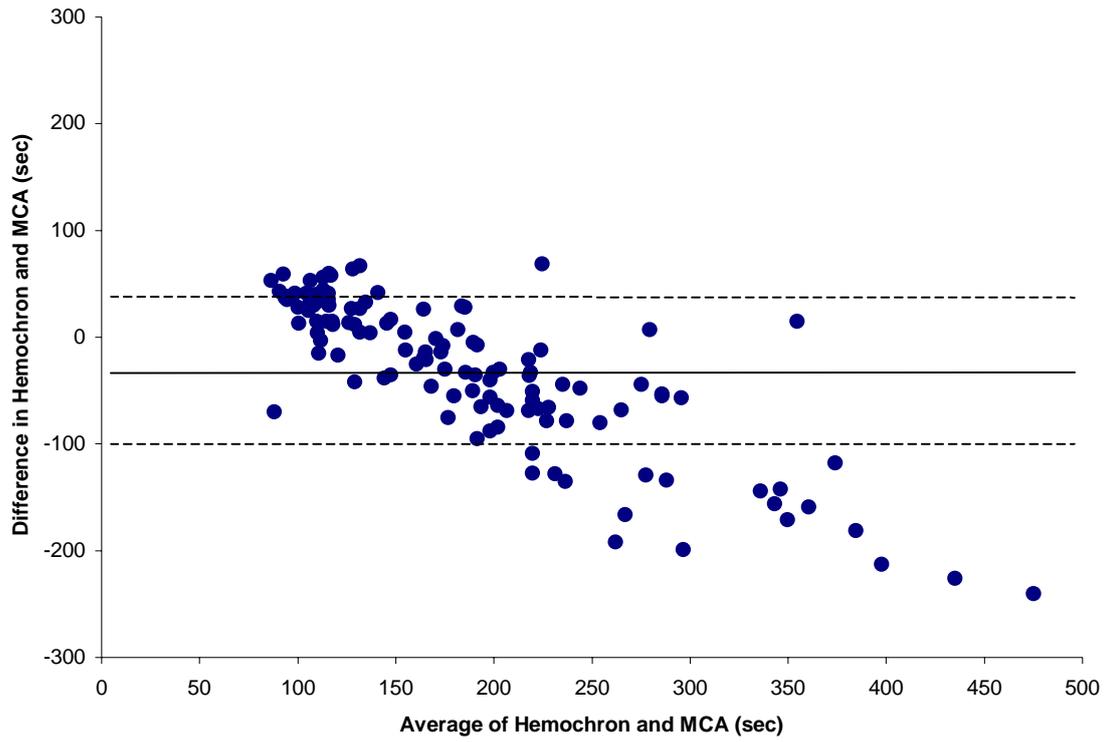


FIGURE 4 – Bland & Altman's procedure for all ACT measurements



REFERENCES

20. Popma, J., Ohman, M., Weitz, J., Lincoff, M., Harrington, R.A. & Berger, P. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2001; 119:321S-336S.
21. Ferguson III, J.J. Conventional Antithrombotic Approaches. *Am Heart Journal* 1995; 130:651-657.
22. Hirsh, J. & Fuster, V. Guide to Anticoagulant Therapy Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
23. Ogilby, J.D, Kopelman, H.A., Klein, L.W. & Agarwal, J.B. Adequate Heparinization During PTCA: Assessment Using Activated Clotting Times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
24. Bowers, J & Ferguson III, J. The Use of Activated Clotting Times to Monitor Heparin Therapy During and After Interventional Procedures. *Clin Cardiol* 1994; 17: 357-361.
25. Frierson, J. H., Dimas, A.P., Simpfendorfer, C.C., Pearce, G, Miller, M. & Franco, I. Is Aggressive Heparinization Necessary for Elective PTCA? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 279-282.
26. Ogilby, J.D, Kopelman, H.A., Klein, L.W. & Agarwal, J.B. Adequate Heparinization During PTCA: Assessment Using Activated Clotting Times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
27. Warner, M.F., Mian, M.S., Missri, J.S. Activated Clotting-Time Variability in Patients Undergoing Coronary Angioplasty. *Clin Cardiol* 1994;17: 372-374
28. Grill, H. P., Spero, J.E. & Granato, J.E. Comparison of Activated Partial Thromboplastin Time to Activated Clotting Time for Adequacy of Heparin Anticoagulation Just Before Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1219-1220.
29. Dougherty, K. G., Gaos, C.M., Bush, H.S., Leachman, R. & Ferguson, J.J. Activated Clotting Times and Activated Partial Thromboplastin Times in Patients Undergoing Coronary Angioplasty Who Receive Bolus Doses of Heparin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 26: 260-263.
30. Pesola, G. R. , Johnson, A. & Pesola, D.A. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Comparison of Arterial vs. Venous Activated Clotting Time. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 140-144.
31. Blumenthal, R.S., Wolff, M.R., Resar, J.R., Coombs, V.J. & Brinker, J.A. Preprocedure Anticoagulation does Not Reduce Angioplasty Heparin Requirements. *Am Heart J* 1993; 125: 1221-1225.

32. Narins, C. R., Hillergass, W.B., Nelson, C.L., et al. Relation Between Activated Clotting Time During Angioplasty and Abrupt Closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671.
33. Kaluski, E., Krakover, R., Cotter, G. et al. Minimal Heparinization in Coronary Angioplasty – How Much Heparin is Really Warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85:953-956.
34. Avendaño, A. & Ferguson, J. J. Comparison of Hemochron and HemoTec Activated Coagulation Time Target Values during Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(4): 907-910.
35. Smith, S. C., Dove, J.T., Jacobs, A.K., et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2239i-2239lxvi.
36. Bland, J.M. & Altman, DG. Measurement in Medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983; 32: 307-317.
37. Popma, J., Prpic, R., Lansky, A. & Piana, R. Heparin Dosing in Patients Undergoing Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19p-24p.
38. Chew, D.P., Bhatt, D.L., Lincoff, M., et al. Defining the Optimal Activated Clotting Time During Percutaneous Coronary Intervention – Aggregate Results From 6 Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2001; 103: 961-966