

## AULA 18

### REAÇÃO INFLAMATÓRIA SISTÊMICA DURANTE A ECMO

A assistência cardiopulmonar extracorpórea prolongada, em qualquer das suas variantes é usada para prover suporte cardíaco ou respiratório a pacientes em estado clínico crítico com insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca ou septicemias que não respondem ao tratamento convencional. Embora a utilização da ECMO represente um fator de redução da mortalidade desses pacientes em quase 80%, ainda há muita preocupação no que se refere à ocorrência praticamente universal da síndrome da resposta inflamatória sistêmica durante aqueles procedimentos. A síndrome da resposta inflamatória está na origem da disfunção de múltiplos órgãos ou sistemas e contribui consideravelmente para o aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes, especialmente na idade neonatal.

O organismo humano tem um modelo de funcionamento que pode ser afetado por agressões de diversas naturezas. Qualquer situação não identificada pelo organismo como normal ou fisiológica pode despertar um conjunto de reações relacionadas aos mecanismos de defesa do organismo. O agente que desencadeia a reação é considerado o "agente agressor" e a reação do organismo à sua presença é a resposta ao agente agressor. Sob determinadas circunstâncias a resposta do organismo pode ser desproporcionalmente intensa e produzir maiores distúrbios da fisiologia do organismo do que a presença ou a atuação do agente agressor.

A ECMO é “identificada” pelo organismo como um agente agressor e, como tal, suscita uma série de reações. Muitas vezes a intensidade dessas reações assume o principal papel no quadro clínico dos pacientes.

A ECMO, na realidade, constitui um conjunto de agentes agressores. Esses agentes podem ser de natureza hemodinâmica, física e química. Dentre esses diversos agentes agressores destaca-se a perfusão dos órgãos com fluxo contínuo, não pulsátil, quando a maior parcela do débito cardíaco é impulsionada pela bomba mecânica em lugar do ventrículo esquerdo. Essa situação hemodinâmica desencadeia uma série de mecanismos de compensação, dentre os quais a liberação de substâncias adrenérgicas, em particular, a adrenalina e a noradrenalina, em grandes concentrações. A agressão de natureza físico-química que a ECMO representa constitui o contato do sangue com as superfícies não revestidas por endotélio ou endocárdio. Essas superfícies estranhas ao sangue não possuem o grau de biocompatibilidade desejável e provocam o seu revestimento com uma camada proteica à base de albumina e fibrinogênio e ativam as plaquetas e certos sistemas proteicos importantes do plasma sanguíneo. A resposta do organismo à agressão que a ECMO representa é, portanto, multifatorial e complexa. Ela inclui alterações da produção e liberação de hormônios, alterações metabólicas, eletrolíticas e imunológicas que podem produzir disfunção de diversos órgãos e favorecer o desenvolvimento de infecções.

Todos os pacientes submetidos à ECMO apresentam uma resposta específica que pode ser pouco significativa, de duração limitada e difícil identificação. Sob determinadas circunstâncias, contudo, que aparentemente são “paciente-dependentes”, a reação do organismo pode alcançar tal magnitude que o paciente apresenta um quadro clínico grave, com disfunção pulmonar e renal, discrasias

sanguíneas, retenção de líquidos no espaço intersticial, vasoconstrição ou vasodilatação acentuadas, febre, leucocitose e aumento da suscetibilidade às infecções. Esse quadro foi identificado por vários autores e recebeu diversas denominações dentre as quais a que melhor representa a sua fisiopatologia: resposta inflamatória sistêmica do organismo (RISO) ao insulto da ECMO.

É oportuno lembrar que o quadro da resposta inflamatória sistêmica do organismo ocorre em função de diversos agentes agressores; não se trata, portanto, de uma resposta exclusiva à agressão representada pela ECMO. Constitui, sobretudo, uma forma exacerbada dos mecanismos de defesa do organismo que termina por converter-se em produtor de disfunção orgânica generalizada. O quadro final da resposta inflamatória sistêmica do organismo que não é revertida pelas medidas terapêuticas habituais é a falência múltipla de órgãos, habitualmente fatal.

