

TABELA 2

DADOS INTRA-OPERATÓRIOS			
Pacientes	Tempo CEC	Hemoglobina (mg)	Protamina (mg)
1	21:30	375	200
2	21:50	450	150
3	22:00	375	200
4	22:10	375	200
5	22:20	375	200
6	22:30	375	200

# Edema pulmonar não cardiogênico após circulação extracorpórea

José Otávio C. AULER JÚNIOR\*, Jorge Maurício Stibich PASCUAL\*, José Luís SANTELLO\*, Pablo M. A. POMERANTZEFF\*, Roberto FALZONI\*, Ruy Vaz Gomide do AMARAL\*, Geraldo VERGINELLI\*, Adib D. JATENE\*.

— Pacientes que receberam hemotransfusão antes do EPNC  
 — Troca valvar aórtica  
 — Troca valvar mitral  
 — Troca valvar aórtica e mitral

TABELA 3

DADOS INTRA-OPERATÓRIOS			
Pacientes	Tempo CEC	Hemoglobina (mg)	Protamina (mg)
1	21:30	375	200
2	21:50	450	150
3	22:00	375	200
4	22:10	375	200
5	22:20	375	200
6	22:30	375	200

AULER JÚNIOR, J. O. C.; PASCUAL, J. M. S.; SANTELLO, J. L.; POMERANTZEFF, P. M. A.; FALZONI, R.; AMARAL, R. V. G.; VERGINELLI, G.; JATENE, A. D. — Edema pulmonar não cardiogênico após circulação extracorpórea. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 1(2):41-48, 1986.

**RESUMO:** O edema pulmonar não cardiogênico é uma complicação grave, de conhecimento recente, que se segue a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. O quadro clínico é de instalação rápida, caracterizando-se, principalmente, por broncoespasmo, secreção sero-hemorrágica pelas vias aéreas e hipotensão arterial. O diagnóstico diferencial com insuficiência ventricular esquerda é realizado pela constatação de pressões normais, ou baixas, em território pulmonar e átrio esquerdo, sugerindo mecanismo de aumento súbito da permeabilidade capilar.

Os autores relatam a ocorrência desta síndrome em 6 pacientes submetidos a operações cardíacas com circulação extracorpórea, tecendo considerações sobre os mecanismos fisiopatológicos aventados, meios de diagnóstico, terapêutica adotada, bem como os achados histopatológicos dos pacientes com má evolução.

**DESCRIPTORES:** edema pulmonar, não cardiogênico; circulação extracorpórea

Intervalo = Tempo entre o início da CEC e o início dos sintomas

## INTRODUÇÃO

A síndrome do edema pulmonar não cardiogênico (EPNC), seguindo-se a operações que utilizam a circulação extracorpórea (CEC), tem sido descrita com certa frequência na literatura<sup>1, 2, 3, 18</sup>. Muitas vezes, este evento assume caráter fulminante, com elevada mortalidade. O mecanismo preciso que desencadeia este quadro de edema pulmonar ainda não foi completamente estabelecido. Alguns agentes têm sido responsabilizados, como a ativação do sistema complemento pela circulação extracorpórea, reação imuno-alérgica a infusão de prota-

TABELA 1

DADOS INTRA-OPERATÓRIOS			
Pacientes	Tempo CEC	Hemoglobina (mg)	Protamina (mg)
1	21:30	375	200
2	21:50	450	150
3	22:00	375	200
4	22:10	375	200
5	22:20	375	200
6	22:30	375	200

— Pacientes que receberam hemotransfusão antes do EPNC

AULER JÚNIOR, J. O. C.; PASCUAL, J. M. S.; SANTELLO, J. L.; POMERANTZEFF, P. M. A.; FALZONI, R.; AMARAL, R. V. G.; VERGINELLI, G.; JATENE, A. D. — Edema pulmonar não cardiogênico após circulação extracorpórea. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 1(2):41-48, 1986.

mina, reação a leucoaglutininas e a outros componentes sanguíneos<sup>1, 2, 4, 12, 13, 18, 19</sup>. O quadro clínico habitual caracteriza-se por broncoespasmo, presença de secreção sero-hemorrágica nas vias aéreas e hipotensão arterial logo após o término da circulação extracorpórea, simulando uma grave insuficiência ventricular esquerda. O objetivo deste trabalho é relatar a ocorrência de EPNC em 6 pacientes submetidos a operações cardíacas diversas, logo após o término da circulação extracorpórea.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.  
 Apresentado ao 13º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca, São Paulo, SP, 4 e 5 de abril, 1986.  
 \* Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
 Endereço para separatas: José Otávio Auler Júnior, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, São Paulo, SP, Brasil.

