

Síndrome vasoplégica: nova forma de síndrome pós perfusão

Walter José GOMES*, Marcelo Grandini SILAS*, Marly Garcia LOPES*, José Honório PALMA*, Carlos Alberto TELES*, João Nelson R. BRANCO*, Antônio Carlos CARVALHO**, Ênio BUFFOLO*

RBCCV 44205-287

GOMES, W. J.; SILAS, M. G.; LOPES, M. G.; PALMA, J. H.; TELES, C. A.; BRANCO, J. N. R.; CARVALHO, A. C.; BUFFOLO, E. - Síndrome vasoplégica: nova forma de síndrome pós perfusão. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 11 (1): 39-43, 1996.

RESUMO: Uma nova forma de síndrome pós perfusão, denominada síndrome vasoplégica, aparecendo no período pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC) é apresentada. As manifestações dessa síndrome incluem hipotensão, débito cardíaco normal ou aumentado, resistência vascular sistêmica diminuída e pressões de enchimento baixas. O exame físico mostra que, mesmo com hipotensão, os pacientes apresentam bom enchimento capilar de extremidades, mas com oligúria. Há necessidade de uso de vasoconstritores potentes para manutenção da pressão arterial e, mesmo com altas doses de noradrenalina, não há o quadro clássico de extremidades frias. Doze pacientes que apresentaram sinais e sintomas compatíveis com a síndrome vasoplégica são mostrados. O quadro da síndrome vasoplégica mostra semelhança com o observado no choque séptico. Na sepse, as alterações são mediadas pelas citocinas, entre elas o TNF- α , que também já foi demonstrado serem ativadas pela CEC. O aparecimento da síndrome vasoplégica eleva a morbidade operatória, com conseqüente aumento de risco para o paciente.

DESCRITORES: Circulação extracorpórea, síndromes pós perfusão. Síndromes pós perfusão, vasoplégica. Circulação extracorpórea, efeitos colaterais.

INTRODUÇÃO

Desde a introdução da circulação extracorpórea (CEC), que viabilizou a correção cirúrgica de várias doenças cardíacas, ficou patente também a existência de efeitos colaterais decorrentes da utilização da máquina coração-pulmão artificial¹. A síndrome pós perfusão, como ficou conhecido o conjunto desses efeitos, inclui os sinais clínicos de disfunção pulmonar e renal, alterações da coagulação, susceptibilidade a infecções, aumento do fluido intersticial, leucocitose, febre, vasoconstrição e hemólise¹². Apesar dos avanços ocorridos em técnicas e materiais de circulação extracorpórea, per-

sistem a morbidade e mortalidade relacionadas com o aparecimento desses efeitos colaterais.

Nos últimos anos, temos observado o aparecimento de um novo tipo de manifestação ocorrendo no período pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas com uso de circulação extracorpórea. É a chamada síndrome vasoplégica, que se manifesta com hipotensão, débito cardíaco normal ou aumentado, resistência vascular sistêmica diminuída e pressões de enchimento baixas, pouco ou não responsivas ao aumento da volemia por infusão de líquidos⁹. O aparecimento desta síndrome propicia o surgimento de complicações sistêmicas que con-

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado ao 22º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Brasília, 30 de março a 1º de abril, 1995.

* Da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina.

** Da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Walter José Gomes. Disciplina de Cirurgia Cardiovascular. Escola Paulista de Medicina. Rua Botucatu 740. CEP 04023-900 São Paulo, SP, Brasil.