As alterações do organismo que caracterizam a RISO são devidas à ativação de diversos sistemas humorais e celulares, como os sistemas do complemento e da coagulação, a cascata fibrinolítica e o sistema das cininas ou da calicreina. Os componentes celulares ativados são os leucócitos polimorfonucleares e o endotélio vascular. A ativação dos sistemas humorais (proteicos) específicos ocorre imediatamente após o início da circulação extracorpórea do sangue e, muitas vezes, tem uma relação direta com a duração do procedimento. As alterações desencadeadas pela ECMO habitualmente manifestam-se dentro das primeiras poucas horas após o início do procedimento e, quando intensas, resultam em hipotensão arterial, redução do débito urinário, redução da complacência pulmonar, edema generalizado (anasarca) e disfunção hepática que, frequentemente, persistem por vários dias e retardam a recuperação da patologia básica que serviu de indicação

para o emprego da ECMO. Essas circunstâncias explicam o fato bastante conhecido de que, em muitos dos pacientes submetidos à ECMO, ocorre um agravamento do estado clínico durante as primeiras 24-72 horas.

Há numerosas evidências de que a síndrome da resposta inflamatória sistêmica do organismo tem início antes mesmo da instalação da ECMO devido a fatores agressores vinculados à doença básica dos pacientes, como a hipóxia persistente, pneumonia por aspiração e sepsis, para citar apenas alguns.

A hipóxia é a manifestação final das moléstias que levam à insuficiência respiratória severa resistente aos tratamentos convencionais e que, por essa razão, serve de indicação para o tratamento pela ECMO. A hipóxia pode atuar como um estímulo capaz de desencadear uma intensa resposta inflamatória caracterizada por aumento da permeabilidade vascular (particularmente do endotélio vascular). Há deposição da fração C3 do sistema do complemento no endotélio, após o início da hipóxia. Há, portanto, um significativo aumento da permeabilidade capilar logo após o início da ECMO, em resultado da ação da hipóxia prolongada. Alguns autores creditam parte dessa reação ao fenômeno da reoxigenação dos tecidos que ocorre no início da ECMO, particularmente na ECMO veno-arterial com desvio de uma parcela significativa do débito sanguíneo para a bomba mecânica.

Podemos, então, compreender que a RISO que vemos na ECMO é em realidade o resultado da injúria sofrida pelo paciente no período de piora das condições respiratórias até a indicação da ECMO somada à injúria produzida, ou melhor, induzida, pela ECMO propriamente dita.

As plaquetas desempenham importantes funções nos mecanismos de coagulação e da hemostasia. A presença de plaquetas funcionantes é indispensável para a formação do coágulo. No início da ECMO, um grande número de plaquetas adere às superfícies do circuito utilizado. Uma pequena quantidade de plaquetas é sequestrada no fígado enquanto outras são destruídas. Esse comportamento das plaquetas durante o contato do sangue com as superfícies não endoteliais dos circuitos da ECMO explica, pelo menos em parte, a frequente trombocitopenia que os pacientes apresentam durante esses procedimentos. As plaquetas que aderem ao circuito e as que permanecem em circulação durante a ECMO se mantêm inativadas por muitas horas, não sendo úteis à hemostasia e coagulação do sangue, se esses fenômenos forem necessários. As plaquetas destruídas liberam diversas substâncias vasoativas no plasma, das quais a principal é o tromboxano  $A_2$ , que se constitui no mais potente vasoconstritor conhecido. O tromboxano  $A_2$  é, em grande parte, responsável pela vasoconstrição que acompanha os primeiros momentos da ECMO.

Quando o sangue é exposto ao ambiente da circulação através do sistema da ECMO, todos os seus elementos, celulares ou não, podem ser danificados. As proteínas do plasma também sofrem o trauma infligido pelo equipamento da ECMO, além de outras influências importantes. Logo após o início da ECMO, algumas proteínas do plasma aderem aos tubos do circuito, seletivamente, na seguinte ordem de importância: albumina, fibrinogênio, gamaglobulina, outros fatores da coagulação e, finalmente, as lipoproteínas. As proteínas que aderem ao circuito formam uma verdadeira camada proteica protetora do sangue e, certamente, suas concentrações no sangue circulante diminuem, dependendo da extensão da superfície de contato que o circuito da ECMO representa. A interação entre as proteínas, as plaquetas e os equipamentos da ECMO que entram em contato com o sangue de-

pende das propriedades químicas e das características físicas dos materiais usados na construção dos oxigenadores e circuitos utilizados.

