

A CEC NO TERCEIRO MILÊNIO.

Maria Helena L. Souza & Decio O. Elias

A circulação extracorpórea é uma ciência (e também uma arte) em permanente evolução. Periodicamente surgem novos e mais sofisticados equipamentos, técnicas e aplicações.

Vimos recentemente o primeiro mundo assolado por uma epidemia de inverno de uma nova modalidade de gripe, popularmente denominada gripe suína e tecnicamente conhecida como influenza H1N1, devido à natureza do vírus causador.

A nova variante da gripe aviária e suína tem características próprias, conforme o grupo populacional mais sensível à infecção pelo vírus. Gestantes, crianças e idosos parecem particularmente suscetíveis às complicações da infecção pelo vírus H1N1. Dentre os

pacientes afetados, um pequeno número apresenta complicações respiratórias que podem assumir proporções capazes de superar a eficácias dos tratamentos convencionalmente recomendados para os quadros de insuficiência respiratória aguda. Essas complicações têm sido tratadas com bastante sucesso mediante o emprego do ECMO.

Alguns países, especialmente os Estados Unidos da América do Norte, a Austrália e a Nova Zelândia acumularam uma experiência bastante favorável com o uso do ECMO para socorrer as vítimas da insuficiência respiratória que acompanha casos da gripe H1N1.

Espera-se para o nosso continente, um surto mais agressivo dessa gripe no início do inverno, em particular se houver grandes quedas da temperatura. Os órgãos controladores de epidemias do Ministério da Saúde preparam uma grande campanha de vacinação que deverá alcançar a

maior parte da população ou, pelo menos, os principais grupos de risco.

Não sabemos qual será o comportamento do vírus em nosso continente mas, pela experiência dos que o enfrentaram nos últimos meses e conhecendo as deficiências dos nossos sistemas de saúde, podemos

anteriormente um número apreciável de pacientes com as complicações mais severas da epidemia.

Esperamos que até lá, um número apreciável de serviços tenham formulado rotinas e protocolos para o emprego do ECMO em casos desesperadores, resistentes à terapia habitual com os respiradores mecânicos. Pretendemos oferecer uma modesta colaboração disponibilizando material educativo relativo

às técnicas de ECMO e ECLS que poderão ser úteis a todos aqueles que desejarem uma maior familiaridade com o tema.

Para tanto, elegemos 2010 como o ano do ECMO em Perfusion Line. Estamos selecionando e preparando cuidadosamente um conjunto de artigos e protocolos capazes de contribuir para a montagem e o funcionamento de serviços de ECMO, partindo de recursos mínimos utilizados na CEC convencional.

Esperamos, dessa forma, contribuir para manter os profissionais envolvidos com a CEC, inteiramente à vontade para ministrar e/ou supervisionar a montagem e o início dos procedimentos de ECMO, detalhando as particularidades inerentes aos vários grupos de risco, de acordo com a experiência adquirida nas recentes epidemias (verdadeira pandemia).

Esperamos, contudo, que a vacinação da nossa população seja uma medida bastante eficaz e capaz de minimizar os efeitos dramáticos da gripe H1N1, como os ocorridos nos países do primeiro mundo.



ALTERNATIVAS AO USO DE HEPARINA

Decio O. Elias & Maria Helena L. Souza

Após mais de setenta anos em uso na prática médica, a heparina continua sendo a substância anticoagulante mais usada em pacientes hospitalizados. A cirurgia cardiovascular deve o seu desenvolvimento à descoberta dessa substância e, a despeito de algumas complicações relacionadas ao seu uso, ainda não foram encontradas outras substâncias capazes de substituí-la com vantagens. Um pequeno grupo de substâncias, contudo, pode ser de alguma utilidade para a anticoagulação em certos pacientes nos quais o emprego da heparina deve ser evitado.

Apenas como um reforço à importância do uso clínico da heparina, vale lembrar que seu uso teve início em 1935 e, nos dias atuais, estima-se que, pelo menos 30% de todos os pacientes internados recebem alguma forma de heparina.

A heparina forma um complexo estável com a antitrombina e inativa os fatores Xa, XIIa e IXa da cascata da coagulação. A monitorização do efeito anticoagulante obtido após a administração da heparina é facilmente realizada através do tempo de coagulação ativada (TCA).

Um dos mais importantes efeitos adversos do uso da heparina é a trombocitopenia induzida por essa droga anticoagulante.

Uma redução do número de plaquetas circulantes pode ocorrer como consequência de uma grande variedade de fatores. Um dos fatores comumente encontrados é o uso de agentes farmacológicos. A heparina é um dos agentes farmacológicos mais usados e podem, em determinadas circunstâncias, produzir trombocitopenia.

