

Utilização do azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca

José Carlos S. de ANDRADE*, Mário Lúcio BATISTA FILHO*, Paulo Roberto B. ÉVORA**, José Roberto TAVARES*, Ênio BUFFOLO*, Expedito E. RIBEIRO*, Lélío A. SILVA*, Carlos A. TELES*, Antônia PETRIZZO*, Vitor V. BARATA FILHO*, Renato DUPRAT*

RBCCV 44205-297

Andrade JCS, Batista Filho ML, Évora PRB, Tavares JR, Buffolo E, Ribeiro EE, Silva LA, Teles CA, Petrizzo A, Barata Filho VV, Duprat R - Utilização do azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996;11 (2): 107-14.

RESUMO: Relata-se a restauração da resistência vascular sistêmica com o uso do azul de metileno (AM) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com e sem circulação extracorpórea. Todos os pacientes apresentaram no pós-operatório imediato quadro de taquicardia, oligúria, manutenção da perfusão periférica e importante hipotensão arterial sistêmica, refratária a grandes doses de catecolaminas. As avaliações hemodinâmicas pela técnica de termodiluição com cateter de Swan-Ganz mostraram padrão compatível com síndrome vasoplégica, com índice de resistência vascular sistêmica média de 868 dina. s. cm⁵, sem resposta a drogas vasoativas. À semelhança do choque endotóxico, a síndrome foi interpretada como decorrente da estimulação da enzima óxido nítrico sintetase com conseqüente formação de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais. Utilizou-se então AM, como bloqueador do NO no sistema guanililciclase/guanino-monofosfatociclase, na dose de 1,5 mg/kg peso, em infusão intravenosa por uma hora. O restabelecimento do tônus vascular sistêmico (IRVS = 1693 dina. s. cm⁵) com normalização da pressão arterial e do quadro clínico, foi efetivo e rápido, mostrando ser o AM uma promissora droga na diminuição da morbi-mortalidade da síndrome vasoplégica.

DESCRITORES: Azul de metileno, uso terapêutico. Cirurgia cardíaca, efeitos adversos. Circulação extracorpórea, efeitos adversos. Complicações pós-operatórias, quimioterapia. Hipotensão, quimioterapia. Resistência vascular, efeito de drogas.

INTRODUÇÃO

A introdução da circulação extracorpórea (CEC) na cirurgia cardíaca permitindo intervenções intracardíacas sob visão direta resultou num rápido progresso na especialidade, dando condições de correção a uma série de cardiopatias até então sem possibilidades de terapêutica cirúrgica.

A utilização rotineira de CEC estimulou o estu-

do das complicações a ela associadas, como as alterações verificadas na circulação e hemostasia, bem como no equilíbrio ácido-básico e hidroeletrólítico, mecanismos das trocas gasosas etc, propiciando o aperfeiçoamento do conjunto coração-pulmão artificial.

Apesar da alta qualidade dos equipamentos e materiais hoje empregados na CEC, ainda são frequentes, nos pacientes a ela submetidos, disfunções

Trabalho realizado no Hospital Unicór, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado ao 23º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Recife, PE, 20 a 23 de março, 1996.

* Do Hospital Unicór

** Do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Endereço para correspondência: José Carlos Andrade. Rua Borges Lagoa, 783, 5º andar. CEP: 04038-031 São Paulo, SP, Brasil. Tel. [011] 573.3009.

pulmonares, renais, cerebrais, cardíacas, alteração da coagulação, da homeostase etc, genericamente chamadas de síndrome pós-perfusão ⁽¹⁾. Esta síndrome tem sido interpretada como decorrente da ativação do sistema complemento com liberação de enzimas e radicais livres de oxigênio pelos neutrófilos polimorfonucleares, após lesão na barreira endotelial ^(1, 2). Entre as causas determinantes, citam-se: transfusões sangüíneas, utilização de drogas anestésicas, uso do complexo heparina/protamina e até mesmo exposição do sangue a superfícies estranhas não endotelizadas do aparelho coração-pulmão artificial. Além da ativação do complemento dependente do contato sangüíneo com as paredes dos tubos plásticos de cloreto de polivinila (PVC), substâncias a eles incorporadas, como fitalatos, podem também contribuir para as alterações da fisiologia ⁽³⁾.

