

ARTIGO DE REVISÃO

Mecanismo da Circulação Extracorpórea e Eventos Neurológicos em Cirurgia Cardíaca

Cardiopulmonary Bypass Mechanism and Neurological Events in Cardiac Surgery

Gisela Lima^{1*}, Manuel Cuervo²

Afilições

¹ Interna de Formação Específica de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

² Assistente Graduado de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Palavras-chave

Circulação Extracorpórea/efeitos adversos; Doenças do Sistema Nervoso/etiologia; Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos/efeitos adversos

Keywords

Cardiac Surgical Procedures/adverse effects; Cardiopulmonary Bypass/adverse effects; Nervous System Diseases/etiology

RESUMO

Introdução: As complicações neurológicas após cirurgia cardíaca são, a seguir às complicações cardíacas, as principais responsáveis pela grande morbimortalidade que ainda se observa neste tipo de cirurgia. No entanto, ainda se desconhecem quais os mecanismos subjacentes e medidas de prevenção eficazes. A circulação extracorpórea, foi, desde o início da sua utilização, apontada como a principal responsável. O objetivo deste artigo é descrever o desenvolvimento e mecanismo da circulação extracorpórea e as principais complicações neurológicas associadas à cirurgia cardíaca, incluindo mecanismos fisiopatológicos e possíveis medidas de prevenção.

Material e Métodos: Revisão de literatura sobre a evolução da circulação extracorpórea, do seu papel fundamental para cirurgia cardiovascular e das complicações neurológicas associadas à cirurgia cardíaca.

Resultados: O processo de desenvolvimento e aplicação da circulação extracorpórea foi um avanço fundamental que permitiu a cirurgia de coração aberto, considerada como um dos avanços clínicos mais importantes da medicina do século XX. Desde o início da sua aplicação, que a incidência de complicações neurológicas foi alvo de preocupação e de tentativas da sua diminuição. Atualmente, sabe-se que a sua ocorrência está relacionada com a cirurgia cardíaca em si e não apenas com a circulação extracorpórea, tendo uma etiologia multifatorial. As complicações incluem o acidente vascular cerebral, alterações neuropsiquiátricas e neuropatias periféricas.

Discussão e Conclusão: A circulação extracorpórea progrediu a passos firmes e seguros ao longo destas últimas décadas, desde a sua conceção por Gibbon, em 1953. Apesar da sua evolução e de todos os procedimentos efetuados na tentativa de minorar as complicações,

atualmente, continua a existir um risco significativo, durante a cirurgia cardíaca, de surgirem efeitos neurológicos adversos. São, por isso, indispensáveis mais estudos para que se possa descrever, com mais certeza, quais os mecanismos subjacentes a estas complicações, para assim melhorar todo o cuidado perioperatório do doente. Atualmente, um dos focos, é o possível papel genético na fisiopatologia das lesões. Este risco evidencia, ainda, a importância da aplicação de medidas de prevenção e do papel fundamental do cirurgião, anestesiolista e perfusionistas e do trabalho em equipa, uma vez que estas complicações neurológicas podem ter resultados catastróficos.

ABSTRACT

Introduction: Neurological complications after cardiac surgery are, following cardiac complications, the responsible for the great morbidity and mortality still observed in this type of surgery. However, the underlying mechanisms and effective prevention measures are still unknown. Extracorporeal circulation was, from the beginning of its use, pointed as the principal cause. The objective of this paper is to describe the development and the mechanism of cardiopulmonary bypass and the main neurological complications associated with cardiac surgery, including pathophysiological mechanisms and possible prevention measures.

Material and Methods: Review of the literature on the evolution of cardiopulmonary bypass, its fundamental role for cardiovascular surgery and the complications associated with cardiac surgery.

Results: The process of development and application of cardiopulmonary bypass was a fundamental advance that allowed open heart surgery, considered as one of the most important clinical advances of medicine of the twentieth century. Since the beginning of its application, the incidence of neurological complications has been object of concern and numerous attempts to reduce it have been made. Currently, it is known that its occurrence is related to the cardiac surgery itself and not only to the cardiopulmonary bypass,

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Gisela Lima

Morada: Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

E-mail: giselamlima@gmail.com

having a multifactorial aetiology. Complications include stroke, neuropsychiatric disorders and peripheral neuropathies.

Discussion and Conclusion: Cardiopulmonary bypass has progressed steadily and safely over the last decades since its conception by Gibbon, in 1953. Despite its evolution and all the procedures performed in an attempt to alleviate the complications, there is still a significant risk of adverse neurological effects during cardiac surgery. Therefore, more studies are necessary to be able to describe, with more certainty, the mechanisms underlying these complications, in order to improve all perioperative care of the patient. Currently, one of the foci is the possible genetic role in the pathophysiology of the lesions. This risk also highlights the importance of the application of preventive measures and the fundamental role of the surgeon, anaesthesiologist and perfusionists and teamwork, since these neurological complications can have catastrophic results.

INTRODUÇÃO

Um dos avanços mais notáveis da medicina no século XX foi, sem dúvida, o desenvolvimento da circulação extracorpórea (CEC), que permitiu a cirurgia cardíaca de coração aberto.¹ A circulação extracorpórea replica a função do coração e dos pulmões durante a cirurgia, na qual o sangue do sistema venoso sistémico é continuamente desviado do corpo para o circuito da CEC, onde uma bomba conduz o sangue através de um dispositivo de troca gasosa (oxigenador), e o devolve ao doente através de uma cânula arterial.² O sangue flui através da circulação arterial sistémica, capilares e novamente sistema venoso, antes de entrar novamente no circuito da CEC e a cirurgia pode, assim, ser realizada com segurança num coração imóvel e sem sangue.