A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é uma reação imunológica mediada por anticorpos cuja formação é induzida pela administração de heparina exógena. Essa reação imunológica pode ser severa e resultar na formação de trombos arteriais ou venosos. A TIH é significativamente mais comum em pacientes tratados pela heparina bruta, não fracionada, do que em pacientes que recebem tratamentos com as heparinas fracionadas, de baixo peso molecular. A frequência com que a TIH ocorre depende da população estudada; há indícios de que os pacientes cirúrgicos são mais suscetíveis ao desenvolvi-

mento dessa reação imunológica do que os pacientes submetidos a tratamentos clínicos. De um modo geral, é possível afirmar que a TIH ocorre entre 0,2 e 3,0% dos pacientes que recebem heparina. Os pacientes que necessitam de terapia intensiva são os pacientes que mais frequentemente estão sujeitos ao desenvolvimento dos anticorpos que produzem a TIH. Nesse subgrupo, os pacientes em tratamento com hemodiálise parecem apresentar essa reação imunológica em maiores proporções.

A severidade do quadro clínico produzido pela TIH não difere dentre os pacientes que recebem a heparina durante tratamentos médicos ou cirúrgicos. Nos dois grupos a incidência de complicações tromboembólicas é bastante semelhante.

O uso mais frequente das heparinas de baixo peso molecular na profilaxia e na prevenção das trombozes contribuiu para alguma redução na incidência de TIH. Entretanto, apesar da introdução de novos anticoagulantes na rotina clínica, a heparina bruta (não fracionada) permanece como o anticoagulante de escolha em determinadas condições médicas e, muito particularmente, durante a cirurgia cardiovascular com circulação extracorpórea, bem como durante os tratamentos de uma grande proporção de pacientes criticamente enfermos nas unidades de terapia intensiva que, desse modo, mantêm o espectro de ocorrência da TIH.

A TIH ocorre tipicamente cerca de 5 a 10 dias após o início da administração de heparina. A exposição às moléculas de heparina leva à expressão de anticorpos da classe das imunoglobulinas G (IgG) que se ligam ao complexo formado pela heparina com o fator 4 plaquetário. Este complexo interage com as células endoteliais e as plaquetas, resultando na ativação da cascata da coagulação e, em consequência, na formação de trombos. As complicações tromboembólicas podem afetar o sistema arterial, o sistema venoso, ou ambos os sistemas simultaneamente.

Vale repetir que tanto a heparina não fracionada, chamada heparina bruta, como as heparinas fracionadas, também chamadas heparinas de baixo peso molecular são capazes de induzir a trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO DA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA

O diagnóstico da TIH é baseado principalmente na contínua redução da contagem de plaquetas e/ou no desenvolvimento de eventos tromboembólicos durante cursos de tratamentos com a heparina. É preciso que a equipe que conduz a administração da heparina esteja alerta sobre a possibilidade da ocorrência da TIH em qualquer paciente que receba a heparina bruta ou uma das formulações de heparina de baixo peso molecular, sem excluir os pacientes que recebem “flushes” de solução heparinizada para manter a patência de cânulas e acessos vasculares.

A avaliação meticulosa do paciente e o acompanhamento da curva de redução da contagem de plaquetas são elementos de extrema importância para o diagnóstico clínico da TIH. Apesar disso, antes de rotular um paciente como portador de TIH torna-se essencial considerar a presença de outros fatores capazes de produzir trombocitopenia, dependendo das condições clínicas do paciente. As septicemias, outras drogas indutoras de trombocitopenia e trombocitopenias dilucionais devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Apesar disso, a presença de TIH deve sempre ser suspeitada e o manuseio adequado deve ser implementado com a máxima brevidade, exceto nos casos em que outras causas de trombocitopenia sejam mais prováveis.

A suspeita da presença de TIH ou a sua identificação em pacientes graves que apresentam trombocitopenia durante tratamentos que incluem o emprego de heparina podem ser difíceis, principalmente pelo fato de que os pacientes muito graves frequentemente apresentam redução do número de plaquetas circulantes da ordem de 30% a 50%. Além disso, muitos pacientes graves podem apresentar superposição de quadros clínicos, como por exemplo, a coagulação intravascular disseminada, a supressão da atividade da medula óssea, insuficiência hepática e efeitos tóxicos produzidos por drogas terapêuticas. Essa complexidade de causas pode representar um sério problema para o diagnóstico correto da TIH. De qualquer modo, os tratamentos com heparina devem ser suspensos e um anticoagulante não heparínico deve ser iniciado imediatamente, até que a presença de TIH possa ser definitivamente confirmada ou descartada.

