

Efeitos dos Fármacos Vasoativos na Acidose Lática Conseqüente à Circulação Extracorpórea em Cirurgia Cardíaca *

Marilde de Albuquerque Piccioni TSA¹, José Otávio Costa Auler Júnior TSA²

RESUMO

Piccioni MA, Auler Jr JOC - Efeitos dos Fármacos Vasoativos na Acidose Lática conseqüente à Circulação Extracorpórea em Cirurgia Cardíaca

Justificativa e Objetivos – A circulação extracorpórea (CEC) pode reduzir a liberação de oxigênio aos tecidos causando acidose metabólica láctica. Os fármacos vasoativos utilizados freqüentemente para controlar a pressão arterial, modificam a resistência vascular periférica e podem interferir na ocorrência da acidose láctica. Os objetivos deste estudo foram: 1) determinar os fatores no desenvolvimento da acidose láctica tipo A conseqüente à CEC; 2) avaliar os efeitos dos fármacos vasoativos como fatores coadjuvantes ou não desta acidose.

Método – Participaram do estudo trinta pacientes submetidos à revascularização do miocárdio e distribuídos em três grupos: Grupo I - não utilizou agentes vasoativos; Grupo II - utilizou epinefrina; Grupo III - utilizou nitroprussiato de sódio e droperidol. Foram avaliados os parâmetros fisiológicos, oxigenação tecidual, equilíbrio ácido-base e osmolalidade plasmática nos períodos: pré-CEC; CEC-32 °C; CEC-37 °C e pós-CEC.

Resultados – O transporte e consumo de oxigênio foram reduzidos durante a CEC. Também ocorreu redução significativa no pH arterial e bicarbonato plasmático associados ao aumento do lactato sanguíneo nos grupos I e II, durante e após a CEC. No grupo I as variações destes parâmetros não foram significativas quando comparados aos Grupos II e III. A osmolalidade plasmática não alterou significativamente nos grupos.

Conclusões – A acidose láctica tipo A conseqüente à CEC, provavelmente ocorreu por hipoperfusão tecidual e não hipoxemia. Foi observada acidose láctica no grupo I devido aos efeitos da hipotermia, hemodiluição e baixo fluxo de perfusão. No grupo II, a norepinefrina parece ter acentuado a acidose láctica tipo A. No grupo III, a administração dos fármacos vasodilatadores durante a CEC parece ter contribuído favoravelmente com a redistribuição do fluxo tecidual, prevenindo-se a acidose láctica tipo A.

UNITERMOS – CIRURGIA, Cardíaca: circulação extracorpórea; METABOLISMO: acidose láctica

SUMMARY

Piccioni MA, Auler Jr JOC - Effects of Vasoactive Drugs in Lactic Acidosis as a Consequence of Extracorporeal Circulation in Cardiac Surgery

Background and Objectives - Cardiopulmonary bypass (CPB) may lead to metabolic lactic acidosis. Vasoactive drugs change vascular peripheral resistance and may interfere in the onset of lactic acidosis. The objectives of this study were: 1) to determine development factors of lactic acidosis type A as a consequence of CPB; 2) to evaluate the effects of vasoactive drugs as coadjuvant factors or not of such acidosis.

Methods - Thirty patients submitted to myocardial revascularization were distributed into 3 groups: Group I - without vasoactive drugs; Group II - with epinephrine; Group III - with sodium nitroprussiate and droperidol. Physiologic parameters, tissue oxygenation, acid-base balance and plasma osmolality were evaluated in periods pre-CPB; CPB - 32 °C; CPB - 37 °C and post-CPB.

Results - Oxygen transportation and consumption were reduced during CPB. There was a significant reduction of arterial pH and plasma bicarbonate associated to the increase in blood lactate in Groups I and II during and after CPB. Parameter changes in Group I were not significant as compared to Groups II and III. Plasma osmolality did not significantly change among groups.

Conclusions - Lactic acidosis type A was probably due to tissue hypoperfusion and not to hypoxemia. Lactic acidosis seen in Group I was due to the effects of hypothermia, hemodilution and low perfusion flow. In Group II, epinephrine seemed to have enhanced lactic acidosis type A. In Group III the administration of vasodilators during CPB seemed to have contributed to the redistribution of tissue flow thus preventing lactic acidosis type A.

KEY WORDS – METABOLISM: lactic acidosis; SURGERY, Cardiac: cardiopulmonary bypass

* Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (INCOR-HCFMUSP)

1. Mestre em Anestesiologia, Doutoranda pela Universidade de São Paulo (USP); Médica Assistente do Instituto do Coração HCFMUSP

2. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Universidade de São Paulo (USP); Diretor do Serviço de Anestesiologia do Instituto do Coração HCFMUSP

Apresentado em 11 de novembro de 1998

Aceito para publicação em 14 de janeiro de 1999

Correspondência para Dra. Marilde de Albuquerque Piccioni

Rua Itacolomi, 570/63

01239-020 São Paulo, SP

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A energia para a função normal da célula é obtida predominantemente da adenosina trifosfato (ATP) que é produzida pela oxidação da glicose. No processo da glicólise a molécula de glicose é fracionada em duas moléculas de ácido pirúvico, através de dez reações químicas catalisadas por enzimas do citoplasma. Em condições de aerobiose o ácido pirúvico é oxidado com perda do grupo carboxila, na forma de gás carbônico (CO₂), formando o grupo acetil da acetil-coenzima A. Esta molécula entra na mitocôndria para o ciclo de Krebs, resultando num ganho líquido de 36 moléculas de

ATP. Em anaerobiose o ácido pirúvico é reduzido a ácido láctico. Sendo um ácido forte ($pK_a = 3,8$), dissocia-se no fluido corpóreo em ânion lactato e íons hidrogênio (H^+), na proporção de uma molécula de ácido pirúvico para uma molécula dissociada. O ânion lactato associa-se aos cátions, principalmente ao sódio, enquanto o íon hidrogênio influencia o sistema tampão do organismo alterando o equilíbrio ácido-base.