## CASUÍSTICA

Os 6 pacientes que compõem esta casuística foram operados eletivamente. Os dados referentes a sexo, idade, diagnóstico clínico e antecedentes mórbidos constam da Tabela 1. Os dados referentes ao tipo de operação realizada, tempo de CEC, doses de heparina e protamina e utilização de hemotransfusão compõem a Tabela 2. O tempo do aparecimento do EPNC, seguindo-se a CEC, bem como os sinais individuais estão na Tabela 3. Os dados relativos à terapêutica empregada, o período de sobrevivência após o EPNC e a evolução final estão na Tabela 4. Os achados histopatológicos *post-mortem* de 3 pacientes estão sumarizados na Tabela 5. Na CEC de todos os casos, foi empregado oxigenador de bolhas, com hemodiluição total com solução de Ringer e hipotermia de 28°C. A técnica anestésica, em todos os casos, consistiu na utilização de benzodiazepínicos e fentanil na indução e fentanil, óxido nitroso e halotano na manutenção. Todos os pacientes receberam a infusão de protamina por via venosa, com exceção de um caso (nº 6), que recebeu infusão por via arterial. Três pacientes desenvolveram quadro de EPNC, após receberem hemotransfusão (nº 2, 4 e 6). A radiografia de tórax evidenciou, em todos os casos, o aspecto de infiltrado difuso tipo edema agudo pulmonar, com predomínio bilateral em 5 pacientes e unilateral em 1 (caso nº 1). Todos os pacientes, após a ocorrência do EPNC, foram monitorizados com catéter de Swan-Ganz 131-7F, inserido por punção através da veia jugular interna e posicionado para obter pressão de capilar pulmonar durante oclusão. Determinou-se o débito cardíaco pelo método da termodiluição.

TABELA 1

### CASUÍSTICA

Pacientes	Sexo	Idade	Diagnóstico	Antecedentes
1	M	53	ICO	ICC
2	F	62	ICO	HAS + FUMO
3	F	54	EM	FIBRILAÇÃO ATRIAL
4	F	69	ICO + EAo	ICC + HAS AVC
5	F	64	ICO	DM
6	F	56	DLAo	ICC

ICO = Insuficiência coronária

EM = Estenose mitral

EAo = Estenose aórtica

DLAo = Dupla lesão aórtica

ICC = Insuficiência cardíaca

HAS = Hipertensão arterial

AVC = Acidente vascular cerebral

DM = Diabete mellitus

TABELA 2

### DADOS INTRA-OPERATÓRIOS

Pacientes	Cirurgia	Tempo/CEC	Heparina (mg)	Protamina (mg)	Transfusão
1	RM	1h23'	200	200	SIM
2	RM	3h10'	180	250	SIM*
3	TVM	1h45'	150	100	SIM
4	RM + TVAo	2h30	375	200	SIM*
5	RM	2h25'	450	150	SIM
6	TVAo	1h37'	240	500	SIM*

RM = Revascularização do miocárdio

TVM = Troca valvar mitral

TVAo = Troca valvar aórtica

\* = Pacientes que receberam hemotransfusão antes do EPNC

TABELA 3

### QUADRO CLÍNICO

Pacientes	Intervalo	Sinais Clínicos
1	30'	Broncoespasmo — Hipotensão — Secreção hemorrágica
2	15'	Broncoespasmo — Secreção sero-hemorrágica — Sangramento difuso
3	60'	Broncoespasmo — Hipotensão — Secreção hemorrágica
4	15'	Broncoespasmo — Hipotensão — Secreção hemorrágica
5	10'	Hipotensão — Secreção hemorrágica
6	30'	Broncoespasmo — Hipotensão — Secreção serosa — Sangramento difuso

