

Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo?

Adult cardiopulmonary bypass in the twentieth century one. Science, art or empiricism?

André Lupp MOTA¹, Alfredo José RODRIGUES², Paulo Roberto Barbosa ÉVORA³

RBCCV 44205-953

Resumo

A presente revisão tem por objetivo ressaltar alguns aspectos pouco discutidos da circulação extracorpórea (CEC), levando-se em consideração fisiologia, fisiopatologia e algumas novas tecnologias de perfusão. Assim, alguns aspectos, até certo ponto filosóficos, motivaram a elaboração dessa revisão: a) Preservar e atualizar os conhecimentos do cirurgião sobre a CEC, pelo simples fato de manter a sua liderança pedagógica sobre a sua equipe; b) Questionar se pacientes idosos e diabéticos pelas suas características individuais, assim como adotado para crianças, talvez merecessem protocolos mais apropriados; c) Questionar a reação inflamatória sistêmica causada pela exposição do sangue à superfície não endotelizada do circuito de CEC

diante da importância crescente do contato do sangue com a ferida cirúrgica; d) Em relação ao tratamento da síndrome vasoplégica, o azul de metileno continua sendo a melhor opção terapêutica, embora, muitas vezes não seja eficiente pela existência de uma “janela terapêutica” embasada na dinâmica da ação da guanilato ciclase (saturação e síntese “de novo”) e; finalmente, e) Razão da escolha do título, ressaltando que, em seus moldes atuais, a CEC seria consequência do empirismo, arte, ou da ciência? A mensagem final vem com a convicção de que tanto o empirismo, a arte e a ciência são muito fortes em se tratando da CEC.

Descritores: Circulação extracorpórea. Ponte cardiopulmonar. Procedimentos cirúrgicos cardíacos.

1. Monitor da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia - FMRP-USP; Graduando em Medicina da FMRP-USP.
2. Professor-doutor Departamento de Cirurgia e Anatomia - FMRP-USP; Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação do Departamento de Cirurgia e Anatomia - FMRP-USP.
3. Professor Titular; Chefe do Departamento de Cirurgia e Anatomia - FMRP-USP.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Paulo Roberto B. Évora. Rua Rui Barbosa, 367, Apt. 15. - Ribeirão Preto - SP - Brasil - CEP: 14015 120 E-mail: prbevora@netsite.com.br

Apoio da FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, e da FAEPA - Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Artigo recebido em 8 de dezembro de 2007
Artigo aprovado em 29 de dezembro de 2007

Abstract

The aim of the present review is to highlight some less discussed aspects of the cardiopulmonary bypass (CPB), taking into consideration the physiology, physiopathology, and some new technologies of perfusion. Thus, some points, to a certain extent philosophical, have motivated this revision: a) To preserve and update the surgeon knowledge regarding CPB, even to keep his/her pedagogical leadership on his/her surgical team; b) To question if elderly and diabetic patients, as a result of their individual characteristics deserve more appropriate protocols similar to those adopted for children; c) One third aspect would be the questioning of the systemic inflammatory reaction caused by the blood exposure to CPB non-endothelized circuit surface, in face of the increasing importance of blood

contact with the surgical wound; d) In relation to the treatment of the vasoplegic syndrome, methylene blue continues being the best therapeutical option, even so, many times are not efficient on account of a highly probable existence of a “therapeutical window” based on the guanylate cyclase dynamics of action (saturation and synthesis “de novo”) and; finally, e) The reason of the title, highlighting that based on its current patterns, would the CPB be an outcome of empiricism, art, or science? The bottom line of this article carries the certainty of that as much as the empiricism, art, and science are highly related to CPB.

Descriptors: Extracorporeal circulation. Cardiopulmonary bypass. Cardiac surgical procedures.

INTRODUÇÃO

Dentre todas as modalidades de cirurgia conhecidas atualmente, a cirurgia cardíaca foi uma das poucas que apenas no último século passou a ser desbravada pelos cirurgiões; e, os caminhos percorridos desde então, inicialmente labirintos temidos, são agora trilhas seguras graças à tenacidade e ao empenho de vários cientistas. Foi a circulação extracorpórea (CEC) a grande responsável pelo alcance desse status, uma vez que com ela as cirurgias cardíacas tornaram-se mais seguras e defeitos mais complexos puderam ser abordados.

A presente revisão tem por objetivo ressaltar alguns aspectos pouco discutidos da CEC, levando-se em consideração aspectos de fisiologia, fisiopatologia e algumas novas tecnologias de perfusão. Assim, alguns aspectos, até certo ponto filosóficos, motivaram a elaboração dessa revisão.

O primeiro deles diz respeito ao fato dos cirurgiões deixarem de se preocupar com a CEC, uma vez que os perfusionistas passaram a dar um suporte de qualidade, além da execução técnica do procedimento. Em nossa opinião, os cirurgiões devem preservar e atualizar os seus conhecimentos sobre a CEC, pelo simples fato de manter a

sua liderança pedagógica sobre a sua equipe. Por outro lado, tem-se a impressão de que há certo comodismo em relação à CEC, uma vez que em tempos mais recentes a qualidade do material de CEC garante uma enorme margem de segurança para as operações cardíacas.

O segundo aspecto diz respeito a um detalhe interessante. As técnicas de CEC são claramente divididas em protocolos para crianças e protocolos para adultos. Mas, entre os adultos não seria interessante a elaboração de protocolos individualizados? Por exemplo, os idosos e diabéticos, pelas suas características individuais, não mereceriam protocolos mais apropriados?

O terceiro aspecto motivacional da revisão seria o questionamento da tão decantada reação inflamatória sistêmica causada pela exposição do sangue à superfície não endotelizada do circuito de CEC. A partir da verificação de que a resposta inflamatória está presente em pacientes operados sem CEC, o foco mudou para o conceito de que, mais do que o contato com o circuito de CEC, o contato do sangue com a ferida operatória seria o maior responsável pelo fenômeno da inflamação em CEC. Isso, inclusive, levou à consideração do contato do sangue com serosas (pleura e pericárdio), que possuem, sabidamente, atividade fibrinolítica como causa de sangramento aumentado. Assim,

a manutenção da integridade pleural na dissecação das artérias torácicas internas passou a ser um detalhe interessante de técnica cirúrgica.

Finalmente, a razão do título. A CEC em seus moldes atuais seria consequência do empirismo ou da ciência? Temos a convicção de que tanto o empirismo e a ciência são muito fortes. Assim, a motivação maior dessa revisão foi proporcionar conhecimentos para que as equipes envolvidas em cirurgias cardíacas possam uniformizar os seus conhecimentos sobre a CEC e procurar valorizar os aspectos científicos que norteiam o procedimento.

MICROCIRCULAÇÃO

O sistema cardiovascular é um complexo conjunto de vasos, dentro dos quais o sangue circula pelo corpo, impulsionado pelo coração. Nesse percurso, as veias são responsáveis pelo fluxo em sentido centrípeto, enquanto que as artérias respondem pelo fluxo em sentido centrífugo. Interpostos entre os territórios arteriais e venosos mais distais encontram-se os constituintes da microcirculação, compostos por arteríolas, vênulas e capilares. Trata-se do local onde ocorrem as trocas entre o sangue e os tecidos e onde estão os mecanismos regulatórios do fluxo sanguíneo periférico. A regulação de fluxo no leito capilar ocorre por meio das comunicações arteriovenosas, que podem desviar o sangue dos capilares, e por meio dos esfíncteres pré e pós-capilares, cujas ações regulam a quantidade de sangue e a pressão no leito capilar. O controle do fluxo na microcirculação obedece tanto a alterações metabólicas quanto a estímulos de natureza hormonal ou neural [1]. Ressalte-se que durante a CEC a fisiologia da circulação é totalmente modificada pela introdução de um fluxo não pulsátil do lado arterial, que se contrapõe a uma pressão venosa elevada do lado venoso da circulação (Figura 1). Essa situação gera mecanismos de adaptação, sendo os principais representados na Figura 2.