Uma complicação bem determinada é a síndrome vasoplégica ⁽²⁾, que se caracteriza por hipotensão arterial sistêmica, alto índice cardíaco, baixa pressão capilar pulmonar e insuficiente resposta a catecolaminas, com uma situação hemodinâmica similar à dos pacientes com choque séptico, dada a semelhança fisiopatológica do processo; isto é, a síndrome vasoplégica seria desencadeada pela produção significativa de indutores da síntese do óxido nítrico, entre eles: fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1) e fator de ativação plaquetária (PAF). Esta produção seria conseqüente à ativação do complemento por anafilatoxinas e endotoxinas, interação de citocinas induzidas pela adesão molecular, com ativação de polimorfonucleares e liberação de enzimas proteolíticas secundária à degradação de neutrófilos ⁽⁴⁻⁶⁾.

Os pacientes acometidos por esse fenômeno vasoplégico apresentam-se vasodilatados, taquicárdicos, hipotensos, com quadro clínico muito semelhante ao estado hiperdinâmico da sepse bacteriana. Outra característica observada foi a dificuldade na formação de coágulos com conseqüente sangramento no pós-operatório.

É importante ressaltar que, apesar de períodos prolongados de hipotensão, podem não apresentar comprometimento do sensório, arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio ou manifestações marcantes de uma coagulação intravascular disseminada, comum na sepse bacteriana.

Estes dados fazem supor a presença de um mediador que produza não só vasoplegia e sangramento, mas também um efeito protetor. Como o óxido nítrico (NO), produzido pelo endotélio, tem características de vasodilatador e antitrombótico endógeno ⁽⁷⁾, levantou-se a hipótese de que pudesse ser ele o mediador final da síndrome vasoplégica pós-perfusional.

A partir de observação isolada de que o AM elevou a pressão arterial com desaparecimento da vasodilatação periférica, em paciente sem resposta a catecolaminas, concluiu-se pela participação da via arginina-NO e iniciou-se um protocolo para sua utilização na síndrome vasoplégica. Recentes publicações relatam o seu emprego durante a vigência de sepse bacteriana. O AM, promovendo o bloqueio do NO no sistema guanilil-ciclase/guanino-monofosfato-ciclase (GC/GMPC), impede o aumento da GMPC, responsável, em última instância, pelo relaxamento da musculatura lisa vascular ^(8, 9).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre 468 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no Hospital Unicór, durante o ano de 1995, são analisados 6 que apresentaram síndrome vasoplégica no período de pós-operatório imediato.

Constatada a hipotensão arterial, foi instalada monitorização hemodinâmica, à beira do leito, com utilização do cateter de Swan-Ganz.

Comprovada a baixa resistência vascular periférica, foi iniciada administração intravenosa de AM na dosagem de 1,5 mg/kg de peso corporal, com infusão de metade da dose nos primeiros 15 minutos e o restante até 1 hora.

RELATO DOS CASOS

Caso de nº 1

A.R.M.C., 64 anos, sexo feminino com antecedentes de hipotensão arterial sistêmica e diabetes tipo I, foi submetida a cirurgia de revascularização miocárdica eletiva por quadro de angina estável. Foi realizada anastomose da artéria torácica interna esquerda no ramo interventricular anterior, e enxertos de veia safena para os ramos: interventricular posterior, diagonal e marginal da artéria circunflexa. O período de circulação extracorpórea foi de 117 minutos e o de anoxia de 69 minutos. No pós-operatório imediato desenvolveu hipotensão arterial grave (pressão arterial média de 40 mmHg) com intensa vasodilatação periférica. Diante da pouca resposta à administração de catecolaminas, optou-se pela monitoração hemodinâmica à beira do leito com auxílio de um cateter de Swan-Ganz.

A análise dos parâmetros hemodinâmicos revelou: índice cardíaco (IC) de 3,52 l/min/m²; índice de resistência vascular periférica (IRVS) de 1090 dina.s.cm⁵/m²; índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) de 19,8 g.min/m²; in-

dice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD) de 9,5 g.min/m² e pressão capilar pulmonar (PCP) de 11 cmH₂O, na vigência de noradrenalina na dose de 0,82 ug/kg/min.