Intervalo = Tempo entre o final da CEC e o início dos sintomas

Caso nº 1: Paciente coronariopata com infarto inferior prévio, classe funcional II (NYHA), submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio (mamária esquerda para artéria descendente anterior, mamária direita para ventricular anterior e ponte de safena para coronária direita). O ato operatório transcorreu sem intercorrências, porém, após a infusão da protamina, houve saída de secreção hemorrágica pela cânula endotraqueal, broncoespasmo, hiperinsuflação pulmonar e hipotensão arterial, constatando-se pressão de átrio esquerdo inferior a 12 mmHg. Administraram-se 30 mg/kg de hidrocortisona, dobutamina e noradrenalina em altas doses, para manter a pressão arterial média ao redor de 60 mmHg. As tentativas de reposição volêmica acarretaram piora da transudação pulmonar sem estabilização hemodinâmica. Os dados hemodinâmicos estão ilustrados no Gráfico 1. Evoluiu em insuficiência respiratória grave com hipoxe-

mia importante, apesar de altas frações inspiratórias de oxigênio e pressão positiva expiratória final (PEEP). A deterioração hemodinâmica foi progressiva e refratária, inclusive a suporte com contrapulsção aórtica. Apresentou insuficiência renal e, na tentativa de remoção de líquidos, instalou-se diálise peritoneal. Os dados laboratoriais evidenciaram complemento sérico (CH50) menor que 30 U/L (normal: 170-33 U/L) e a taxa de proteínas totais na secreção traqueal de 3,8 mg% (albumina: 2,6 mg%), contra níveis séricos de 6,5 mg% (albumina sérica: 3,7 mg%). Os dados histopatológicos estão na Tabela 5.

TABELA 4

TRATAMENTO E EVOLUÇÃO			
Pacientes	Terapêutica	Duração	Evolução
1	Cort. + drog. inotr. PEEP + BIA + DP	3 dias	óbito
2	Cort. + drog. inotr. PEEP	3 dias	alta
3	Cort. + drog. inotr. PEEP	11 horas	óbito
4	Cort. + drog. inotr. PEEP + DP	3 dias	óbito
5	Cort. + drog. inotr. PEEP + CEOM	2 dias	óbito
6	Cort. + drog. inotr. PEEP	7 dias	alta

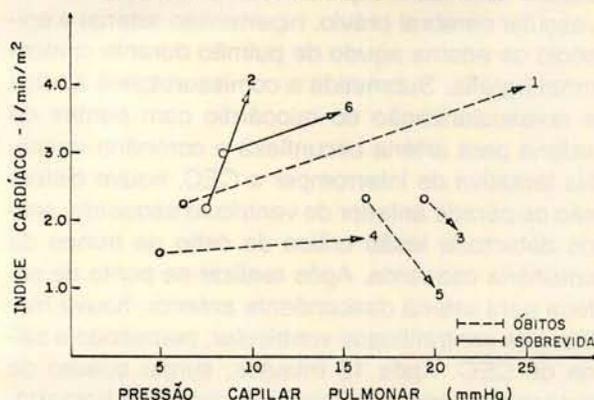
Cort. = Hidrocortisona  
 PEEP = Pressão expiratória final positiva  
 BIA = Balão intraórtico  
 DP = Diálise peritoneal  
 CEOM = Circulação extracorpórea com oxigenador de membrana

TABELA 5

ACHADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS					
Pacientes	PULMÕES				
	Peso (g)	Aspecto	Hemorragia e Edema Alveol.	Vasculite Necrose	Outros Órgãos
1	2000	vinhoso	+		IAM
3	1900	róseo	+++	+++	—
5	1100	vinhoso	++	+++	CIVD