## **A SÍNDROME DA "RISO"**

A resposta inflamatória sistêmica do organismo é uma entidade clínica bastante bem definida que pode ocorrer em seguida a diversos tipos de insultos, como grandes cirurgias, trauma, queimaduras, sepsis, choque prolongado, circulação extracorpórea convencional e suas variantes, em particular a ECMO. Essa resposta exacerbada, como vimos, é responsável por uma parcela da morbidade e da mortalidade relacionadas ao emprego da ECMO.

Imediatamente após o início da ECMO, quando o sangue entra em contato com as superfícies estranhas do circuito e dos oxigenadores, ocorre um processo de ativação de determinados sistemas de proteínas do plasma que, em um número de vezes, guarda uma certa relação com o tempo de duração do procedimento. Esses sistemas protéicos são parte de um sistema humoral mais complexo, o chamado sistema humoral amplificado, que reage aos estímulos locais, perpetua a sua reação e exacerba a resposta do organismo. Esses estímulos recebem o reforço da estimulação dos neutrófilos e do revestimento endotelial dos vasos sanguíneos. A ação das diversas proteínas ativadas desencadeia uma resposta inflamatória caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, formação de edema, leucocitose, febre, vasoconstrição periférica e maior suscetibilidade às infecções e disfunção pulmonar e renal. Alguns dos elementos da síndrome podem ser aparentes em curto prazo, enquanto outros surgem no decorrer dos dias que sucedem a instalação e início da ECMO.

A figura 18.1 representa os principais eventos que caracterizam a resposta inflamatória sistêmica do organismo diante do estímulo representado pela ECMO.

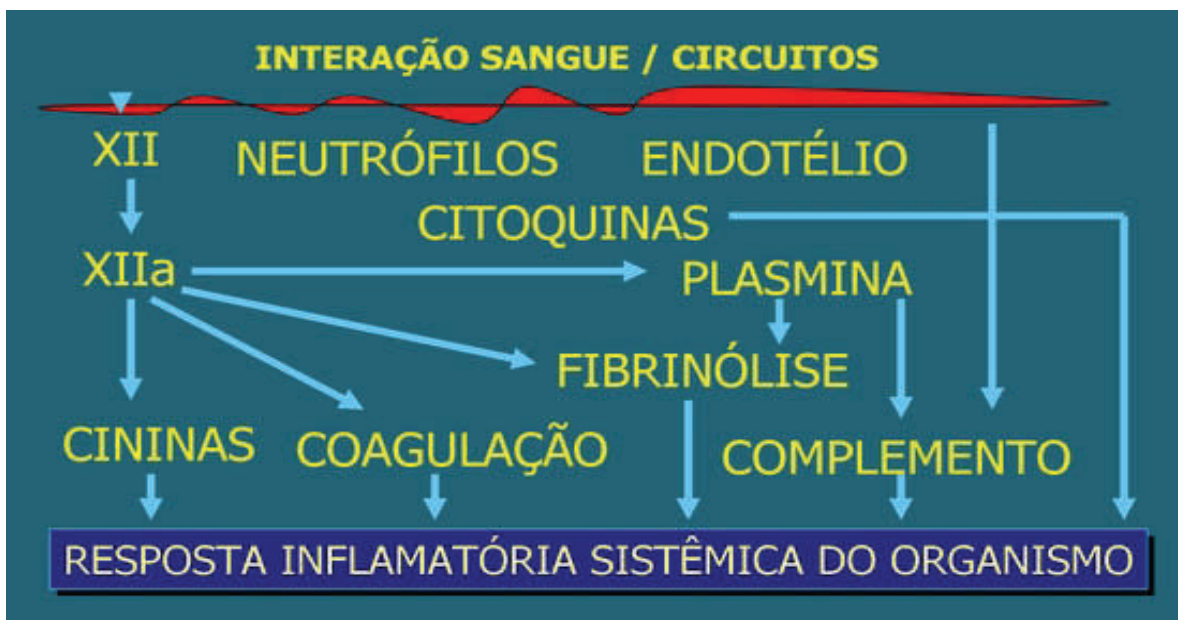


Figura 18.1. Ilustra a interação do sangue com os tubos do circuito da ECMO, a ativação do fator de coagulação XII e a ativação dos diversos sistemas de proteínas plasmáticas, cuja atuação em conjunto com a ativação celular produz as alterações da resposta inflamatória sistêmica do organismo (RISO).