tribuem para aumentar a morbidade e mortalidade dos procedimentos cirúrgicos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Doze pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com emprego de circulação extracorpórea com hipotermia sistêmica a 28°C e que tiveram monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz apresentaram quadros clínico e hemodinâmico compatíveis com a síndrome vasoplégica. Sete pacientes eram do sexo masculino e 5 do feminino, com idade média de 55 anos, sendo que 3 pacientes tinham sido submetidos previamente a cirurgia cardíaca. Todos os pacientes foram operados usando a mesma técnica anestésica, com anestesia geral endovenosa utilizando etomidato 0,3 mg/kg, fentanil 20-75 mg/kg, pancurônio 8 mg/kg, midazolam 0,1-0,2 mg/kg, droperidol 0,15 mg/kg. A Tabela 1 mostra os procedimentos realizados e as variáveis relacionadas. O tempo médio de CEC foi 130 minutos, variando de 80 a 210 minutos e a cardioplegia empregada foi sangüínea hipotérmica anterógrada em 7 pacientes e retrógrada em 5 pacientes. Sete pacientes foram operados com uso de oxigenador de membranas e 5 com oxigenador de bolhas.

RESULTADOS

Todos os pacientes, menos 1, apresentaram complicações pós-operatórias associadas (Tabela 1). Caracteristicamente, apresentavam taquicardia, hipotensão, resistência vascular sistêmica diminuída, pressão capilar pulmonar baixa e débito cardíaco normal ou aumentado, sendo que todos os pacientes necessitaram apoio farmacológico com noradrenalina para aumentar a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial por 8 até 114 horas, em doses que variaram de 0,12 até 5,0 µg/kg/min. Esses pacientes também necessitaram receber sangue e derivados, com média de 16,7 unidades por paciente, por apresentarem maior tendência a hemorragia, do tipo difuso e porejativo.

A monitorização hemodinâmica mostrou haver hipotensão arterial (pressão arterial média entre 40 mmHg e 55 mmHg), baixas pressões de enchimento (pressão capilar pulmonar entre 4 mmHg e 11 mmHg), índice cardíaco entre 2,93 e 7,73 l/min/m², índice de resistência vascular sistêmica de 330 a 1400 d/s/cm⁵/m² e frequência cardíaca entre 110 bat/min e 140 bat/min.

O tempo de permanência na Unidade de Pós-Operatório variou de 72 a 1220 horas, com média de 382 horas (aproximadamente 16 dias). Três pacientes evoluíram para óbito.

COMENTÁRIOS

A síndrome vasoplégica desenvolvida nos pacientes, caracteristicamente a infusão de volume, mesmo em grande quantidade, não foi eficiente para restaurar os parâmetros hemodinâmicos. Nos casos em que houve administração de líquidos em grande quantidade, este volume foi seqüestrado no compartimento intersticial, com desenvolvimento de edema generalizado e, principalmente, pulmonar, conduzindo a disfunção pulmonar e necessidade de suporte respiratório mecânico prolongado. No exame físico, é interessante observar que, mesmo com hipotensão, os pacientes apresentam bom enchimento capilar de extremidade, mas com oligúria. Nestes pacientes, o uso de noradrenalina, mesmo em altas doses, não produz o quadro clássico de extremidades frias e pulsos periféricos fracos. A manutenção do suporte vasoconstrictor com noradrenalina é necessário até a reversão do quadro da vasoplegia.

Na Tabela 1 podemos notar que o aparecimento da síndrome vasoplégica envolveu pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, em sua maioria, com tempo de CEC prolongado em relação às cirurgias rotineiras. É consenso entre os cirurgiões cardíacos que o tempo prolongado de CEC está claramente associado ao aparecimento de efeitos colaterais sistêmicos^{13, 21}.

O uso elevado de sangue e derivados deveu-se ao sangramento aumentado observado, já que a vasodilatação promove um sangramento difuso e prolongado de difícil controle. Em alguns pacientes, o diagnóstico presuntivo de síndrome vasoplégica foi feito na sala de cirurgia, no período de revisão da hemostasia, devido ao tipo de sangramento difuso associado às alterações hemodinâmicas iniciais.