Após estas determinações, foi administrado ao paciente azul de metileno intravenoso a 5% diluído em 100 ml de solução fisiológica no período de uma hora, na dosagem de 1,5 mg/g. Foi notória a recuperação progressiva de pressão arterial média com o uso do AM, com conseqüente redução das doses de noradrenalina para 0,08 ug/kg/min (1/10 da dose inicial - Tabela 1).

TABELA 1

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE A.R.M.C. COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	60	100
FC	b.p.m.	144	80
DC	l.min.	5,95	6,02
IC	l.min/m ²	3,52	3,56
VS	ml	41,3	75,2
IVS	ml/m ²	24,4	44,4
PVC	cm.H ₂ O	12	12
PCP	cm.H ₂ O	11	13
RVS	dina.s/cm ⁵	645	1168
IRVS	dina.s/cm ⁵ /m ²	1090	1973
RVP	dina.s/cm ⁵	241	185
IRVP	dina.s/cm ⁵ /m ²	407	312
TSVE	g.min	33,5	102,2
ITSVE	g.min/m ²	19,8	30,4
TSVD	g.min	16,1	27,6
ITSVD	g.min/m ²	9,5	16,3
Dopamina	ug/kg/min	20,12	2,6
Noradrenalina	ug/kg/min	* 0,82	0,08

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

Caso de nº 2

P.M., 56 anos, sexo masculino, com antecedentes de hipertensão. Atendido com quadro de dissecação aguda da aorta, foi submetido a cirurgia de urgência. Realizou-se reconstrução da aorta ascendente com pericárdio bovino e pexia da valva aórtica. O tempo de perfusão foi de 115 minutos e o de anoxia de 82 minutos. Apresentou hipotensão arterial no pós-operatório imediato (pressão arterial

média de 40 mmHg), com acentuada oligúria. A monitoração hemodinâmica à beira do leito com cateter de Swan-Ganz revelou os seguintes parâmetros: IC de 7,89 l/min/m²; IRVS de 509 dina.sec.cm⁵/m²; ITSVE de 69,5 g.min/m²; ITSVD de 19,6 g.min/m² e pressão capilar pulmonar de 10 cmH₂O em uso de noradrenalina na dose de 0,32 ug/kg/min. Após a administração de AM, a 5% diluído em 100 ml de solução fisiológica, em uma hora (dose de 1,5 mg/kg) houve boa resposta pressórica, com redução da dose de noradrenalina para 0,06 ug/kg/min (Tabela 2).

TABELA 2

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE P.M. COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	50	95
FC	b.p.m	92	100
DC	l.min.	13,2	5,71
IC	l.min.m ²	7,84	3,39
VS	ml	143,2	57,1
IVS	ml/m ²	85,2	33,9
PVC	cm.H ₂ O	10	7
PCP	cm.H ₂ O	10	8
RVS	dina.s/cm ⁵	303	1232
IRVS	dina.s/cm ⁵ .m ²	509	2069
RVP	dina.s/cm ⁵	42	140
IRVP	dina.s/cm ⁵ .m ²	70	235
TSVE	g.min	116,8	73,7
ITSVE	g.min/m ²	69,5	43,8
TSVD	g.min	33	13,8
ITSVD	g.min/m ²	19,6	8,2
Dopamina	ug/kg/min	7,6	2,55
Noradrenalina	ug/kg/min	0,32	0,06

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

Caso de nº 3

D.D.L., 70 anos, sexo feminino, diabética tipo II, portadora de hipertensão arterial. Foi submetida a revascularização miocárdica eletiva por angina pós infarto, com anastomose da artéria torácica interna esquerda no ramo interventricular anterior e enxertos de veia safena para o ramo marginal da circunflexa e coronária direita, além de plicatura de área acinética do ventrículo esquerdo. O tempo de

perfusão foi de 69 minutos e o de anoxia, de 45 minutos. A paciente evoluiu com hipotensão arterial (pressão arterial média de 50 mmHg). A monitoração hemodinâmica à beira do leito com cateter de Swan-Ganz revelou os seguintes parâmetros: IC de 3,75 l/min/m²; IRVS de 1071 dina.s./cm⁵/m² ITSVE de 37,2 g.min/m²; ITSVD de 11,7 g/min/m² e pressão capilar pulmonar de 14 cmH₂O, usando dopamina na dose de 7,8 ug/kg/min. Com a utilização do AM no mesmo esquema terapêutico utilizado nos 2 pacientes anteriores, houve restauração dos níveis pressóricos (Tabela 3).