### **SISTEMA DAS CININAS OU DA CALICREINA**

O contato do sangue com as superfícies não endoteliais dos circuitos e dos oxigenadores, imediatamente ao se iniciar a ECMO ativa o fator Hageman ou fator XII do sistema de coagulação do sangue. O fator XII ativado (XIIa) promove a ativação da cascata da calicreína, do que resulta a produção de bradicinina. Esta última aumenta a permeabilidade capilar e dilata as arteríolas. Diversos autores já demonstraram a presença de concentrações elevadas de bradicinina durante a ECMO.

A bradicinina é quase inteiramente metabolizada nos pulmões e, durante a ECMO, a sua maior ou menor metabolização vai depender do fluxo de sangue desviado dos pulmões para o oxigenador, na modalidade veno-arterial. Ela pode, portanto, ser muito desviada e causar hipotensão arterial como pode ser metabolizada em sua maior parte, sem produzir seus efeitos vasodilatadores na circulação sistêmica. As crianças de baixo peso corporal tem mais dificuldades de eliminar a bradicinina. Os subprodutos da degradação ou da ativação das cininas também são proteínas que, quando ativadas, podem danificar as membranas celulares ou contribuir para estimular a agregação dos leucócitos.

Na prática, o desenvolvimento de hipotensão ou de hipertensão vai depender da resultante de diversas substâncias vasoativas liberadas quando a ECMO suscita a resposta do organismo à sua presença. Em alguns casos teremos hipertensão arterial, enquanto outros casos se manifestarão essencialmente pelo desenvolvimento de hipotensão. Essa dualidade de respostas é mais claramente observada na ECMO veno-arterial.

## **SISTEMA DE COAGULAÇÃO**

A heparina exerce o seu efeito anticoagulante, bloqueando a fase final da cascata da coagulação do sangue. Entretanto, o fator Hageman ativado (XIIa) excita as fases iniciais da cascata da coagulação e, embora não se formem coágulos, determinados fatores são consumidos e, desse modo, sua concentração no sangue fica reduzida. O fibrinogênio é ativado à partir do fibrinopeptídeo A e, em consequência, podem formar-se monômeros da fibrina. A trombina pode penetrar



na microcirculação, contribuindo para a produção da reação inflamatória. Outras alterações do sistema de coagulação podem ser produzidas pela desnaturação das proteínas e pela adsorção do fibrinogênio nas superfícies internas dos circuitos e dos oxigenadores. A adsorção do fibrinogênio e outras proteínas na superfície interna dos tubos e a deposição de plaquetas nessa camada de revestimento proteico são fatores que contribuem para o aparecimento de defeitos da coagulação, porque promovem a redução da concentração dos fatores no sangue circulante.

### **SISTEMA FIBRINOLÍTICO**

Os mesmos mecanismos capazes de ativar o sistema das cininas e o sistema da coagulação ativam o sistema fibrinolítico. Os subprodutos resultantes da ativação do sistema fibrinolítico tendem a fracionar ou digerir determinadas proteínas do sistema de coagulação. A anticoagulação inadequada pode, portanto, originar um quadro de fibrinólise. A atividade fibrinolítica também é induzida pela liberação do ativador do plasminogênio tissular e da membrana endotelial (tP-A). A liberação em grandes quantidades de produtos dos granulócitos, do tP-A e das cininas, pode ser medida durante os procedimentos de ECMO.

Os procedimentos prolongados, caso dos procedimentos de ECMO ou ECLS, permitem detectar atividade fibrinolítica significativa. Alguns pacientes podem apresentar alterações importantes da hemostasia, com sangramento capilar, lise do coágulo e interferência na formação da fibrina.

## **SISTEMA DO COMPLEMENTO**

O sistema do complemento é formado por um conjunto de glicoproteínas circulantes que constitui a base do organismo contra insultos imunológicos e de outras naturezas. O fator Hageman (XIIa), do mesmo modo que ocorre com os outros sistemas proteicos, ativa o sistema do complemento. Quanto mais prolongado é o insulto representado pelo contato do sangue com superfícies estranhas, tanto maior é a ativação desse sistema, expressa pela elevação das concentrações plasmáticas das frações C3, C3a, e C4.

As frações do complemento liberadas na circulação aumentam a permeabilidade vascular e favorecem a migração de água para o espaço extravascular. A plasmina livre também contribui para ativar o sistema do complemento.

Os efeitos produzidos pelos resíduos formados à partir da ativação dos sistemas proteicos plasmáticos manifestam-se principalmente nas membranas capilares e na microcirculação.