IAM = Infarto agudo do miocárdio  
 CIVD = Coagulação intravascular disseminada

GRÁFICO 1 — EVOLUÇÃO HEMODINÂMICA



Caso nº 2: Paciente coronariopata com infarto inferior prévio, hipertensa e tabagista, submetida a cirurgia de revascularização do miocárdio com pontes de safena para descendente anterior, marginal esquerda e coronária direita. Ao final da CEC, observou-se sangramento difuso no campo cirúrgico, reinstituindo-se a CEC para facilitar a revisão da hemostasia. Na segunda saída de perfusão, observou-se broncoespasmo com hiperinsuflação pulmonar e saída de secreção sero-hemorrágica pelas vias aéreas. A pressão atrial esquerda era muito baixa, com hipotensão arterial simultânea. Após administração de hidrocortisona (30 mg/kg), dopamina, aminofilina e expansão volêmica, houve melhora parcial do quadro respiratório e hemodinâmico. A evolução hemodinâmica encontra-se no Gráfico 1. Permaneceu com assistência ventilatória por 48 horas, apresentando melhora radiológica, gasimétrica e diminuição progressiva da secreção sero-hemorrágica pelas vias aéreas, sendo extubada.

Caso nº 3: Paciente portadora de estenose mitral em classe funcional III (NYHA), submetida a troca valvar mitral por bioprótese porcina e comisurotomia aórtica. A cirurgia transcorreu sem anormalidades, até que, 60 minutos após o final da CEC, começou a apresentar secreção sero-hemorrágica pela cânula traqueal, broncoespasmo e hipotensão arterial, refratária à infusão de altas doses de dopamina e noradrenalina. Recebeu, também, hidrocortisona (30 mg/kg) e reposição volêmica, mas ocorreu deterioração rápida das condições gerais, até o óbito. Ao exame anátomo-patológico, a prótese mitral e o ventrículo esquerdo foram considerados normais. Os demais dados estão na Tabela 5.

Caso nº 4: Paciente portadora de estenose aórtica, evoluindo há seis meses com episódios de angina aos esforços e insuficiência cardíaca

classe III/IV (NYHA). Antecedentes de acidente vascular cerebral prévio, hipertensão arterial e episódio de edema agudo de pulmão durante cinecoronariografia. Submetida a comissurotomia aórtica e revascularização do miocárdio com pontes de safena para artéria circunflexa e coronária direita. Na tentativa de interromper a CEC, houve distensão da parede anterior do ventrículo esquerdo, sendo detectada lesão crítica de óstio de tronco de coronária esquerda. Após realizar-se ponte de safena para artéria descendente anterior, houve melhora da contratilidade ventricular, permitindo a saída de CEC. Após 15 minutos, surgiu quadro de broncoespasmo, hipotensão e secreção hemorrágica pelas vias aéreas, sendo detectada baixa pressão a nível de átrio esquerdo. Recebeu hidrocortisona (50 mg/kg), anti-histamínicos, aminofilina e drogas inotrópicas. Os dados hemodinâmicos estão no Gráfico 1. A taxa de proteínas na secreção traqueal era de 4,2 mg% (albumina: 2,8 mg%), enquanto a dosagem de proteínas séricas era de 6,7 mg% (albumina sérica: 3,4 mg%). Evoluiu com insuficiência renal, sendo instalada diálise peritoneal no 2º dia de pós-operatório. Apesar das medidas terapêuticas, evoluiu com insuficiências respiratória e circulatória graves e irreversíveis, até o óbito no 3º dia de pós-operatório.

Caso nº 5: Paciente coronariopata com história de angina estável há 18 meses, com instabilização há três meses. Diabética em uso de insulina NPH. Submetida a cirurgia de revascularização do miocárdio (mamária esquerda para descendente anterior e pontes de safena para coronária direita e primeira e segunda marginais esquerdas). A saída de CEC foi sem intercorrências, sendo que, após 10 minutos da infusão de protamina, ocorreu hipotensão arterial, secreção hemorrágica pelas vias aéreas e hipoxemia severa. Recebeu corticosteróides (30 mg/kg de hidrocortisona), anti-histamínicos e doses progressivas de inotrópicos (dopamina e noradrenalina). Como apresentasse pressão atrial esquerda baixa, recebeu expansão volêmica sem melhora da hipotensão. Ainda na sala de operações, apresentou parada cardíaca decorrente da hipoxemia importante. Como a situação cardiopulmonar estivesse insustentável, instalou-se circulação extracorpórea com oxigenador de membrana. O débito cardíaco sistêmico foi mantido desta maneira, em aproximadamente quatro litros por minuto, com melhora das condições hemodinâmicas, porém sem regressão do edema pulmonar. O nível de proteínas totais de secreção traqueal era de 3,6 mg% (albumina: 1,7 mg%), enquanto a dosagem de proteínas totais do plasma era de

7,2 mg% (albumina sérica: 3,8 mg%). Desenvolveu quadro hemorrágico difuso, sobrevivendo o óbito após 48 horas. Os dados histopatológicos estão na Tabela 5.

