

INFLUÊNCIA DA HEMODILUIÇÃO NA PREVENÇÃO DA EMBOLIA LIPÍDICA E DAS ALTERAÇÕES PULMONARES DETERMINADAS PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA PROLONGADA (*)

DR. OTONI M. GOMES (**)
DR. ADAIR M. SALIBA (***)
DR. ALFREDO MENGAI (****)
DR. GLADYSTON L. L. SOUTO (*****)
DR. CIRO F. C. HERDY (*****)
DR. HATUNE TANAKA (*****)
DR. RUY V. GOMIDE DO AMARAL (*****)
DR. E. J. ZERBINI (*****)

AP 2062
Foram estudadas as alterações pulmonares e a embolia lipídica ocorridas em cães submetidos a perfusão veno-venosa (5 horas) empregando-se sangue homólogo ou soluções de Dextran 40 e Ringer-lactato para hemodiluição.

Todos os animais perfundidos com sangue homólogo apresentaram embolia lipídica, identificada no exame histopatológico.

Apenas 50% dos cães submetidos a hemodiluição apresentaram este fenômeno, sendo também menos importante o grau de hemólise e as alterações parenquimatosas pulmonares.

Em todos os casos foram observadas alterações degenerativas ultramicroscópicas.

Inúmeros estudos demonstram que a perfusão em circulação extracorpórea determina alterações pulmonares caracterizadas, principalmente, por atelectasia, hemorragia alveolar e degeneração dos pneumócitos. Essas lesões têm sido

(*) Trabalho realizado no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Instituto Adolfo Lutz.

(**) Prof. Assistente do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

(***) Prof. Titular de Anatomia Patológica da FMVZ-USP.

(****) Acadêmico da FMUSP.

(*****) Médico-Estagiário do Instituto do Coração.

(*****) Biologista do Instituto Adolfo Lutz.

(*****) Docente-Livre de Anestesiologia da FMUSP.

(*****) Prof. Titular e Chefe do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

atribuídas à liberação de substâncias tóxicas pelo traumatismo celular, à hipóxia tecidual pela perfusão deficiente, êstase pulmonar pelo aumento da pressão atrial esquerda, embolia lipídica devida à desnaturação das proteínas plasmáticas ou ao emprego de sangue homólogo como perfusato.

Owens e col. ⁽¹⁶⁾ e Miller e col. ⁽¹²⁾ notificaram a ocorrência de embolia lipídica cerebral, renal e pulmonar em doentes falecidos após perfusões prolongadas e atribuíram o fato à oxigenação artificial por borbulhamente. Lee e col. ⁽¹⁰⁾ confirmaram essa hipótese, demonstrando que a embolia lipídica ocorria em consequência do fenômeno de interface gás-líquido, devendo ser atributo de todos os oxigenadores em que o sangue entra em contato direto com o oxigênio. Souto ⁽²⁰⁾, realizou estudos experimentais de comparação entre oxigenadores de bolhas e de membranas, mantendo os cães em perfusão veno-venosa prolongada (5 horas) e analisando as alterações pulmonares ocorridas; verificou ocorrerem embolia lipídica pulmonar e vacuolização de pneumócitos apenas nos animais estudados com oxigenador de bolhas. Por outro lado, Rabelo ⁽¹⁸⁾ demonstrou que as alterações ultramicroscópicas encontradas, em pulmões de pacientes submetidos a perfusões de duração inferior a 90 minutos, usando-se sangue homólogo como perfusato não ocorriam quando se empregava sangue autógeno ou soluções de Ringer e/ou dextran para o mesmo fim.

O presente trabalho relata os resultados de estudo experimental realizado para avaliar-se os benefícios da hemodiluição com dextran 40 e solução de Ringer com lactato na prevenção da embolia lipídica e das alterações ultramicroscópicas pulmonares produzidas pela circulação extracorpórea prolongada.