Os leucócitos, os mastócitos e outras células, além das plaquetas, tendem a formar grumos capazes de obstruir os capilares, dificultando a circulação em diversos órgãos. Esses grumos celulares funcionam como verdadeiros microêmbolos. Algumas proteínas de degradação tem efeitos vasoconstritores potentes a ní-

vel da microcirculação. Outros produtos de degradação lesam as membranas celulares e liberam produtos do interior das células. Esses produtos podem ser tóxicos ou podem, principalmente, ter atividade vasoativa pronunciada.

O conjunto de alterações que ocorrem em consequência da ativação dos sistemas humorais pode produzir distúrbios da coagulação, depressão da função de diversos órgãos, como o coração, rins, fígado e principalmente, dos pulmões. Praticamente, todos os pacientes submetidos à ECMO apresentam algum grau de injúria pulmonar, cuja exteriorização clínica depende da reserva pulmonar existente.

A injúria pulmonar tem, na sua origem, um somatório de fatores, como a ativação dos neutrófilos e sua degranulação, e a injúria das células endoteliais, que desencadeia uma série de eventos cujo resultado é a insuficiência pulmonar, de maior ou menor intensidade.

Sob o ponto de vista prático, a resposta inflamatória do organismo à circulação extracorpórea em qualquer das suas variantes pode apenas ser minimizada.

Diversas equipes buscam melhorar as relações entre o sangue e os equipamentos, pelo revestimento dos materiais com heparina, durante o processo de polimerização ou com camadas lipídicas múltiplas, na tentativa de simular o ambiente endotelial e, dessa forma, acentuar o grau de biocompatibilidade e atenuar a excitação dos sistemas proteicos.

## **SISTEMA DAS CITOQUINAS**

As citocinas são polipeptídeos produzidos por uma variedade de células que funcionam como mediadores da comunicação entre as células envolvidas na imunidade e na inflamação. Acredita-se que as citocinas desempenham um papel essencial na patogênese do choque e na falência múltipla de órgãos durante as infecções severas. As citocinas mais conhecidas dentre os especialistas que lidam com a ECMO ou as demais variantes da circulação extracorpórea são o fator de necrose tumoral, a interleucina-1, a interleucina-6 e a interleucina-8.

A interleucina-1 é produzida predominantemente pelos monócitos em resposta à injúria e às infecções. Participa ativamente de múltiplos aspectos da resposta inflamatória sistêmica do organismo, como a produção de febre, a síntese hepática de proteínas, a liberação de fatores do crescimento e alterações na permeabilidade celular, além de possuir atividade vasodilatadora. A interleucina-1 também induz a produção de outras citocinas, inclusive o fator de necrose tumoral e a interleucina-6.

A interleucina-8 é um forte estimulante da atividade dos neutrófilos e participa ativamente da exacerbação dos processos inflamatórios que acompanham as doenças respiratórias agudas.

A interleucina-10 é conhecida por possuir atividade antiinflamatória, ao contrário das demais interleucinas. Estas citocinas desempenham um papel relevante na RISO.

## **ATIVACÃO DO ENDOTÉLIO VASCULAR**

O endotélio vascular desempenha um papel primordial na resposta inflamatória sistêmica. Em resposta aos diversos estímulos, as células endoteliais convertem-se a um estado ativado que se acompanha de alterações na produção de proteínas biologicamente ativas e na função celular. Os principais ativadores do endotélio são as citocinas, os lipopolissacarídeos, os produtos da ativação do complemento e os radicais livres de oxigênio.

As células endoteliais ativadas liberam citocinas e certas proteínas em suas superfícies, capazes de acentuar a inflamação. Todos esses agentes ativadores induzem a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais. Este agente, o óxido nítrico, é um vasodilatador intenso e desempenha um papel primordial na fisiopatologia da resposta inflamatória sistêmica. O fator de necrose tumoral e o óxido nítrico aumentam a permeabilidade vascular pulmonar e sistêmica. Desse modo, contribuem para a formação de edema.

As citocinas ou anafilatoxinas produzidas nesse complexo mecanismo de reações em cadeia ativam os neutrófilos que, por seu turno, liberam novas inter-

leucinas. Os monócitos e os linfócitos, do mesmo modo, participam da cadeia de liberação e estimulação que leva à resposta inflamatória franca.

A continuação do tratamento com a ECMO atenua os efeitos deletérios da resposta inflamatória sistêmica do organismo e a evolução da maioria dos pacientes, especialmente, na idade pediátrica, não é profundamente afetada por esse significativo mecanismo de defesa.