

# Padronização da dose de heparina sódica utilizada na cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea

*Standardization of the sodium heparin dose used in off-pump myocardial revascularization surgery*

José Glauco LOBO FILHO, Maria Cláudia LEITÃO, Roberto Augusto Mesquita LOBO, José Mário de LIMA JÚNIOR, João Paulo Aguiar RIBEIRO, Fernanda CAVALCANTE, Glécio REBOUÇAS, Allison BORGES, Dadson Leandro SALES, Newton TELES JÚNIOR

RBCCV 44205-759

## Resumo

**Objetivo:** Propor uma metodologia de anticoagulação com heparina sódica monitorizada pelo Tempo de Coagulação Ativada (TCA) nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) sem circulação extracorpórea (CEC), que promova uma anticoagulação segura (TCA  $\geq$  200 segundos), utilizando uma dose inicial de 1mg heparina sódica/kg de peso.

**Método:** Quarenta pacientes (30 homens e 10 mulheres), entre 41 e 85 anos, foram submetidos à cirurgia de RM sem CEC, utilizando uma dose inicial de 1mg heparina sódica/kg de peso. Dez minutos após a administração da droga, quando TCA  $\geq$  200 segundos, iniciava-se a confecção das anastomoses coronarianas. Caso contrário, administrava-se 0,5mg/kg de heparina suplementar. Durante a cirurgia, a cada 30 minutos, novos valores de TCA foram obtidos. Concluídas as anastomoses coronarianas, a heparina foi revertida na proporção de 1:1 utilizando cloridrato de protamina.

**Resultados:** O valor médio de TCA dez minutos pós-heparinização foi de 372,2(+/-104,31) segundos, sem variação estatisticamente significativa entre os sexos ou grupos etários ( $p > 0,05$ ). Os valores de TCA, 30 e 60 minutos pós-heparinização, mantiveram-se acima de 200 segundos. Aos 30 minutos, verificou-se diferença estatisticamente significativa dos valores do TCA entre os sexos e diferentes idades ( $p < 0,05$ ). Após reversão com protamina, todos os pacientes retornaram aos seus níveis basais de hemostasia (TCA < 200s).

**Conclusões:** Os resultados apresentados demonstram a segurança e eficácia da anticoagulação monitorizada pelo TCA nos pacientes submetidos à RM sem CEC, utilizando doses de 1mg heparina sódica/kg de peso, capaz de manter-se efetiva durante todo o procedimento cirúrgico, independentemente de variáveis como sexo ou idade.

**Descritores:** Revascularização miocárdica. Heparina. Tempo de coagulação do sangue total.

Trabalho realizado pelo Serviço de Cirurgia Cardíaca do ICORP - Instituto do Coração e Pulmão; Hospital Regional da Unimed; Hospital Monte Klinikum; Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Endereço para correspondência: ICORP – Instituto do Coração e Pulmão. José Glauco Lobo Filho. Rua Dr José Lourenço, 625, Aldeota. Fortaleza, CE, Brasil. CEP 60115-280.  
Telefone: (85) 3244-1711 Fax: (85) 3261-0816  
E-mail: glaucolobo@uol.com.br, jmljmed@yahoo.com.br.

Artigo recebido em maio de 2005  
Artigo aprovado em agosto de 2005

#### Abstract

**Objective:** To evaluate a methodology of anticoagulation during off pump coronary artery bypass surgery (CABS) that promotes safe anticoagulation during the procedure (Activated Coagulation Time  $\geq 200$  seconds), using an initial dose of 1 mg of sodium heparin/kg weight.

**Method:** 40 patients (30 men and 10 women), ages ranging from 41 to 85 years, were submitted to off pump CABS, using an initial sodium heparin dose of 1mg/kg of weight. Ten minutes after that drug was administered, if the ACT was  $\geq 200$  seconds, we initiated the revascularization procedure. If not, we administered an additional of 0.5mg/kg heparin. During the surgery, the ACT was measured at 30 intervals. After revascularization, heparin reversal was achieved with a dose of protamine chloride equal do the total heparin dose infused during the procedure (1:1).