O aumento da concentração de lactato no sangue é um típico sinal de redução da oferta de oxigênio aos tecidos¹. A concentração de lactato arterial em condições normais do metabolismo aeróbio é de 0,5 a 1,5 $mmol.L^{-1}$ ². A acidose metabólica láctica é caracterizada por elevação da concentração de lactato arterial igual ou superior a 4,0 $mmol.L^{-1}$, associada à diminuição do bicarbonato plasmático e pH arterial³. Este tipo de acidose foi classificada em A e B. A acidose láctica tipo A é conseqüente à hipoxemia ou à hipoperfusão tecidual e a tipo B pode ser causada por doenças sistêmicas⁴⁻⁵, ingestão de fármacos tóxicos⁶⁻⁷ e alterações congênitas do metabolismo do lactato e piruvato⁸.

O baixo débito cardíaco causando hipofluxo tecidual propicia condições para a ocorrência de acidose metabólica láctica do tipo A. Para a realização da circulação extracorpórea (CEC) institui-se o fluxo não pulsátil de 2,2 a 2,4 $L.min^{-1}.m^2$, que corresponde a um índice cardíaco inferior a 2,5 $L.min^{-1}.m^2$. A CEC em cirurgia cardíaca pode determinar condições de hipoxemia e hipofluxo tecidual, determinando privação de oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, acidose metabólica tipo A. Os fármacos vasoativos, utilizados para controle da pressão arterial média durante este procedimento, podem interferir na redistribuição do fluxo tecidual, tornando-se fatores coadjuvantes para a ocorrência ou não de acidose metabólica láctica do tipo A. Esta acidose indica privação de oxigênio aos tecidos e este fato pode influenciar na evolução per e pós-operatória da cirurgia cardíaca.

Este estudo tem como objetivos a determinação dos fatores que concorrem para o desenvolvimento da acidose metabólica tipo A conseqüente à CEC e a avaliação dos efeitos dos fármacos vasoativos como fatores coadjuvantes ou não da acidose.

MÉTODO

Após aprovação pelas Comissões Científica e de Ética do Hospital e consentimento formal dos pacientes, foram selecionados 30 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 42 a 65 anos, indicados para a revascularização cirúrgica do miocárdio. Ao exame clínico foram atribuídas aos pacientes a classe funcional clínica I/II (*New York Heart Association*) e estado físico ASA III. Não apresentavam diabetes melito, insuficiência renal ou hepática crônica ou aguda. O protocolo de pesquisa foi prospectivo e

aleatório. Os pacientes foram distribuídos em três grupos de dez pacientes, de acordo com a utilização ou não de fármacos vasoconstritores ou vasodilatadores durante a CEC: grupo I - não foram utilizados fármacos vasoativos; Grupo II - foi utilizado fármaco vasoconstritor, Grupo III - foi utilizado fármaco vasodilatador. O estudo foi realizado no per-operatório em quatro períodos designados: pré-CEC - 45 minutos após a indução da anestesia, antes da circulação extracorpórea; CEC-hipotermia - durante a circulação extracorpórea após 30 minutos de hipotermia ($32^\circ C$); CEC- $37^\circ C$ - durante a circulação extracorpórea, após 15 minutos de reaquecimento do sangue a $37^\circ C$ (normotermia); pós-CEC - 45 minutos após o término da circulação extracorpórea.

Todos os pacientes receberam 15 mg de midazolam por via oral como medicação pré-anestésica, 30 minutos antes de serem encaminhados ao centro cirúrgico. A técnica anestésica utilizada foi a associação de opióides com benzodiazepínicos. A indução da anestesia foi realizada com midazolam (0,4 a 0,6 $mg.kg^{-1}$) e fentanil (10 a 20 $\mu g.kg^{-1}$), seguida de relaxamento muscular com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 $mg.kg^{-1}$. Conforme os parâmetros hemodinâmicos durante a anestesia e a CEC utilizou-se fentanil até completar a dose máxima de 75 $\mu g.kg^{-1}$ ⁹. Antes do início da CEC administrou-se midazolam (0,3 $mg.kg^{-1}$) e metade da dose inicial de brometo de pancurônio. Para a revascularização cirúrgica do miocárdio utilizou-se a técnica de pinçamento intermitente da aorta, com hipotermia de $32^\circ C$, sendo a duração do pinçamento inferior a 15 minutos¹⁰⁻¹¹. Na preparação para a circulação extracorpórea, no período da canulização da aorta, reduziu-se a pressão arterial média para valores inferiores a 70 mmHg (9,3 kPa) através da infusão de nitroprussiato de sódio, na dose de 0,5 a 1,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$. Optou-se por este agente vasodilatador devido a seu rápido início de ação (1 a 2 minutos) e ao término do efeito em dois a quatro minutos, tempo necessário para o procedimento de canulização da aorta e sem interferência com o estudo. Foi administrada heparina na dose de 400 $UI.kg^{-1}$ no átrio direito e quando o tempo de coagulação ativada (TCA) reduziu-se a valores inferiores a 700 segundos administrou-se outra dose de 100 $UI.kg^{-1}$ no perfusato¹²⁻¹³. A CEC total foi realizada pela canulização do átrio direito (cânula única) e aorta. Utilizou-se oxigenador de bolhas, bomba de circulação extracorpórea, gerando fluxo não pulsátil através de sistema de roletes. O fluxo da perfusão foi de 2,2 a 2,4 $L.min^{-1}.m^2$ com hipotermia de $32^\circ C$. O fluxo de oxigênio foi de 2 a 4 $L.min^{-1}$ e a concentração de 100%. A hemodiluição foi realizada com solução de Ringer sem lactato (20 a 35 $ml.kg^{-1}$) de acordo com o hematócrito, que permaneceu em torno de 30%. Para determinação deste hematócrito pela hemodiluição foi utilizada a fórmula preconizada por Kirklin¹⁴. A glicemia foi tratada com insulina quando o resultado do exame la-

EFEITOS DOS FÁRMACOS VASOATIVOS NA ACIDOSE LÁTICA CONSEQÜENTE À CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CIRURGIA CARDÍACA

boratorial foi superior a $200 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$. O limite dos valores da pressão arterial média durante a circulação extracorpórea foi de 50 a 100 mmHg (6,6 a 13,3 kPa)¹⁵. O controle da pressão arterial dos grupos foi realizada da seguinte forma:

- Grupo I - não se utilizou fármacos vasoativos. Quando a pressão arterial média reduziu-se a valores inferiores a 50 mmHg (6,6 kPa), as correções foram feitas com acréscimo de volume no perfusato (Ringer sem lactato) completando o total de $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ e aumento de 10% do fluxo de perfusão. Quando a pressão arterial média subiu a valores acima de 100 mmHg (13,3 kPa) injetou-se fentanil, considerando-se a dose máxima de $75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ⁹.
- Grupo II - neste grupo o ajuste da pressão arterial média em valores superiores a 50 mmHg (6,6 kPa) durante a CEC foi feito com norepinefrina ($t = 2$ a 3 minutos) na dose inicial de $0,1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ e dose máxima de $1,0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ¹⁶. Não se modificou o fluxo da perfusão e não se adicionou volume (Ringer) no perfusato para controle da pressão arterial durante todo procedimento. Quando esta foi superior a 100 mmHg (13,3 kPa) no curso da circulação extracorpórea, administrou-se fentanil na dose estabelecida para o paciente.
- Grupo III - neste grupo foram utilizados dois vasodilatores: nitroprussiato de sódio ($t = 2$ a 4 min) por via venosa em dose preconizada de $0,2$ - $8,0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ¹⁷; e droperidol ($t = 2$ a 3 horas) na dose $0,1$ – $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ também por via venosa¹⁸. Com início de ação em dois a três minutos, alcança o efeito máximo aos 10 a 12 minutos. Apesar da longa duração do seu efeito a opção por este agente deveu-se a sua ação estabilizadora da membrana celular miocárdica¹⁹. A administração destes vasodilatores seguiu os seguintes critérios: 1 - após 15 minutos do início da circulação extracorpórea e estabilização da pressão arterial média, pelo ajuste do fluxo da perfusão e volume do perfusato, iniciou-se a infusão contínua de nitroprussiato de sódio na dose inicial de $0,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e dose máxima de $1,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 2 - quando a pressão arterial média foi superior a 100 mmHg (13,3 kPa) sendo atingida a dose máxima do nitroprussiato de sódio estabelecida neste estudo, associou-se então droperidol na dose inicial de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Quando a pressão arterial média reduziu-se a valores inferiores a 50 mmHg (6,6 kPa) elevou-se em 10% o fluxo da perfusão e acrescentou-se volume (Ringer) ao perfusato (máximo de $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), mantendo-se a vasodilatação periférica.

Os critérios pré-estabelecidos foram cumpridos em todos os grupos. Quando houve dificuldade técnica para man-

ter a PAM em limites seguros, em qualquer momento do estudo, outras condutas terapêuticas foram feitas, excluindo-se os pacientes do estudo. A Tabela I mostra as doses médias dos agentes vasoativos utilizados durante o período de hipotermia (32 °C) e normotermia (37 °C). Os valores da pressão arterial média, resistência vascular sistêmica e hematócrito também são mostrados nos três grupos.

Para a avaliação dos fatores concorrentes para a acidose láctica tipo A durante a CEC, foram determinados os valores do transporte, consumo e extração de oxigênio nos períodos de hipotermia (32 °C) e normotermia (37 °C). Estes parâmetros foram calculados através dos valores da hemoglobina, PaO_2 , SaO_2 , PvO_2 , SvO_2 , superfície corpórea e débito cardíaco ($\text{DC} = \text{fluxo da CEC}$) por fórmulas convencionais²⁰. O pH sanguíneo foi medido através de eletrodo calibrado a 37 °C (*Radiometer-ABL300*). A partir do pH, temperatura e PCO_2 foi calculado o bicarbonato plasmático ($\text{vn} = 22$ a $26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e excesso de base ($\text{vn} = +2,5$ a $-2,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)²¹. Durante o período de hipotermia, em CEC, o pH foi avaliado pelo método *pH-ALFA-STAT*²². Também foi medido o ânion lactato para determinação da acidose láctica (método enzimático ultravioleta, $\text{vn} = 0,63$ a $1,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ no sangue arterial). O hiato aniônico foi calculado para confirmar a acidose metabólica²³. Para determinação do hiato aniônico o sódio foi dosado no plasma (fotometria de chama, $\text{vn} = 133$ a $145 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e o cloro (método calorimétrico, $\text{vn} = 98$ a $119 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). A glicemia também foi dosada através do método ultravioleta, $\text{vn} = 70$ a $115 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Na correção da acidose metabólica utilizou-se o bicarbonato de sódio, sendo necessária a monitorização da osmolalidade plasmática, que foi realizada pelo método da osmometria determinada pelo ponto de congelamento do plasma ($\text{vn} = 285$ a $310 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$). A dosagem do hematócrito foi realizada utilizando a centrifuga de microhematócrito. A temperatura sanguínea central foi monitorizada com sensor posicionado na nasofaringe, obtida no per-operatório de forma contínua. Determinou-se o volume urinário através de cateter vesical. Os dados foram analisados através do sistema SAS (*Statistical Analysis System*). Os resultados estão apresentados como médias e desvios padrão. Foi realizada a comparação entre os períodos no mesmo grupo, tendo como controle o período inicial. Comparou-se também a variação entre os grupos, tendo como controle o grupo I. Foram utilizadas a análise de perfil para medidas repetidas, a análise de variância (ANOVA) e para variáveis não pareadas o teste *t* de Student. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Fórmula para correção do hematócrito durante a CEC:

$$Ht_{\text{final}} = \frac{\text{volemia do paciente} \cdot Ht_{\text{do paciente}}}{\text{volemia do paciente} + \text{volume do perfusato}}$$

Tabela I - Doses Médias dos Fármacos Vasoativos - PAM - RVS - Hematócrito

	CEC-32°C			CEC-37°C		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III
PAM (mmHg)*	61,1 ± 1,2	65,3 ± 1,2	58,3 ± 1,5	68,7 ± 1,6	68,9 ± 1,2	68,3 ± 1,8
RVS (dina.s ⁻¹ .cm ⁻⁵)*	1180 ± 8,1	1313 ± 5,4	1079 ± 4,3	1327 ± 9,2	1391 ± 4,8	1264 ± 6,1
Hematócrito (%)*	27,8 ± 3,1	29,7 ± 3,5	27,3 ± 2,8	30,9 ± 2,9	32,3 ± 2,1	29,1 ± 1,7
Norepinefrina (µg.kg ⁻¹)		0,6			0,3	
Nitroprussiato de sódio (µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)			0,5			1,0
Droperidol (mg.kg ⁻¹)						0,1

* Média ± DP

Tabela III - Índices de Oxigenação Tecidual durante a CEC (Média ± DP)