TABELA 3

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE D.D.L, COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	60	100
FC	b.p.m.	80	144
DC	l.min	7,02	8,13
IC	l.min/m ²	3,65	4,23
VS	ml	87,7	56,4
IVS	ml/m ²	45,6	29,3
PVC	cm.H ₂ O	11	20
PCP	cm.H ₂ O	14	22
RVS	dina.s/cm ⁵	558	688
IRVS	dina.s/cm ⁵ /m ²	1071	1320
RVP	dina.s/cm ⁵	56	98
IRVP	dina.s/cm ⁵ /m ²	107	188
TSVE	g.min	71,5	68,9
ITSVE	g.min/m ²	37,2	35,8
TSVD	g.min	22,5	24,4
ITSVD	g.min/m ²	11,7	12,7
Dopamina	ug/kg/min	7,8	2,9
Noradrenalina	ug/kg/min	-	-

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

Caso de nº 4

C.E.C, 50 anos, sexo masculino, diabético tipo II, com quadro de angina pós infarto do miocárdio recente. Foi submetido a cirurgia eletiva para revascularização do miocárdio com enxertos de veia safena para os ramos interventricular anterior, diagonal e artéria coronária direita. O tempo de perfusão foi de 74 minutos e o de anoxia, de 65 minutos. Apresentou hipotensão arterial grave no pós-operatório imediato (pressão arterial média de 30 mmHg).

A monitoração hemodinâmica à beira do leito com cateter de Swan-Ganz revelou os seguintes parâmetros: IC de 5,44 l/min/m²; IRVS de 396 dina.s./cm⁵/m²; ITSVE de 22,5 g.min/m²; ITSVD de 10,8 g.min/m² e pressão capilar pulmonar de 10 cmH₂O, usando dopamina na dose de 17,9 ug/kg/min e noradrenalina na de 0,21 ug/kg/min. Com utilização do AM no mesmo esquema terapêutico, houve recuperação dos níveis pressóricos (Tabela 4).

TABELA 4

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE C.E.C, COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	35	85
FC	b.p.m.	115	115
DC	l.min	9,8	9,02
IC	l.min/m ²	5,44	5,01
VS	ml	85,2	78,4
IVS	ml/m ²	47,3	43,5
PVC	cm.H ₂ O	8	11
PCP	cm.H ₂ O	10	32
RVS	dina.s/cm ⁵	229	655
IRVS	dina.s/cm ⁵ /m ²	396	1179
RVP	dina.s/cm ⁵	57	70
IRVP	dina.s/cm ⁵ /m ²	102	126
TSVE	g.min	40,5	90
ITSVE	g.min/m ²	22,5	50
TSVD	g.min	19,5	42,5
ITSVD	g.min/m ²	10,8	23,6
Dopamina	ug/kg/min	17,9	6,4
Noradrenalina	ug/kg/min	0,21	-

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

Caso de nº 5

S.A.C., 57 anos, sexo masculino. Assintomático, com teste ergométrico positivo em controle ambulatorial de hipertensão arterial. Documentada lesão coronariana única em CD, foi tentada angioplastia, sem sucesso (dissecção espiralada da artéria). Realizada operação de urgência de revascularização miocárdica com enxerto de veia safena para CD, sem uso de CEC. No pós-operatório imediato, apresentou hipotensão arterial (PAm = 35 mmHg) não responsiva à administração de volume e de drogas vasoativas (noradrenalina e dopamina). Feita monitoração hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz e

administração de AM com restauração dos níveis pressóricos (Tabela 5).