O conceito do que viria a constituir a circulação artificial, foi aplicado pela primeira vez no laboratório de Gibbon, em 1935.³ A pesquisa continuou até à primeira aplicação clínica da CEC por Dennis, em 1951, onde o doente faleceu devido a complicações cirúrgicas. Posteriormente, em 1953, Gibbon encerrou com sucesso uma comunicação interauricular, usando o seu desenho de máquina coração-pulmão (CP) e desencadeou a revolução da cirurgia cardíaca atual. A CEC foi assim introduzida na cirurgia cardíaca, porém, tornou-se desde logo evidente que certos doentes desenvolviam algum tipo de complicação neurológica. Com o seu aperfeiçoamento e progresso, a CEC evoluiu nos últimos 60 anos, contribuindo atualmente para a redução da morbimortalidade em cirurgia cardíaca.¹ Contudo, existem ainda algumas complicações que carecem de explicação fisiopatológica e medidas de prevenção eficazes, nomeadamente as neurológicas, que representam a segunda causa de morbimortalidade no período pós-operatório, após as complicações cardíacas, respondendo por grande parte dos óbitos associados à cirurgia cardíaca.⁴ Considerando a frequente utilização da CEC e o pressuposto

de que as complicações neurológicas comprometem a qualidade de vida, o objetivo desta revisão é descrever a evolução histórica da CEC, incluindo as sucessivas tentativas de minorar as complicações associadas ao seu uso e à cirurgia cardíaca em si, enumerar os seus principais constituintes e funções da máquina CP e rever o tipo de alterações neurológicas e psicológicas que ocorrem, fatores de risco associados e possíveis medidas de proteção neurológica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão compreensiva nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane, utilizando as seguintes palavras-chave: circulação extracorpórea, cirurgia cardíaca e complicações neurológicas.

RESULTADOS

1. RETROSPECTIVA HISTÓRICA

A descoberta da máquina de coração-pulmão

O conceito de circulação extracorpórea foi, inicialmente, sugerido durante o século XIX, como suporte ao funcionamento de órgãos, nessa altura explorada em animais, embora com a carência do desenvolvimento tecnológico e de determinadas descobertas científicas ainda necessárias.¹ Em 1930, John Gibbon, na altura interno de cirurgia, idealizou a máquina CP enquanto tratava de uma doente com tromboembolismo pulmonar maciço. Ficou encarregue de monitorizar a doente durante a noite e foi ao observar a cianose generalizada, que lhe ocorreu que, se pudesse filtrar todo aquele sangue e devolvê-lo, poderia salvá-la.

Gibbon trabalhou durante 20 anos com o auxílio da sua esposa e de engenheiros da IBM, e conseguiu por fim desenvolver a primeira máquina CP, com a qual conseguiu uma taxa de 90% de sobrevivência de cães.⁵ Em 1951, realizou-se a primeira aplicação clínica em humanos, num doente de um ano de idade, que infelizmente faleceu no bloco operatório.⁶ No entanto, a segunda aplicação clínica em humanos, realizada por Gibbon a 6 de maio em 1953 numa doente de 18 anos com uma comunicação interauricular, foi um sucesso, tendo sido considerada a primeira cirurgia cardíaca bem-sucedida num doente humano.⁷ Contudo, os seus dois doentes seguintes faleceram e ele declarou a aplicação futura da sua máquina CP, um insucesso. Na altura, parte das responsabilidades foram atribuídas à falta de experiência nas áreas de anestesiologia e cardiologia pediátrica, evidenciando a importância de um trabalho em equipa multidisciplinar.

Em março de 1954, C. Walton Lillehei e os seus colegas da Universidade de Minnesota, iniciaram uma série de cirurgias de coração aberto, com o uso total da CEC em crianças, usando um adulto como máquina CP, na qual a artéria femoral e a veia do adulto eram ligadas, respetivamente,

à artéria da criança e ao seu sistema venoso. Nos 16 meses seguintes, operaram 45 crianças com cardiopatias congénitas, das quais 28 sobreviveram. Este resultado serviu para demonstrar o potencial da CEC para permitir cirurgias cardíacas de coração aberto ainda mais complexas, assim que uma máquina CP satisfatória estivesse disponível para uso clínico.⁵ Este feito foi alcançado durante a primavera e verão de 1955, quando dois grupos independentes, um liderado por John Kirklin na Clínica Mayo, e outro por C. Walton Lillehei, desenvolveram modelos de máquinas CP eficazes.