**Results:** The mean ACT at 10 minutes after heparinization was 372.2 (+/-104.31) seconds, without significant statistical difference between gender and age groups ( $p > 0.05$ ). The ACT values at 30 and 60 minutes remained greater than 200 seconds in all patients. The ACT at 30 minutes showed a significant statistical difference between age groups and gender ( $p < 0.05$ ). After heparin reversal using protamine, all patients returned to their initial hemostasis level (ACT  $< 200$ s).

**Conclusion:** The results show the safety and effectiveness of an initial sodium heparin dose of 1mg/kg of weight during off-pump CABS maintaining safe ACT ( $\geq 200$ s) even after 60 minutes of heparinization, independently of age and gender.

**Descriptors:** Myocardial revascularization. Heparin. Whole blood coagulation time.

## INTRODUÇÃO

A heparina sódica é o anticoagulante rotineiramente utilizado na cirurgia cardíaca. Farmacologicamente permitiu um adequado controle da anticoagulação e prevenção de eventos tromboembólicos, sendo responsável pelo grande desenvolvimento das técnicas operatórias. Entretanto, se faz necessário um adequado e rigoroso controle dos níveis de anticoagulação, no sentido de minimizar seus efeitos adversos [1,2].

A utilização de heparina sódica endovenosa em doses plenas na cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea (CEC) já está bem estabelecida. Devido aos efeitos pró-trombóticos induzidos pela circulação sanguínea em ambiente artificial [3], as doses de anticoagulante utilizadas são elevadas, chegando a 3 a 4 mg (300 a 400 UI) de heparina por kg de peso do paciente [1], para atingir o tempo de coagulação ativado (TCA) seguro acima de 480 segundos [2,4].

Considerando que o emprego da técnica de cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) sem CEC reduz a incidência de uma série de complicações pós-operatórias e o tempo de internação comparativamente ao procedimento com CEC [5-7], sem prejuízo na confecção das anastomoses [7,8], temos verificado um crescente emprego da RM sem CEC.

Apesar da cirurgia de RM sem CEC ter se tornado uma técnica habitual, ainda inexistente um consenso a respeito da dose ideal de heparina a ser utilizada neste novo contexto [3]. Como consequência, a heparinização dos pacientes neste tipo de cirurgia tem sido feita de modo empírico por muitas equipes de cirurgiões. Alguns praticam, inclusive, anticoagulação em doses iguais às utilizadas na cirurgia de RM com CEC, podendo esta atitude ser responsável por um maior risco de sangramento no pós-operatório e aumento

do tempo de internação hospitalar [9-12]. Além disso, doses proporcionalmente maiores de protamina deverão ser utilizadas para reverter esta heparinização, abrindo campo para os possíveis efeitos deletérios dose-dependentes da protamina, como hipotensão, depressão miocárdica e edema pulmonar não-cardiogênico [12,13].

Tendo em vista que na cirurgia de RM sem CEC a indução de eventos pró-trombóticos é menos intensa que na RM com CEC [3], os pacientes submetidos a essa intervenção cirúrgica deveriam, portanto, receber anticoagulação transoperatória diferenciada, em doses inferiores.

Baseado no fato de que a cirurgia de RM sem CEC do ponto de vista fisiológico, hemodinâmico e funcional assemelha-se a uma cirurgia vascular periférica, pensou-se em utilizar doses de heparina na cirurgia de RM sem CEC similares àquelas universalmente aceitas nas técnicas de cirurgias vasculares periféricas. Considerando que níveis de TCA superiores a 200 segundos são estabelecidos como seguros nos procedimentos vasculares periféricos, segundo a literatura vigente [12,14,15], o nosso protocolo adotou este mesmo patamar de TCA como apropriado para manter o paciente em anticoagulação na cirurgia de RM sem CEC.

Pelo exposto, apresentamos um protocolo de anticoagulação seguro, que pode ser regularmente utilizado neste tipo de intervenção. Ressaltamos que em virtude das variações individuais das necessidades de heparina e dos riscos envolvidos com o uso de pequenas doses, é fundamental a monitorização da atividade anticoagulante da heparina durante o procedimento cirúrgico [16-19].