MATERIAL E METODO

Foram estudados 12 cães mestiços sem especificação de cor ou sexo com pesos variáveis de 12 a 18 kg e distribuídos nos seguintes grupos:

Grupo I — Constituído de 3 animais sacrificados em aulas de técnica operatória dos quais foram retiradas biópsias pulmonares para estudo histológico (controle).

Grupo II — Constituído de 6 animais submetidos a circulação extracorpórea parcial empregando-se sangue homólogo como perfusato.

Grupo III — Constituído de 6 animais submetidos a circulação extracorpórea parcial, empregando-se hemodiluição total (dextran 40* + Ringer com lactato).

(*) RHEOMACRODEX

A anestesia foi induzida pela injeção de Nembutal na dose de 33 mg/kg, administrada por via venosa e parcialmente repetida quando necessário. Os animais foram mantidos em respiração controlada com o respirador automático de Takakaoka (²²). Durante a perfusão os pulmões permaneceram parcialmente insuflados, sendo o respirador ligado apenas durante 5 minutos, ao final de cada hora de perfusão.

A circulação extracorpórea foi realizada com Aparelho Coração-Pulmão Artificial, modelo Instituto do Coração da FMUSP, equipado com o oxigenador de bolhas de coluna variável (⁷). Empregou-se derivação veno-venosa, sendo o sangue retirado da veia cava inferior e reinjetado na veia cava superior (Fig. 1). Desta maneira, o sangue oxigenado passava pelos pulmões antes de atingir a rede vascular sistêmica e os capilares funcionavam como filtros biológicos.