TABELA 5

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE S.A.C, COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	50	90
FC	b.p.m.	136	112
DC	l.min	5,88	6,92
IC	l.min/m ²	3,52	4,14
VS	ml	43,2	55,8
IVS	ml/m ²	25,8	33,4
PVC	cm.H ₂ O	4	17
PCP	cm.H ₂ O	5	19
RVS	dina.s/cm ⁵	625	843
IRVS	dina.s/cm ⁵ /m ²	1043	1407
RVP	dina.s/cm ⁵	135	138
IRVP	dina.s/cm ⁵ /m ²	225	230
TSVE	g.min	29,3	68,29
ITSVE	g.min/m ²	17,5	40,8
TSVD	g.min	8,7	23,3
ITSVD	g.min/m ²	5,2	13,9
Dopamina	ug/kg/min	2,5	-
Noradrenalina	ug/kg/min	0,57	-

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

Caso de nº 6

M.C.S., 56 anos, sexo feminino, diabética tipo II, assintomática até recente IAM (30 dias) com desenvolvimento de aneurisma ventricular. Realizada revascularização do miocárdio com anastomose da artéria torácica interna para o ramo interventricular anterior e enxertos de veia safena para o ramo marginal da circunflexa e coronária direita, além de aneurismectomia ventricular. O tempo de perfusão foi de 100 minutos e o de anoxia, de 48 minutos. Evoluiu com hipotensão arterial Pam = 40 mmHg resistente à administração de dopamina (dose de 14,8 ug/kg/min) e de noradrenalina (dose de 0,28 ug/kg/min). A monitoração hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz constatou os seguintes parâmetros: IC de 3,69 l/min/m²; IRVS de 1104 dina.s.cm⁵/m²; ITSVE de 18,7 g. min/m²; ITSVD de 4,9 g.min/m² e pressão capilar pulmonar de 8 cm de H₂O. A utilização do AM propiciou restabelecimento dos níveis pressóricos e suspensão das drogas vasoativas (Tabela 6).

TABELA 6

VALORES DOS PARÂMETROS OBTIDOS NO CONTROLE PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE AZUL DE METILENO NO PACIENTE M.C.S, COM AS CORRESPONDENTES DOSES DE DROGAS VASOATIVAS

PARÂMETRO	UNIDADE	PRÉ	PÓS
PAm	mmHg	60	100
FC	b.p.m.	160	128
DC	l.min	5,54	3,00
IC	l.min/m ²	3,69	2,00
VS	ml	34,6	23,4
IVS	ml/m ²	23,0	15,6
PVC	cm.H ₂ O	9	18
PCP	cm.H ₂ O	8	16
RVS	dina.s/cm ⁵	736	1919
IRVS	dina.s/cm ⁵ /m ²	1104	2878
RVP	dina.s/cm ⁵	115	186
IRVP	dina.s/cm ⁵ /m ²	172	279
TSVE	g.min	28,1	28,5
ITSVE	g.min/m ²	18,7	19,0
TSVD	g.min	7,4	3,6
ITSVD	g.min/m ²	4,9	2,4
Dopamina	ug/kg/min	14,8	2,9
Noradrenalina	ug/kg/min	0,28	-

PAm = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; DC = débito cardíaco; IC = índice cardíaco; VS = volume sistólico; IVS = índice de volume sistólico; PVC = pressão venosa central; PCP = pressão capilar pulmonar; RVS = resistência vascular sistêmica; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; TSVE = trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; ITSVE = índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo; TSVD = trabalho sistólico de ventrículo direito; ITSVD = índice de trabalho sistólico de ventrículo direito.

COMENTÁRIOS

A presença do endotélio como condição para um vaso sanguíneo relaxar sob a ação da acetilcolina foi estabelecida por FURCHGOTT & ZAVADZKI⁽¹⁰⁾, em 1980. A interpretação deste fenômeno biológico levou à proposição de que o endotélio produziria um fator que foi denominado "fator relaxante derivado do endotélio" (EDRF - *endothelium-derived relaxing factor*). Durante 5 anos, considerou-se apenas que este fator não era um prostanóide e era difusível e, a partir de 1985, com o início dos métodos de cultura de células endoteliais, foi possível a manipulação bioquímica e farmacológica do mesmo, constatando-se que sua ação era muito semelhante à dos vasodilatadores coronarianos. Com estas observações, FURCHGOTT & ZAWADZKI⁽¹⁰⁾ e IGNARRO et al.⁽¹¹⁾ propuseram que o EDRF seria o óxido nítrico (NO). Posteriormente, PALMER et al.⁽¹²⁾, do grupo de Moncada, concluindo que o endotélio vascular produzia o óxido nítrico tendo como fonte endógena orgânica a L-arginina, iniciaram uma nova era no estudo das moléstias cardiovasculares e da reatividade vascular.