## MÉTODO

Foram selecionados 40 pacientes (30 homens, 10 mulheres), com idades entre 41 e 85 anos (média de 64,02+/-

-11,14 anos), previamente esclarecidos e que consentiram participar do presente estudo. Os pacientes foram submetidos consecutivamente em nosso serviço à cirurgia eletiva de RM sem CEC, no período de janeiro a junho de 2005.

Trata-se de um estudo do tipo observacional, tendo como critérios de exclusão a presença de coagulopatia prévia, pacientes submetidos a reoperações e aqueles que não aceitaram submeter-se ao estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética dos serviços onde foram realizados os procedimentos cirúrgicos, em consoante à Declaração de Helsinki. Todos os pacientes foram conduzidos de acordo com o protocolo a seguir.

1. Todas as aferições de TCA foram realizadas utilizando o aparelho MCA 2000® (Fundação Adib Jatene). Em todas as medidas utilizou-se amostra de 3 mL de sangue total colhido em vaso venoso periférico.

2. Antes da indução anestésica, determinou-se o TCA do paciente (TCA inicial).

3. Após obtido o TCA inicial, foi infundida heparina sódica EV em *bolus* na dose de 1mg/kg de peso.

4. Nova dosagem de TCA após 10 minutos da infusão de heparina (TCA<sub>10</sub>). Caso o TCA determinado nesse momento fosse de 200s ou mais, procedia-se ao início da RM; caso fosse inferior a 200s, foi administrada uma dose suplementar de heparina sódica de 0,5 mg/kg de peso corporal EV em *bolus*, objetivando atingir o TCA acima de 200s, definido como seguro.

5. A cada trinta minutos, novos valores de TCA eram determinados (TCA<sub>30</sub> e TCA<sub>60</sub>) e, caso fossem inferiores a 200 segundos, doses suplementares de heparina sódica (0,5mg/kg) foram administradas a fim de manter o TCA acima de 200 segundos.

6. Ao fim do procedimento de RM, a heparina circulante foi neutralizada com administração endovenosa de cloridrato de protamina, controlada por bomba de infusão contínua, obedecendo a proporção de 1 mg de protamina para 1 mg de heparina em relação ao total de heparina administrada, estabelecendo dose máxima de 50mg de protamina a cada dez minutos.

7. Dez minutos após o término da infusão da protamina, nova dosagem de TCA foi realizada (TCA<sub>FINAL</sub>).

## RESULTADOS

Procedeu-se à análise estatística dos valores de TCA acima descritos. Todos os valores discriminados estão em segundos e referem-se à média aritmética entre os valores encontrados, seguida de seu desvio padrão (entre parênteses).

Para avaliar uma eventual variação de resposta entre os sexos ou diferentes grupos de faixa etária à anticoagulação

com heparina, procedemos da seguinte maneira: obtivemos os valores médios de TCA em pacientes do sexo masculino e feminino, comparando-os em seguida, utilizando o teste t de amostras não-pareadas. Quanto à análise da diferença de resposta em função da idade do paciente, subdividimos nossa amostra em três grupos etários: 40 a 54 anos, 55 a 69 anos e acima de 70 anos. Para cada grupo obteve-se o valor médio de TCA, sendo estes valores comparados entre si utilizando o teste de análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*). Para ambos os testes, considerou-se como estatisticamente significativa a diferença que produzisse um valor de p menor ou igual a 0,05 (IC = 95%).

Verificou-se que a média dos valores de TCA basal nos pacientes estudados foi de 127,8(+/- 30,57) segundos, demonstrando seu nível basal de resposta hemostática. Comparando os valores médios de TCA basal entre os pacientes do sexo masculino (122,4, +/- 29,41) e os do sexo feminino (143,9, +/- 29,66), obtivemos valor de p limítrofe (p=0,0532), porém sem diferença significativa. Na análise do TCA basal em diferentes grupos etários, obtivemos valores médios de 134,9(+/- 37,47) segundos no grupo de 40 a 54 anos, 132,4(+/- 24,09) segundos no grupo de 55 a 69 anos e de 119,3(+/- 30,89) segundos no grupo acima de 70 anos. Comparando os valores médios, não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários (p=0,3603).