Os efeitos sistêmicos observados na síndrome pós perfusão resultam da resposta inflamatória sistêmica provocada pelo contato do sangue com o material empregado no circuito extracorpóreo e conseqüente ativação leucocitária e do sistema de amplificação humoral, que inclui a cascata da coagulação, a cascata da caliceína, o sistema fibrinolítico e o sistema complemento, como foi sugerido pelo grupo da Universidade do Alabama^{5, 13}.

A patogênese dessas alterações é complexa e envolve a liberação de mediadores que promovem lesão endotelial difusa e possuem potentes efeitos vasoativos, afetam a resistência vascular local e sistêmica, a perviabilidade vascular, a distribuição de líquidos e o desempenho contrátil do coração⁴.

Avanços tecnológicos contínuos têm permitido isolamento, identificação e esclarecimento do mecanismo de ação desses mediadores e o renovado interesse pela patofisiologia da resposta inflamatória.

TABELA 1
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES, PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS RELACIONADAS

PACIENTE	SEXO/ IDADE	DIAGNÓSTICO	CIRURGIA REALIZADA	COMPLICAÇÕES	EVOLUÇÃO
1	F 54	disfunção de prótese tricúspide	troca de prótese tricúspide - reoperação -	icterícia, pneumonia, sepsis, AVCI	alta hospitalar
2	M 44	DLM, IT, HP, CIA	troca mitrial, plastia tricúspide, atrioseptoplastia - reoperação-	coagulopatia, hemorragia incontrolável, IRA	óbito
3	F 72	DAC	RM	coma hiperosmolar, IRA, pneumonia, sepse	óbito
4	F 64	CIV pós-IAM An VE	Aneurismectomia VE, ventriculoseptoplastia, reimplante de CD	BAVT, uso de BIA	alta hospitalar
5	M 43	Dissecção aórtica aguda tipo B	Correção com uso de HPPCT	parada cardíaca	alta hospitalar
6	M 63	DAC, IAM	RM	infecção pulmonar, parada cardíaca	alta hospitalar
7	M 56	Disfunção de prótese mitrial, IT	troca de prótese mitrial, plastia tricúspide - reoperação-	hemorragia, pneumonia, icterícia	alta hospitalar
8	F 54	DAC, An VE	RM, correção geométrica An VE	parada cardíaca, SARA, convulsões, uso de BIA	alta hospitalar
9	M 68	DAC, An VE, estenose aórtica	RM, troca aórtica, plicatura An VE	parada cardíaca, AVCI, hemorragia	alta hospitalar
10	M 45	DAC	RM	IRA, hemorragia	alta hospitalar
11	F 54	Dissecção aórtica tipo A	Correção com uso de HPPCT	SARA, IRA, IMOS	óbito
12	M 43	DAC, IM, An VE	RM, plastia mitrial, plicatura An VE	nenhuma	alta hospitalar

An VE: aneurisma de ventrículo esquerdo; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BIA: balão intra-aórtico; CD: artéria coronária direita; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; DAC: doença arterial coronária; DLM: dupla lesão mitral; F: feminino; HP: hipertensão pulmonar; HPPCT: hipotermia profunda e parada circulatória total; IAM: infarto agudo do miocárdio; IM: insuficiência mitral; IMOS: insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas; IRA: insuficiência renal aguda; IT: insuficiência tricúspide; M: masculino; RM: revascularização miocárdica; SARA: síndrome de angústia respiratória do adulto.

ria sistêmica tem contribuído para o estudo desses mediadores que são alterados pela CEC. Com a liberação, proporcionada pela CEC, de um grande número de mediadores que possuem efeitos diferentes e, às vezes, antagonísticos nos vários sistemas, o conjunto das alterações orgânicas vistas na resposta inflamatória da CEC pode depender da preponderância de ação de determinados mediadores⁶.