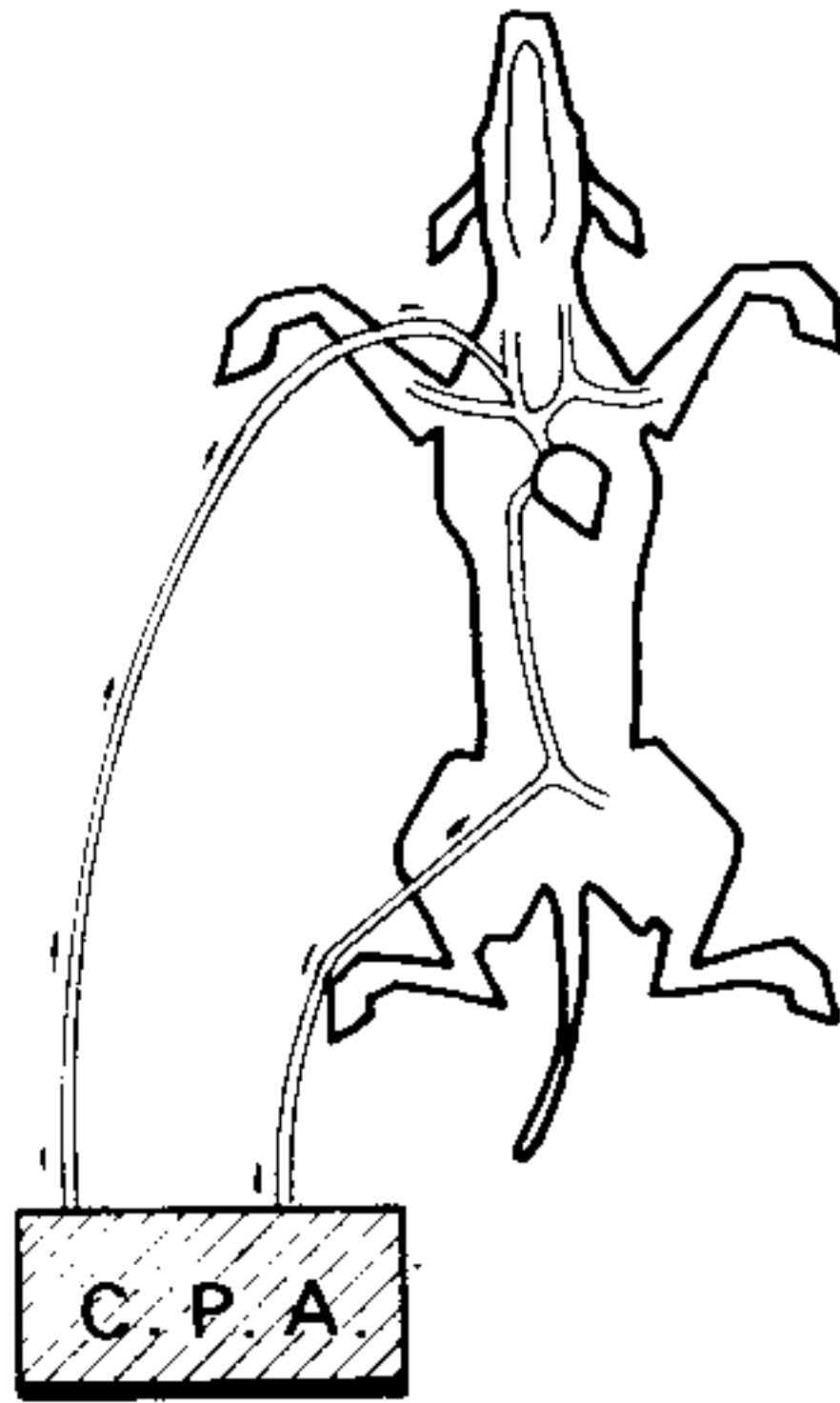


FIGURA 1

Esquema do circuito de perfusão (derivação venosa)

C-P A: Coração-Pulmão Artificial.

As perfusões foram realizadas em normotermia, com fluxo variável de 500 a 750 ml por minuto. O fluxo de oxigênio variou de 1 a 2 litros/min.

Nos animais do Grupo II empregou-se sangue homólogo (600 ml) como perfusato. Este sangue foi colhido em EDTA, 30 minutos antes da cirurgia. No momento do uso adicionou-se heparina (30 mg) e gluconato de cálcio a 10% (6 ml).

Nos animais do Grupo III empregou-se Rheomacrodex (10 ml/kg) e solução de Ringer com lactato (10 ml/kg) como perfusato.

Em todos os casos, ao perfusato também foram adicionados antibióticos, manitol a 20%, (0,5 g/kg de peso corpóreo) e solução de bicarbonato de sódio a 10% (2 mEq/kg de peso corpóreo). Quando necessários novas doses de bicarbonato foram dadas durante a perfusão.

A heparinização foi feita com dose correspondente a 4 mg/kg de hora em hora.

Durante a perfusão foram rotineiramente controladas as pressões venosa central e arterial média, aferidas em manômetros de água e de mercúrio por meio de catéteres introduzidos nas veias cava inferior e artéria femoral, respectivamente. Determinou-se o hematócrito pela técnica de Wintrobe e o teor de hemoglobina livre no plasma pelo método espectrofométrico de Osborn e col (15). Para análise da densidade óptica do plasma empregou-se o método de Wright e col. (21).

O grau de hemólise e o hematócrito foram determinados em amostras de sangue colhidas nos seguintes tempos: t1, t2, t3, t4 e t5, ou seja, respectivamente, antes do início e após cada hora de perfusão. A densidade óptica do plasma foi avaliada antes do início e após o término da circulação extracorpórea.

Terminada a perfusão o animal foi sacrificado, sendo retirados fragmentos do ápice e base do pulmão esquerdo, os quais foram fixados em formol a 10%, submetidos a cortes de congelamento e corados pelo Escarlata-R.

Para estudo ultramicroscópico, fragmentos de pulmão medindo 0,5 a 1,0 mm³ foram fixados em solução de glutaraldeído a 5% em tampão fosfato 0,1 M (pH 7,2) e em ácido ósmico a 0,5% com tampão fosfato 0,1 M e pH 7,2; a inclusão foi feita em resina Polylite T-208, para estudo em microscópio eletrônico modelo Philips EM-200, operando a 60 KV (23).

A classificação da intensidade de depósitos de lipídios nos capilares, bem como da extensão de atelectasia e hemorragia alveolares, foi feita em cruzes (1 a 4) para melhor avaliação da incidência do problema.

