

# APRESENTAÇÃO DE CASO

## Anticoagulação com Bivalirudina na CEC em uma Paciente com Alergia à Heparina.

F. Pappalardo, A. Franco, G. Crescenzi, A. Poli, A. Zangrillo, A. Koster.

Dep. Cardiovasc Anestesia e Terapia Intensiva, San Raffaele Hospital, Milão, Itália.  
Dep. Anestesia, Hospital Alemão, Berlim, Alemanha.

Originalmente publicado em *Perfusion* 22: 67-69, 2007 Reproduzido com permissão dos Editores.  
Traduzido do original por Maria Helena L. Souza e Decio O. Elias.

### ABSTRACT

Heparin-induced IgE-mediated hypersensitivity and anaphylactoid reactions, although rare, can pose a serious clinical problem for patients requiring cardiopulmonary bypass (CPB). Bivalirudin is a bivalent reversible direct thrombin inhibitor, with a half-life of 25 min, eliminated mostly by proteolytic cleavage. There are some reports on the use of bivalirudin for cardiac surgery, particularly for heparin-induced thrombocytopenia (HIT), but none on cases of heparin allergy. We report a case of heparin allergy successfully managed for CPB with bivalirudin anticoagulation.

### RESUMO

A hipersensibilidade mediada pela Ig-E induzida pela heparina e as reações anafilactóides, embora raras, podem causar problemas clínicos sérios aos pacientes que necessitam do emprego da circulação extracorpórea. A bivalirudina é um inibidor direto da trombina, bivalente e reversível, com uma vida média de 25 minutos e eliminada predominantemente por clivagem proteolítica. Há alguns relatos do uso da bivalirudina para a cirurgia cardíaca, particularmente em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), mas nenhum caso de alergia à heparina foi relatado com o emprego da bivalirudina. Nós descrevemos um caso de alergia à heparina conduzido com sucesso, durante a circulação extracorpórea, em que a anticoagulação foi obtida pelo emprego da bivalirudina.

*Rev Latinoamer Technol Extracorp XIV,3,2007*

### INTRODUÇÃO

As reações de hipersensibilidade do tipo imediato relacionadas à heparina, como urticária, angioedema ou broncospasmos são muito raras e apenas alguns poucos casos de reposta do tipo anafilático causadas pela heparina têm sido descritos [1,2].

Nós relatamos o uso, sem complicações, de um inibidor direto da trombina, um anticoagulante bivalente e reversível, a bivalirudina, em um paciente com história de hipersensibilidade à heparina e que foi submetido a cirurgia cardíaca para substituição da válvula aórtica.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Uma mulher de 70 anos de idade, da raça branca, foi internada em nosso hospital, com regurgitação severa da válvula aórtica. Sua história clínica mostrou alergia significativa à heparina, observada 2 anos antes, quando recebeu injeções subcutâneas para prevenção de trombozes, durante períodos de fibrilação atrial. Foram realizados testes cutâneos com heparina cálcica e

heparina sódica; todos os testes intradérmicos e subcutâneos foram negativos. Um teste ELISA em busca de anticorpos para heparina/PF4 também foi negativo.

Entretanto, tendo em vista a forte suspeita de alergia, a paciente foi investigada pela administração de doses intravenosas crescentes de heparina, com a administração concomitante de corticosteróides (metilprednisolona 40 mg). A paciente inicialmente tolerou bem a administração IV de heparina sódica. Entretanto, após 2 horas, desenvolveu eritema torácico acompanhado por intenso prurido e dispnéia. A infusão de heparina foi imediatamente interrompida e administrou-se epinefrina (intramuscular) e antagonistas H1, que aliviaram os sintomas com grande rapidez. Na ausência de testes padronizados para identificar a hipersensibilidade à heparina, as opções disponíveis eram usar um método dessensibilizante ou recorrer ao emprego de um anticoagulante alternativo. Devido ao planejamento de substituir a válvula aórtica, foi decidido usar a bivalirudina, que é um inibidor direto da trombina (Angiox, Nycomed, Roskilde, Dinamarca) que havia sido usado com sucesso em estudos de anticoagulação durante a cirurgia cardíaca com ou sem o emprego da circulação extracorpórea [3-6].