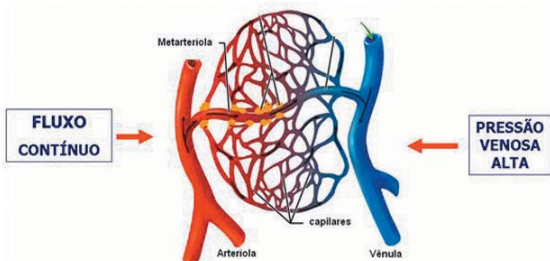


Fig. 1 - Microcirculação na circulação extracorpórea (CEC)

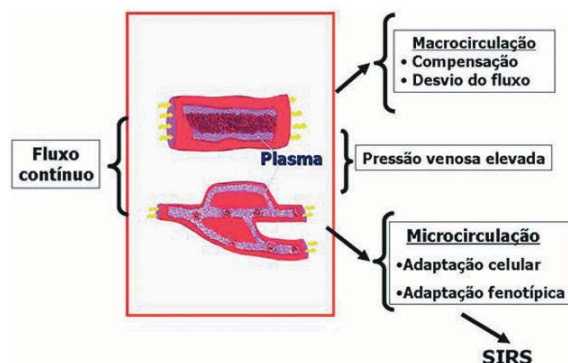


Fig. 2 - Microcirculação na circulação extracorpórea (CEC)

Mecanismos de adaptação

Em toda a sua extensão, os componentes do sistema cardiovascular são revestidos por três camadas básicas de tecido, que sofrem variações quanto à espessura nos diferentes tipos de vasos que compõem o sistema. Essas camadas são: a) camada íntima, mais interna, constituída por endotélio, cuja função principal é evitar o contato do sangue com as substâncias trombogênicas subendoteliais; b) camada média, constituída em maior ou menor grau por tecido elástico e muscular e; c) camada externa ou adventícia, formada principalmente por tecido conjuntivo [1,2].

No gradiente pressórico encontrado ao longo da circulação, a pressão tem maior valor no ventrículo esquerdo onde alcança, durante a sístole, o valor médio de 120 mmHg, caindo em seguida, na diástole, para cerca de 0 mmHg. Na raiz da aorta, a pressão sistólica tem o mesmo valor encontrado no coração, entretanto, a pressão diastólica cai para em torno de 80 mmHg; isso pode ser explicado pelo armazenamento da energia imposta pelo sangue sobre a parede da artéria na sístole e liberada durante a diástole, garantindo o fluxo durante todo o ciclo cardíaco. Nas artérias mais distais, tanto os valores da pressão sistólica, quanto a diastólica caem em relação à origem da aorta, bem como a pressão de pulso, que é a diferença entre a pressão sistólica e diastólica. A pressão de pulso alcança valor nulo a partir do território capilar e a diferença entre a pressão da extremidade arteriolar (cerca de 40 mmHg) e a extremidade venosa (cerca de 20 mmHg) cria um gradiente de pressão decrescente ao longo do capilar. No retorno ao coração, ao longo do sistema venoso, a pressão do sangue reduz-se progressivamente até alcançar valor próximo de zero no átrio direito [2].

A morfologia da microcirculação não é uniforme em todos os órgãos do corpo, assim, no sistema nervoso central, nos pulmões, na pele e no músculo esquelético, o endotélio capilar é do tipo contínuo. A mucosa intestinal, as glândulas exócrinas, o glomérulo renal e o plexo coróide são constituídos por endotélio do tipo fenestrado. Por fim,

no fígado, no baço e na medula óssea, o endotélio encontrado é do tipo descontínuo [2].

Com relação ao fluxo da microcirculação, ele não é pulsátil como nas artérias, pois a pressão de pulso no território é nula. Além disso, o fluxo nos capilares é intermitente; pois a contração dos esfíncteres pré-capilares pode bloquear a passagem do sangue durante o repouso, possibilitando que os capilares oscilem entre abertos e fechados.

A utilização da circulação extracorpórea, que na maioria dos casos ocorre com fluxo não pulsátil, é considerada lesiva para a microcirculação, proporcionando por isso um efeito de “shuntagem”. Além disso, a técnica é responsável por outras alterações na circulação, como substituição dos controles reflexos e quimiorreceptores; aumento da pressão venosa; redução da pressão coloidosmótica e temperatura manipulada. A substituição dos controles fisiológicos faz com que o fluxo capilar deixe de ser intermitente, passando a ser contínuo, o que aumenta a pressão do lado venoso, obrigando, na microcirculação, a atuação de mecanismos de compensação para desvio de fluxo. Já na microcirculação, o fluxo contínuo leva à adaptação fenotípica celular que resulta no desenvolvimento de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) [2]. Uma vez iniciada essa resposta, ocorre ativação das células inflamatórias e início da cascata de coagulação, há também liberação de proteínas sinalizadoras celulares, geração de substâncias vasoativas e citotóxicas, além da produção de uma variedade de microêmbolos.

Outra forma de lesão na microcirculação relacionada ao uso de CEC é formação de microbolhas, que circulam na corrente sanguínea e alojam-se nos capilares, causando obstrução, promovendo isquemia, inflamação, ativação de complemento, agregação plaquetária e formação de coágulos [3].

Nas décadas passadas, ocorreram consideráveis avanços nos equipamentos de CEC no sentido de prevenir o desenvolvimento de SIRS. Esse empreendimento teve relativo sucesso, o mesmo não podendo se afirmar em relação à lesão da microcirculação. Os danos causados na microcirculação podem ser evidenciados pela detecção dos produtos de degradação de vários órgãos e tem, sem dúvida alguma, um papel importante para ajudar os perfusionistas a melhorarem as suas técnicas. Um dos marcadores que cumpriria essa função seriam as “mitogen-activated protein kinases” (MAPK), que têm sido implicadas na função vasomotora, já que a regulação da microcirculação inclui o tono miogênico [4].

MONITORIZAÇÃO DA CEC

Até o momento, ainda não existe nenhum método para a monitorização da perfusão regional durante a CEC, o que

leva à dúvida sobre quais marcadores poderiam ser usados para determinar adequação do fluxo arterial durante a CEC. Apresenta-se a seguir uma discussão sobre possíveis parâmetros que possam cumprir esse objetivo, discussão essa apresentada por um dos autores (PRBE), em 2007, no 34º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular [2].

Pressão parcial de oxigênio do sangue venoso (PvO₂) e saturação venosa do sangue venoso (SvO₂)

A SvO₂ apresenta alguns problemas, dentre os quais o fato de que se capilares distantes não são igualmente perfundidos, tecidos podem não receber fluxos adequados, resultando em aumento da P_vO₂ ou S_vO₂, mimetizando um *shunt* vascular. Portanto, a P_vO₂ ou SvO₂, apesar de serem marcadores fáceis de serem medidos, podem não estar relacionados com a perfusão tissular adequada, não significando, obrigatoriamente, que a oxigenação celular seja satisfatória [5].

Lactato

Dentre os problemas apresentados pelo lactato, podemos citar que a liberação de lactato no sangue necessita de fluxo sanguíneo; assim, níveis elevados podem ser tipicamente identificados mais tarde no pós-operatório [5]. Para a medida do lactato intra-operatório, a relação lactato/piruvato pode ser um método superior, mas requer instrumentação analítica adicional. O controle microvascular sistêmico pode estar desordenado na CEC não pulsátil, resultando em “shuntagem” com aumento dos níveis de lactato, apesar de um aparente suprimento adequado de oxigênio. Hemodiluição extrema, hipotermia, baixo fluxo de CEC e excessiva ativação neuronal têm sido relacionados com acidose láctica durante CEC.

Gradiente das pressões parciais de gás carbônico entre as amostras de sangue arterial e venoso (“PCO₂”)

O gradiente de PCO₂ entre as amostras de sangue arterial e venoso (“PCO₂”) é um parâmetro valioso para a determinação da adequação da CEC para uma dada condição metabólica e pode ajudar a detectar alterações na demanda de oxigênio (alterações metabólicas que acompanham as mudanças de temperatura, fluxos de CEC e administração de drogas). Juntamente com a SvO₂, que é valioso índice metabólico do paciente durante a CEC, a “PCO₂” pode ajudar a cumprir o papel na adequação da perfusão tissular durante a cirurgia. Esse gradiente, talvez um dos melhores parâmetros da perfusão tissular, talvez por falta de conhecimento, é muito pouco usado por nossos perfusionistas.

Pressão arterial

As pressões arteriais são muito importantes para a

determinação da adequação da CEC, mas fica difícil estabelecer qual o nível pressórico indicaria uma perfusão ideal para cada paciente e suas particularidades fisiopatológicas.