Quando analisados os valores de TCA<sub>10</sub>, observamos um valor médio de 372,2(+/- 104,31) segundos. Verificou-se que não houve variação estatisticamente significativa entre o TCA<sub>10</sub> dos pacientes do sexo masculino (360,8, +/- 106,2) e os do sexo feminino (406,5, +/- 95,13) (p=0,2346) - Figura 1.

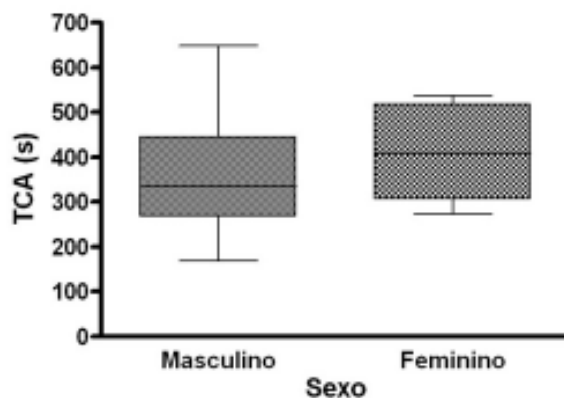


Fig. 1 - TCA<sub>10</sub> vs Sexo (p = 0,2346)

Para analisar se o valor de  $TCA_{10}$  apresentou variação importante entre os diferentes grupos de faixas etárias, obtivemos os seguintes valores: 40 a 54 anos (371,1, +/- 128,3), 55 a 69 anos (395,9, +/- 116,1) e acima de 70 anos (352,2, +/- 76,1). Comparando estes valores obtidos, verificamos que não houve variação estatisticamente significativa entre o  $TCA_{10}$  obtido nos diferentes grupos de faixas etárias ( $p = 0,5315$ ) - Figura 2.

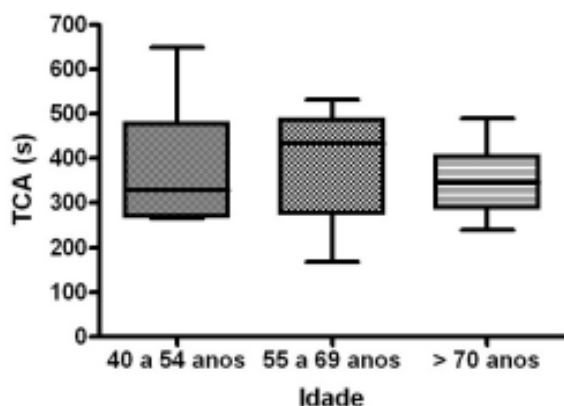


Fig. 2 -  $TCA_{10}$  vs Idades ( $p = 0,5315$ )

Acerca do valor médio de  $TCA_{30}$ , verificamos que se encontrava em 342,27(+/- 87,14) segundos. Demonstrou-se, assim, que a dose de heparina utilizada manteve os pacientes seguramente anticoagulados no trigésimo minuto após sua administração. Comparando o valor médio entre os pacientes do sexo masculino (319,2, +/- 75,15) e feminino (403,9, +/- 90,28), verificamos que o grupo feminino apresentou variação estatisticamente significativa, com níveis de resposta à anticoagulação superiores aos obtidos no grupo masculino ( $p = 0,0067$ ) - Figura 3.

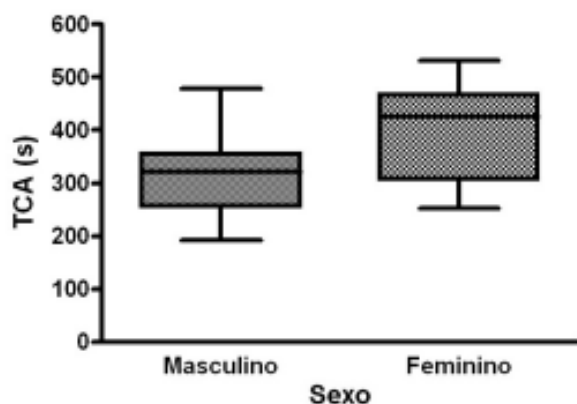


Fig. 3 -  $TCA_{30}$  vs Sexo ( $p = 0,0067$ )