	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	CEC 32°C	CEC 37°C	CEC - 32°C	CEC - 37°C	CEC - 32°C	CEC - 37°C
Transporte de oxigênio (DO ₂) (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	328,4 ± 47,1	331,7 ± 39,4	325,4 ± 41,8	326,4 ± 44,8	310,5 ± 43,5	320,7 ± 47,4
Consumo de oxigênio (VO ₂) (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	59,0 ± 21,0	81,6 ± 23,6	61,7 ± 19,3	86,8 ± 19,5	68,7 ± 18,6	89,2 ± 19,8
Extração de oxigênio (O ₂ ER) (%)	0,18 ± 0,07	0,23 ± 0,08	0,19 ± 0,06	0,22 ± 0,08	0,23 ± 0,07	0,24 ± 0,03
Pressão venosa de oxigênio (PvO ₂) (mmHg)	55,1 ± 6,7	46,3 ± 7,6	52,0 ± 9,9	45,6 ± 4,7	53,1 ± 5,1	48,6 ± 2,9

Fórmula para o cálculo do hiato aniônico:

$$AG = NA^+ - (Cl^- + HCO_3^-) (VN = 10 a 12 mmol.L^{-1})$$

RESULTADOS

As características físicas dos pacientes (sexo, idade, peso, altura e superfície corpórea) não apresentaram diferença significativa entre os grupos (Tabela II). A Figura 1 demonstra que não houve diferença significativa no tempo da CEC entre os grupos estudados.

Tabela II - Dados das Características Físicas dos Grupos I, II e III (Média ± DP)

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p*
n	10	10	10	
Sexo	M = 9 F = 1	M = 8 F = 2	M = 10	
Idade(anos)**	61,1 ± 5,4	60,9 ± 4,8	61,2 ± 4,5	0,990
Peso (kg)**	74,1 ± 13,1	74,2 ± 12,9	74,3 ± 10,2	0,999
Altura (cm)**	169,6 ± 5,3	169,3 ± 5,8	169,5 ± 6,1	0,993
Superfície corpórea (m ²)**	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,000

M = sexo masculino F = sexo feminino

* p > 0,05 (valores estatisticamente não significativos)

** Média ± DP

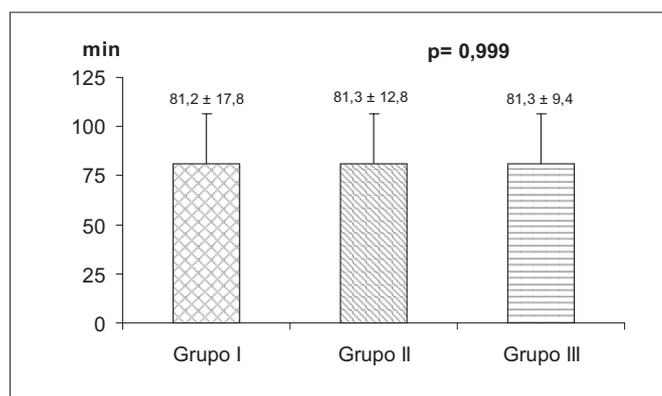


FIGURA 1 - Valores médios e desvios-padrão do tempo de circulação extracorpórea. Não houve diferença significativa entre os grupos

Os valores do transporte, consumo e extração do oxigênio, bem como a pressão do oxigênio do sangue venoso estão apresentados na Tabela III.

Estabelecendo-se como padrão os valores de 550 a 650 ml.min⁻¹.m² como adequados aos tecidos em normotermia, houve importante redução destes parâmetros em todos os grupos. Os resultados da análise estatística dos grupos II e III, quando comparados aos valores do grupo I, foram os seguintes: hipotermia (32 °C): grupo II (p = 0,882); grupo III (p = 0,389); normotermia (37 °C): grupo II (p = 0,782); grupo III (p = 0,579). Considerando-se adequados o consumo de oxigênio pelos tecidos entre 105 e 115 ml.min⁻¹.m², observou-se redução destes parâmetros nos três grupos durante a CEC. Não houve diferença significativa dos grupos II e III em relação aos va-

EFEITOS DOS FÁRMACOS VASOATIVOS NA ACIDOSE LÁTICA CONSEQÜENTE
À CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CIRURGIA CARDÍACA

Tabela IV - Exames Complementares (Média ± DP)

	Glicose/soro (mg.dl ⁻¹)				Cloro (mmol.L ⁻¹)				Osmolalidade (mOsmol.kg ⁻¹)			
	Pré-CEC	CEC-32°C	CEC-37°C	Pós-CEC	Pré-CEC	CEC-32°C	CEC-37°C	Pós-CEC	Pré-CEC	CEC-32°C	CEC-37°C	Pós-CEC
Grupo I	110,2±29,0	157,2±51,0	230,2±43,1	249,0±51,0	105,0 ± 3,2	111,4±5,2	110,1 ± 5,4	109,0 ± 2,0	289,4 ± 5,6	289,3 ± 5,9	289,4 ± 9,8	291,5 ± 9,7
Grupo II	113,1±27,0	158,4±47,3	228,1±42,2	250,0±46,0	105,0 ± 3,0	110,9 ± 5,7	110,3 ± 4,8	109,0 ± 2,2	288,0 ± 8,5	299,2 ± 5,9	305,3 ± 9,0	296,0 ± 2,2
Grupo III	112,2±24,0	159,3±46,4	230,1±42,4	247,0±53,0	106,0 ± 3,1	111,2 ± 2,0	110,2 ± 3,3	110,0 ± 2,1	289,2 ± 5,9	297,3 ± 5,6	298,2 ± 6,5	291,0 ± 1,6

lores do grupo I, nos períodos de hipotermia (32 °C) (grupo II, p = 0,768; grupo III, p = 0,389) e normotermia (37 °C) (grupo II, p = 0,598; grupo III, p = 0,579). A extração de oxigênio oscilou entre 0,24 e 0,28%. Os resultados mostraram redução na extração de oxigênio pelos tecidos nos grupos durante o período de hipotermia (32 °C). Em normotermia (37 °C), os valores da extração de oxigênio do grupo III atingiram valores normais. Não houve diferença significativa quando se comparou os valores do grupo I em relação aos valores dos grupos II e III: hipotermia (32 °C) (grupo II, p = 0,658; grupo III, p = 0,128); normotermia (37 °C) (grupo II, p = 0,783; grupo III, p = 0,716). Os valores da PvO₂ mantiveram-se acima de 40 mmHg em todos os grupos. Quando os valores dos grupos II e III foram comparados com os valores do grupo I, não se observou diferença significativa nos períodos de hipotermia (32 °C) (grupo II, p = 0,423; grupo III, p = 0,462); normotermia (37 °C) (grupo II, p = 0,807; grupo III, p = 0,383).