TECNOLOGIAS

A introdução dos aparelhos de CEC solucionou os obstáculos que impediam o acesso ao interior da cavidade do coração; entretanto, revelou uma miríade de complicações advindas da resposta do organismo às agressões impostas pelos aparelhos. Assim, durante os anos subseqüentes à introdução da CEC, observou-se uma situação paradoxal e inédita de uma série de problemas advindos do uso da CEC. Dentre esses problemas, os principais relacionam-se: a) A importante resposta inflamatória que os pacientes desenvolvem ao ter o seu sangue exposto a superfícies não endoteliais dos equipamentos, b) A hemodiluição excessiva ou necessidade de uso de sangue homólogo para o preenchimento do circuito e; c) A lesão da microcirculação causada pelo tipo de fluxo imposto pelas bombas do aparelho.

Algumas tecnologias vêm sendo desenvolvidas, modernamente, visando à solução desses problemas. Abordaremos aqui alguns dos principais desses avanços.

Prime autólogo retrógrado

Desde a criação da CEC, as cirurgias cardíacas apresentam risco elevado para a transfusão sangüínea. Isso porque, além do sangramento inerente ao ato cirúrgico, freqüentemente, o procedimento resulta em importante hemodiluição, uma vez que o circuito de CEC deve ser preenchido com algum material que elimine todo o ar contido no sistema.

Utilizou-se, inicialmente, sangue homólogo para essa finalidade, mas os riscos de transmissão de doenças e a falta de doadores contribuíram para a busca de materiais alternativos. A introdução de substâncias cristalóides para o preenchimento do circuito, a chamada técnica padrão, resolveu essa questão, mas a importante hemodiluição resultante com freqüência leva à necessidade de novas transfusões. Além disso, a hemodiluição apresenta efeitos indesejados como a redução da pressão osmótica sangüínea e da capacidade de carrear oxigênio, causando acidose, hipoxia, edema e alterações na coagulação [6].

Estudos avaliando os efeitos da hemodiluição mostraram associação com altas taxas de mortalidade e outras condições adversas, que ocorrem principalmente quando os níveis de hematócrito estão abaixo de 20%. Os hematócritos baixos durante a CEC estão associados a um aumento dos riscos de mortalidade hospitalar, necessidade de uso do balão intra-aórtico no per ou no pós-operatório e necessidade de retornar à perfusão após o término da

CEC. Somados a esses resultados, pressões ético-religiosas contrárias a transfusões sangüíneas, a escassez de material e os riscos de transmissão de doenças levaram à busca por outras formas de preenchimento do sistema.

A solução para esses problemas foi tentada pela introdução de uma nova técnica, o *Prime* Autólogo Retrógrado (PAR), descrito inicialmente por Panico e Neptune [7], em 1959, e adaptado mais tarde por vários autores [5,8,9]. A idéia básica consiste em preencher o circuito de CEC com o sangue do próprio paciente. Para tal, o circuito é inicialmente preenchido com solução cristalóide e depois, deixa-se que o sangue flua retrogradamente da aorta do paciente para a linha arterial, deslocando parte do *prime* acelular que estava na linha arterial para a bolsa coletora. Depois disso, abre-se a pinça da linha venosa, permitindo a drenagem de sangue venoso do paciente. Ao mesmo tempo, a bomba arterial é rodada lentamente para manter um nível líquido constante no reservatório venoso, o sangue desloca, então, a solução do restante do circuito para a bolsa e a CEC pode ser iniciada. Se houver necessidade de adição de líquidos, durante a perfusão, o *prime* armazenado nas bolsas coletoras pode ser introduzido no circuito, através da linha de recirculação.

A técnica do PAR mostrou ser uma técnica segura, de baixo custo e bastante eficiente na redução da hemodiluição associada à cirurgia cardíaca. Com isso proporciona uma viscosidade sangüínea mais próxima ao fisiológico, não altera os valores de proteínas plasmáticas, contribuindo para um maior equilíbrio na pressão osmótica e redução de edema. Além disso, a técnica não compromete a função dos fatores de coagulação e dos hormônios vasoreguladores.

Como dito anteriormente, a técnica reduz a necessidade de transfusões sangüíneas e possibilita controlar o hematócrito para os níveis desejados por meio do manuseio da quantidade de cristalóide liberado das bolsas de reserva. O emprego da técnica também se associa a menor instabilidade hemodinâmica, por possibilitar um rápido início da perfusão.

Os riscos potenciais do uso da técnica do PAR estão relacionados à redução da hemodiluição, pois pacientes que estão sob hipotermia podem apresentar aumento na viscosidade do sangue cerca de 10% a 30%. Isso pode ser contornado por meio de uma hemodiluição moderada durante o procedimento, evitando comprometimento da microcirculação.

Fluxo pulsátil

O fluxo sangüíneo arterial no organismo é do tipo pulsátil, ou seja, com variações da pressão nas fases sistólica e diastólica; entretanto, desde a sua invenção, a CEC determina um fluxo não pulsátil, ou seja, a pressão não sofre variações significativas ao longo da perfusão. Essa diferença em relação ao fisiológico levantou a suspeita de que um mecanismo que provesse um fluxo sangüíneo

pulsátil forneceria uma perfusão mais adequada e menos lesiva, motivando uma série de estudos comparativos entre os dois sistemas. Resultados promissores, revelando melhora hemodinâmica e metabólica em relação ao método convencional, apontam para o fluxo pulsátil como uma ferramenta importante para reduzir as complicações associadas ao uso da CEC [10-12].

Sugeriu-se que o efeito mais benéfico do uso do fluxo pulsátil estaria no território da microcirculação, onde a energia do fluxo pulsátil facilita a difusão intersticial pela oscilação das membranas celulares e promove a patência das arteríolas, que permanecem colapsadas durante o fluxo não pulsátil. Some-se a isso que a manutenção da abertura das arteríolas reduz o estresse produzido pela liberação aumentada de vasodilatadores endoteliais.

Apesar de a literatura apresentar dados conflitantes, muitos pesquisadores têm demonstrado que o fluxo pulsátil melhora o fluxo sanguíneo cerebral, bem como evita a queda da função renal e as alterações tubulares encontradas durante a utilização de fluxo não pulsátil. Além disso, foi demonstrado que o uso da técnica aumenta o débito urinário e reduz a proteinúria.

Parece lógico que o fluxo pulsátil é importante ou mesmo indispensável para suportar o estado fisiológico do organismo, então, para que o sistema de suporte extracorpóreo possa imitar as características de fluxo e pressão o mais próximo do fisiológico possível, deve-se buscar o tipo exato de onda necessária para atingir um fluxo pulsátil de qualidade pelas bombas artificiais. Esse é um aspecto controverso, uma vez que existem defensores de que apenas a presença de alguma pulsação já apresenta efeitos benéficos.

Minicircuitos

A importante resposta inflamatória associada aos materiais utilizados nos equipamentos de CEC fez surgir a idéia de que a redução do tamanho dos circuitos poderia reduzir o grau dessa resposta e minimizar os efeitos lesivos da CEC; além disso, equipamentos menores reduziram a quantidade de *prime* necessário e minimizariam a hemodiluição e a necessidade de transfusões homólogas.

O conceito da mini-CEC combina as vantagens clínicas conhecidas dos circuitos impregnados, redução do volume de *prime* e reaproveitamento do sangue aspirado do campo operatório. Esses circuitos são compostos por uma bomba centrífuga, um oxigenador de membranas, um trocador de calor, um sistema de “*cell saver*” para coleta de sangue do campo operatório e um filtro arterial, em decorrência do maior risco que esses sistemas apresentam de entrada de ar [13].

Criada inicialmente para ser utilizada em revascularizações miocárdicas, ao longo do tempo e com o aumento da experiência das equipes, a mini-CEC vem se

mostrando cada vez mais útil, ampliando o número de indicações para procedimentos de maior complexidade em substituição aos sistemas convencionais. Um estudo comparativo entre pacientes operados utilizando sistema convencional e mini-CEC revelou um relativo número de microbolhas no sistema convencional, aumentando as chances desses pacientes desenvolverem déficits cognitivos [14]. Um outro estudo da mesma natureza revelou que o uso das mini-CECs reduz a hemodiluição e, assim, a necessidade de transfusões homólogas associadas ao procedimento. Essas observações foram associadas no estudo a reduções no sangramento pós-operatório.

Apesar do pequeno número, os estudos relativos ao novo sistema vêm mostrando até então superioridade nos benefícios dos minicircuitos em relação aos sistemas convencionais. Futuros estudos devem ser feitos para ampliar as indicações em seu uso em maior número de procedimentos.