RESULTADOS

Todos os animais toleraram satisfatoriamente a circulação extracorpórea no período estudado.

No Grupo II o hematócrito inicial, médio, de 40,6% (t1) declinou para 36,4% após 5 horas de perfusão (t6); no Grupo

III a variação foi de 38,3 para 30,1%, nos tempos t1 e t6, respectivamente (Quadros I e II).

QUADRO I

VARIAÇÃO DO HEMATÓCRITO (%) NOS ANIMAIS DO GRUPO II

Cão n.º	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
1	42,2	36,5	34,0	36,5	37,8	34,2
2	39,0	39,4	37,8	38,1	36,3	37,2
3	36,8	36,2	35,4	33,0	34,1	32,8
4	43,0	39,1	38,5	40,0	40,5	39,3
5	38,0	39,5	36,1	37,0	35,0	36,2
6	45,0	40,3	37,5	38,4	36,8	36,1
MÉDIA	40,6	38,5	36,5	37,1	36,7	36,4

QUADRO II

VARIAÇÃO DO HEMATÓCRITO (%) NOS ANIMAIS DO GRUPO III

Cão n.º	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
1	40,2	38,0	42,0	37,0	34,3	30,0
2	37,0	35,0	34,0	32,0	31,0	30,0
3	42,0	36,5	34,0	36,5	30,3	32,0
4	39,5	36,8	38,0	30,0	35,2	30,0
5	35,3	34,7	32,0	30,5	30,0	28,0
6	36,0	35,0	32,0	31,0	30,2	31,0
MÉDIA	38,3	36,0	35,3	32,8	31,8	30,1

A hemólise foi mais intensa nos animais perfundidos com sangue homólogo, registrando-se valores médios de 37,8, 67,7, 108,6, 205,2 e 269,7 mg% de Hb livre no plasma, nas amostras obtidas ao final de cada hora de perfusão, respectivamente.

Nos animais em que se empregou hemodiluição os seguintes valores de hemólise foram registrados: 18,9, 48,7, 76,7, 167,2 e 242,6 mg% de Hb livre no plasma das amostras colhidas de t2 e t6, respectivamente (Quadros III e IV).

A variação da densidade ótica do plasma foi mais importante nos animais do Grupo II, onde a transmitância declinou, em média, de 88,6%, do início para o final da perfusão, respectivamente; nos animais do Grupo III os valores médios, nesses mesmos períodos, foram de 84,5% e 76,5% (Quadro V).

QUADRO III
GRUPO II — VARIAÇÃO DA HEMÓLISE
(mg% de Hb livre no Plasma)

Cão n.º	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
1	35,6	79,0	95,0	210,5	236,0
2	27,8	55,0	108,0	160,8	220,0
3	36,1	74,5	105,0	198,5	250,0
4	28,9	60,6	112,7	179,2	222,4
5	45,3	90,3	145,3	311,0	378,5
6	23,0	46,8	85,8	171,2	211,3
MÉDIA	37,8	67,7	108,6	205,2	269,7

QUADRO IV
GRUPO III — VARIAÇÃO DA HEMÓLISE
(mg% de Hb livre no plasma)

Cão n.º	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
1	30,0	61,1	89,6	116,7	169,8
2	5,5	44,8	61,2	185,0	286,7
3	27,8	38,9	52,8	109,5	197,5
4	11,1	27,8	58,3	195,0	300,4
5	22,4	83,4	105,0	203,0	294,6
6	16,7	36,1	93,5	194,0	215,0
MÉDIA	18,9	48,7	76,7	167,2	242,6

QUADRO V
TURBIDIMETRIA (% DE TRANSMITANCIA)

Cão n.º	GRUPO I		GRUPO II	
	Antes	Após	Antes	Após
1	90,0	45,0	90,0	84,0
2	91,0	50,0	89,0	72,0
3	84,0	70,0	91,0	87,0
4	92,0	58,0	81,0	73,0
5	88,0	49,0	76,0	68,0
6	87,0	52,0	80,0	75,0
Médias	88,6	60,6	84,5	76,5