Para a análise estatística os valores de pH, da PaCO₂, da concentração de bicarbonato plasmático e de excesso de base foram utilizados dos valores processados pelo aparelho de gasometria a 37 °C, durante o período de hipotermia em todos os grupos. Em relação aos valores de pH obtidos pelo aparelho de gasometria, foi calculada a concentração de íons hidrogênio de cada um deles. Através das médias logarítmicas foram recalculados os valores de pH. Comparando-se os valores de pH arterial ao período anterior à CEC observou-se redução significativa nos períodos de hipotermia (32 °C), normotermia (37 °C) e pós-CEC (Figura 2). Em relação a PaCO₂, variação ocorrida durante e após a CEC não foi significativa em relação aos valores do período que a antecedeu (Figura 3). Os valores do bicarbonato arterial estão representados na Figura 4. Comparando-se os valores do bicarbonato arterial ao período anterior à CEC observou-se redução significativa nos períodos de hipotermia (32 °C), normotermia (37 °C) e pós-CEC. Comparando-se os valores do excesso de base ao período pré-CEC, observou-se redução significativa nos períodos de hipotermia (32 °C), normotermia (37 °C) e pós-CEC (Figura 5). Em relação ao hiato aniônico, observou-se redução significativa nos períodos de hipotermia (32 °C), normotermia (37 °C) e pós-CEC, comparando-se ao período que a antecedeu (Figura 6). Os valores do lactato arterial estão representados

na Figura 7. Observou-se elevação significativa em relação ao período pré-CEC no grupo II durante o período de hipotermia (32 °C) e nos grupos I e II durante o período de normotermia (37 °C). Após a CEC os valores do lactato arterial permaneceram significativamente elevados nos grupos I e II. No grupo III não houve elevação significativa dos valores durante e após a circulação extracorpórea. Os valores da glicemia, cloro e osmolalidade dos grupos estão apresentados na Tabela IV.

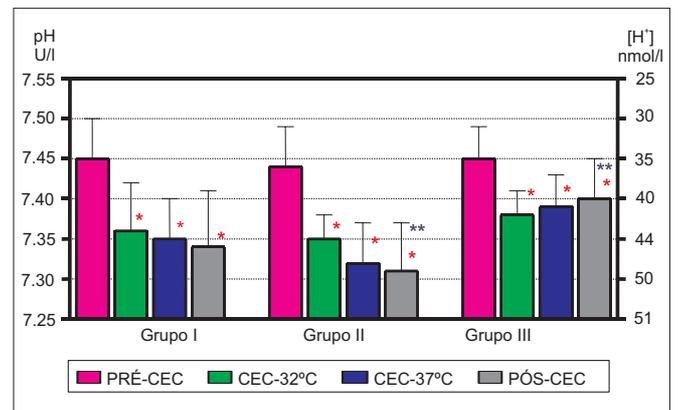


FIGURA 2 - Valores médios e desvios-padrão de pH arterial. Alterações significativas: - nos grupos entre os períodos, em relação ao pré-CEC (*p < 0,05); - entre os grupos I e II comparando-se ao grupo I, em cada período de estudo (**p < 0,05)

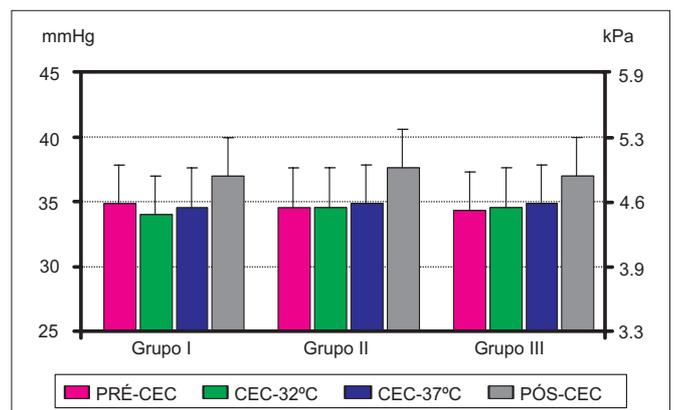


FIGURA 3 - Valores médios e desvios-padrão da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial. As alterações não foram significativas entre os períodos e entre os grupos

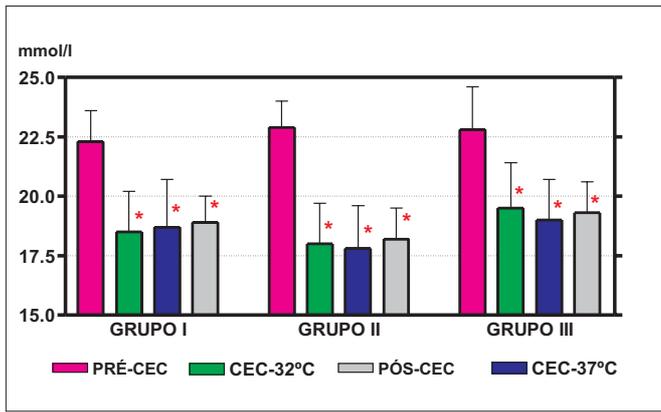


FIGURA 4 - Valores médios e desvios-padrão do bicarbonato arterial. Alterações significativas (* $p < 0,05$) nos grupos entre os períodos, em relação ao pré-CEC. Entre os grupos em cada período as alterações não foram significativas