O diagnóstico laboratorial da TIH se baseia na identificação de anticorpos que agem contra o fator plaquetário

4 e nos testes da função plaquetária, especialmente os testes de aglutinação. A identificação de anticorpos da TIH isoladamente, sem qualquer redução considerável do número de plaquetas ou sem a presença concomitante de tromboes não deve ser considerada como diagnóstico de TIH. A maioria dos pacientes assintomáticos com anticorpos TIH não desenvolve a doença. Em consequência, esses pacientes não necessitam de nenhum tratamento específico. A sensibilidade e a especificidade dos testes funcionais podem ser variáveis e podem também depender da experiência do laboratório que realiza os testes. De um modo geral um achado laboratorial negativo não elimina necessariamente a presença de TIH. Portanto, um diagnóstico conclusivo de TIH pode passar sem ser identificado em um pequeno número de pacientes.

MANUSEIO DA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA PELA HEPARINA

Um primeiro passo no conjunto de medidas destinadas a tratar um paciente portador de TIH é a suspensão imediata da administração de qualquer solução contendo heparina e a substituição da heparina por um anticoagulante não heparínico. Devemos ter em mente que simplesmente interromper a exposição do paciente à heparina não é o bastante, para o correto manuseio da TIH. A geração de trombina e a consequente formação de coágulos, como resultado da ativação hemostática devida aos anticorpos da TIH continuam por vários dias ou semanas, mesmo quando a administração da heparina é interrompida. Desse modo, os anticoagulantes não heparínicos que não apresentam reação cruzada com os anticorpos da TIH devem ser administrados com a finalidade de inibir a trombina existente ou interromper a produção de trombina adicional.

As drogas usadas para tratar pacientes portadores de TIH atuam através da inibição do fator X ativado ou através da inibição da trombina. No momento, os principais anticoagulantes aprovados e que apresentam resultados satisfatórios no tratamento da TIH são os seguintes: danaparóide, lepidurina e argatroban.

O danaparóide é uma substância da ordem dos glicosaminoglicurônios isolada da mucosa intestinal de suínos com uma atividade inibidora do fator Xa elevada. O seu efeito predominante consiste, portanto, na neutralização da atividade do fator X. Desse modo, a formação de trombina é inibida.

A lepidurina é a forma recombinante da hirudina. A lepidurina age mediante a ligação irreversível aos substratos que catalizam a formação da trombina. A lepidurina também possui uma ação antigênica significativa. Em um grupo de 23 pacientes que receberam a lepidurina foram detectados anticorpos contra a droga em 56%. Entretanto, não houve qualquer manifestação clínica nos pacientes estudados. Se houver algum significado clínico nos anticorpos formados pelos pacientes que recebem lepidurina, esse determinado aspecto continua sem identificação.

A bivalirudina é uma outra forma recombinante da hirudina que tem a propriedade de inibir, de forma reversível, a trombina, sem qualquer intermediação.

O argatroban é um inibidor direto da trombina sintético derivado da arginina. A sua ação se exerce de modo reversível.

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA BIVALIRUDINA

A bivalirudina, como vimos, é um inibidor direto da trombina e tem sido mais extensivamente estudada que as demais alternativas ao uso da heparina. A bivalirudina é amplamente usada durante angioplastias e inserção de stents coronários. Essa droga, parece ser uma boa alternativa à heparina, durante a circulação extracorpórea, nos casos em que os riscos ou as desvantagens da heparina sejam evidentes.

A bivalirudina é um inibidor direto da trombina e, portanto, não atua através da antitrombina, como ocorre com a heparina. O seu efeito anticoagulante é rápido e a sua eliminação ocorre por via renal e a meia-vida da droga é curta. Portanto, apesar de não existir um antídoto para a droga, como ocorre com a heparina, a bivalirudina pode ser fácil e rapidamente eliminada do organismo, desde que a função renal do paciente seja adequada.

A anticoagulação obtida com a bivalirudina pode ser controlada e/ou monitorizada pelo tempo de coagulação ativada, o que constitui uma grande vantagem para os serviços de cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea, devido à existência das máquinas automatizadas para a realização daquele teste com grande rapidez e confiabilidade. Alguns serviços mais sofisticados acrescentam outros métodos de monitorização da atividade anticoagulante, como o tempo parcial de tromboplastina e até mesmo a tromboelastografia. Contudo, essa não é uma regra geral. A monitorização pelo TCA pode ser suficiente, para equipes experientes com anticoagulação sistêmica.