Complicações neurológicas associada à CEC e tentativas de resolução das mesmas

A embolia gasosa foi, desde o início da CEC, apontada como uma das principais causas do fracasso das várias tentativas iniciais do seu uso e desde então, têm sido pesquisadas novas medidas de proteção cerebral. O conceito de lesão neurológica após cirurgia cardíaca foi introduzido por Bedford, em 1955. A maioria das máquinas CP iniciais, incluía um filtro de macrolhas na linha arterial e posteriormente, na década de 1990, também de microbolhas. Nessa mesma década, a aspiração de cardiectomia, descrita igualmente como fonte de microembolização, levou à tentativa de eliminação do seu uso ou à passagem do sangue aspirado através de filtros, antes de devolvê-lo à CEC.^{1,8} Na década de 80, foi publicada a capacidade de medição objetiva do fluxo sanguíneo cerebral durante a CEC. Outro mecanismo fisiopatológico apontado como responsável pelas complicações da cirurgia cardíaca, é a resposta inflamatória associada à CEC, iniciada pela ativação leucocitária. O uso de filtros de depleção de leucócitos foi introduzido nos anos 90, no entanto, a falta de evidência clínica do seu benefício, reduziram o seu uso generalizado.⁸ Em 1986, Nussmeier⁹ e colegas publicaram que a administração de barbitúrico diminuía a incidência de lesão neurológica na cirurgia cardíaca. Esta observação estimulou a investigação de outros fármacos e métodos para reduzir tais complicações. Em 1992, um grupo da Universidade de Washington, apontou o papel da aterosclerose da artéria aorta ascendente e da sua manipulação, tendo introduzido a canulação ecoguiada. Posteriormente, o reconhecimento do aumento da incidência de disfunção neurológica após períodos mais longos de paragem total de circulação durante a hipotermia profunda, levou Ueda *et al* a trazer de novo o conceito de perfusão cerebral retrógrada (primeiro descrito por Mills e Ochsner em 1980¹⁰) tendo sido, pouco depois, defendida como um método superior de proteção cerebral durante a paragem circulatória induzida.¹¹ Na década de 1990, a necessidade de redução de custos por parte do governo dos Estados Unidos da América e a necessidade de competir com a intervenção coronária percutânea, contribuíram para o desenvolvimento da cirurgia coronária sem CEC.¹² Outros desenvolvimentos tecnológicos dos últimos 20 anos incluem a

introdução da cirurgia robótica, procedimentos transcater e o desenvolvimento da oxigenação por membrana extracorpórea, todos com o objetivo de aperfeiçoar a cirurgia cardíaca, reduzindo as complicações associadas.

2. COMPONENTES DO CIRCUITO

O controlo da CEC é feito através de uma máquina CP, que faz a propulsão e aspiração do sangue. A máquina é constituída por um painel de controlo, oxigenador, reservatório, bomba arterial que substitui a função contráctil do coração, cardioplegia (sistema de mistura de sangue e solução cardioplégica) e tubos ou cânulas (arterial e venosas) (Fig.s 1 e 2).



Figura 1. Modelo de máquina coração-pulmão

Legenda: A – Aspirador aórtico, B – Aspirador de cardiectomia/campo operatório, C – Aspirador ventricular, D – Bomba arterial, E – Retorno venoso, F – Oxigenador de membrana.

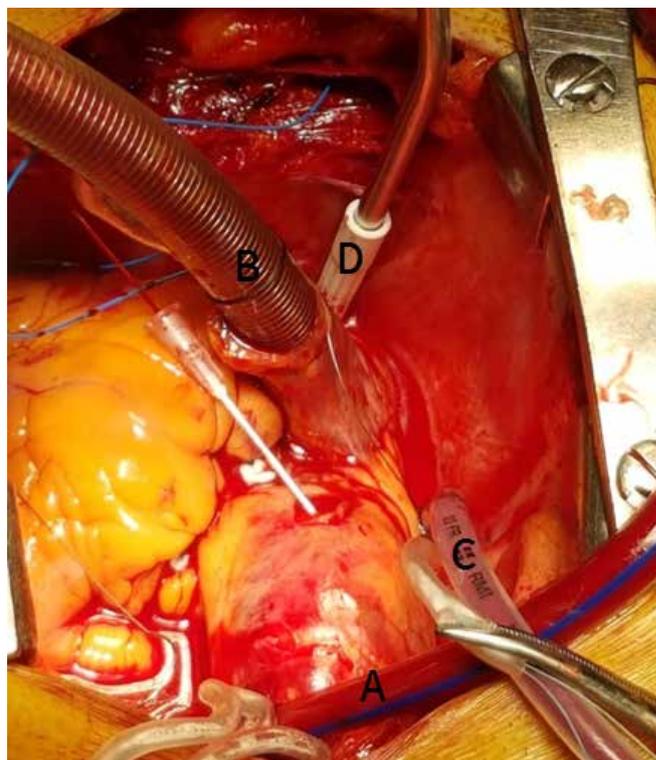


Figura 2. Canulação arterial e venosa

Legenda: A – Cânula aórtica apêndice auricular, B – Cânula na aurícula direita, C – Aspirador ventricular esquerdo, D – Cânula de cardiectomia.

Tabela 1. Efeito das variáveis fisiológicas sobre o fluxo sanguíneo cerebral

Variável Fisiológica	Efeito sobre o FSC
↓ PaCO ₂	↓
↑ PaCO ₂	↑
↓ PaO ₂ (≤ 50 mmHg)	↑
↑ PaO ₂	= ou ↓
↓ Viscosidade sanguínea	↑
↑ PAM (50-150 mmHg)	=
↑ PIC	↓
↑ PVC	↓
↑ Trabalho cardíaco	=

LEGENDA:
FSC: fluxo sanguíneo cerebral; PaCO₂: pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; PIC: pressão intracraniana.