As alterações hemodinâmicas que ocorrem na síndrome vasoplégica guardam semelhanças com

aquelas observadas na sepse, ou seja, uma síndrome hiperdinâmica. Na sepse, o desencadeamento dos efeitos ocorre com a presença na circulação sangüínea da endotoxina^{16,22}, um lipopolissacarídeo constituinte da parede celular de bactérias gram-negativas que, após interação com as células do hospedeiro, promove a liberação de mediadores, como as citocinas pró-inflamatórias e, entre elas, o TNF- α , que são responsáveis pelos efeitos observados^{3,17}. O TNF- α pode enduzir febre, hipotensão, leucopenia seguida de leucocitose, hemoconcentração, acidose metabólica e choque circulatório^{2,19}.

Os efeitos cardiovasculares das citocinas decorre da regulação da homeostasia do óxido nítrico e mediante interação entre leucócitos e endotélio ^{14, 15}.

Níveis elevados de endotoxina circulante durante CEC foram demonstrados por ROCKE *et alii* ¹⁸ e podem ser conseqüentes a hipoperfusão esplâncnica. Estudos prévios mostraram que a CEC pode produzir danos isquêmicos nos órgãos perfundidos pela circulação esplâncnica, com formação de edema e congestão do intestino e passagem de bactérias do interior deste para a circulação sangüínea ^{18, 20}. A liberação de citocinas, como as interleucinas (IL) e o TNF- α , tem sido demonstrada ocorrer em circulação extracorpórea ^{19, 20}, e os níveis dessas citocinas ativadas pela CEC guardam relação com o tempo de perfusão e de pinçamento aórtico ^{7, 10}. As citocinas formam uma classe de proteínas endó-

genas que exercem importante papel na resposta imune, hematológica e metabólica no trauma ⁸.

Está evidente, atualmente, que os efeitos colaterais decorrentes da CEC estão associados à liberação de mediadores químicos. Os efeitos da síndrome vasoplégica provavelmente resultam das complexas interações desses mediadores, cujo mecanismo ainda está pouco esclarecido.

A ocorrência da síndrome vasoplégica demonstra que os efeitos hemodinâmicos resultantes da síndrome pós perfusão podem ser correlatos com a ampla gama de substâncias liberadas nessa resposta inflamatória sistêmica. O aparecimento da síndrome vasoplégica eleva a morbidade operatória, com conseqüente aumento do risco para os pacientes.

RBCCV 44205-287

GOMES, W. J.; SILAS, M. G.; LOPES, M. G.; PALMA, J. H.; TELES, C. A.; BRANCO, J. N. R.; CARVALHO, A. C.; BUFFOLO, E. - Vasoplegic syndrome: a new form of postperfusion syndrome. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 11 (1): 39-43, 1996.

ABSTRACT: A new form of postperfusion syndrome, termed vasoplegic syndrome and presenting in the postoperative period of heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is described. The patients exhibit hypotension, normal or elevated cardiac output, low systemic vascular resistance and decreased filling pressures. Physical examination revealed normal capillary filling at the extremities, but oliguria and hypotension. These patients needed a high dosage of vasoconstrictor drugs (norepinephrine) for blood pressure control and even high dose of norepinephrine did not produce the classical situation of cool extremities. Twelve patients who presented signals and symptoms of vasoplegic syndrome are shown. The characteristics of vasoplegic syndrome are similar to those observed in the septic shock. In sepsis, the alterations are mediated by cytokines and TNF- α . The appearance of vasoplegic syndrome augments operative morbidity, with an increased risk to the patient.