O exame histopatológico revelou a presença de êmbolos lipídicos nos capilares pulmonares de todos os animais perfundidos com sangue homólogo, cuja intensidade variava de um para outro caso. Em apenas 3 dos cães perfundidos com as soluções de dextran e Ringer com lactato tais êmbolos lipídicos puderam ser encontrados (Fig. 2). Da mesma

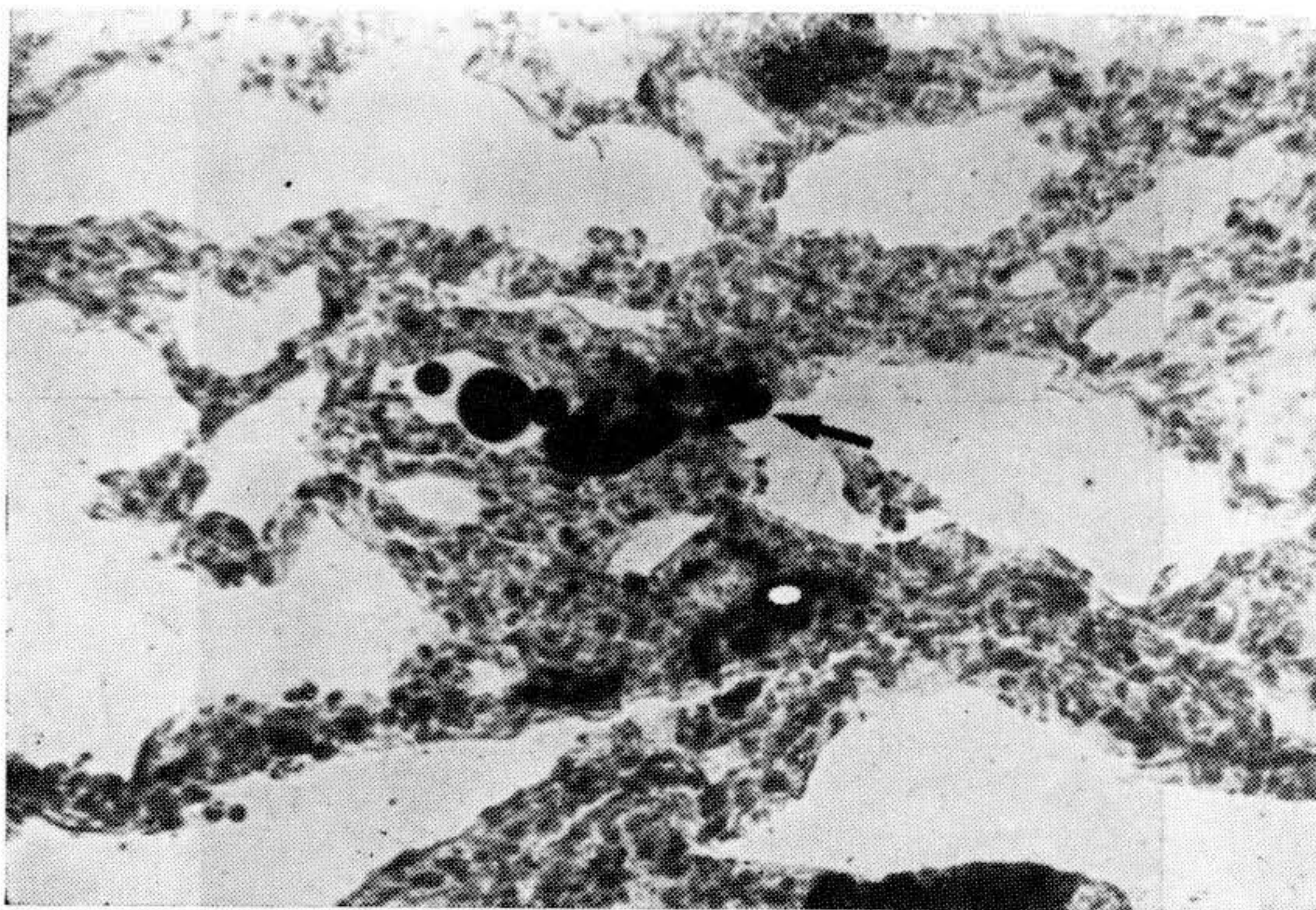


FIGURA 2

Embolia lipídica (seta) pulmonar. Experiência n.º 4 — Grupo III.