Antes de iniciar todo o processo da CEC, é necessário preparar o circuito da máquina CP. Exclui-se todo o ar e preenche-se com uma solução como a de Hartmann com heparina adicionada.² É essencial que o doente seja adequadamente anticoagulado na preparação da CEC, o que requer heparinização completa, para evitar a ativação da cascata de coagulação quando a entrada do sangue em contato com as superfícies que constituem o circuito, com consequências desastrosas. O estado da anticoagulação pode ser verificado no teste de tempo de coagulação ativada (ACT), com um valor alvo dependente da instituição e do dispositivo usado, mas que se situa normalmente >400 segundos, mantido durante toda a duração da CEC. No final, a anticoagulação deve ser revertida com protamina, depois do desmame da CEC ter sido feito de uma forma segura.

2.1. OXIGENADORES

O papel do oxigenador é substituir a função pulmonar e foi um dos principais desafios para o desenvolvimento da máquina CP. Têm sido exploradas várias formas de oxigenadores: de película, de membrana bruta, de bolhas e biológicos e até o uso do pulmões do próprio doente.¹³ O oxigenador permite a troca gasosa através de uma membrana constituída essencialmente por várias fibras ocas de polipropileno microporoso (100 a 200 µm de diâmetro interno), dispostas de modo a que o sangue flua de forma turbulenta à volta do exterior das fibras, enquanto os gases passam através do interior das mesmas, maximizando a eficácia da transferência do gás e permitindo um maior controle do gás no sangue. Um misturador de gás permite o controlo da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), alterando a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) e o controlo da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), alterando o fluxo de gás (tipicamente entre 2 e 4 L/min) através do oxigenador.

2.2. BOMBA ARTERIAL

O papel da bomba arterial é substituir a função cardíaca. Envia o sangue do reservatório e assegura uma circulação sanguínea artificial. A forma como o fluxo sanguíneo deve ser fornecido, de forma contínua ou pulsátil, tem sido alvo de discussão, que permanece até aos dias de hoje. Existem dois tipos principais de bombas: as bombas de rolo e as bombas de pressão centrífuga.¹⁴ As bombas de rolo eram as mais usadas, devido à facilidade, manutenção e custo. Contudo nos anos 80, a bomba centrífuga começou a competir com estas, talvez pela capacidade do seu uso em oxigenação por membrana extracorpórea, assim como pelo melhoramento de segurança pretendido e a redução do trauma dos constituintes sanguíneos.

2.3. CANULAÇÃO ARTERIAL

O papel da canulação arterial, feita através de uma cânula inserida numa artéria, é devolver o sangue para a circulação do doente, um processo que é repetido a cada 30 segundos.¹⁵ Antes de regressar ao corpo, o sangue é filtrado para garantir que não hajam partículas, detritos ou êmbolos gasosos a entrar na circulação. Os locais de canulação arterial preferidos são a aorta, artéria femoral e ocasionalmente a artéria subclávia.

2.4. CANULAÇÃO VENOSA E DRENAGEM

A canulação venosa é o processo através do qual o sangue é removido do corpo e direcionado para a máquina CP. Uma cânula venosa drena o sangue venoso do doente através da colocação na aurícula direita ou de uma dupla cânula, uma que drena o interior da veia cava inferior e veia porta e outra posicionada na aurícula direita e que drena o sangue que chega da veia cava superior.¹⁴

Um reservatório venoso é utilizado para a recolha do sangue drenado. Incorpora um agente que evita a formação de espuma e o desvio de quaisquer bolhas que entram no reservatório é conseguido através de flutuação e percurso do sangue através de um filtro de tela.²

2.5. TUBULADURAS E ASPIRADORES

As tubuladuras no circuito da CEC interconectam todos os principais componentes do circuito. As bombas adicionais na máquina CP permitem que qualquer sangue perdido no tórax aberto, enquanto o paciente está heparinizado, possa ser aspirado, filtrado e devolvido à circulação através do reservatório venoso.¹⁶

Durante a CEC, algum sangue pode ainda drenar diretamente no coração, por exemplo, através do shunt brônquico fisiológico. Podem ainda ser posicionados outros aspiradores dentro do coração, no ventrículo esquerdo ou na artéria pulmonar para manter um coração vazio e um campo cirúrgico limpo.

3. COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

De uma maneira geral as complicações neurológicas após cirurgia cardíaca podem ser divididas em: acidente vascular cerebral (também designado complicações tipo I), alterações neuropsiquiátricas (ou alterações tipo II) e neuropatias periféricas. Pensa-se que a incidência de complicações possa atingir cerca de 75% dos doentes.¹⁷

