

AULA 17

PERFUSATO. USO DE SANGUE NOS PROCEDIMENTOS DE ECMO

O enchimento dos circuitos de circulação extracorpórea para emprego em qualquer uma das suas variantes, inclusive a ECMO, é um dos pré-requisitos mais importantes para o início do procedimento. O volume líquido utilizado para preencher o sistema e, desse modo, eliminar o ar do seu interior é, habitualmente, chamado de perfusato. Essa designação decorre do fato de que o líquido com que os componentes do circuito são preenchidos será usado para perfundir os tecidos e órgãos dos pacientes. A grande popularidade do idioma inglês nas comunicações científicas em todos os idiomas permitiu cunhar e popularizar entre nós os termos "priming", para significar o ato de preencher o circuito e "prime", que representa o volume líquido com o qual se preenche o circuito. Perfusato e prime são, portanto, usados intercambiavelmente, com o mesmo significado. Na prática diária, na verdade, o termo prime passou a ser mais conhecido e usado.

Durante os primeiros anos da circulação extracorpórea convencional, os circuitos eram preenchidos com grandes volumes de sangue total fresco heparinizado, devido às grandes dimensões dos oxigenadores e circuitos usados e, devido, principalmente, ao relativo desconhecimento da hemodiluição e suas principais propri-

idades. Não era raro que, na primeira metade do século passado, um procedimento de circulação extracorpórea convencional necessitasse de 3 a 4 litros de sangue apenas para o enchimento inicial do circuito de tubos e do oxigenador.

As complicações geradas pela transfusão de grandes volumes de sangue de diferentes doadores incluíam as incompatibilidades entre os subgrupos das unidades de sangue empregadas para o enchimento do sistema extracorpóreo (oxigenador, permutador de calor e tubos dos circuitos). A síndrome do sangue homólogo, como ficou conhecido um quadro clínico semelhante ao “pulmão de choque”, causada pelas transfusões múltiplas de sangue era, não raramente, a causa de longas e complicadas internações que habitualmente levavam ao óbito.

Timidamente, o sangue do perfusato foi substituído por soluções cristalóides. Inicialmente, devido aos volumes necessários, em mistura com plasma humano, com a finalidade de manter a pressão oncótica e, posteriormente, à medida que o tamanho e, em consequência, a capacidade, dos oxigenadores foram reduzidos, as soluções cristalóides tornaram-se a base do perfusato. A adição de colóides passou a ser reservada para casos especiais ou para pacientes em mau estado geral.

Nos dias atuais, uma variedade de soluções e substâncias participa da composição do prime, para acentuar a compatibilidade com o sangue dos pacientes. Essa compatibilidade não se refere ao sistema imunológico ou aos antígenos ABO mas, diz respeito às características físico-químicas do sangue que precisam ser respeitadas, particularmente, nos lactentes de baixo peso e nos neonatos, cuja margem de tolerância aos desvios da fisiologia, como sabemos, é menor do que nas crian-

ças maiores e nos adultos.

Uma das razões para a adoção da hemodiluição, ou seja, do emprego de soluções cristalóides para o prime em lugar do sangue é a redução da sobrecarga aos hemocentros. O prime com soluções cristalóides passou a ser rotineiramente empregado na circulação extracorpórea convencional, com resultados excelentes.

A principal razão para o uso cada vez menor de sangue de doadores, em qualquer situação clínica ou cirúrgica é o melhor conhecimento da fisiopatologia das transfusões além, é claro, da transmissão de doenças, em particular da hepatite C e da AIDS. Além disso, é conveniente lembrar que uma transfusão de sangue entre dois indivíduos representa um transplante, sob todos os aspectos e com todas as suas implicações. A particularidade do procedimento representado por uma transfusão de sangue total é a simplicidade da realização, apesar de se tratar de um transplante, bastante semelhante ao transplante de medula óssea, uma vez que se trata do transplante de um tecido líquido, o sangue.

Há, nos dias atuais, uma forte corrente de opinião científica bastante bem embasada, que propõe protocolos de complexidade variável para eliminar o uso de sangue e seus derivados do arsenal terapêutico da prática médica. Os bons resultados obtidos com os tratamentos de pessoas que professam a religião Testemunhas de Jeová e que, por motivação religiosa, recusam terminantemente o recebimento de transfusões de sangue ou de seus subprodutos, criaram espaço para o surgimento de uma nova especialidade médica, denominada "Bloodless Medicine" que preconiza a realização de qualquer tratamento médico ou cirúrgico sem o emprego de sangue ou seus principais derivados.