Circuitos impregnados

A interação entre o sangue e as superfícies não endoteliais do circuito da CEC é responsável pelo desenvolvimento de importante resposta inflamatória baseada na ativação de complemento e do sistema da calicreína. Em adição, a liberação de citocinas contribui para importantes complicações no peri e pós-operatório e aumenta a morbidade e a mortalidade cirúrgica. Esses problemas podem ser resolvidos por meio de materiais que possibilitem biocompatibilidade ao sistema, ou seja, evite os efeitos deletérios dos materiais não endoteliais dos aparelhos em contato com o sangue do paciente. Provou-se que a heparina, usualmente utilizada por suas propriedades anti-trombóticas, é capaz de prover propriedades de biocompatibilidade, inibindo pelo contato, a ativação de complemento e adsorvendo lipoproteínas para criar uma superfície que mimetiza as membranas celulares.

O uso de heparina no revestimento do aparelho de CEC mostrou ser capaz de reduzir a perda sanguínea, assim como a necessidade de transfusões de sangue ou derivados. Além disso, a redução da resposta inflamatória alcançada tem efeitos benéficos sobre a evolução clínica do paciente. Mangoush et al. [15] mostraram também que a substância reduziu o tempo de ventilação em 78 minutos, bem como o tempo de hospitalização em 0,5 dias; tendo em vista essas reduções, seu uso possibilita também importante economia em termos de custos financeiros.

Um outro tipo de revestimento que possibilita biocompatibilidade ao sistema é a fosforilcolina, um fosfolípídeo que tem sido incorporado a um copolímero (metacriloilfosfotilcolina/laurilmetacrilato ou MPC:LM). Suas características permitem revestimento de outros polímeros, revelando estabilidade e pouco desgaste por lixiviação. Provou-se que o revestimento resiste à adsorção

de fibrinogênio, ligação e ativação de plaquetas [16,17]. Os efeitos sobre o estado clínico do paciente ainda necessitam de estudos, mas nos poucos estudos realizados encontrou-se redução de sangramento no pós-operatório imediato, preservação das plaquetas e um efeito positivo na geração de complemento.

Um terceiro grupo de produtos também está disponível comercialmente, e envolve o conceito dos “microdomínios” para minimizar as interações entre a superfície, as células e as proteínas. Sabe-se que a adsorção de proteínas, incluindo o fibrinogênio, é mais pronunciada sobre superfícies hidrofóbicas, enquanto que as superfícies hidrofílicas promovem ativação de complemento. A nova tecnologia utiliza co-polímeros, cujos “microdomínios” hidrofílicos e hidrofóbicos são alternados na superfície de contato com o sangue. O controle das distâncias entre esses “microdomínios” possibilita fazê-los competir entre si (“microdomínio” inibindo o efeito de outro), o que limita a adsorção de proteínas [18].

As membranas celulares de leucócitos circulantes e plaquetas também estão sob a mesma interação competitiva entre a superfície e os constituintes da membrana, minimizando a ligação celular. Alguns poucos estudos clínicos revelaram inibição da geração de trombina e fibrinólise durante o uso desses revestimentos. Além disso, há proteção das plaquetas com redução da sua ativação.

Alguns outros materiais estão disponíveis comercialmente, quase todos ainda necessitando de estudos maiores, para confirmar seus benefícios. Futuros avanços na engenharia de materiais em busca de produtos com biocompatibilidade cada vez maior possibilitarão resultados ainda melhores na redução de complicações pelo uso da CEC.

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA NO IDOSO

Nos últimos anos, a população mundial vem passando por um processo de envelhecimento. Esse aumento da população idosa traz, adicionalmente, aumento da prevalência de doenças próprias dessa faixa etária, dentre elas as doenças cardiovasculares. Como consequência, a cirurgia cardíaca em idosos vem aumentando em frequência, sendo comuns a revascularização do miocárdio, as correções de lesões valvulares, especialmente da valva aórtica, e correção de aneurismas e dissecações da aorta. As peculiaridades dessa população trazem como desafio à seleção de pacientes a promoção dos cuidados peri e pós-operatórios, e a escolha de técnicas operatórias que reduzam a morbidade e mortalidade nesses indivíduos. Para que um paciente idoso possa ser submetido a um procedimento cirúrgico de alto risco é necessário entender as alterações fisiológicas, com o objetivo de observar o estado fisiológico e antecipar as alterações não fisiológicas o mais precocemente possível.

Também é importante analisar os benefícios na expectativa e na qualidade de vida que uma determinada intervenção trará ao paciente [18,19].

Alguns aspectos fisiológicos do envelhecimento implicam em particularidades, bastante conhecidas, das fisiologias cardiovascular, pulmonar e renal, as quais são extremamente importantes para o planejamento da CEC. Essas particularidades da fisiologia do idoso justificam uma das premissas iniciais do presente texto (protocolos especiais para idosos), motivando, também, a busca da excelência nos cuidados pré e perioperatórios desses pacientes. Doenças preexistentes têm maior impacto na morbidade e na mortalidade que a idade por si só na população idosa. Entretanto, embora a idade isoladamente não constitua um fator de risco para cirurgias cardíacas, não seria exagero a individualização de protocolos de CEC para idosos [18,19].

O preparo da CEC não difere significativamente da perfusão para os adultos em geral, porém, como o idoso se caracteriza pela reserva orgânica reduzida, necessita de maior estabilidade durante a perfusão. As peculiaridades dos pacientes idosos incluem maior pressão sistólica, devido à maior rigidez das artérias, redução do fluxo sanguíneo cerebral, e, menor consumo de oxigênio pelos tecidos. Além disso, devido à maior incidência de complicações neurológicas por microembolia, recomenda-se a utilização do filtro da linha arterial. Outras recomendações incluem manter a pressão arterial média em níveis superiores a 70-80 mmHg em todas as etapas da perfusão; o hematócrito entre 25% e 30% e uma pressão oncótica normal, que é obtida pela adição de colóides sintéticos, plasma ou albumina, evitando assim edemas cerebral e pulmonar. Quanto à temperatura, é preferível a normotermia ou ligeira hipotermia [20].

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA NO PACIENTE DIABÉTICO

Sabe-se que pacientes diabéticos, quando submetidos a cirurgia cardíaca com CEC, apresentam taxa de complicações importante e que seu estresse oxidativo é cerca de duas vezes maior em comparação aos não diabéticos. Além disso, alguns estudos vêm relatando que a resposta inflamatória é diferente quando os dois grupos são comparados. Apesar de ainda não totalmente conhecido, o metabolismo do óxido nítrico (NO) foi implicado como participante dessas alterações. Os diferentes possíveis mecanismos delineiam já possibilidades terapêuticas para reduzir os efeitos deletérios da CEC nesses pacientes.

A suspeita de que o NO estaria envolvido na fisiopatologia relacionada ao uso da CEC, motivou diversos trabalhos, muitos deles comparando diferentes parâmetros entre diabéticos e não diabéticos. Matata e Galiñanes

realizaram um estudo no qual mediram os níveis de metabólitos estáveis do NO (NOx), na urina e no sangue. Esses metabólitos são a principal via de degradação do NO e, como não sofrem degradação imediata, sua medida é um indicativo fidedigno da produção de NO. Os resultados revelaram que os níveis de NOx já estão elevados em condições basais no grupo diabético, explicando a maior susceptibilidade ao estresse oxidativo. Além disso, os níveis desses metabólitos sofrem aumento adicional importante durante a cirurgia cardíaca, o que não foi observado no grupo de não diabéticos [21,22].

Sabe-se que a reação entre NO e os ânions superóxidos leva à formação de potentes oxidantes peroxinitritos (ONOO-), o que pode exacerbar o estresse oxidativo em diabéticos, esses peroxinitritos são os maiores geradores de radicais hidroxil, conhecidos por ocasionar grave lesão e morte celular. Além disso, os radicais livres gerados durante a CEC levam à peroxidação de lipídios e também de proteínas, que alteram a atividade enzimática. Como o pré-tratamento com antioxidantes antes da CEC reduz esse ataque oxidativo, intervenções com antioxidantes podem representar possível alvo terapêutico. Suspeita-se que a causa do aumento do NO esteja na expressão aumentada da NO sintase induzível (iNOS) nesses pacientes [21]. A suspeita do envolvimento do NO na fisiopatologia dos eventos adversos observados após a CEC fez com que estudos envolvendo doadores de NO fossem realizados. Além disso, essas substâncias são usualmente utilizadas para controle hemodinâmico durante e após a CEC, e desconheciam-se os efeitos desse NO exógeno na oxidação e na resposta inflamatória sobre o estado clínico dos pacientes.