Após a instalação do sistema padrão de monitorização realizou-se a rotina de anestesia geral pela administração intravenosa de propofol, fentanyl e brometo de pancuronio. Instituiu-se a circulação extracorpórea pela drenagem do sangue por gravidade em um reservatório venoso aberto e, por meio de uma bomba de roletes, o sangue foi bombeado através de um oxigenador de membranas (fibras ocas) (Avant D903 PhISIO, Dideco, Mirandola, Itália) recobertas com fosforilclorina. O prime do circuito consistiu de 1500 mL de solução de Ringer lactato, 100 mL de manitol a 18%, e 50 mg de bivalirudina. Utilizou-se a cardioplegia sanguínea hipotérmica (4°C), infundida por meio de uma bomba de roletes para a indução. Foi mantido um fluxo baixo e constante de cardioplegia, entre as doses intermitentes. A linha de cardioplegia também era drenada para a mesa cirúrgica, antes de cada dose. O procedimento foi realizado com a manutenção ativa de normotermia. O ácido tranexâmico foi administrado em bolus de 1.000 mg durante 20 min seguido de 400 mg/h, durante todo o procedimento.

Como anteriormente descrito com detalhes [3], 50 mg de bivalirudina foram adicionados ao perfusato, enquanto uma dose de 75 mg (1 mg/kg) foi administrada diretamente ao paciente, antes da canulação aórtica. Após a dose de ataque, iniciou-se a administração de uma infusão de 2,5 mg/kg por hora, durante toda a duração da CEC, até a liberação da pinça da aorta. Para evitar a aspiração do sangue do campo operatório para a cardiectomia, conectamos a linha de aspiração diretamente ao cell saver, previamente preparado com citrato de sódio a 4%. Após 60 min, a paciente foi desconectada da circulação extracorpórea. Utilizamos a ultrafiltração modificada (MUF) durante 20 minutos, durante os quais foram removidos 600 ml de ultrafiltrado. Após a ultrafiltração modificada, as cânulas venosa e arterial foram removidas. A hemostasia durou aproximadamente 60 min e 300cc de plasma fresco congelado foram transfundidos, porque havia um evidente sangramento difuso no campo cirúrgico. O perfusato residual do oxigenador e do circuito, ao final da perfusão, foi processado no cell saver e retornado ao paciente, após o fechamento do tórax.

As perdas sanguíneas no pós-operatório foram de 390 mL, e os drenos torácicos foram removidos no primeiro dia de pós-operatório. O tempo parcial de tromboplastina ativado (aPTT), o tempo parcial da tromboplastina (PT) e os valores do TCA (segundos) elevaram-se satisfatoriamente durante a CEC, caíram após a ultrafiltração modificada e continuaram em queda nas primeiras horas de internação na unidade de terapia intensiva.

A paciente foi removida da ventilação mecânica depois de 8 h, deixou a UTI após 24 h, e saiu do hospital após 5 dias de internação.

## DISCUSSÃO

A alergia à heparina tornou-se mais freqüente, em virtude

do seu uso mais difundido na prática médica diária, com a finalidade de prevenir o desenvolvimento de trombos. Pelo menos três tipos de reações imune-mediadas têm sido descritas em relação à heparina:

Uma reação de hipersensibilidade imediata tipo I, manifestada por erupção cutânea como urticária, asma e anafilaxia.

Trombocitopenia induzida pela heparina, resultante da formação de anticorpos IgG causadores de ativação das plaquetas. Este é um fenômeno imune-mediado progressivo, por uma reação de hipersensibilidade tipo III que pode ocorrer em um período de 7-10 dias após a terapia com heparina ou durante as horas em que o paciente foi exposto à heparina.

Um tipo de hipersensibilidade tardia, que aparece no local da injeção, com aparecimento de placas eritematosas e áreas de eczemas, geralmente 10 a 20 dias após a injeção da droga.