Na terapia intensiva e, em particular na ECMO neonatal, esse objetivo ainda é difícil de ser alcançado, apesar das pesquisas de alguns serviços especializados nessa direção, que permitem supor que, num futuro próximo, muito provavelmente, os métodos de assistência cardiopulmonar em neonatos poderão ser empregados sem o recurso das transfusões. Isso já é possível em um número de pacientes com peso corporal superior a 40 kg, particularmente quando o procedimento visa oferecer suporte circulatório.

SOLUÇÕES CRISTALÓIDES

As soluções cristalóides são líquidos que tem a concentração de eletrólitos semelhante à do plasma sanguíneo, mas não contém nenhuma substância coloidal; são, portanto, isentas de proteínas ou macromoléculas. Em consequência, as soluções cristalóides tem osmolaridade equivalente à do plasma sanguíneo, mas não possuem atividade oncótica. De um modo geral, as soluções cristalóides são consideradas mais eficazes que as soluções colóides na expansão do compartimento extracelular. Além disso, as soluções cristalóides são eliminadas muito rapidamente pelos rins. Entretanto, as soluções cristalóides reduzem a pressão oncótica e podem produzir aumento na migração de líquidos do espaço intracelular para o espaço extracelular, causando edema ou acentuando a sua presença. Soluções cristalóides hipertônicas podem obviar esse inconveniente, mas não são usadas nas aplicações de que tratamos, as diversas variedades de ECMO. Apesar dessas desvantagens, as soluções cristalóides são de baixo custo, não apresentam reações anafilactoides e são muito usadas em circulação extracorpórea e aplicações afins ou derivadas.

As principais soluções cristalóides existentes no mercado são as soluções salinas, as soluções de Ringer e de Hartmann (Ringer com lactato) e a solução de glicose a 5% que, embora não contenha eletrólitos é isotônica e, por essa razão é usada no perfusato, isoladamente ou, mais comumente, em associação com soluções eletrolíticas balanceadas.

SOLUÇÕES COLÓIDES

Na tentativa de manter a pressão oncótica normal ou levemente elevada durante a perfusão artificial do organismo, optou-se por utilizar soluções coloidais no perfusato, isoladamente ou em associação com as soluções cristalóides.

O colóide natural mais usado é a solução de albumina humana. A albumina tem o peso molecular de 69.000 Daltons e, em condições normais, responde por aproximadamente 75-80% da pressão oncótica do plasma e, portanto, responde pela manutenção do volume de plasma circulante.

Um outro colóide natural é representado por um grupo de substâncias chamadas dextrans. As moléculas dos dextrans são mucopolisacarídeos produzidos pela bactéria *Leuconostoc mesenteroides*. As moléculas do Dextran 40 tem o peso molecular médio de 40.000 Daltons e sua pressão oncótica é o dobro da pressão oncótica do plasma humano. Dessa forma, o Dextran 40 tem um forte efeito na mobilização da água do espaço extravascular (intracelular e intersticial) para o espaço intravascular. O Dextran 40 preparado em solução a 10% é um expansor de volume mais eficaz que o Dextran 70, cujas moléculas são maiores e tem o peso

molecular médio aproximado de 70.000 Daltons.

As moléculas do Dextran 40 são eliminadas rapidamente pela via renal. Ao administrar-se o Dextran 40, é recomendável não exceder a dose de 1,5 g/kg/dia, para evitar a indesejável interferência com o sistema de hemostasia que os Dextrans produzem.

As gelatinas são um outro agente colóide extraídas do colágeno bovino. Seu peso molecular médio oscila entre 30.000 e 35.000 Daltons. Existem dois tipos principais de gelatinas; o primeiro tipo é produzido em ligação química com a uréia, enquanto o outro tipo tem a ligação molecular do extrato de colágeno com radicais succinil. A gelatina ligada à uréia contém cálcio e, por essa razão, não deve ser misturada ao sangue citratado fornecido pelos hemocentros, antes da adição de heparina, para evitar a formação de coágulos em virtude da recalcificação do sangue submetido à quelação pelo citrato (ACD, CPD e derivados).

Um colóide sintético muito usado no prime da circulação extracorpórea convencional e, em certos pacientes adultos em ECMO, é o hidroxietil-estarch. Essa substância é parte de um grupo de colóides sintéticos genericamente denominados expansores plasmáticos derivados do amido hidroxietílico. Quando comparados à albumina, os derivados do amido hidroxietílico parecem oferecer resultados clínicos semelhantes.