Esses estudos mostraram que o NO exógeno reduziu significativamente o estresse oxidativo em diabéticos e afetou diferentemente a resposta inflamatória entre os grupos de diabéticos e em não diabéticos [22]. Nesses dois grupos de pacientes, o uso de doadores de NO diminuiu a formação de nitrotirosina protéica, mas somente em diabéticos observou-se significativa redução da formação de hidroperóxidos lipídicos e carbonilação de proteínas. Essas observações poderiam ser explicadas pela redução da formação de NO endógeno pelo NO exógeno. Dessa forma, os resultados encontrados revelam que o NO exógeno parece apresentar potente ação antioxidante em humanos, o que possibilitaria estender seu uso para além do controle hemodinâmico usual.

As alterações dos níveis de NOx também foram comparadas em resposta à administração de nitroglicerina (TNG), revelando que essa substância, em acordo com os achados descritos acima, também é capaz de reduzir significativamente os níveis plasmáticos e urinários de NOx em diabéticos. Uma hipótese sobre o modo pelo qual o TNG exerce esse efeito sobre metabolismo do NO seria pela

regulação negativa sobre a atividade da NOS constitutiva. Outra hipótese seria que a TNG reduz a captação de L-arginina (precursor de NO) pelas células, ressaltando-se que os dois mecanismos não são mutuamente exclusivos podendo ocorrer juntos, levando à redução dos níveis de NOx em diabéticos [22].

Estudo sobre o uso de TNG sobre a resposta inflamatória [21] mostrou que essa droga aumentou os níveis de IL-8 e elastase plasmática em diabéticos, já no grupo não-diabético, observou-se aumento da ativação de complemento. Esses achados mostram que a resposta inflamatória em diabéticos é diferente da resposta em não diabéticos e, além disso, a resposta à TNG é também diferente entre os dois grupos.

Existem, ainda, relatos de menor estada hospitalar (marginalmente não significativa) em pacientes diabéticos que receberam TNG; embora ela aumente a liberação de alguns componentes da resposta inflamatória da CEC, em ambos os grupos de pacientes. Assim, apesar dos benefícios, o aumento da resposta inflamatória observada por drogas doadoras de NO, a sua utilização requer cuidados, principalmente em pacientes sob condições pró-inflamatórias.

Outros estudos revelaram redução na ativação do complemento ao uso de outro doador de NO (nitroprussiato de sódio) [23]. Isso pode indicar que o tipo de doador e o tempo de uso, bem como a dose de administração, possam ser importantes na determinação do efeito desses agentes na cascata inflamatória. Assim, como estresse oxidativo é maior nos pacientes diabéticos, a sua redução por doadores de NO é uma possível terapia.

Vasoplegia em diabéticos

Outro efeito adverso do uso da CEC é a síndrome vasoplégica, que se caracteriza pelo aparecimento, no pós-operatório imediato, de grave hipotensão, redução na resistência vascular sistêmica, redução na reatividade arteriolar e aumento das necessidades de reposição volêmica e terapia vasopressora, apesar de adequado, e até elevado, débito cardíaco. Mediadores do NO foram descobertos como participantes dessa síndrome, possibilitando inclusive algumas terapêuticas. Poucos estudos caracterizam essa síndrome em diabéticos e, conforme anteriormente discutido, diabéticos apresentam um metabolismo do NO alterado; além disso, são conhecidas algumas diferenças no controle da regulação da perfusão entre os dois grupos de pacientes [24].

As alterações apresentadas em indivíduos saudáveis ao longo do ato operatório levam a um aumento nas concentrações de pCO₂, acetilcolina, ADP, que, juntamente com a hipoxia, estimulam a NOS para produzir NO, cuja função é regulação do fluxo por meio da vasodilatação. Em diabéticos, as alterações que ocorrem nesse mecanismo de regulação de fluxo são caracterizadas por produção

insuficiente de NO, apesar da presença dos estímulos adequados sobre a NOS. Esse efeito soma-se ao espessamento da membrana basal, podendo atuar como barreira à passagem do pouco NO produzido, impedindo que ele alcance o músculo liso vascular e exerça seu efeito vasodilatador [25].

REAÇÃO INFLAMATÓRIA E SÍNDROME VASOPLÉGICA ASSOCIADA À CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A fisiopatologia da vasoplegia pós-CEC é multifatorial, não havendo um consenso final sobre seu real mecanismo. Será dada ênfase à reação inflamatória sistêmica com possível “gatilho” a partir do contato do sangue com superfícies não endotelizadas da CEC e ao possível mecanismo relacionado com a deficiência de vasopressina.

Reação inflamatória sistêmica

A moderna era da cirurgia cardíaca teve seu início quando a técnica para CEC foi introduzida nos primórdios da década de 1950. A CEC é indispensável para a maioria das cirurgias cardíacas, mas uma indesejável reação inflamatória ocorre como consequência da sua utilização. Na tentativa de entender a fisiopatologia da síndrome vasoplégica, uma série de hipóteses patogênicas tem sido aventada, incluindo: a) infecções bacterianas e virais; b) reações imunológicas relacionadas a anticorpos anti-miocárdicos e, c) reações anafilactóides associadas a anestésicos, protamina, heparina e ao circuito de CEC propriamente dito [26].

Muitos fatores durante a CEC, dependente (exposição do sangue a superfícies e condições não fisiológicas) ou independentes do material de CEC (trauma cirúrgico, isquemia-reperfusão dos órgãos, alterações da temperatura do corpo e liberação de endotoxinas), têm sido bem documentados como indutores de uma resposta inflamatória complexa. Esses fatores incluem a ativação do sistema de complemento, liberação de citocinas, ativação de leucócitos e expressão de moléculas de adesão, além da produção de variadas substâncias, tais como: radicais livres do oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico, fator de ativação plaquetária (PAF), NO e endotelinas. Essa cascata inflamatória pode contribuir para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, incluindo insuficiência respiratória, disfunção renal, distúrbios hemorrágicos, disfunção neurológica, alterações da função hepática, e, por fim, falência de múltiplos órgãos. Mais recentemente, observou-se que essa resposta antiinflamatória pode iniciar-se durante e após a CEC. Esta complexa cadeia de eventos tem fortes semelhanças com a sepse.

Em relação ao circuito de CEC, ressalte-se que a sua incidência é maior com a utilização dos oxigenadores de

bolhas em relação aos oxigenadores de membrana. A sua real fisiopatologia permanece obscura, podendo ser delineada uma seqüência lógica de acontecimentos: estímulo pró-inflamatório e/ou inflamatório, com ativação do sistema de complemento, liberação de variadas citocinas (interleucinas, fator de necrose tumoral, fator de ativação plaquetária, etc.), ativação da forma induzível da óxido nítrico sintase (iNOS), produção de NO, ativação da guanilato ciclase com aumento do GMP cíclico que leva à vasoplegia refratária mesmo ao uso de altas doses de aminas adrenérgicas. Observa-se, também, tendência a sangramento difuso pelas atividades antiplaquetárias do NO [26]. A representação esquemática desta resposta inflamatória pode ser observada na Figura 3. Em relação à participação do NO, é curioso notar que um trabalho clínico dosando nitratos na urina e sangue de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC não demonstrou uma correlação entre NO endógeno e baixa resistência vascular sistêmica [27].