Durante o período de evolução desses conhecimentos, criaram-se ferramentas farmacológicas para o estudo da liberação e efeitos do NO, especialmente dos seus bloqueadores: a hemoglobina (como *scavenger* do NO); o azul de metileno como bloqueador da guanilato-ciclase; L-NMMA (n-mono-metil-l-arginina), L-NOARG (n-nitroarginina), L-NAME (n-nitro-l-argininametil ester) como bloqueadores da síntese do NO (7, 13).

A fisiopatologia do choque endotóxico com vasodilatação arterial sistêmica é hoje exaustivamente estudada. Casos com agressão endotelial, lesão por isquemia, ação de endotoxinas liberadas por bactérias Gram negativas (lipopolissacárides), são entendidos como uma síndrome de reação inflamatória sistêmica de proporções e conseqüências variáveis, desde uma simples granulocitose e febre a um clássico choque séptico. As endotoxinas ou a ativação do complemento por lesão endotelial teriam a propriedade de liberar citocinas, substâncias tais como: TNF, IL-1 e PAF. Entre outras, estas citocinas seriam responsáveis diretas pela indução da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) que levaria à produção de óxido nítrico pelas células endoteliais e conseqüente vasodilatação, hiporreatividade vascular, disfunção miocárdica, inibição da respiração celular e, em casos mais graves, até insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (13).

Usado por muitos anos no tratamento da meta-hemoglobinemia e da intoxicação causada por nitratos, o azul de metileno (AM), em trabalhos experimentais e clínicos também mostrou uma resposta adequada na reversão da hipotensão arterial sistêmica no choque endotóxico provocado pela ação de endotoxinas (3, 8, 9). O AM teria esta ação por diminuir os níveis de guanilil-ciclase com conseqüente quebra do sistema GC/GMPC por onde é mediada a ação do óxido nítrico.

Trabalhos experimentais mostram a ação do AM restaurando a reatividade aórtica a níveis controle em ratos com choque endotóxico induzido (14). Em 1992, o AM foi citado como restaurador da resistência vascular sistêmica em 2 pacientes com choque séptico (9). Resposta semelhante foi obtida recentemente (1995) em outra série de 14 pacientes na mesma condição clínica (8). Assim, seria possível obter efeitos benéficos não só sobre a vasodilatação, mas também na diminuição do sangramento cirúrgico pela ação do NO sobre a função plaquetária, sem afetar os efeitos imunológicos e a microcirculação. Esses casos relatados na literatura com o uso de AM em choque séptico mostraram uma ação efetiva, porém não duradoura, no aumento da resistência vascular sistêmica.

Em nossos casos, a ação, além de efetiva, foi duradoura com retorno da reatividade arterial à

catecolamina e manutenção da pressão arterial. Esta evolução diferente poderia ser explicada por uma persistente produção de indutores de óxido nítrico-sintetase na presença da sepse, o que não ocorreria nos pacientes apenas submetidos à CEC e/ou ao uso do complexo heparina-protamina, nos quais não há uma persistência, mas só uma transitoriedade de produção de citocinas.

A síndrome vasoplégica, que, no Serviço, apresentou incidência de 1,2% (6 casos em 468 pacientes), tem alta morbidade e mortalidade quando acomete pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (1, 2). Além da necessidade do seu pronto reconhecimento, exige precisão terapêutica. Erros de interpretação podem levar a situações de hiper-hidratação com a administração generosa de líquidos na tentativa de reversão, da hipotensão sistêmica e capilar pulmonar. Além de não agir na causa básica geradora da síndrome — a baixa resistência vascular sistêmica — essas atitudes podem agravar uma situação já de alto risco, caracterizada por edema intersticial e pulmonar secundários a alterações primárias da permeabilidade capilar. Com isto, o tratamento da síndrome vasoplégica tem sido, até hoje, baseado na utilização de altas doses de noradrenalina.