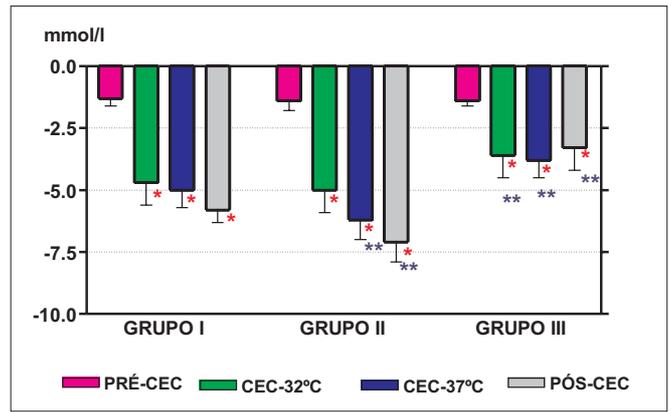


FIGURA 5 - Valores médios e desvios-padrão do excesso de base. Alterações significativas: - nos grupos entre os períodos, em relação ao pré-CEC (* $p < 0,05$); - entre os grupos I e II comparando-se ao grupo I, em cada período de estudo (** $p < 0,05$)

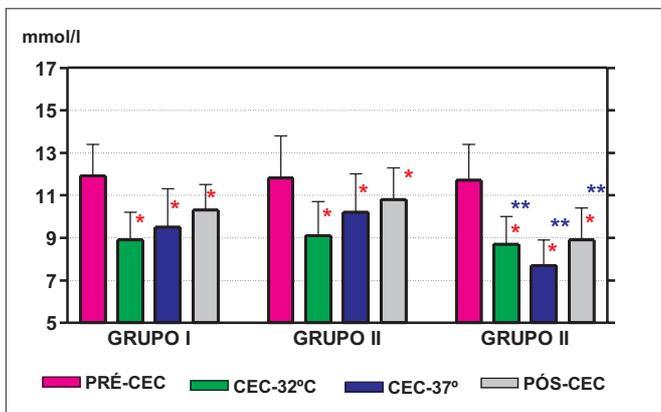


FIGURA 6 - Valores médios e desvios-padrão do hiato aniônico. Alterações significativas: - nos grupos entre os períodos, em relação ao pré-CEC (* $p < 0,05$); - entre os grupos I e II comparando-se ao grupo I, em cada período de estudo (** $p < 0,05$)

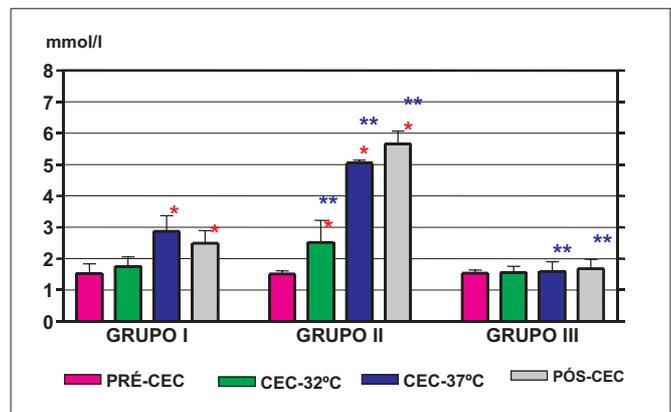


FIGURA 7 - Valores médios e desvios-padrão do lactato arterial. Alterações significativas: - nos grupos entre os períodos, em relação ao pré-CEC (* $p < 0,05$); - entre os grupos I e II comparando-se ao grupo I, em cada período de estudo (** $p < 0,05$)

DISCUSSÃO

A circulação extracorpórea tem sido responsabilizada por privação de oxigênio aos tecidos, elevando rapidamente o lactato sanguíneo. Neste estudo observou-se elevação do lactato arterial acima de $2,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ nos grupos I e II no período de normotermia (37°C) e pós-CEC. No grupo II esta elevação foi maior, observando-se também o mesmo fato no período de hipotermia a 32°C . No grupo III a elevação do lactato não ultrapassou a $2,0 \text{ mmol.L}^{-1}$, fato sem significação estatística ao ser comparado aos valores que antecederam a circulação extracorpórea. O pH reduziu-se em todos os grupos de pacientes em relação aos valores anterior à CEC. No entanto, somente no grupo II, na vigência da normotermia (37°C) e pós-CEC, a redução foi considerada importante

do ponto de vista clínico. Os valores do bicarbonato arterial reduziram-se significativamente durante a CEC em todos os grupos, em relação aos valores que os antecederam, indicando a elevação da concentração de íons hidrogênio $[\text{H}^+]$. O aumento do excesso de base acima do valor considerado normal ($+2,5$ a $-2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$) confirmou a acidose metabólica no decurso da circulação extracorpórea. Também a acidose metabólica pode ser caracterizada em relação ao hiato aniônico. Sua elevação distingue a acidose metabólica láctica da acidose hiperclorêmica, que cursa com hiato aniônico normal³. Esta elevação da diferença ou hiato aniônico representa os ânions que não se encontram presentes normalmente no plasma, sendo atribuídos ao lactato e ao acetato acumulados no líquido extracelular. Os valores do hiato aniônico deste estudo mostraram redução significativa durante a

circulação extracorpórea em relação ao período que a antecedeu. Somente no grupo II, após a CEC, a redução não foi significativa em relação aos valores iniciais. Este resultado não confirmou a acidose metabólica láctica, entretanto, outros autores²⁴ demonstraram, em estudo prospectivo de 111 pacientes submetidos à CEC, redução do hiato aniônico persistente por 24 horas, na presença do lactato arterial aumentado. Corroborando os resultados destes autores, o presente estudo demonstrou ter havido redução do hiato aniônico durante e após a CEC, apesar do aumento do lactato sangüíneo, da redução do pH arterial e bicarbonato plasmático e do aumento do excesso de base, todos indicadores da acidose metabólica láctica. Também excluiu-se a acidose hiperclorêmica devido aos valores normais do cloro plasmático, apesar da redução do hiato aniônico. Como estes pacientes não tinham diabetes melito, o aumento da glicemia não foi considerado de importância clínica para o diagnóstico da cetoacidose diabética. Os valores superiores a $325 \text{ mOsmol.kg}^{-1}$ na osmolalidade plasmática são nocivos ao sistema nervoso central²⁵. Em todos os grupos, a osmolalidade plasmática não excedeu a $310 \text{ mOsmol.kg}^{-1}$ durante e após a circulação extracorpórea. A variação dos valores da PaCO_2 não foi significativa durante e após a circulação extracorpórea em relação ao período que a antecedeu, excluindo-se o diagnóstico de acidose respiratória.