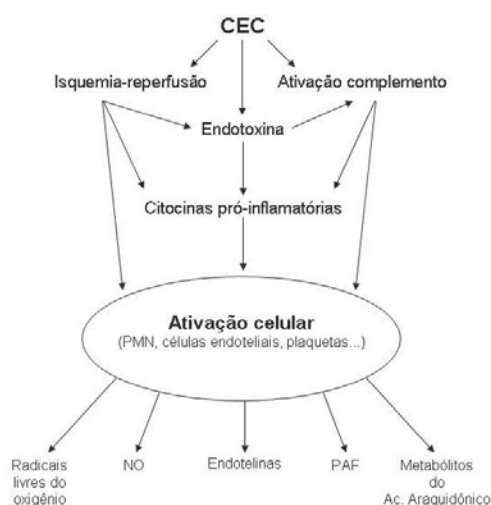


Fig. 3 - Representação esquemática da resposta inflamatória gerada pela circulação extracorpórea (Adaptado de Wan et al. 1997)

Em relação aos mecanismos envolvidos, individualmente, alguns dados merecem destaque:

1. A relevância clínica da ativação do complemento per si é ainda incerta. Vários estudos têm relacionado à morbidade pós-operatória com a ativação do complemento;
2. A prevenção da adesão de neutrófilos pode trazer benefícios práticos, mas esses benefícios podem associar-se a um risco maior de infecção;

3. A ativação de leucócitos pode liberar grandes quantidades de radicais livres do oxigênio, incluindo o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio, o radical hidroxila e o próprio oxigênio. Esses radicais agem em membranas lipídicas aumentando a permeabilidade, podendo comprometer as funções cardíaca e pulmonar;
4. Os produtos do metabolismo do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxane A2 e leucotrienos) podem ser contrabalançados pela concomitante produção de prostaglandinas vasodilatadoras como a prostaciclina (PGI2). Os leucotrienos podem ser responsáveis pelo aumento da permeabilidade capilar;
5. Níveis de endotoxina podem aumentar durante e após a CEC. As fontes de endotoxinas são as mais variadas possíveis, porém, a fonte mais importante relaciona-se com os intestinos. A vasoconstrição esplâncnica durante a CEC pode levar a isquemia e aumento da permeabilidade das alças intestinais, com liberação de endotoxinas para a corrente sanguínea. Os níveis de endotoxinas estão relacionados com a vasoconstrição inicial, tempo de pinçamento aórtico e estado hiponotóxico durante a CEC;
6. A liberação de citocinas pode ser estimulada por uma série de fatores, incluindo a isquemia-reperfusão, a ativação do complemento, a liberação de endotoxinas e o efeito de outras citocinas;
7. O fator de ativação plaquetária (PAF) tem importante papel na lesão de isquemia-reperfusão miocárdica, podendo, também, ter efeitos hemodinâmicos deletérios durante a CEC;
8. A produção excessiva de NO, pela expressão da iNOS, pode ser a consequência final destes múltiplos mecanismos, sendo a maior causa da síndrome vasoplégica;
9. Pode ocorrer aumento dos níveis de endotelina durante a CEC, durante o tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas, valvopatias e revascularização do miocárdio. O seu papel não é muito claro na fisiopatologia da vasoplegia pós-CEC. De qualquer forma, se a vasoplegia é consequência de uma grande liberação de NO, o seu efeito vasoconstritor opoente não se manifesta.

Mecanismos dependentes da vasopressina

Landry et al. [28] demonstraram que os níveis de vasopressina no choque séptico estão anormalmente baixos. Este fato suporta a hipótese de que na sepse possa haver uma diminuição dos estoques de vasopressina e/ou uma disfunção de baroreflexos, causando uma secreção insuficiente de vasopressina. Estes autores relataram, também, situações de sepse com hipotensão refratária, a qual foi recuperada pela injeção de vasopressina que levou a uma diminuição das necessidades de catecolaminas.

Considerando as similaridades da resposta inflamatória na sepse e na vasoplegia pós-CEC, Argenziano et al. [29] publicaram uma análise retrospectiva de 40 casos de choque distributivo após cirurgia cardíaca, tratados com vasopressina. Esses mesmos autores incluíram, na sua experiência com este fármaco, o transplante cardíaco e pacientes submetidos a assistência circulatória mecânica. Nesses pacientes, não se observaram rebote hipertensivo, isquemia periférica ou mesentérica, ao lado de uma melhora dos níveis de pressão arterial e a diminuição das necessidades de catecolaminas. Com base nessa experiência, Talbot et al. [30] publicaram o caso de um paciente que apresentou hipotensão refratária no início da CEC, possivelmente associada a altos níveis de potássio da cardioplegia e ao uso prolongado de diuréticos e ramiprilato. Foi utilizada uma unidade de vasopressina em bolo com pronta resposta pressórica, suspensão das catecolaminas, e sem nenhum efeito colateral observável. A eficiência e a segurança desse novo e promissor agente pressórico necessita de maior observação.

Possíveis estratégias terapêuticas

Os corticoesteróides têm sido usados em cirurgia cardíaca por mais de 30 anos. Ao seu uso atribui-se uma série de efeitos: 1) melhora das condições hemodinâmicas; 2) menor vasoconstrição com melhora da perfusão tecidual; 3) efeitos celulares como a estabilização da membrana dos lisossomos; 4) inibição da ativação da fosfolipase A2 com estabilização de membranas celulares lipídicas; 5) atividade antiinflamatória com menor liberação de citocinas e inibição da ativação do complemento e; 6) inibição seletiva da iNOS demonstrada experimentalmente pela ação da dexametasona. Embora a sua utilização tenha uma base experimental e lógica, inúmeros estudos falharam em demonstrar a sua real eficácia. Alguns estudos tentam atribuir uma atividade antiinflamatória à aprotinina, em situações de isquemia-reperfusão e em associação com a utilização de oxigenadores com superfície heparinizada, mas, os aspectos polêmicos quanto à sua real eficácia não justificam a sua utilização rotineira. Da mesma forma, o uso de antioxidantes no pré-operatório, a utilização de oxigenadores com superfície heparinizada e a depleção de leucócitos, também são matérias especulativas. Já a utilização de técnicas de ultrafiltração e "cell savers" talvez possa ser considerada importante, pois essas técnicas são empregadas quase como uma rotina nos serviços americanos, onde se tem a impressão que o choque vasoplégico não se constitui um problema tão marcante como em nosso meio. A remoção de substâncias pró-inflamatórias e a diminuição do contato de glóbulos brancos com o circuito de CEC, seguramente, são funções úteis dessas duas técnicas [26]. Estas estratégias estão representadas na Figura 4.

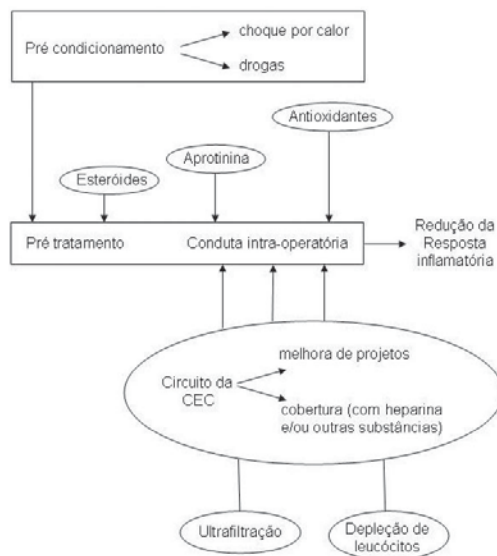


Fig. 4 - Possíveis estratégias terapêuticas para reduzir a resposta inflamatória durante a circulação extracorpórea (Adaptado de Wan et al. 1997)

A inibição da guanilato ciclase pelo azul de metileno como proposta terapêutica da vasoplegia associada à circulação extracorpórea

A síndrome vasoplégica associada à CEC foi descrita por Gomes et al. [31], em 1994, sendo que um dos autores dessa atualização propôs que a vasoplegia era dependente do sistema GMP cíclico [32,33]. Na impossibilidade clínica de inibição específica da produção de NO a partir da L-arginina, propôs-se a inibição da guanilato ciclase pela utilização de azul de metileno, que, no momento atual, parece ser a proposta terapêutica mais razoável, uma vez que não interfere com a síntese do NO, e por ser uma medicação amplamente utilizada em outras condições clínicas. A ação do azul de metileno implica na inibição da guanilato ciclase, impedindo a elevação do GMP cíclico, e, conseqüentemente, evitando o relaxamento dependente do endotélio mediado pelo NO [34,35].