PRIME E IDADE DOS PACIENTES

A utilização dos colóides naturais ou sintéticos bem como das diversas soluções cristalóides, de uma maneira geral, é restrita às crianças maiores, adolescentes e, especialmente, aos pacientes adultos. Ainda assim, há centros especializados que não dispensam o emprego das combinações as mais diversas baseadas na mistura de concentrado de hemácias, plasma e albumina humana devido à gravidade dos quadros clínicos que, não raro, incluem hipoproteïnemia, infecção, anemias e outras complicações devidas ao longo tempo de tratamento nas unidades de terapia intensiva antes do encaminhamento para o emprego da ECMO.

Existe uma tendência generalizada em construir os circuitos modernos de modo a acomodar o menor volume possível de prime. Desse modo, o emprego dos derivados do sangue ou mesmo de sangue fresco, não traz complicações significativas, como os quadros de “pulmão de choque” observados nos primórdios dessa tecnologia. Na realidade, a maioria dos pacientes já tem instalado o quadro clínico antes descrito como “pulmão de choque”, cuja fisiopatologia é melhor conhecida nos dias atuais.

O sangue para uso no perfusato da ECMO deve ser fresco, coletado há menos de 72 horas, de doadores idôneos e, obviamente, submetido a todos os testes da rotina dos hemocentros, inclusive a pesquisa de HIV. Em condições ideais, o sangue deve ser fracionado para uso. Os concentrados de hemácias devem ser irradiados e submetidos à filtração de leucócitos. Isso nem sempre é possível em nosso meio. Contudo, todos os esforços devem ser conduzidos de modo a ter disponível os recursos necessários à realização dos procedimentos em condições próximas

das ideais. Isso tem uma relação bastante estreita com a qualidade dos resultados obtidos. Na ECMO neonatal o perfusato não deve receber adição de soluções cristalóides ou colóides, exceto a albumina. A composição mais aceita inclui os derivados de sangue, em diversas combinações, conforme as rotinas do serviço.

PERFUSATO PARA ADULTOS

O perfusato para os tratamentos de pacientes adultos com a ECMO não tem grande complexidade. É recomendável um perfusato mais elaborado do que aquele utilizado para a circulação extracorpórea convencional devido às condições críticas em que esses pacientes, de um modo geral, se apresentam.

Devemos considerar que um circuito de ECMO completo (oxigenador, tubos, filtros, bolsa venosa) para adultos pode ser construído com uma capacidade total de aproximadamente 1200 a 1500 ml. É recomendável utilizar uma bolsa de sangue total (500 ml) ou uma ou duas unidades de concentrado de hemácias e uma unidade de plasma fresco congelado, dependendo do valor do hematócrito antes de iniciar os procedimentos para a instalação da ECMO. Se o paciente estiver anêmico, devemos planejar o perfusato para elevar a sua concentração de hemoglobina. Um perfusato isento de hemácias, composto unicamente de soluções cristalóides contribuirá para acentuar a anemia. Além disso, as soluções cristalóides, apesar de isotônicas, não tem atividade oncótica e contribuem para acentuar a má distribuição de água que tão frequentemente se observa nos pacientes candidatos à ECMO.

É importante lembrar que, durante a ECMO, o perfusato representa apenas u-

ma parte do volume de líquidos administrados aos pacientes. O cálculo da repercussão do volume do perfusato sobre o hematócrito é baseado na relação simples e direta entre volumes e concentrações, que pode ser representada na seguinte fórmula:

$$V \times Ht = V^f \times Ht^f$$

Na fórmula acima, temos que:

V = volume inicial de sangue do paciente, ou seja, a volemia. Em adultos a volemia pode ser calculada à partir da estimativa de 60 ml de sangue/kg peso.

Ht = hematócrito inicial. Determinado antes do início da ECMO.

V^f = volume final da mistura que corresponde à soma da volemia com o volume do perfusato (V^p).

Ht^f = hematócrito final da mistura, ou seja, o hematócrito do paciente durante a ECMO.

Aplicando a fórmula acima, verificamos que:

$Ht^f = V \times Ht/V^f$ ou, inserindo o volume do perfusato na fórmula:

$$Ht^f = V \times Ht/(V + V^p)$$

Vejam o exemplo de um paciente com 65 kg de peso corporal e hematócrito de 35%. Sua volemia estimada (V) é de $65 \times 60 = 3900$ ml. Ao iniciarmos a ECMO e misturarmos o perfusato clássico (V^p) com o sangue do paciente, a nova volemia do sistema (perfusato + volemia inicial) será de $1500 + 3900 = 5.400$ ml. Como o perfusato do exemplo é puramente cristalóide, a massa de glóbulos vermelhos não se altera. Conhecemos o hematócrito inicial (35%) e, à partir dele podemos, portanto, calcular o hematócrito após o início da ECMO.

$$Ht^f = V_i \times Ht/V^f = 3900 \times 35/5400$$

$$Ht^f = 25\%$$

A hemodiluição produzida por um volume de prime de 1500 ml formulado apenas com soluções cristalóides reduziria o hematócrito do paciente do exemplo de 35% para 25%. Essa redução do hematócrito pela hemodiluição, habitualmente, é bem tolerada por pacientes que vão ser submetidos à cirurgia cardíaca para revascularização do miocárdio ou outros procedimentos menos frequentes. Entretanto, os pacientes em insuficiência respiratória aguda após 5-7 dias de terapia intensiva com piora progressiva e um quadro clínico completo da síndrome da angústia respiratória do adulto, não toleram a hemodiluição da mesma forma.