Durante a CEC a oxigenação do sangue processa-se em oxigenadores de bolhas ou membranas. O coração, também excluído, é substituído por bomba de perfusão que gera o fluxo através do sistema de roletes. O fluxo de perfusão durante a CEC, em normotermia, que deveria ser entre $3,0$ e $3,5 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^2$ reduz-se a valores de $2,2$ a $2,4 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^2$. Neste estudo observou-se que o fluxo deste valor contribuiu para reduzir o volume de oxigênio transportado aos tecidos durante os períodos de hipotermia (32°C) e normotermia (37°C). Em condições basais, os tecidos consomem aproximadamente 250 ml.min^{-1} de oxigênio, independentemente da quantidade de oxigênio ofertado. Entretanto, quando se reduz o valor do transporte de oxigênio, o consumo é mantido pelo aumento da extração de oxigênio tecidual. Mas, se a redução for importante e o mecanismo de compensação pela extração de O_2 tecidual alcançar seu limiar máximo, o volume de O_2 disponível nos tecidos declina. Este patamar foi definido como DO_2 crítico²⁶. O metabolismo aeróbio torna-se prejudicado instalando-se importante glicólise anaeróbica, o que resulta na formação de ácido láctico e redução do pH. A relação entre DO_2/VO_2 tem sido objeto de vários estudos²⁷⁻²⁸. Alguns autores demonstraram ser bifásica em pacientes anestesiados submetidos à CEC, com o limite do transporte de oxigênio em $330 \text{ ml.min}^{-1}.\text{m}^2$ ²⁹. No presente estudo, o volume de oxigênio ofertado aos tecidos reduziu-se a valores em torno de $300 \text{ ml.min}^{-1}.\text{m}^2$ e o volume de oxigênio consumido pelos tecidos também sofreu

redução durante a hipotermia (32°C) e normotermia (37°C). Entretanto, ao contrário do esperado, a extração de oxigênio não se elevou durante a hipotermia (32°C) em todos os grupos de pacientes. No período de normotermia (37°C) também a extração de oxigênio manteve-se reduzida nos grupos I e II. No grupo III, embora tenha havido discreta redução durante a hipotermia de 32°C , os valores da extração de oxigênio normalizaram-se durante o reaquecimento do sangue a 37°C . A ausência de compensação através da elevação da extração de oxigênio pelos tecidos, concomitante com a redução do transporte, sugerem desequilíbrio na distribuição do fluxo sangüíneo tecidual ou recrutamento das derivações arteriovenosas funcionais na microcirculação. Foi demonstrado que a PvO_2 elevada na vigência do transporte de oxigênio inadequado causa má distribuição do fluxo sistêmico para leitos teciduais de baixa ou alta extração de oxigênio³⁰. Este fato corroborou os achados deste estudo, na indicação de hipofluxo tecidual durante a CEC. Estes dados são comuns em pacientes submetidos à CEC e podem ser explicados pela existência de áreas onde houve desproporção entre a oferta e o consumo de oxigênio, levando à ocorrência de metabolismo anaeróbico³¹. Este fato foi demonstrado, comprovando a ocorrência de isquemia em território esplâncnico e sofrimento do trato gastrointestinal após a CEC³². Foi demonstrado também que este fato pode ter contribuído para lesão da célula hepática, provocando disfunção deste órgão após a circulação extracorpórea³³.

Em relação aos efeitos dos fármacos vasoativos utilizados foram observados os seguintes fatos: - no grupo I (controle) foram demonstrados os efeitos do fluxo da perfusão, da hemodiluição e da hipotermia na resistência vascular periférica, durante a CEC. Os agentes anestésicos utilizados (midazolam e fentanil) neste grupo não evitaram a vasoconstrição, observada através do aumento da resistência periférica. Estudo com fentanil na dose de $75 \mu\text{g.kg}^{-1}$, durante cirurgia cardíaca, não evitou a liberação de catecolaminas durante a CEC, fato que tinha acontecido até o período anterior⁹. No grupo de pacientes em que se administrou norepinefrina para manter a pressão arterial, sem alteração do fluxo pré-estabelecido e do volume do perfusado, houve elevação do lactato acima de $5,0 \text{ mmol.L}^{-1}$, redução importante do pH arterial e do bicarbonato plasmático, bem como aumento do excesso de base. Estes dados indicaram que houve privação de oxigênio tecidual. Apesar de não ter sido administrada a dose máxima de norepinefrina ($0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e da rápida recuperação de seu efeito (dois a três minutos), parece que esta vasoconstrição mostrou-se prejudicial aos pacientes deste grupo. No grupo III, os resultados sugerem que a redução do transporte de oxigênio também associou-se à hipoperfusão tecidual. Neste grupo, a redução significativa do pH arterial, a significativa diminuição do bicar-

bonato plasmático e o aumento do excesso de base em relação aos valores iniciais indicaram que houve formação de ácido láctico nos tecidos, conseqüente ao metabolismo anaeróbico. No entanto, a elevação do lactato arterial e as alterações com menor repercussão clínica sugeriram que os tecidos foram melhor perfundidos ao comparar-se aos grupos I e II. Os fármacos vasodilatadores utilizados neste grupo parecem ter contribuído para a distribuição mais favorável do fluxo sistêmico durante a CEC. Foi relatado que o nitroprussiato de sódio ($0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) pode influenciar favoravelmente no tratamento de pacientes com acidose láctica por provável redistribuição do fluxo sanguíneo³⁴.

Em conclusão, os fatores concorrentes para o desenvolvimento da acidose láctica tipo A, conseqüente à CEC, foram o hipofluxo da perfusão associado à vasoconstrição. A hipoxemia foi excluída como causa da acidose láctica tipo A conseqüente à CEC. No grupo I ocorreu acidose metabólica láctica tipo A pelos efeitos da hipotermia, da hemodiluição e do hipofluxo da CEC. No grupo II, a administração da norepinefrina para controlar a pressão arterial parece ter acentuado a acidose láctica tipo A, quando comparada ao grupo I. No grupo III, a administração de fármacos vasodilatadores durante a CEC parece ter contribuído favoravelmente para a redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual, prevenindo-se a acidose láctica tipo A.