forma, a atelectasia e hemorragia alveolares foram também mais evidentes nos animais do primeiro grupo. Esses parâmetros são apresentados em conjunto, no Quadro VI, para estudo comparativo.

QUADRO VI
ALTERAÇÕES PULMONARES

Cão n.º	GRUPO I — SANGUE HOMÓLOGO			GRUPO II — HEMODILUIÇÃO		
	Lipídios	Hemorragia	Atelectasia	Lipídios	Hemorragia	Atelectasia
1	+	—	++	—	—	—
2	++	+	+	+	—	—
3	+++	++	+	—	—	—
4	+++	++	—	++	++	+
5	+++	+	+	+	+	+
6	++	+	—	—	—	—

O exame ultramicroscópico demonstrou em todos os casos a ocorrência de vacuolização citoplasmática, liberação de corpos lamelares e degeneração mitocondrial em pneumócitos II, sendo esse aspecto encontrado mesmo nos pulmões de animais em que os êmbolos lipídicos não estavam presentes (Fig. 3).



FIGURA 3

Degeneração de corpúsculo lamelar (seta) e formação de vacúolo em pneumócito II.
Experiência n.º 1 — Grupo III.

DISCUSSAO

Dodrill (+) correlacionou pela primeira vez as alterações pulmonares, ocorridas após cirurgias cardíacas, com problemas ligados à circulação extracorpórea prolongada, caracterizando o quadro mórbido denominado síndrome pulmonar pós-perfusional: após algumas horas de evolução satisfatória os pacientes apresentam febre, taquicardia, dispnéia intensa, cianose e hipotensão; o exame físico apresenta sinais de edema

pulmonar e radiologicamente observa-se opacificação pulmonar difusa. O exame histopatológico mostra hemorragia perivascular difusa, edema intersticial, congestão venocapilar, microatelectasias e colapso focal (11,13).

Kolff e col. (8); Muller e col. (13) e Arruda e col. (1), atribuíram o aparecimento da síndrome pulmonar pós-perfusional à elevação da pressão venocapilar pulmonar por falta de drenagem adequada das câmaras cardíacas esquerdas durante a cirurgia. O aprimoramento da técnica cirúrgica contribuiu para o quase total desaparecimento desses casos de atelectasia pulmonar hemorrágica. Baer e Osborn (2), no entanto, descreveram o aparecimento ocasional da síndrome, apesar de cuidadosa drenagem do átrio esquerdo, demonstrando que o problema ainda não está completamente resolvido.

Neville e col. (14) descreveram alterações pulmonares do tipo inflamatório, com aumento progressivo do número de leucócitos polimorfonucleares nos capilares, caracterizando o que denominaram vasculite pulmonar pós-perfusional. Estes autores demonstraram a ocorrência de lesões pulmonares histopatologicamente evidentes, embora não aparentes ao exame radiológico.

As alterações da microcirculação pulmonar, refletem, dentro de limites relativos, o sofrimento de todo o organismo pela perfusão em circulação extracorpórea. A etiologia dessas lesões tem sido explicada em função da liberação de produtos tóxicos pela ruptura das hemácias (14), do uso de sangue homólogo no perfusato (6) e da desnaturação de proteínas plasmáticas pela oxigenação artificial (10).

Owens e col. (16) encontraram êmbolos gordurosos em cérebro, rins e pulmões de doentes falecidos após circulação extracorpórea prolongada, fato confirmado por Caguin e Carter (3).