3.1. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A incidência do acidente vascular cerebral (AVC) relacionado com cirurgias cardíacas varia de 0,4% a 14%, dependendo da população de doentes e dos procedimentos específicos.¹⁸ O tipo, a duração e o número de procedimentos que são realizados durante a cirurgia cardíaca, podem ter um impacto na incidência de AVC. A cirurgia com maior incidência de AVC é a cirurgia combinada de cirurgia da válvula mitral e de *bypass* coronário, seguida da cirurgia isolada da válvula mitral, restante cirurgia valvular e por último, cirurgia de *bypass* coronário isolada. Alguns dos fatores de risco associados à ocorrência de AVC no perioperatório incluem: AVC ou acidente isquémico transitório prévios, idade avançada, aterosclerose, diabetes *mellitus*, insuficiência renal, doença arterial periférica, hipertensão arterial, fibrilhação auricular e sexo feminino.¹⁹⁻²⁴ Os mecanismos responsáveis pelo AVC isquémico intraoperatório são diferentes dos descritos para a ocorrência do AVC isquémico tardio. No intraoperatório, a hipoperfusão cerebral e a embolização arterial são apontadas como os principais mecanismos responsáveis.²⁵ A embolização pode ser de três tipos: tromboembolismo, ateroembolia e embolia gasosa. A embolização arterial pode causar oclusão transitória ou permanente de vasos cerebrais e levar a isquémia do tecido cerebral. Esta parece ser a causa predominante do AVC intraoperatório, como é suportado por estudos de neuroimagem que demonstraram que a maioria dos doentes com AVC possui múltiplas áreas de enfarte cerebral em diferentes territórios. Mecanismos do AVC isquémico pós-operatório incluem, para além da embolização, a fibrilhação auricular ou outra patologia cardíaca prévia. A hemorragia intracraniana primária é também um dos tipos de AVC que podem ocorrer, apesar de ser uma complicação cirúrgica rara. A maioria das hemorragias intracranianas nesse cenário ocorre como uma complicação do AVC isquémico.²⁶ Fatores de risco incluem AVC isquémico extenso ou anticoagulação nas doze horas prévias ao evento. As complicações oftalmológicas são outro tipo de complicações que podem surgir após cirurgia cardíaca, relacionadas principalmente com a embolização arterial.²⁷

3.2. ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

A cirurgia cardíaca está também associada a alterações neuropsiquiátricas, entre as quais, delírio, convulsões e

disfunção cognitiva. Em vez de entidades distintas, estas representam um espectro de disfunção neurológica com características clínicas e patogénese sobrepostas.

O delírio após cirurgia cardíaca ocorre em cerca de 3% a 32% dos doentes e pode persistir por mais de uma semana. Ocorre particularmente nos doentes com distúrbios mentais orgânicos preexistentes (por exemplo, AVC ou demência), consumo prévio significativo de álcool, idade avançada ou doença arterial intracraniana.²⁸ O amplo intervalo de incidência, indica a dificuldade de atribuir o delírio especificamente ao procedimento cirúrgico, uma vez que também pode decorrer da administração de opióides, anestésicos e sedativos. Outras causas de delírio pós-operatório incluem a insuficiência renal, insuficiência hepática e alterações nas hormonas tiroideias.

Menos frequentes, as convulsões ocorrem aproximadamente em 0,5% a 3,5% dos doentes.²⁹ As causas incluem hipoxemia, distúrbios metabólicos (por exemplo, hiponatrémia e hipoglicemia), toxicidade medicamentosa e lesão cerebral estrutural. Na tentativa de tentar minimizar a sua ocorrência, devem evitar-se as alterações hidroeletrólíticas e a interrupção abrupta de benzodiazepínicos.

No espectro da disfunção cognitiva, podem ocorrer, principalmente, distúrbios de memória, da função executiva, da velocidade motora e atenção. São detetados em cerca de 3% a 79% dos doentes nas primeiras semanas após a revascularização.^{30,31} A grande variedade na incidência relatada de problemas cognitivos no pós-operatório, está provavelmente relacionada com vários fatores, incluindo a variabilidade nos procedimentos de revascularização miocárdica, restrições que reduzem a participação em estudos, diferentes metodologias utilizadas para avaliar a disfunção cognitiva, variações no tempo, intervalo, e uma escassez de estudos com grupos controlo. Relativamente aos mecanismos e fatores de risco, apesar desta síndrome ter sido chamada de "síndrome pós-perfusão", "síndrome pós-bomba" e "cabeça de bomba", estes termos implicam um mecanismo de ação que é especulativo e a CEC pode não ser um fator causal em alguns doentes com disfunção cognitiva após cirurgia cardíaca. Doentes submetidos a cirurgia cardíaca com ou sem CEC, tiveram resultados semelhantes em testes psicológicos.³² No entanto, ao comparar a incidência de disfunção cognitiva após cirurgia cardíaca com a cirurgia vascular periférica, a cirurgia cardíaca excede a da vascular periférica, sugerindo que existem características específicas da cirurgia cardíaca que possam ser causa de disfunção cognitiva, como a microembolização.³³ Existem três causas principais para a origem das microbolhas: a primeira é a partir do próprio oxigenador, a segunda devido às variações de temperatura induzidas, que alteram a propriedade física dos gases sanguíneos, e a terceira é pela entrada de ar diretamente nas câmaras cardíacas abertas, particularmente durante a

canulação e clampagem aórticas e aspiração de cardiectomia. Segundo o princípio de Fick, o consumo metabólico de oxigénio cerebral ($CMRO_2$) é o produto do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pela diferença entre o conteúdo arterial e venoso do oxigénio cerebral (CaO_2 e CvO_2). Existe assim uma relação direta entre o FSC e o $CMRO_2$. O cérebro tem a capacidade de manter o FSC apesar de alterações na pressão arterial média (PAM) de 50 a 140 mmHg, fenómeno que se denomina autorregulação cerebral (Tabela 1). Outra especulação é a de que os distúrbios cognitivos estejam associados, em parte, a alterações transitórias da autorregulação cerebral, que acontecem por ação da ventilação mecânica, anestésicos e variações da pressão arterial.^{28,34}