DESCRIPTORS: Extracorporeal circulation, postperfusion syndromes. Postperfusion syndromes, vasoplegic. Extracorporeal circulation, side effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALLARDYCE, D. B.; YOSHIDA, S. H.; ASHMORE, P. G. - The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of pump oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52: 706-712, 1996.
- 2 BELLOMO, R. - The cytokine network in the critically ill. *Anaesth. Intens. Care*, 20: 288-302, 1992.
- 3 BERNARDI, C. & TEDGUI, A. - Cytokine network and the vessel wall: insights into septic shock pathogenesis. *Eur. Cytokine Netw.*, 3: 19-33, 1992.
- 4 BUTLER, J.; ROCKER, G. M.; WESTABY, S. - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 55: 552-559, 1993.
- 5 CHENOWETH, D. E.; COOPER, S. W.; HUGLI, T. E.; STEWART, R.; BLACKSTONE, E. H.; KIRKLIN, J. W. - Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304: 497-503, 1981.
- 6 DOWNING, S. W. & EDMUNDS Jr., L. H. - Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 54: 1236-1248, 1992.

- 7 FINN, A.; NAIK, S.; KLEIN, N.; LEVINSKY, R. J.; STROBEL, S.; ELLIOTT, M. - Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 105: 234-241, 1993.
- 8 FONG, Y.; MOLDAWER, L. L.; SHIMS, G. T.; LOWRY, S. F. - The biological characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 170: 363-378, 1990.
- 9 GOMES, W. J.; CARVALHO, A. C.; PALMA, J. H.; GONÇALVES, I.; BUFFOLO, E. - Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107: 942-943, 1994.
- 10 HENNEIN, H. A.; EBBA, H.; RODRIGUEZ, J. L.; MERRICK, S. H.; KEITH, F. M.; BRONSTEIN, M. H.; LEUNG, J. M.; MANGANO, D. T.; GREENFIELD, L. J.; RANKIN, J. C. - Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108: 626-635, 1994.
- 11 JANSEN, N. J. G.; van OEVEREN, W.; GU, Y. J.; van VLIET, M. H.; EIJSMAN, L.; WILDEVUUR, C. R. H. - Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 54: 744-748, 1992.
- 12 KIRKLIN, J. K. - The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: TINKER, J. H. *Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989, p. 131-146.
- 13 KIRKLIN, J. K.; WESTABY, S.; BLACKSTONE, E. H.; KIRKLIN, J. W.; PACIFICO, A. D.; CHENOWETH, D. E. - Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 86: 845-857, 1983.
- 14 LAMAS, S.; MICHEL, T.; BRENNER, B. M.; MARSDEN, P. A. - Nitric oxide in endothelial cells: evidence for a pathway inducible by TNF-alpha. *Am. J. Physiol.*, 261: C634-C641, 1991.
- 15 MANTOVANI, A & DEJANA, E. - Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol. Today*, 10: 370-5, 1989.
- 16 MORRISON, D. C. & RYAN, J. L. - Endotoxins and disease mechanisms. *Am. Rev. Med.*, 38: 417-432, 1987.
- 17 RIGATO Jr., O - Avaliação dos níveis séricos de fator de necrose de tumor alfa (TNF- α) em pacientes com diagnóstico clínico de sepse. Relevância da doença de base e associação com evolução. São Paulo, 1993. [Tese. Mestrado. Escola Paulista de Medicina].
- 18 ROCKE, D. A.; GRAFFIN, S. L.; WELLS, M. T.; KOEN, Y.; BROCK-UTINE, J. G. - Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93: 832-837, 1987.
- 19 STARNES Jr., H. F.; WARREN, R. S.; JEEVANANDAM, M. - Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J. Clin. Invest.*, 82: 1321-1325, 1988.
- 20 WATARIDA, S.; MPRI, A.; ONOE, M.; TABATA, R.; SHIRAIISHI, S.; SUGITA, T.; NOJIMA, T.; NAKAJIMA, Y.; MATSUNO, S. - A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108: 620-625, 1994.
- 21 WESTABY, S. - Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: a systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Int. Care Med.*, 13: 89-95, 1987.
- 22 YOUNG, L. S. - Endotoxins and mediators: an introduction. In: STURK, A. *Bacterial endotoxins: cytokine mediators and new therapies for sepsis*. New York, Wiley-Liss, 1991, p. 1-7.