Comparando o valor de  $TCA_{30}$  entre os três grupos etários já citados acima, obtivemos os seguintes valores: 40 a 54 anos - 287,3 (+/- 67,99), 55 a 69 anos - 396,8 (+/- 87,79), acima de 70 anos - 314,7 (+/- 73,7). Verificou-se variação estatisticamente significativa entre os níveis de anticoagulação nas diferentes faixas etárias ( $p = 0,0047$ ) - Figura 4. Realizando o teste de comparações múltiplas de Newman-Keuls, observamos que esta diferença dá-se, entretanto, apenas entre o grupo de 55 a 69 anos e os dois outros grupos. Entre o grupo de 40 a 54 anos e o grupo acima de 70 anos, não há variação estatisticamente significativa.

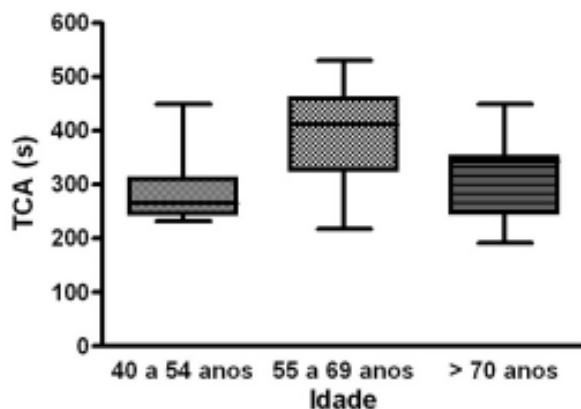


Fig. 4 -  $TCA_{30}$  vs Idades ( $p = 0,0047$ )

Naqueles pacientes que ainda estavam no tempo cirúrgico correspondente à anastomose coronariana com 60 minutos após a heparinização inicial (13 pacientes), nova aferição do TCA foi realizada. Nestes pacientes observou-se um valor de TCA médio de 324,61(+/- 98,80) segundos, ainda mantendo-se em níveis seguros. Novamente, verificou-se que não houve variação estatisticamente significativa entre o  $TCA_{60}$  dos pacientes do sexo masculino (322,1, +/- 78,3) e os do sexo feminino (330,3, +/- 150,5) ( $p = 0,8979$ ). Quanto à análise entre os diferentes grupos etários (40 a 54 anos, 55 a 69 anos, > 70 anos), obtivemos as seguintes médias, respectivamente: 259,0 (+/- 78,39), 427,7 (+/- 123,1) e 316,8 (+/- 61,6). Verificamos que também não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p = 0,0645$ ).

A respeito da heparinização suplementar, verificamos que apenas um paciente apresentou  $TCA_{10}$  inferior ao mínimo de 200 segundos. Neste paciente, administrou-se dose extra de heparina sódica de 0,5mg/kg de peso. Após essa dose, o seu TCA elevou-se dos 168 segundos ( $TCA_{10}$ ) para 403 segundos. Em todos os demais pacientes, não foi necessária heparinização suplementar após a dose inicial de heparina e aferição do  $TCA_{10}$ .

Findo o tempo cirúrgico correspondente às anastomoses coronarianas e à infusão de protamina, aferiu-se o  $TCA_{FINAL}$ . Neste momento, os valores médios foram de 120,47(+/- 22,83) segundos, demonstrando adequada neutralização da heparina circulante e um eficaz retorno ao nível basal de hemostasia pelos pacientes. Comparando os pacientes do sexo masculino e feminino, obtivemos valores médios de, respectivamente, 116,4(+/- 22,65) e 132,7(+/- 19,6) segundos, havendo diferença estatisticamente significativa entre os sexos ( $p = 0,0492$ ), porém, de acordo com o valor do 'p', diferença essa fronteiriça (Figura 5). Quando comparamos os valores entre os três grupos de idade, verificamos, respectivamente, os valores de 123,8 (+/- 29,71), 124,9 (+/- 22,5) e 114,6 (+/- 18,01). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de  $TCA_{FINAL}$  e os diferentes grupos de idade ( $p = 0,417$ ) - Figura 6.