Caso nº 6: Paciente portadora de estenose aórtica, evoluindo com insuficiência cardíaca classe funcional III/IV (NYHA). Submetida a troca valvar aórtica por bioprótese, sem intercorrências. Cerca de 30 minutos após a saída de CEC e imediatamente após a infusão de protamina, ocorreu broncoespasmo, hiperinsuflação pulmonar, secreção serosa abundante pelas vias aéreas, hipotensão arterial e sangramento difuso no campo operatório. Foi instituída terapêutica com corticosteróides (hidrocortisona 30 mg/kg), aminofilina, anti-histamínicos e drogas inotrópicas (dopamina e noradrenalina). Houve melhora imediata, embora parcial, dos quadros respiratório e pressórico. Os dados hemodinâmicos do pós-operatório revelaram padrão hiperdinâmico (vide Gráfico 1), permanecendo dependente de suporte inotrópico. Extubada após seis dias, teve suas condições circulatórias e respiratórias normalizadas ao redor do 12º dia de pós-operatório, quando teve alta.

## DISCUSSÃO

O edema pulmonar, fisiologicamente, pode ser classificado em dois tipos: 1) por aumento de pressão hidrostática, ou cardiogênico; 2) por aumento da permeabilidade, ou não cardiogênico. Morfológicamente, o edema pode ser classificado como intersticial ou alveolar. Na gênese do edema pulmonar, é necessário que a capacidade normal de drenagem linfática do pulmão seja excedida; isto ocorre quando as barreiras endotelial, intersticial e epitelial são vencidas por um dos mecanismos citados. No edema cardiogênico, a elevação da pressão hidrostática acarreta transudação de líquido com baixo teor protéico, em vista da integridade do endotélio capilar. No edema não cardiogênico, a principal característica é a lesão direta do endotélio capilar, permitindo a formação de um líquido de edema com teor protéico semelhante ao do plasma. Eventualmente, ambos os mecanismos podem estar presentes e simultaneamente, como nos casos de microembolização pulmonar<sup>6, 24, 25</sup>

Vários agentes etiológicos têm sido responsabilizados pelo surgimento de EPNC, entre os quais a septicemia, pancreatite aguda, choque de diversas etiologias, embolização gordurosa, traumatismo crânio-encefálico, pneumonias virais e bacterianas, reação a inúmeros fármacos, afogamento, inalação de gases tóxicos, hemodiálise, circulação ex-

tracorpórea, reação a hemotransusão, etc.<sup>22</sup>. Em relação aos nossos casos, 3 seriam os agentes que poderiam estar implicados no desencadeamento do processo: 1) CEC; 2) reação à protamina; 3) reação à hemotransusão.

Há mais de duas décadas já foi demonstrado o EPNC seguindo-se à CEC; entretanto, o ENPC de caráter fulminante, com os relatados neste trabalho, tem descrição mais recente<sup>3, 18</sup>. Sugere-se que os possíveis mecanismos mediadores da agressão à microcirculação seriam a ativação, pela CEC, do sistema complemento, induzindo seqüestração, com ativação de neutrófilos, e a ativação de plaquetas. Essa ativação bioquímica levaria à liberação de radicais livres de oxigênio, enzimas lisossomiais, tromboxane, leucotrienos, peptídeos derivados da fibrina, etc., que estariam implicados no aumento da permeabilidade endotelial<sup>1, 8, 17, 21, 25, 28</sup>.