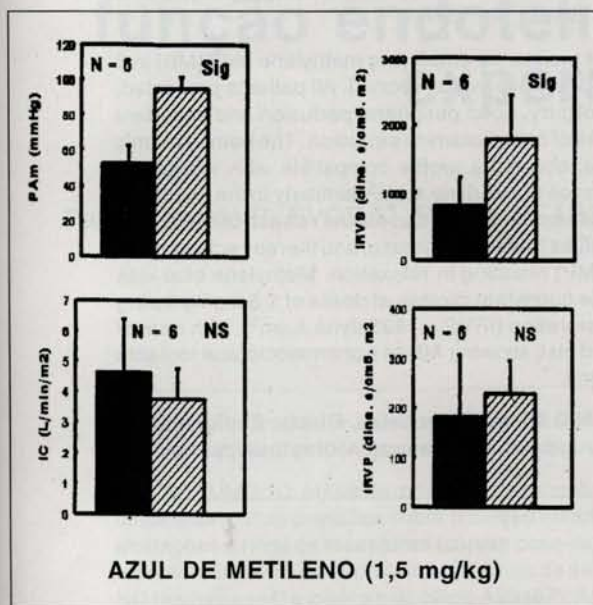
Nos casos apresentados, com a utilização do AM, foi possível diminuir substancialmente as doses de catecolaminas reduzindo, portanto, o risco de eventuais complicações decorrentes do seu uso.

A opção pelo uso do AM deveu-se ao fato de ser medicação já utilizada na clínica, enquanto que os bloqueadores da síntese do NO, além de não serem adotados para utilização terapêutica, são associados a lesões celulares importantes. À exceção da dexametasona, todos os outros bloqueadores de síntese conhecidos atuam não só na ação do óxido nítrico-sintetase induzível (NO-si) como também na expressão da óxido nítrico-sintetase constitutiva (NO-sc). A NO-sc, responsável pela produção basal e estimulada do NO pelo endotélio, e tono vascular fisiológico, deve ser preservada. Por outro lado a NO-si, responsável pela produção de NO nos tecidos, associada a lesões celulares e disfunções orgânicas, deve ser inibida. Portanto, a utilização do AM é atraente pelo fato de não interferir na síntese fisiológica do NO pela NO-sc. Sua ação ocorreria ao nível do alvo do NO, ou seja, na musculatura lisa vascular, impedindo a ativação da guanilil-ciclase e, com isso, diminuindo os níveis de GMPC.

Embora a amostra seja pequena, a aplicação de estatística (ANOVA) (Gráfico 1) mostrou que as diferenças antes e após a utilização do AM foram significantes para os valores do aumento da PAM e do IRVS, mas não significantes para as diferenças

GRÁFICO 1

REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÕES DOS VALORES OBTIDOS ANTES E APÓS A UTILIZAÇÃO DO AZUL DE METILENO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME VASOPLÉGICA.



PAm = pressão arterial média; IRVS = índice da resistência vascular sistêmica; IC = índice cardíaco; IRVP = índice da resistência vascular pulmonar; ANOVA ($P < 0.05$); Sig = significativa; NS = não significativa.

entre os valores do IC e do IRVP. Isto sugere que a ação do AM se faz principalmente ao nível do território arteriolar onde a produção de NO é maior.

O fato da administração do AM não afetar de modo significativo o DC, em contraposição à inibição da síntese de NO pelo L-NMMA, é mais um fato a favor da sua utilização. Estes dados são superponíveis a recente relato que, em 9 pacientes com choque séptico, mostrou com administração de AM, uma melhora da pressão arterial acompanhada de aumento do débito cardíaco ⁽¹⁵⁾.

É evidente que este campo de pesquisa exige novas investigações para melhor entendimento dos complexos mecanismos envolvidos na gênese da síndrome vasoplégica. Para que se possa atuar profilaticamente, talvez o desenvolvimento dos fatores anticitoquinas visando à prevenção do desencadeamento da cascata da reação inflamatória seja uma linha atraente obtendo-se, assim, maior segurança e melhor resultado com a utilização da CEC. Por outro lado, a ocorrência da vasoplegia em 1 paciente, que foi submetido a revascularização do miocárdio sem o auxílio de CEC (Caso de nº 5), levanta a possibilidade de que os fenômenos desencadeadores da liberação de NO não estejam relacionados somente a condições relacionadas com o desvio cardiopulmonar.