Embora o azul de metileno venha sendo usado há mais de 13 anos no tratamento da síndrome vasoplégica, poucos são os estudos clínicos de qualidade para se adotar o tratamento como protocolar. Somente três estudos envolvem um maior número de pacientes e merecem, pela sua importância, a inclusão nessa revisão sobre CEC [36]. Em 2003, Leyh et al. [37] reportaram 54 casos de pacientes cirúrgicos cardíacos não portadores de endocardite bacteriana que foram tratados com azul de metileno, com resposta ao tratamento acima de 90% dos pacientes. Levin et al. [38] reportaram a incidência de 8,8% de síndrome

vasoplégica em 638 pacientes, sendo os 56 pacientes vasoplégicos randomizados para receber azul de metileno ou placebo. Não houve mortalidade no grupo que fez uso do azul de metileno e as aminas vasoconstritoras puderam ser descontinuadas em pouco tempo, com conseqüente menor morbidade e mortalidade. Já no grupo placebo ocorreu dois óbitos, a utilização de aminas durou em média 48 horas, com maior incidência de problemas respiratórios e renais. Esse trabalho apoiou a idéia do azul de metileno como eficiente tratamento da síndrome vasoplégica.

Do ponto de vista de prevenção da síndrome vasoplégica, Ozal et al. [39], na Turquia, em um estudo prospectivo e randomizado, mostraram que o azul de metileno se associou a menor incidência de vasoplegia e menor uso de aminas simpáticas. O critério maior para a inclusão dos pacientes no protocolo de estudo foi, além do uso da heparina, a utilização de inibidores da ECA. Essas duas medicações são, até o momento, as únicas consideradas como fator de risco para síndrome vasoplégica.

Finalmente, esse texto não poderia deixar de tecer considerações sobre a grande “pergunta que não quer calar” sobre a utilização do azul de metileno: Por que o quadro vasoplégico às vezes reverte-se prontamente e, às vezes, parece nada adiantar?

Recentemente, uma brilhante tese de doutoramento foi defendida na Universidade Federal de Florianópolis, a qual já foi publicada por Fernandes et al.[40] e que traz alguns dados extremamente importantes para procurar responder à referida pergunta. Utilizando um modelo de sepse em camundongos, os autores demonstraram em um período de 24 horas subdivididos em três períodos de oito horas, que a existe uma dinâmica da ação da guanilato ciclase de tal forma a criar uma “janela de oportunidade” para a eficiência do azul de metileno em ajudar a restaurar a resistência vascular sistêmica. Nas primeiras oito horas, deixa de ocorrer vasoreatividade não só pela ação de aminas, mas também pela ação de fármacos doadores de óxido nítrico. Essa fase coincide com aumento da expressão da iNOS. Entre oito e 16 horas, a expressão da guanilato ciclase vai se anulando, provavelmente pelo excesso da produção de óxido nítrico e, assim, nessa fase o azul de metileno não agiria. Mais tardiamente, entre 16 e 24 horas, haveria uma síntese “de novo” da guanilato ciclase, e o azul de metileno voltaria a ser efetivo. Considerando esses achados, passamos a manter a utilização da infusão de azul de metileno mesmo sem uma aparente eficácia, esperando pela “janela de oportunidade”, ou seja, pela síntese “de novo” da guanilato ciclase. Um dos nossos pacientes diabéticos, que desenvolveu síndrome vasoplégica durante a CEC, apresentou excelente resposta ao azul de metileno, mas voltou a apresentar grave vasoplegia na UTI cirúrgica sem resposta ao azul de metileno. Mantivemos infusão contínua

do azul de metileno, além das elevadas doses de noradrenalina e adrenalina. No quarto dia do pós-operatório, repetimos novo bolo endovenoso de azul de metileno, a resposta foi espetacular e no quinto dia não mais necessitou da infusão de amins para manter a pressão arterial e a estabilidade da resistência vascular sistêmica em valores normais.

PERFUSÃO DOS PULMÕES E DO CÉREBRO EM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A perfusão pulmonar é, transitoriamente, interrompida durante a CEC, causando isquemia, que se acompanha de lesão de reperfusão. Sabe-se que o suprimento sanguíneo dos pulmões realiza-se por meio de dois diferentes sistemas: as circulações pulmonar e brônquica. A circulação brônquica irriga o tecido de suporte dos pulmões contendo tecido conjuntivo, septo e pequenos bronquíolos, enquanto que a circulação capilar pulmonar é formada por ramos da artéria pulmonar. Conexões entre as circulações pulmonar e brônquica são, particularmente, importantes na ausência da circulação pulmonar. Em longo prazo, a circulação brônquica pode dilatar-se e garantir as funções das áreas afetadas [41].

Alterações da função pulmonar após CEC ainda são um assunto muito importante, porque se associam com aumento da morbidade e da mortalidade. Dois importantes mecanismos, a resposta inflamatória sistêmica e a lesão isquêmica normotérmica, têm sido responsabilizados por essas alterações. Para evitar ou prevenir essas alterações, a perfusão da artéria pulmonar durante a CEC com pinçamento aórtico tem sido preconizada [42]. Porém, a perfusão das artérias pulmonares, durante as cirurgias cardíacas com emprego de CEC, não é prática usual e rotineira, ainda que o conceito de lesão de isquemia e reperfusão pulmonar esteja sendo apontado, clinicamente e experimentalmente, como responsável pelos efeitos deletérios no período pós-operatório. Alguns trabalhos experimentais demonstraram que a manutenção da perfusão da artéria pulmonar, com ou sem drogas, apresenta a vantagem de melhorar a função pulmonar após a CEC [42,43]. As vantagens da perfusão do tronco pulmonar foram demonstradas, recentemente, em trabalho de pós-doutoramento desenvolvido na Escola Paulista de Medicina - UNIFESP [44].

A possibilidade da manutenção da ventilação durante a CEC melhorar a função respiratória de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC é controversa. Entretanto, metanálise realizada com estratégia baseada em evidências identificou nove trabalhos entre 187, que analisados com cuidado não mostraram evidências favoráveis à manutenção da ventilação durante a CEC. Esse estudo evidenciou uma variedade de estratégias ventilatórias

incluindo: a) CPAP com pressões positivas de 5-15 cmH₂O; b) ventilação de alta frequência (com 100 resp/min); c) frações inspiradas de oxigênio de 21 a 100% e; d) CEC bilateral usando os pulmões para oxigenar o sangue durante a CEC. Embora alguns pequenos e transitórios benefícios tenham sido observados com CPAP de 10 cmH₂O, nenhum benefício clínico para nenhuma das estratégias ventilatórias durante a CEC foi demonstrado. Portanto, ventilação pulmonar durante a CEC não pode ser considerada como uma estratégia para melhorar a função respiratória pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC [45].

Ao contrário da perfusão pulmonar durante a CEC, a perfusão seletiva cerebral tem se tornado consensual, podendo trazer benefícios adicionais à hipotermia durante cirurgias aórticas. De um modo geral, se aceita que a perfusão cerebral contínua promove a melhor proteção cerebral, mas a sua associação com a hipotermia ainda é alvo de controvérsia. Uma delas diz respeito ao período inicial de parada cardíaca hipotérmica que poderia influenciar, negativamente, a evolução tardia dos pacientes operados. Evidências experimentais parecem demonstrar que a hipotermia inicial não compromete essa evolução, talvez por mecanismos da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral que se eleva juntamente com a sua adaptação metabólica à oxigenação [46].

Finalmente, seria injustiça não mencionar que o conteúdo de uma aula, exposta na Internet ministrada por Larson, foi um dos fatores motivantes dessa revisão [47].

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS

Como conclusão dessa revisão crítica, seguem algumas informações que julgamos essenciais no conjunto do delineamento textual.

Cirurgiões devem preservar e atualizar os seus conhecimentos sobre a CEC, pelo simples fato de manter a sua liderança pedagógica sobre a sua equipe. Por outro lado, tem-se a impressão de que há certo comodismo em relação à CEC, uma vez que em tempos mais recentes a qualidade do material de CEC garante enorme margem de segurança para as operações cardíacas.

Durante a CEC, a fisiologia da circulação é totalmente modificada pela introdução de um fluxo não pulsátil do lado arterial que se contrapõe a uma pressão venosa elevada do lado venoso da circulação.

Juntamente com a SvO₂, que é valioso índice metabólico do paciente durante a CEC, a "PCO₂ pode ajudar a cumprir o papel na adequação da perfusão tissular durante a cirurgia. Esse gradiente, talvez um dos melhores parâmetros da perfusão tissular, possivelmente por falta de conhecimento, é muito pouco usado por nossos

perfusionistas.

As técnicas de CEC são claramente divididas em protocolos para crianças e protocolos para adultos. Mas, entre os adultos não seria interessante a elaboração de protocolos individualizados? Por exemplo, os idosos e diabéticos pelas suas características não individuais não mereceriam protocolos mais apropriados?