Souto (20) entre nós, demonstrou que as perfusões com oxigenadores de membranas não determinavam o aparecimento dos êmbolos lipídicos encontrados após perfusões prolongadas com oxigenador de bolhas. Seus resultados confirmam os obtidos por Lee e col. (10), Peirce e col. (17) e Landé e col. (9) que demonstraram não haver desnaturação das proteínas plasmáticas em perfusões realizadas com oxigenador de membranas. Estes oxigenadores, contudo, ainda necessitam de aperfeiçoamentos para serem integrados na rotina da circulação extracorpórea.

Rabelo (18) demonstrou que as alterações ultramicroscópicas, ocorridas em pacientes submetidos a perfusões com sangue homólogo, podem ser evitadas pelo emprego da hemodiluição ou de sangue autógeno, confirmando os dados de

microscopia óptica obtidos por Drake e col (5), Swank e Porter (21) e Schramel e col. (19).

No presente estudo, todos os animais perfundidos com sangue homólogo (Grupo II) apresentaram êmbolos gordurosos identificáveis no exame histopatológico. No Grupo III os êmbolos lipídicos puderam ser vistos em apenas 3 animais, sendo menos intensa também a manifestações de atelectasia e hemorragia alveolares. Esses dados confirmam o efeito benéfico da hemodiluição e as vantagens do dextran 40 (Rheo-macrodex) na preservação da microcirculação, tendo determinado inclusive redução importante do grau de hemólise ocorrido nas 3 primeiras horas de perfusão.

Nos animais do Grupo II, a transmitância declinou, em média, de 88,6 para 60,6% e nos do Grupo III de 84,5 para 76,5%, evidenciando maior turvação do plasma e conseqüentemente, maior intensidade do fenômeno de desnaturação protéica nos cães perfundidos com sangue homólogo no perfusato. Contudo, deve-se ter em conta a influência da hemodiluição, empregada nos cães do Grupo III, que prejudica sensivelmente a interpretação do grau de turvação plasmática para fins comparativos.

O exame ultramicroscópico revelou em todos os casos a existência de pneumócitos tipo II vacuolizados e com degeneração de corpúsculos lamelares. Neste particular não foi possível notar benefício importante da hemodiluição, devendo-se ressaltar a presença dessas alterações celulares mesmo nos pulmões de animais em evidência de embolia lipídica. O fato reveste-se de importância por demonstrar que fatores outros, provavelmente ligados à liberação de substâncias tóxicas durante a perfusão, contribuem para a gênese das alterações pulmonares, além dos efeitos nocivos do uso de sangue homólogo no perfusato ou da obstrução capilar pela embolia lipídica.

SUMMARY

INFLUENCE OF HEMODILUTION IN THE PREVENTION OF FAT EMBOLISM AND OF THE PULMONARY ALTERATIONS DETERMINED BY PROLONGED EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Fat embolization and pulmonary ultramicroscopic alterations occurred in dogs submitted to veno-venous prolonged (5 hours) perfusion, with bubble oxygenator, employing homologous blood or Dextran 40 and Ringer-lactate solutions for hemodilution, were studied.

All the animals perfused with homologous blood showed pulmonary fat embolism, identified at the histopathologic examination.

Only 50% of the dogs submitted to hemodilution presented this phenomenon being also less important the hemolysis grade and the pulmonary parenchymal changes.

In all cases pulmonary ultramicroscopic degenerative changes were observed.