Assim, o azul de metileno, atuando sobre o tônus vascular através do bloqueio da ação do NO na musculatura lisa vascular (GMPC), se não reverte totalmente o distúrbio vasotônico, ao menos diminui de maneira significativa a necessidade do uso de catecolaminas como a noradrenalina e, por consequência, seus efeitos colaterais, contribuindo substancialmente para a diminuição da morbi-mortalidade na síndrome vasoplégica.

Andrade J C S, Batista Filho M L, Évora P R B, Tavares J R, Buffolo E, Ribeiro E E, Silva L A, Teles C A, Petrizzo A, Barata Filho V V, Duprat R - Methylene blue administration in the treatment of the vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; **11** (2): 107-14.

ABSTRACT: The restoration of the systemic vascular resistance employing methylene blue (MB) in 6 patients after cardiac surgery with and without cardiopulmonary bypass is reported. All patients presented, during the immediate postoperative period, tachycardia, oliguria, good peripheral perfusion and important systemic arterial hypotension not responsible to large doses of catecholamines infusion. The hemodynamic analysis, using the Swan-Ganz thermodilution technique, showed a profile compatible with vasoplegic syndrome, with the mean index of systemic vascular resistance of 868 dyne.s.cm⁵, similarly to the endotoxic shock this syndrome was assumed to be caused by nitric oxide synthase stimulation and release of nitric oxide (NO), by endothelial cells. Once released, NO stimulates soluble guanylate cyclase, and thereby activates the production of cyclic guanosine 3',5' monophosphate (cGMP) resulting in relaxation. Methylene blue was administered to block the NO action by inhibiting the soluble guanylate cyclase at doses of 1.5 mg/kg during one hour intravenous infusion. Systemic vascular tone restoration (IRVS = 1693 dyne.s.cm⁵), with normal arterial pressure and clinical performance, were effective and fast, showing MB as a pharmacological tool able to reduce morbidity and mortality of the vasoplegic syndrome.

DESCRIPTORS: Methylene blue, therapeutic use. Heart surgery, adverse effects. Extracorporeal circulation, adverse effects. Postoperative complications, drug therapy. Hypotension, drug therapy. Vascular resistance, drug effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Gomes W J - Ativação leucocitária e circulação extracorpórea. *Arq Bras Cardiol* 1993; **60**: 3-4.
- 2 Gonçalves Jr. I, Carvalho A C, Castello H J et al. - Vasodilatação periférica no pós-operatório de cirurgia cardíaca: síndrome vasoplégica. *Arq Bras Cardiol* 1992; **59** (Supl. 2): 84.
- 3 Mayer B, Brunner F, Schmidt K - Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993; **45**: 367-74.
- 4 Andersen L W, Baek L, Degn H, et al. - Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *Thorac Cardiovasc. Surg* 1987; **93**: 115-9.
- 5 Menasché P, Peynet J, Larivière J et al. - Does normothermic during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation* 1994; **90** (Part 2): 275-9.
- 6 Rocke D A, Gaffin S L, Wells M T, Koen Y, Brock-Utine J G - Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **93**: 832-7.
- 7 Évora P R B - O impacto científico da descoberta do óxido nítrico como vasodilatador e antitrombótico endógeno (Editorial). *Arq Bras Cardiol* 1993; **61**:3-5.
- 8 Preiser J C, Lejeune P, Roman A et al. - Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995; **23**: 259-64.
- 9 Shneider F, Lutun P H, Hasselmann M, Stoclet J C, Tempé J D - Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock: preliminary observations. *Int Care Med* 1992; **18**: 309-11.
- 10 Furchgott R F & Zawadzki J V - The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. *Nature* 1980; **228**: 373-6.
- 11 Ignarro L J, Buga G M, Wood K S, Byrness R E, Chaudhuri G - Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 9265-9.
- 12 Palmer R M J, Ashton D S, Moncada S - Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; **333**: 664-6.
- 13 FINK M P (Guest ed.) - Nitric oxide. *New horizons: the science and practice of acute medicine* 1995; **3**: 1-138.
- 14 Paya D, Gray G A, Stoclet J C - Effects of methylene blue on blood pressure and reactivity to norepinephrine in endotoxemia rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; **21**:926-30.
- 15 Daemen-Gubbels C R G H, Groeneveld P H P, Groeneveld A B J, von Kamp G J, Bronsveld W, Thijs L G - Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995; **23**: 1363-70.