Questionamento da tão decantada reação inflamatória sistêmica causada pela exposição do sangue à superfície não endotelizada do circuito de CEC. A partir da verificação de que a resposta inflamatória está presente em pacientes operados sem CEC, o foco mudou para o conceito de que, mais do que o contato com o circuito de CEC, o contato do sangue com a ferida operatória seria o maior responsável pelo fenômeno da inflamação em CEC.

Por que o quadro vasoplégico às vezes reverte-se prontamente e, às vezes, parece nada adiantar? Modelo de sepsis em camundongos, uma “janela de oportunidade” para a eficiência do azul de metileno em ajudar a restaurar a resistência vascular sistêmica. Essa janela de oportunidade depende da dinâmica da ação da guanilato ciclase, que pela intensa liberação do NO por ação da iNOS “satura-se”, perdendo a sua atividade por algumas horas quando ocorre sua síntese “de novo”, quando o azul de metileno volta a ter efeito. Assim, talvez valha a pena manter a infusão do azul de metileno, uma vez que a síntese de novo da enzima ocorre entre 18 e 24 horas.

As novas tecnologias (circuitos impregnados, “prime retrógrado, minicircuitos de CEC, técnicas para minimizar a reação inflamatória”) têm-se mostrado “vantajosas”, “promissoras”, sem se tornarem unanimidade diante das clássicas e rotineiras técnicas de CEC. Assim, como já foi dito, temos que “continuar na fé nossa de cada dia de que corpo é, incrivelmente, hábil em resistir e na maioria das vezes repara esse caos fisiológico”.

Embora alguns pequenos e transitórios benefícios tenham sido observados com CPAP de 10 cmH₂O, nenhum benefício clínico para nenhuma das estratégias ventilatórias durante a CEC foi demonstrado. Portanto, ventilação pulmonar durante a CEC não pode ser considerada como uma estratégia para melhorar a função respiratória pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC.

Ao contrário da perfusão pulmonar durante a CEC, a perfusão seletiva cerebral tem se tornado consensual, podendo trazer benefícios adicionais à hipotermia durante cirurgias aórticas, mas a sua associação com a hipotermia ainda é alvo de controvérsia. Evidências experimentais parecem demonstrar que a hipotermia inicial não compromete essa evolução, talvez por mecanismos da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral que se eleva juntamente com a sua adaptação metabólica à oxigenação. Evidências experimentais parecem demonstrar que a

hipotermia inicial não compromete essa evolução, talvez por mecanismos da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral, que se eleva juntamente com a sua adaptação metabólica à oxigenação.

REFERÊNCIAS

1. De Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. 2ª ed. 2006. Disponível em: <http://perflines.com/livro/index.html>
2. Évora PR. CEC: fisiologia e microcirculação. Aula ministrada no 34º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, Florianópolis; 2007.
3. Barak M, Katz Y. Microbubbles: pathophysiology and clinical implications Chest. 2005;128(4):2918-32.
4. de Vroege R, te Meerman F, Eijssman L, Wildevuur WR, Wildevuur CHR, van Oeveren W, et al. Induction and detection of disturbed homeostasis in cardiopulmonary bypass. Perfusion. 2004;19(5):267-76.
5. Rousou JA, Engelman RM, Flack JE 3rd, Deaton DW, Garb JL, Owen SG. The ‘primeless pump’: a novel technique for intraoperative blood conservation. Cardiovasc Surg. 1999;7(2):228-35.
6. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. 1954;37(3):171-85.
7. Panico FG, Neptune WB. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. Surg Forum. 1960;10:605-9.
8. DeBois WJ, Rosengart TK. Retrograde autologous priming reduces blood use. Ann Thorac Surg. 1998;66(3):987-8.
9. Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, Mulpur A, Hansbro SD, Hobson P. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. Ann Thorac Surg. 2002;73(6):1912-8.

10. Dunn J, Kirsh MM, Harness J, Carroll M, Straker J, Sloan H. Hemodynamic, metabolic, and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68(1):138-47.
11. Reis CL, Evora PR, Ribeiro PJ, Brasil JC, Otaviano AG, Bongiovani HL, et al. Fluxo pulsátil em circulação extracorpórea. Apresentação de um sistema mecânico com estudos preliminares hemodinâmicos e do transporte de oxigênio. *Arq Bras Cardiol.* 1984;43(4):239-44.
12. Hindman B. Cerebral physiology during cardiopulmonary bypass: pulsatile versus nonpulsatile flow. *Adv Pharmacol.* 1994;31:607-16.
13. Perthel M, Kseibi S, Sagebiel F, Alken A, Laas J. Comparison of conventional extracorporeal circulation and minimal extracorporeal circulation with respect to microbubbles and microembolic signals. *Perfusion.* 2005;20(6):329-33.
14. Perthel M, El-Ayoubi L, Bendisch A, Laas J, Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1070-5.
15. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1058-69.
16. Campbell EJ, O'Byrne V, Stratford PW, Quirk I, Vick TA, Wiles MC, et al. Biocompatible surfaces using methacryloylphosphorylcholine laurylmethacrylate copolymer. *ASAIO J.* 1994;40(3):M853-7.
17. De Somer F, Francois K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, et al. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(5):602-6.
18. Deppisch R, Göhl H, Smeby L. Microdomain structure of polymeric surfaces— potential for improving blood treatment procedures. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(6):1354-9.
19. Tonner PH, Kampen J, Scholz J. Pathophysiological changes in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(2):163-77.
20. Lorán DB, Zwischenberger JB. Thoracic surgery in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2004;199(5):773-84.
21. Matata BM, Galiñanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(1):1-11.
22. Matata BM, Galiñanes M. Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes.* 2001;50(11):2603-10.
23. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Wolff T, Marcus C, Engelhardt W, et al. Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a clinical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(4):882-92.
24. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome: the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(5):705-10.
25. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion.* 1996;11(5):363-70.
26. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676-92.
27. Myles PS, Leong CK, Currey J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11(5):571-4.
28. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1279-82.
29. Argenziano M, Choudhri AF, Oz Mc, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomised trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-286-90.
30. Talbot MP, Tremblay I, Denault AY, Bélisle S. Vasopressin for refractory hypotension during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(2):401-2.
31. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Goncalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):942-3.
32. Andrade JCS, Batista Filho ML, Evora PRB, Tavares JR, Buffolo E, Ribeiro EE, et al. Methylene blue administration in the treatment of the vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1996;11(2):107-14.
33. Évora PR. Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):632-4.
34. Évora PR, Levin RL. Methylene blue as drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):895-6.
35. Évora PR, Viaro F. The guanylyl cyclase inhibition by MB as vasoplegic circulatory shock therapeutic target. *Curr Drug Targets.* 2006;7(9):1195-204.

36. Leite EG, Ronald A, Rodrigues AJ, Évora PR. Is methylene blue of benefit in treating adult patients who develop catecholamine-resistant vasoplegic syndrome during cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5(6):774-8.
37. Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1426-31.
38. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):496-9.
39. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1615-9.
40. Fernandes D, Silva-Santos JE, Duma D, Villela CG, Barja-Fidalgo C, Assreuy J. Nitric oxide-dependent reduction in soluble guanylate cyclase functionality accounts for early lipopolysaccharide-induced changes in vascular reactivity. *Mol Pharmacol.* 2006;69(3):983-90.
41. Schlensak C, Doenst T, Preusser S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(3):326-31.
42. Liu Y, Wang Q, Zhu X, Liu D, Pan S, Ruan Y, et al. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1402-7.
43. Fan X, Liu Y, Wang Q, Yu C, Wei B, Ruan Y. Lung perfusion with clarithromycin ameliorates lung function after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(3):896-901.
44. Gabriel EA. Perfusão do tronco pulmonar em cirurgias cardíacas com emprego de circulação extracorpórea [Tese Pós-Doutorado]. São Paulo:Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina;2007.
45. Vohra HA, Levine A, Dunning J. Can ventilation while on cardiopulmonary bypass improve post-operative lung function for patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(5):442-6.
46. Halstead JC, Etz C, Meier DM, Zhang N, Spielvogel D, Weisz D, et al. Perfusing the cold brain: optimal neuroprotection for aortic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):768-74.
47. Larson DF. Adequacy of perfusion during cardiopulmonary bypass: Empiric or scientific. Disponível em: www.kfshrc.edu.sa/perfusion/education/Perfusion%20Adequacy%20FINAL%202003.