Esses pacientes adultos precisam de hemácias coletadas há menos de 72 horas porque mantém uma concentração aceitável de 2,3-DPG (difosfoglicerato) que é essencial para o transporte de oxigênio pela hemoglobina.

Além desses cuidados com a capacidade de transportar oxigênio para os tecidos, é essencial corrigir o pH e a concentração de sódio, potássio e glicose do perfusato, antes do início da ECMO, sempre que houver tempo suficiente para tanto. Em casos de urgência devemos adicionar ao perfusato uma dose de bicarbonato de sódio a 8,4% (2-4 mEq/kg peso) e manitol a 20% (2-4 ml/kg peso). O sangue estocado nos hemocentros tem o pH baixo e o potássio elevado e, essas alterações, apesar de relativamente bem toleradas pelos adultos, devem ser corrigidas, antes ou imediatamente após o início da ECMO.

PERFUSATO PARA NEONATOS

O perfusato cristalóide em um circuito de ECMO para neonatos ou pequenos lactentes não é prático e definitivamente contraindicado, em virtude da grande diluição que faria do hematócrito e dos fatores de coagulação contidos na fração proteica do plasma. Os circuitos para neonatos são frequentemente utilizados com um prime constituído de concentrado de hemácias e plasma fresco para contribuir com a manutenção de níveis adequados de hemoglobina, fibrinogênio e outros fatores da coagulação.

Os derivados do sangue estocado nos hemocentros contêm níveis de eletrólitos e glicose que excedem os valores habitualmente aceitos e seriam considerados letais se fossem medidos diretamente no próprio sangue de um paciente. Após o início da ECMO, os neonatos e pequenos lactentes recebem uma transfusão de sangue preservado brusca e maciça, capaz de afetar drasticamente as concentrações de eletrólitos e de glicose.

Em um esforço para contornar essas dificuldades, os derivados do sangue a serem usados no prime devem ser previamente "lavados". A utilização de um prime hipernatrêmico, hipercalêmico e hiperglicêmico, sem dúvida, contribui para agravar o quadro clínico dos pacientes em suporte pela ECMO, especialmente quando as crianças já apresentam algum grau de insuficiência renal.

Um estudo do prime usado para a ECMO em neonatos revelou que a média de sódio era de 167 mEq/l e a média de glicose era de 594 mg%. A osmolaridade média foi de 381 mOsm/L. Esses dados serviram de estímulo à lavagem prévia ou ao emprego da ultrafiltração concomitante para a lavagem do prime sanguíneo,

antes do início da ECMO. Após a lavagem a concentração de sódio cai para 130 mEq/l, a concentração de glicose cai para 216 mg% e a osmolaridade se reduz para 287 mOsm/L.

Um circuito clássico de ECMO para neonatos pode ser completamente preenchido com um volume de 500-600 ml, dependendo do comprimento dos tubos necessários para acomodar o leito e a máquina evitando trações ou sinuosidades excessivas. O sangue do prime deve receber a adição de bicarbonato de sódio (12 mEq) e manitol (2 ml/kg).

Os protocolos das equipes deverão ditar o tipo e as doses de antibióticos que devem ser acrescentados ao prime, para manter os níveis circulantes adequados, sem diluição. Em geral, quando não há infecção diagnosticada, o prime recebe doses de um antibiótico de largo espectro ou uma combinação de antibióticos capaz de atuar contra as principais bactérias identificadas no ambiente hospitalar em que a ECMO é empregada.

O prime mais frequentemente usado na ECMO para neonatos é constituído por uma unidade de concentrado de hemácias e uma unidade de plasma fresco. Bicarbonato de sódio e heparina devem ser adicionados ao prime. Manitol a 20% em pequenas doses (2 ml/kg) pode ser um complemento útil. Outros aditivos dependerão de necessidades específicas dos pacientes e devem ser individualizados.

Vemos, então, que os circuitos e os volumes que podem acomodar constituem uma parte bastante importante do preparo da ECMO para utilização, especialmente nos neonatos e nos lactentes de peso corporal inferior a 6 kg.