Nossa paciente apresentou uma reação de hipersensibilidade à heparina do tipo I. Foi proposto um protocolo de dessensibilização, para uso em pacientes com alergia à heparina, mas sua eficácia ainda é duvidosa e o protocolo necessita investigação adicional [1]. A heparina é o anticoagulante mais comumente usado na cirurgia cardíaca com CEC, para prevenir a coagulação do circuito extracorpóreo; desse modo, as reações de hipersensibilidade do tipo imediato requerem o emprego de estratégias alternativas para a anticoagulação [2].

As estratégias alternativas de anticoagulação usadas na circulação extracorpórea têm sido predominantemente descritas em pacientes que apresentam trombocitopenia induzida pela heparina. Estas estratégias incluem:

- 1) Devido ao caráter transitório dos anticorpos da trombocitopenia induzida pela heparina, deve-se aguardar até que os anticorpos desapareçam e então realizar a circulação extracorpórea com heparina [8];
- 2) A combinação da heparina com um potente agente antiplaquetário de curta duração para atenuar a reação da trombocitopenia induzida pela heparina [8]; e,
- 3) Usar um agente não heparínico, especialmente um inibidor direto da trombina como a lepirudina ou, mais recentemente, a bivalirudina.

No presente caso de anafilaxia, qualquer exposição à heparina deveria ser evitada e, desse modo, as opções eram restritas ao uso de um agente alternativo, diferente da heparina.

A lepirudina foi usada em uma grande série de pacientes que necessitavam de circulação extracorpórea e que tinham trombocitopenia induzida pela heparina. Contudo, já foram relatadas reações anafiláticas e sua meia-vida é

longa (60-80 min). A eliminação é exclusivamente renal e, além disso, o tempo de coagulação de ecarin, para monitorizar a concentração da lepirudina, não é um teste disponível comercialmente.

Em contraste, não foi relatada nenhuma reação anafilática à bivalirudina; o tempo de vida média da bivalirudina é relativamente pequeno (25-30 min), a eliminação é via clivagem proteolítica e amplamente independente da função de órgãos sistêmicos (apenas 20% é eliminada pelos rins). Além disso, o TCA standard pode monitorizar a anticoagulação produzida pela bivalirudina durante a CEC.

A anticoagulação pela bivalirudina, durante a cirurgia cardíaca, comparada com a heparina bruta foi avaliada recentemente em dois estudos prospectivos randomizados [3,4] que mostraram anticoagulação segura e eficaz, sem aumento do sangramento pós-operatório. As técnicas de controle da circulação extracorpórea e da cirurgia cardíaca foram revisadas com o uso da bivalirudina [9].

O uso da bivalirudina durante a CEC está bastante evoluído. Dados e experiências adicionais se acumulam e reforçam a segurança da droga.

O presente relato de caso mostra resultado favorável com o uso da bivalirudina em um procedimento de cirurgia cardíaca com CEC em uma paciente que apresenta alergia à heparina e, possivelmente, contribui para ampliar as indicações para o uso da bivalirudina nesse subgrupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- 1 Parekh K, Burkart H, Hatab A et al. Heparin allergy: successful desensitization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1455-56,2005.
- 2 Bottio T, Pittarello G, Bonato R et al. Life-threatening anaphylactic shock caused by porcine heparin intravenous infusion during mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1194-95,2003.
- 3 Dyke CM, Smedira NG, Koster A et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:533-39,2006.
- 4 Smedira NG, Dyke CM, Koster A et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:686-92,2006.
- 5 Koster A, Spiess B, Chew DP et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 93:356-59,2004.
- 6 Koster A, Yeter R, Buz S et al. Assessment of hemostatic activation during cardiopulmonary bypass for coronary artery during cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting with bivalirudin: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1391-94,2005.
- 7 Jappe U, Gollnick H. Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. Diagnostic and therapeutic alternatives. *Hautarzt* 50:406-11,1999.
- 8 Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 108:2062-65,2003.
- 9 Zucker ML, Koster A, Prats J, Laduca FM. Sensitivity of a modified ACT test to levels of bivalirudin used during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corp Technol* 37:364-68,2005.
- 10 Veale JJ, McCarthy HM, Palmer G et al. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corp Technol* 37:296-302,2005.