REFERÊNCIAS

1. Arruda R M, Freitas Neto A G, Anacleto J C, Lopes O U, Braile D M, Jatene A D & Zerbini E J — A drenagem do átrio esquerdo na cirurgia com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cirur* 43:87, 1962.
2. Baer D M & Osborn J J — The postperfusion pulmonary congestion syndrome. *Amer J Clin Path* 34:442, 1960.
3. Caguin F & Carter M G — Fat embolization in cardiotomy with the use of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46:665, 1963.
4. Dodrill F D — The effects of total body perfusion upon the lungs. In: Allen J G ed — *Extracorporeal Circulation*. Charles C Thomas, Springfield, 1958.
5. Drake C T, Macalalad F & Lewis F J — The effect of low molecular weight dextran upon the blood flow during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:735, 1961.
6. Gadboys H L, Slonim R & Litwak R S — Homologous blood syndrome. I. Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 156:793, 1962.
7. Gomes O M — Oxigenador de bolhas de coluna variável. Tese Fac Med Univ São Paulo, 1971.
8. Kolff W F, Sffler D B, Groves K L, Hughes C R & McCormack L J — Pulmonary complications of open heart operations, their pathogenesis and avoidance. *Cleveland Clin Quart* 25:65, 1958.
9. Landé A J, Parker B & Lillehei C W — Veno-arterial support with a new membrane pump-oxygenator. *Biomed Sci Instrum* 5:79, 1969.
10. Lee Jr W H, Krumhaar D, Derby G, Sachs D, Lawrence S H, Clowes Jr G H A & Maloney Jr J V — Comparison of the effects of membrane and nonmembrane oxygenator on the biochemical and biophysical characteristic of blood. *Surg Forum* 12:200, 1961.
11. Lesage A M, Tsuchioka H, Young Jr W G & Sealy W — Pathogenesis of pulmonary damage during extracorporeal perfusion. *Arch Surg* 93:1002, 1966.
12. Miller J A, Fonkalsrud E W, Latta H L & Maloney Jr J V — Fat embolism associated with extracorporeal circulation and blood transfusion. *Surgery* 51:448, 1962.
13. Muller W H, Littlefield J B & Dammann J F — Pulmonary parenchymal changes associated with cardiopulmonary bypass. In: Allen J B ed. — *Extracorporeal Circulation*. Charles C Thomas, Springfield, 1958.
14. Neville W E, Kontaxis A, Gavin T & Clowes Jr G H A — Postperfusion pulmonary vasculitis. Its relationship to blood trauma. *Arch Surg* 86:126, 1963.
15. Osborn J J, Cohn K, Hait M, Russi M, Salel A, Harkins G & Gerbode F — Hemolysis during perfusion. *J thorac cardiovasc Surg* 43:459, 1962.
16. Owens G, Adams J E, McElhannon F M & Youngblood R W — Experimental alterations of certain colloidal properties of blood during cardiopulmonary bypass. *J appl Physiol* 14:947, 1959.
17. Peirce II, E C, Corrigan J J, Kent B B, Cate C L, Johnson R L & Dreves A E — Comparative trauma to blood in the disc oxygenator and membrane lung. *Trans Amer Soc Artif Intern Org* 15:1, 1969.
18. Rabelo R C — Influência da natureza do perfusato sobre as alterações pulmonares pós-perfusionais. Tese — Fac Med Univ São Paulo, São Paulo, 1972.
19. Schramel R, Schmidt F, Davis F, Palmisano D & Creech Jr O — Pulmonary lesions produced by prolonged partial perfusion. *Surgery* 54:224, 1963.
20. Souto G L L — Contribuição para o estudo de lesões pulmonares consequentes à circulação extracorpórea (comparação entre oxigenador de bolhas e oxigenador de membranas). Tese — Fac Med Univ São Paulo, São Paulo, 1972.
21. Swank R L & Porter G A — Disappearance of microemboli transfused into patients during cardiopulmonary bypass. *Transfusion*, 3:197, 1963.

22. Takaoka K — Respirador automático de Takaoka. Rev Bras Anest 14:380, 1964.
23. Wiegl D R & Kisielius J J — A resina polylite na microscopia eletrônica. Ciência e Cultura, 24:212, 1972.
14. Wright E S, Sarkozy E, Harpur E R, Dobell A R C & Murphy D R — Plasma protein denaturation in extracorporeal circulation. J thorac cardiovasc Surg 44:550, 1962.

★ ★ ★

IV CONGRESSO EUROPEU DE ANESTESIOLOGIA

Madrid — 5-11 de setembro de 1974

Informações:

DR. A. ARIAS

Fundacion Jimenes Diaz

Avenida Reys Catolicos

Madrid — España