A resposta inflamatória sistémica (SIRS) pode igualmente contribuir para a lesão cerebral, exacerbando-a, principalmente nas regiões que sofreram algum grau de hipoperfusão, fenómeno conhecido como lesão pós-reperfusão. Durante a CEC, a exposição do sangue às superfícies não endoteliais, ativa a cascata da coagulação, o sistema fibrinolítico e o complemento, leva a desgranulação leucocitária e à liberação de radicais livres. Estes mecanismos podem levar a que pequenas lesões isquémicas com origem em microembolos, tenham consequências clínicas importantes.³⁵ Outros fatores de risco identificados, podem ser diagnosticados no pré-operatório, sobreponem-se aos fatores de risco para o AVC e são: hipertensão, doença carotídea, idade avançada, AVC prévio e doença pulmonar prévia.^{36,37}

Mesmo utilizando métodos que possam ter algum efeito protetor e com todos os cuidados tomados no pré, intra e pós-operatório, existem ainda doentes que, submetidos a riscos semelhantes desenvolvem situações clínicas diferentes, levando a crer que haja influência genética em cada caso. A proteína S100 β e o glutamato foram indicados como marcadores de lesão neuronal. A proteína S100 β é uma proteína das células da glia, cuja presença no plasma indica dano neuronal e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. A apolipoproteína E tem sido apontada como responsável pela ativação da resposta inflamatória.³⁸

3.3. NEUROPATIA PERIFÉRICA

Por fim, outro tipo de complicação neurológica é a neuropatia periférica. Esta ocorre principalmente nos membros superiores e em cerca de 2% a 15%. Mecanismos putativos de lesão incluem tração, compressão e lesão nervosa do plexo braquial e hipotermia e alterações hemodinâmicas durante a CEC. Estão igualmente descritos a hipertensão arterial e o tabagismo. A lesão do nervo frénico ocorre com o arrefecimento do coração com gelo e ocorre maioritariamente de forma unilateral, tipicamente do mesmo lado do enxerto mamário interno. Para evitar a neuropatia periférica, deve minimizar-se a retração esternal e ter em atenção o posicionamento do doente.³⁹

3.4. MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Estão descritas algumas estratégias de prevenção que devem ser implementadas a fim de tentar minimizar a ocorrência destas complicações do sistema nervoso.^{40,41} Como a causa primária descrita é a embolização, as principais medidas relativamente a este mecanismo estão centradas no cirurgião, e consistem na remoção cuidadosa do ar das cavidades cardíacas e vasos pulmonares antes do despinçamento da aorta e evitar batimentos espontâneos do coração com a aorta aberta, antes de excluir completamente todo o ar. A ecocardiografia peri aórtica como guia para a canulação tem igualmente sido descrita como outra medida eficaz, uma vez que existe uma forte associação entre a arteriosclerose da aorta ascendente e o desprendimento de placas de ateroma durante a canulação, com o aparecimento de isquémia cerebral no pós-operatório. Da parte do anestesiológico, a hiperventilação pulmonar, no momento da remoção do ar pelo cirurgião, pode determinar diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, uma vez que a diminuição do calibre dos vasos pela vasoconstrição pode tornar mais difícil a impactação das microbolhas. Durante o restante tempo cirúrgico é importante manter uma oxigenação adequada, ligeira hipercapnia para aumentar o FSC e evitar *positive end-expiratory pressure* (PEEP) alta pois aumenta a PVC e consequentemente, diminui o FSC.

No intraoperatório, outras medidas **não farmacológicas** protetoras incluem: realização de uma cirurgia rápida e eficaz, temperatura e pressão arterial média adequadas, controle da glicemia, da $PaCO_2$ e do hematócrito.

A *hipotermia* utiliza-se como medida de proteção neurológica, uma vez que a diminuição da temperatura reduz consideravelmente o FSC e o $CMRO_2$, sendo a redução do FSC linear e a do $CMRO_2$ exponencial. Temperaturas mantidas de 28°C estão relacionadas com incidência três vezes menor de disfunção cognitiva, comparativamente com temperaturas mais elevadas.⁴² Em hipotermia moderada, a autorregulação pressão-fluxo mantem-se inalterada, mas em hipotermia profunda (15-20°C), observa-se um aumento da relação FSC/ $CMRO_2$, traduzindo-se numa perda da autorregulação. Ao contrário da proteção contra a isquémia global, não está claro o seu possível papel protetor na isquémia focal.

Assumindo que a pressão venosa central é 0 mmHg durante a CEC e a pressão intracraniana é constante e normal, as alterações na pressão arterial média (PAM) correlacionam-se diretamente com alterações na pressão de perfusão cerebral (PPC). Valores de PAM de 80 mmHg estão relacionadas com menor incidência de incidentes neurológicos, comparativamente a pressões médias de 50-60 mmHg.⁴³ Em doentes previamente hipertensos, deve manter-se uma pressão de perfusão elevada durante a CEC, uma vez que apresentam um desvio dos valores de autorregulação do FSC para valores mais elevados de PAM, estando mais

suscetíveis a lesão por hipotensão relativa. Durante a paragem circulatória com hipotermia profunda, pode realizar-se perfusão cerebral retrograda através da veia cava superior ou perfusão anterógrada, através da canulação de ambas as artérias carótidas comuns.