DOSES ANTICOAGULANTES DE BIVALIRUDINA PARA A CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A anticoagulação pela bivalirudina é obtida pela administração venosa de uma dose de 1mg/kg de peso corporal; ao mesmo tempo, uma dose de 50mg é adicionada ao perfusato, em pacientes adultos. A seguir inicia-se a infusão de uma solução venosa na dose de 2,5/kg peso/hora. Esse protocolo considera que a eliminação rápida da bivalirudina pode reduzir o efeito anticoagulante e, por essa razão, contempla a administração contínua da droga, durante todo o procedimento de circulação extracorpórea. A infusão venosa deve ser interrompida aproximadamente 15 minutos antes do término da perfusão, para reduzir a quantidade da droga em circulação ao final e favorecer a hemostasia.

O protocolo acima descrito, recomendado por diversos autores, costuma manter o TCA em níveis de 2 a 2,5 vezes o valor basal do teste.

Se necessário, para ajustar o TCA às rotinas de trabalho da equipe, doses adicionais de 0,1 a 0,5/kg podem ser dadas, durante o procedimento.

Como a eliminação da bivalirudina é rápida, há uma preocupação constante das equipes em minimizar ou mesmo evitar a ocorrência de estase sanguínea.

Ao sair de perfusão é recomendado fechar o circuito extracorpóreo no campo cirúrgico (conectar as linhas arterial e venosa) e manter uma pequena recirculação para evitar estase e possíveis formações de trombos. Alternativamente, o perfusato residual do circuito é infundido ao paciente e as linhas são preenchidas com soluções para manter a recirculação até a saída do paciente da sala de operações. A estase do sistema pode favorecer a formação de trombos e impedir o retorno imediato à perfusão, nos casos em que isso se torna necessário. Algumas equipes adicionam bivalirudina ao perfusato residual do circuito para a recirculação, assegurando a sua completa e contínua anticoagulação.

Um estudo cooperativo com 49 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea revelou anticoagulação adequada em todos os casos com o protocolo acima descrito.

Condensado de:

Petros S. Lepidurin in the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Biologics: Target & Therapy*. 481-490, 2008.

Koster A. Bivalirudin during CPB in patients with HIT. *Ann Thor Surg*, 572-577, 2007.

ECMO—ECLS

Curso de Assistência Cardiopulmonar Extracorpórea Prolongada

Perfusion Line

Veja detalhes no site: <http://perfline.com/indexbr.htm>

2010

ecmo / ecls



PROTEÇÃO CEREBRAL NA PERFUSÃO NEONATAL

A ampla difusão da correção cirúrgica das cardiopatias congênitas durante as primeiras semanas de vida, fez surgirem diversas técnicas de circulação extracorpórea capazes de oferecer um campo operatório exangue para facilitar as manobras da equipe cirúrgica. Muitas dessas técnicas se utilizam de baixo fluxo de perfusão e, algumas delas, são baseadas na parada circulatória hipotérmica.

Apesar de bastante eficientes, as técnicas que utilizam a hipotermia como o método preferencial para a proteção dos tecidos, especialmente do tecido cerebral, ainda não são conclusivamente isentas de riscos.

Numerosos estudos em animais têm demonstrado grande eficácia da hipotermia e da parada circulatória na proteção do tecido cerebral. Entretanto, ainda não se conhece suficientemente, os efeitos da hipotermia e da isquemia sobre um cérebro ainda em desenvolvimento, como é o cérebro dos neonatos.

Estudos do metabolismo e a experiência clínica já demonstraram que o cérebro tem a menor tolerância à isquemia, dentre todos os órgãos da economia, em qualquer temperatura.

A aplicação da parada circulatória na prática, portanto, se baseia na hipótese de que existe um intervalo de tempo “seguro” para produzir-se isquemia dos órgãos e que é inversamente proporcional à temperatura do organismo. Assim, estamos afirmando que, quanto mais baixa é a temperatura de um determinado órgão ou de todo o organismo, tanto mais prolongado pode ser o período de interrupção da circulação. Essa situação deve ser confinada a limites estreitos. Entre os 15 e os 18 graus centígrados, por exemplo, o consumo de oxigênio é mínimo e não há vantagens em reduzir a temperatura além desse limite inferior.

A preocupação de muitas equipes experientes reside no desconhecimento dos efeitos imediatos e tardios que a própria hipotermia pode ter sobre um cérebro ainda em formação.

Reservar a hipotermia profunda com ou sem o uso concomitante da parada circulatória é uma prática que contribui para evitar a produção de lesões e complicações neurológicas, durante a perfusão neonatal.



PERFUSION LINE

Visite Perfusion line e fique em dia com as novas conquistas da circulação extracorpórea. Veja os artigos, cursos, palestras, livros e uma série de recursos áudio-visuais que contém os dados essenciais ao aperfeiçoamento da prática da perfusão.

Durante o corrente ano de 2009, novas seções foram criadas, em substituição às seções existentes. Além disso, todos os artigos e cursos estão em processo de revisão e atualização.

Visite: <http://perfline.com>