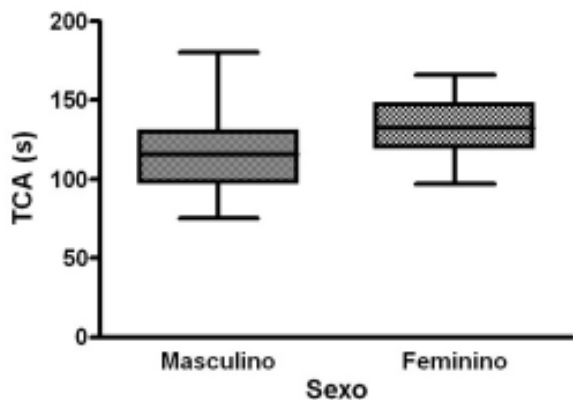


Fig. 5 -  $TCA_{FINAL}$  vs Sexo ( $p = 0,0492$ )

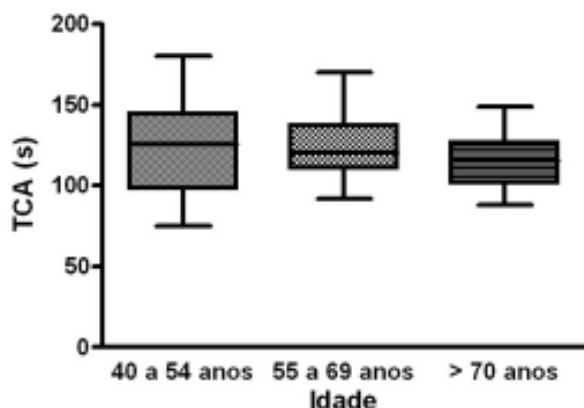


Fig. 6 -  $TCA_{FINAL}$  vs Idades ( $p = 0,417$ )

## COMENTÁRIOS

Devido ao crescente emprego da cirurgia de RM sem CEC, vem aumentando consideravelmente o número de publicações científicas, tanto na literatura nacional quanto na internacional, relacionadas ao emprego desta técnica cirúrgica. Entretanto, várias são as lacunas existentes na literatura científica a respeito das doses de heparina mais adequadas a este procedimento. Nosso grupo procurou, através deste estudo, observar os níveis de anticoagulação dos pacientes submetidos a doses reduzidas de heparina de 1mg/kg de peso, similares às utilizadas na cirurgia vascular periférica.

Uma preocupação que havia no início do estudo era acerca das variações individuais entre os pacientes, que poderiam responder de modo heterogêneo a uma dose padrão de heparina, como sugerem estudos já existentes [16-19]. Para tentar contornar este problema, adotamos a prática vigente [20,21] de monitorização intra-operatória do valor de TCA, no sentido de quantificar em tempo real a resposta de cada paciente à heparinização realizada e, prontamente, aumentar a dose de heparina utilizada caso os pacientes não se apresentassem adequadamente anticoagulados para o procedimento. De acordo com o que já citamos, foi determinado que o nível de segurança para realização da cirurgia seria o valor de TCA mínimo de 200 segundos.

Conforme apontado nos resultados, apenas um paciente apresentou nível de TCA insatisfatório (inferior a 200s), 10 minutos após a heparinização, mas que se elevou, prontamente, para valores seguros com dose suplementar de 0,5mg heparina/kg de peso.

Nos demais pacientes, a heparinização proposta determinou um nível de TCA efetivo, com valores médios de 372,2(+/- 104,31) segundos após sua administração, com boa margem acima do mínimo preestabelecido de 200s, nível a partir do qual, seguramente, não há mais coagulação intravascular [16]. Demonstramos ainda que, independentemente do sexo ou da faixa etária dos pacientes, o  $TCA_{10}$  sempre se mostrou acima do mínimo aceitável. Ou seja: mesmo levando em conta variações individuais, diferenças de sexo e idade, a utilização desta dose de heparina é capaz de induzir a um estado de anticoagulação seguro, por situar-se acima do mínimo estipulado de 200 segundos por estudos anteriores [12,14,15].