Valores de glicemia acima de 120 mg/dL também potenciam a ocorrência de lesões isquémicas, estando indicado manter níveis normais de glicemia durante todo o procedimento.⁴³

Em hipotermia moderada, há um aumento da solubilidade do dióxido de carbono (CO₂) em soluções aquosas. Assim, a baixas temperaturas, há diminuição da PaCO₂ e um aumento do pH arterial. Existem dois métodos para manter o equilíbrio ácido-base durante a CEC. Nos anos 80, tentava-se corrigir o equilíbrio através da introdução de CO₂ na máquina de CEC para manter um pH de 7,4 (método *pH-stat*). Atualmente não se corrige a PaCO₂ (método *alfa-stat*), deixando-se o pH variar livremente com a temperatura, por ser considerado um estado mais fisiológico. Ainda é discutível qual o método preferível, no entanto considera-se que o método *pH-stat* confere proteção adicional durante a paragem circulatória total com hipotermia profunda uma vez que reduz mais o CMO₂ comparativamente ao *alfa-stat*. Em contrapartida, em hipotermia moderada, o método preferível é o *alfa-stat*, pois confere melhor prognóstico neurológico, desconhecendo-se o mecanismo subjacente.

A viscosidade sanguínea do sangue influencia o FSC através da equação de Hagen-Poiseuille, segundo a qual o fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à viscosidade. Durante a CEC, a hemodiluição diminui a viscosidade, aumentando assim o FSC, permitindo contrariar o aumento da viscosidade secundário à hipotermia.

Quanto às intervenções **farmacológicas**, os esforços iniciais foram concentrados em anestésicos como o propofol e o tiopental, baseados na hipótese de que a modulação da atividade neuronal, através da diminuição do metabolismo e da inibição da via da isquémia, proporcionaria uma maior resistência aos eventos isquémicos.^{44,45} No entanto, na literatura, esses efeitos, incluindo o de outros fármacos como antagonistas do recetor NMDA, antagonistas dos canais de cálcio e antidepressivos, apresentam resultados discordantes entre si. Numa tentativa de diminuir a resposta inflamatória gerada pela CEC, têm-se utilizado os glucocorticoides em cirurgia cardíaca nos últimos 25 anos. Da mesma forma que para os anestésicos, o efeito protetor dos glucocorticoides tem sido tema de debate e controvérsia.⁴⁶ Outros fármacos anti-inflamatórios têm sido estudados, como a aprotinina e o pexelizumab, com estudos em animais com resultados promissores.⁴⁷

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, os inúmeros avanços tecnológicos e o advento de novas técnicas anestésico-cirúrgicas, assim como

a introdução de novos fármacos, têm vindo a contribuir para os resultados positivos que se demonstraram na evolução da cirurgia cardíaca. No entanto, observam-se ainda algumas complicações, sendo as complicações neurológicas as mais frequentes, a seguir às complicações cardíacas. Podem variar desde alterações psicológicas transitórias até eventos mais graves, como AVC extenso.

Apesar de, inicialmente, a CEC ser apontada como o principal fator para a ocorrência de tais complicações - principalmente pela embolização -, responsáveis inclusive pelo seu insucesso inicial, sabe-se atualmente, que existem outros fatores de risco para o aparecimento de problemas do sistema nervoso. De uma maneira geral, existem fatores pré-operatórios como a hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, idade avançada, doença cerebrovascular prévia, presença de doença aterosclerótica grave na aorta ascendente e carótidas, que se associam ao aparecimento destas lesões. Fatores intraoperatórios incluem o fluxo sistémico e o hematócrito durante a CEC, anticoagulação inadequada durante a cirurgia com CEC, a duração desta, alterações do equilíbrio ácido-base, temperatura, glicemia, pressão de perfusão cerebral e libertação de mediadores inflamatórios. Atualmente, um dos focos é o possível papel genético na fisiopatologia destas lesões, pois, apesar da evolução e de todos os procedimentos efetuados na tentativa de minorar as complicações, continua a existir um risco significativo de surgirem.

No pré-operatório, o doente deve ser otimizado para os fatores de risco de AVC. No intraoperatório, deve realizar-se uma CEC que providencie o débito sanguíneo adequado para colmatar as necessidades energéticas dos tecidos. São inúmeras as variáveis que interferem neste processo, desde o material da máquina CP, soluções usadas e fatores do próprio doente. O fluxo de CEC deve ser suficiente para manter o débito adequado, que normalmente é alcançado mantendo um fluxo de 2,2 a 2,4 L/minuto/m² e pressão arterial média superior a 65 mmHg, com a literatura apontando para, idealmente, valores de 80 mmHg. Outros fatores a controlar são a temperatura corporal, evitando a hipertermia, o ritmo cardíaco, a eliminação de ar, o estado do equilíbrio ácido-base e hidroeletrólítico e valores de hemoglobina, a ventilação mecânica, a utilização de fármacos neuroprotetores e a posição do doente.