RESUMEN

Piccioni MA, Auler Jr JOC - Los Efectos de los Fármacos Vasoactivos en la Acidosis Láctica conseqüente a la Circulación Extracorpórea en Cirugía del Corazón

Justificativa y Objetivos - La circulación extracorpórea (CEC) puede causar acidosis metabólica láctica. Los fármacos vasoactivos, modifican la resistencia vascular periférica y pueden interferir en la ocurrencia de acidosis láctica. Los objetivos de este estudio fueron: 1) determinar los factores en el desarrollo de la acidosis láctica tipo A conseqüente a la CEC; 2) evaluar los efectos de los fármacos vasoactivos como factores coadyudantes o no de esta acidosis.

Método - Treinta pacientes sometidos a la revascularización del miocárdio fueron distribuidos en tres grupos: Grupo I - usó agentes vasoactivos; grupo II - usó epinefrina; grupo III - usó nitroprussiato de sodio y droperidol. Se estimaron los parámetros fisiológicos, oxigenación tecidual, equilibrio ácido-base y osmolalidad plasmática en los periodos: pré-CEC; CEC-32 °C; CEC-37 °C y Pos-CEC.

Resultados - El transporte y consumo de oxígeno fueron reducidos durante la CEC. Ocurrió reducción significativa en el pH arterial y bicarbonato plasmático asociados al aumento del lactato sanguíneo en los grupos I y II, durante y después de la CEC. En el grupo I las variaciones de estos parámetros no eran significantes cuando comparados a los Grupos II y III. La osmolalidad plasmática no alteró significativamente en los grupos.

Conclusiones - Acidosis láctica tipo A, probablemente ocurrió por hipoperfusión tecidual y no por hipoxemia. La acidosis láctica observada en el grupo I fue debida a los efectos de la hipotermia, hemodilución y bajo flujo de perfusión. En el grupo

II, la norepinefrina parece haber acentuado la acidosis láctica tipo A. La administración de vasodilatadores durante la CEC parece haber contribuido favorablemente con la redistribución del flujo tecidual previniéndose la acidosis láctica tipo A.

REFERÊNCIAS

1. Kruse JA, Haupt MT, Puri VK et al - Lactate levels as predictors for the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest*, 1990;98:959-962.
2. Kresisberg RA - Lactate homeostasis and lactate acidosis. *Ann Intern Med*, 1980;92:227-237.
3. Relman AS - Lactic Acidosis, em: *Acid-base and potassium homeostasis*. New York, Churchill-Livingston, 1978;65-100.
4. Berger M, Hagg AS, Goodman MN et al - Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. *Biochem J*, 1976;158:191-202.
5. Mulhausen R, Eichenholtz A, Blumentals A - Acid-base disturbances in patients with cirrhosis of the liver. *Medicine*, 1976;46:185-189.
6. Kreisberger RA, Owen WC; Siegal AM - Ethanol-induced hyperlactacidemia: inhibition of lactate utilization. *J Clin Invest*, 1971;50:166-174.
7. Misbin RI - Phenformin-associated lactic acidosis pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*, 1977;87:591-595.
8. Grover WD, Averbach VH, Patel MS - Biochemical studies and therapy in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's Syndrome). *J Pediatr*, 1972;81:39-44.
9. Stanley TH, Berman L, Green O et al - Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology*, 1980;53:250-253.
10. Jatene FB, Ferreira HP, Ramires JAF et al - Estudo comparativo da cardioplegia e do clameamento intermitente em cirurgia de revascularização do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*, 1990;54:105-109.
11. Piccioni MA - Hipotermia, em: *Auler Jr JOC, Vane LA - SAESP - Atualização em Anestesiologia*, 2ª Ed, São Paulo. Atheneu, 1992;26:331-340.
12. Young JA, Krisker CT, Doty DB - Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg*, 1978;26:231-240.
13. Hattersley PG - Activated coagulation time of whole blood. *JAMA*, 1996;196:436.
14. Kirklin JW - *Cardiac Surgery*. New York, Wiley - Sons, 1986; 29-82.
15. Finlayson DC, Kaplan JA - *Cardiopulmonary bypass*, em: *Kaplan JA - Cardiac Anesthesia*. New York, Grune - Stratton, 1979;393.
16. Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E - Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. *Cir Res*, 1974;34:812-823.
17. Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ - Cyanide and thiocyanate concentrations following nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth*, 1967;48:651.
18. Graves CL, Downs NH, Brown AB - Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of inovar, fentanyl and droperidol in man. *Anesth Analg*, 1975;54:15-23.
19. Long G, Dripos RD, Price HL - Measurement of anti-arrhythmic potency of drugs in man: effects of dehydrobenzoperidol. *Anesthesiology*, 1967;28:318-323.
20. Pollard D, Seliger E - An implementation of bedside physiological calculations. *Massachusetts, Hewlett-Packard*, 1985;37.

EFEITOS DOS FÁRMACOS VASOATIVOS NA ACIDOSE LÁTICA CONSEQÜENTE
À CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CIRURGIA CARDÍACA

21. Severinghaus JW - Blood gas calculator. J Appl Physiol, 1966; 21:1108-1116.
22. Piccioni MA, Auler Jr JOC - Equilíbrio ácido-base durante hipotermia. Rev Bras Anesthesiol, 1992;42:297-302.
23. Emmett M, Narins RG - Clinical use of the anion gap. Medicine, 1977 56:38-54.
24. Ernest D, Herkes RG, Raper R - Alterations in anion gap following cardiopulmonary bypass. Crit Care Med, 1992;20:52-56.
25. Felts PW - Cetoacidose, em: Clinicas Médicas da América do Norte. Rio de Janeiro, Interamericana Ltda, 1983;881.
26. Barcroft J - On anoxaemia. Lancet; 1920;485.
27. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP et al - Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. Chest, 1983;84:267-271.
28. Gutierrez G, Pohil RJ - Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. Crit Care Med, 1986;1:45.
29. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K et al - Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. Crit Care Med, 1983;11:640-643.
30. Bryan - Brown CW - Tissue blood flow and oxygen transport in critically ill patients. Crit Care Med, 1975;3:103-108.
31. Baraka A - The effect of perfusion flow on oxidative metabolism during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg, 1993;76: 1191-1194.
32. Landow L - Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. Crit Care Med, 1993;21:S84-S91.
33. Piccioni MA, Auler Jr JOC, Piccioni JL et al - Estudo da função hepática após circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca. Rev Bras Anesthesiol, 1994;44:357-364.
34. Taradash MR, Jacobson LB - Vasodilator therapy of idiopathic lactic acidosis. N Engl J Med, 1975;293:468-471.