Este nível de heparinização ainda manteve-se apropriado mesmo decorridos 30 minutos da infusão de heparina, já que a média do  $TCA_{30}$  foi de 342,27(+/- 87,14) segundos. Desta vez, variáveis como sexo e idade influenciaram o grau de resposta à heparinização. Entretanto, mesmo respondendo de modo diferenciado, todos os pacientes mantiveram-se acima do patamar de segurança.

Naqueles pacientes em que ainda estavam sendo realizadas anastomoses com 60 minutos após a

heparinização, o valor de TCA encontrou-se, em média, em 324,61(+/- 98,80) segundos, ainda tido como adequado. Neste ponto, podemos afirmar que os pacientes submetidos à cirurgia de RM sem CEC com uso de doses de 1mg de heparina sódica/kg de peso mantêm-se seguramente anticoagulados durante todo o período necessário ao procedimento de anastomose coronariana.

Após o término das anastomoses, iniciava-se a reversão da heparina com cloridrato de protamina, na proporção de 1:1. Esta reversão total ao fim do procedimento de RM sem CEC, sabidamente evita complicações como o sangramento pós-operatório excessivo, bem como a conseqüente necessidade de uso de hemoderivados e seus riscos inerentes [8,18]. Dez minutos após o término da infusão da protamina, o TCA<sub>FINAL</sub> apresentou-se com valores médios de 120,47(+/- 22,83) segundos. Neste momento, houve uma discreta diferença entre os sexos, novamente estando as mulheres com valores de TCA superiores. Entretanto, não se verificou diferenças entre as faixas etárias.

Todavia, mesmo com eventuais variações individuais, o protocolo de reversão da heparina permitiu que todos os pacientes retornassem a estados seguros de hemostasia – praticamente idênticos àqueles obtidos antes do início do procedimento cirúrgico, onde o TCA aferido, em média, atingiu valores de 127,8 (+/- 30,57) segundos ( $p=0,2284$ ).

Os resultados apresentados neste estudo demonstram a segurança e eficácia da anticoagulação dos pacientes que serão submetidos à RM sem CEC utilizando doses reduzidas de heparina sódica – 1mg/kg de peso. Em todos os pacientes verificamos que houve resposta satisfatória, com níveis de TCA seguros para a adequada realização do procedimento. Demonstramos ainda que esta resposta perdura por 30 minutos ou até 60 minutos após a heparinização, mantendo o paciente seguramente anticoagulado. Também se torna evidente a eficiência da reversão da heparina com a protamina na relação de 1:1 (reversão total), no sentido de restaurar os níveis basais de hemostasia dos pacientes, ao fim do procedimento cirúrgico (Figura 7).

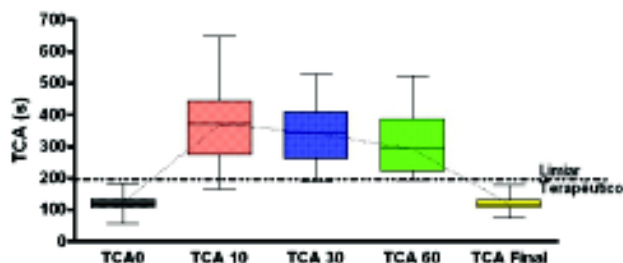


Fig. 7 - Evolução dos valores de TCA (Tempo de Coagulação Ativada) ao longo do procedimento de RM sem CEC.

Ficou claro ainda que, independentemente de variáveis como sexo ou idade, a heparinização na dose proposta permite que sejam atingidos níveis adequados de anticoagulação. Mesmo quando a resposta ocorre de modo estatisticamente diferenciado entre os sexos ou diferentes idades, como verificado no TCA<sub>30</sub> e no TCA<sub>FINAL</sub>, isso não põe o paciente em risco, pois seus valores de TCA mantêm-se em níveis adequados.