Concluindo, apesar dos inúmeros avanços tecnológicos e do conhecimento cada vez mais aprofundado sobre a fisiopatologia das complicações neurológicas associadas à cirurgia cardíaca, não existem ainda dados conclusivos, incluindo medidas de proteção totalmente eficazes, com os estudos realizados limitados pela sua metodologia e tamanho amostral. São assim indispensáveis mais estudos para que se possa, se possível, descrever com mais certeza, quais os mecanismos subjacentes a estas complicações e assim melhorar todo o cuidado perioperatório do doente.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Submissão: 03 de dezembro, 2018 | Aceitação: 14 de fevereiro, 2019

Received: 3rd of December, 2018 | Accepted: 14th of February, 2019

REFERÊNCIAS

- Hessel EA, 2nd. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29:99-111.
- Bishop H, Middleton B. Cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 2018;36:63-7.
- Hall J, Keogh BF. Management of cardiopulmonary bypass. *Anaesth Intensive Care Med.* 2006;7:277-80.
- Leis RGB, Auler Júnior JOC. Lesão neurológica em cirurgia cardíaca: aspectos fisiopatológicos. *Rev Brasil Anesthesiol.* 2004;54:607-17.
- Hessel EA. A brief history of cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18:87-100. doi: 10.1177/1089253214530045.
- Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs: an apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951;134(4):709-21.
- Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37:171-85.
- Boodram S, Evans E. Use of leukocyte-depleting filters during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a review. *J Extra Corpor Technol.* 2008;40:27-42.
- Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology.* 1986;64:165-70.
- Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:708-17.
- Mejak BL, Stammers A, Rauch E, Vang S, Viessman T. A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. *Perfusion.* 2000;15:51-61.
- Buffolo E, Andrade JCS, Succi JE, Leão LV, Cueva C, Branco JN, et al. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation: technique and initial results. *Texas Heart Inst J.* 1985;12:33-41.
- Iwahashi H, Yuri K, Nose Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs.* 2004;7:111-20.
- Moore J, Martinez G. Cardiopulmonary bypass. *Anaesth Intensive Care Med.* 2015;16:498-503.
- Mulholland JW, Clements AT. Cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 2012;30:19-21.
- Molyneux VK, Andrew. Equipment and monitoring for cardiopulmonary bypass. In: Ghosh S, editor. *Cardiopulmonary Bypass.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.
- Tan AM, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Contin Educ Anaesth Critical Care Pain.* 2013;13:218-23.
- Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke.* 2001;32:1508-13.
- Merie C, Kober L, Olsen PS, Andersson C, Jensen JS, Torp-Pedersen C. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. *Stroke.* 2012;43:38-43. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.620880.
- Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CA, Maloney CT, Quinton HB, Morton JR, et al. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:436-43.
- McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Bechamps M, Selnes OA, Baumgartner WA, et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol.* 2002;59:1422-8.
- Tarakji KG, Sabik JF, 3rd, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA.* 2011;305:381-90. doi: 10.1001/jama.2011.37.
- Sharifpour M, Moore LE, Shanks AM, Didier TJ, Kheterpal S, Mashour GA. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2013;116:424-34.
- Bottle A, Mozid A, Grocott HP, Walters MR, Lees KR, Aylin P, et al. Preoperative stroke and outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2013;118:885-93.
- Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke.* 2003;34:2830-4. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182815912.
- Whitlock R, Healey JS, Connolly SJ, Wang J, Danter MR, Tu JV, et al. Predictors of early and late stroke following cardiac surgery. *CMAJ.* 2014;186:905-11. doi: 10.1503/cmaj.131214.
- Kalyani SD, Miller NR, Dong LM, Baumgartner WA, Alejo DE, Gilbert TB. Incidence of and risk factors for perioperative optic neuropathy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:34-7.
- Hogan AM, Shipolini A, Brown MM, Hurley R, Cormack F. Fixing hearts and protecting minds: a review of the multiple, interacting factors influencing cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2013;128:162-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000701.
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1857-63.
- Selnes OA, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol.* 2005;57:615-21.
- Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:663-77. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
- Hogue CW, Jr, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation.* 2001;103:2133-7.
- Patel N, Horsfield MA, Banahan C, Janus J, Masters K, Morlese J, et al. Impact of perioperative infarcts after cardiac surgery. *Stroke.* 2015;46:680-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007533.
- van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia.* 2012;67:280-93. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x
- AlWaqfi NR, Ibrahim KS. Stroke after coronary artery surgery: a single center report. *Int J Angiol.* 2014;23:171-6. doi: 10.1055/s-0034-1371909.
- Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:250-7. doi: 10.1056/NEJMra1100109.
- McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke.* 2006;37:562-71.
- Stewart A, Katznelson R, Kraeva N, Carroll J, Pickworth T, Rao V, et al. Genetic variation and cognitive dysfunction one year after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2013;68:571-5. doi: 10.1111/anae.12170.
- Welch MB, Brummett CM, Welch TD, Tremper KK, Shanks AM, Gugliani P, et al. Perioperative peripheral nerve injuries: a retrospective study of 380,680 cases during a 10-year period at a single institution. *Anesthesiology.* 2009;111:490-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181af61cb.
- McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. Neurological complications of cardiac surgery. *Lancet Neurol.* 2014;13:490-502. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70004-3.
- Hammon JW, Jr. Brain protection during cardiac surgery: circa 2012. *J Extra Corpor Technol.* 2013;45:116-21.
- Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:298-302; discussion -4.
- Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000;84:378-93.
- Hogue CW, Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg.* 2006;103:21-37.
- Grogan K, Stearns J, Hogue CW. Brain protection in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin.* 2008;26:521-38.
- Jansen NJ, van Oeveren W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:211-7.
- Salameh A, Dhein S, Dähnert I, Klein N. Neuroprotective strategies during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Int J Mol Sci.* 2016;17:E1945.