Por fim, pensamos que, de acordo com os resultados apresentados neste estudo, ficou evidenciada a eficiência da anticoagulação com 1mg de heparina sódica/kg de peso nos pacientes submetidos à cirurgia de RM sem CEC, promovendo dessa forma a manutenção do TCA acima de níveis seguros (200 segundos), minimizando os efeitos adversos decorrentes da heparinização.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe de anesthesiologistas, composta pelos Drs. Fernando Lima Verde, Júlio Alexandre e Geraldo Silva, pelo valoroso auxílio prestado na precisa monitorização dos níveis de TCA transoperatórios. Agradecemos, ainda, ao Dr. Ausonius Saraiva, médico estagiário de nosso serviço, que nos auxiliou prontamente em todos os procedimentos cirúrgicos e à secretária Patrícia Queiroz de Sousa, sempre apta a nos fornecer apoio durante todo o período do estudo.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doty DB, Knott HW, Hoyt JL, Koepke JA. Heparin dose for accurate anticoagulation in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg. 1979;20(6):597-604.
2. Cohen JA. Activated coagulation time method for control of heparin is reliable during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 1984;60(2):121-4.
3. Englberger L, Immer FF, Eckstein FS, Berdat PA, Haeberli A, Carrel TP. Off-pump coronary artery bypass operation does not increase procoagulant and fibrinolytic activity: preliminary results. Ann Thorac Surg. 2004;77(5):1560-6.
4. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. JAMA. 1966;196(5):436-40.

5. Milani R, Brofman P, Varela A, Souza JA, Guimarães M, Pantarolli R et al. Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea em pacientes acima de 75 anos: análise dos resultados imediatos. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(1):34-7.
6. Atik FA, Miana LA, Jatene FB, Auler Júnior JOC, Oliveira SA. A cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea minimiza o sangramento pós-operatório e a necessidade transfusional. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(4):332-7.
7. Lima RC, Escobar MAS, Lobo Filho JG, Diniz R, Saraiva A, Césio A et al. Resultados cirúrgicos na revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: análise de 3.410 pacientes. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(3):261-7.
8. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick, RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;102(1):188-203.
9. Shuhaibar MN, Hargrove M, Millat MH, O'Donnell A, Aherne T. How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(5):947-50.
10. Garachemani AR, Kaufmann U, Fleisch M, Meier B. Prolonged heparin after uncomplicated coronary interventions: a prospective, randomized trial. *Am Heart J*. 1998;136(2):352-6.
11. Grubitzsch H, Wollert HG, Eckel L. Emergency coronary artery bypass grafting: does excessive preoperative anticoagulation increase bleeding complications and transfusion requirements? *Cardiovasc Surg*. 2001;9(5):510-6.
12. Gatti G, Pugliese P. Heparin reversal in off-pump coronary artery bypass surgery: complete, partial, or no reversal? *Cardiovasc Surg*. 2002;10(3):245-50.
13. Szalados JE, Ouriel K, Shapiro JR. Use of the activated coagulation time and heparin dose-response curve for the determination of protamine dosage in vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1994;8(5):515-8.
14. Anacleto A, Anaclet, JC. Hemoterapia, coagulopatia e heparinoterapia em cirurgia vascular. In: Maffei FHA, editor. *Doenças vasculares periféricas*. Vol. 1. 3a ed. Rio de Janeiro:Editora Medsi;2002. p.605-24.
15. Jacobsen W, Brauer F, Smith LL. Heparin activity monitoring during vascular surgery. *Am J Surg*. 1978;136(1):141-4.
16. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69(5):674-84.
17. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69(5):685-9.
18. Martin P, Greenstein D, Gupta NK, Walker DR, Kester RC. Systemic heparinization during peripheral vascular surgery: thromboelastographic, activated coagulation time, and heparin titration monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1994;8(2):150-2.
19. Warner MF, Mian MS, Missri JC. Activated clotting-time variability in patients undergoing coronary angioplasty. *Clin Cardiol*. 1994;17(7):372-4.
20. Patteril M, Stafford-Smith M, Toffaletti JG, Bute BP, Milano CA, Welsby IJ. Changing systems for measuring activated clotting times: impact on the clinical practice of heparin anticoagulation during cardiac surgery. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):218-24.
21. Leyvi G, Zhuravlev I, Inyang A, Vinluam J, Ramachandran S, Lehning EJ et al. Arterial versus venous sampling for Activated Coagulation Time measurements during cardiac surgery: a comparative study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(5):573-80.
22. Nader ND, Khadra WZ, Reich NT, Bacon DR, Salerno TA, Panos AL. Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on- and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1640-3.