Em relação à protamina, diversos efeitos colaterais têm sido descritos à sua infusão, tais como: a) ação cardiovascular direta provocando diminuição da resistência vascular periférica e do índice cardíaco determinando hipotensão arterial, de maneira isolada, ou formando complexos com a heparina<sup>5, 15, 26</sup>; b) reação anafilática mediada por imunoglobulinas (IgG e IgE), determinando reações urticariformes, broncoespasmo e hipotensão arterial, muitas vezes relacionadas à exposição prévia à insulina protamina-zinco, ou alergia a determinados tipos de peixes<sup>7, 11, 13, 18</sup>; c) reação anafilatóide não mediada por anticorpos, desencadeada pela formação de complexos moleculares protamina-heparina, ou pela própria protamina, levando a uma ativação maciça do sistema complemento, quer da via clássica, quer da via alternativa, bem como ativação de basófilos e mastócitos liberando substâncias vasoativas sem o envolvimento de imunoglobulinas, fato corroborado pelas evidências *in vitro* de degranular mastócitos pela protamina com manifestações que incluem colapso circulatório, hipertensão pulmonar, broncoespasmo, aumento súbito da permeabilidade endotelial, distúrbios da coagulação, etc.

O terceiro mecanismo aventado como possível agente etiológico do EPNC seguindo-se à CEC seria a reação às leucoaglutininas, envolvendo sangue do doador com granulócitos do receptor. Esta reação em geral provoca febre e tremores, mas pode progredir para edema pulmonar através da ativação do sistema complemento, num prazo de 30 a 120 minutos após a hemotransusão<sup>9, 12, 19</sup>. Em animais de experimentação, o complemento ativado, principalmente a fração C5a, pode interagir

com leucócitos circulantes, causando leucoaglutinação e seqüestro destes leucócitos a nível pulmonar, desencadeando o EPNC<sup>8, 9, 27</sup>. Vários casos de EPNC relacionados à hemotransusão onde se detectaram anticorpos anti-leucocitários já foram descritos, sendo que o anticorpo responsabilizado está, em geral, no sangue do doador, embora já tenha sido relatada a sua ocorrência no plasma do receptor<sup>4, 12, 18</sup>.

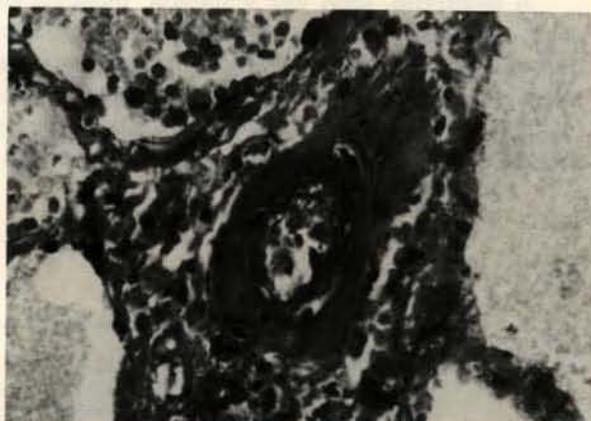
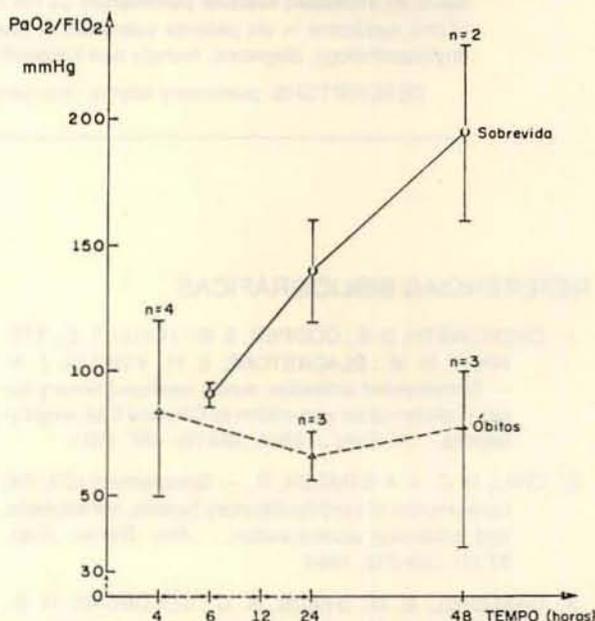


Fig. 1 — Necrose da parede arterial, bem como edema e hemorragia intra-alveolares (HE x 540).

#### GRÁFICO 2 — EVOLUÇÃO RESPIRATÓRIA



Embora os três mecanismos acima citados possam estar envolvidos na gênese do EPNC ocorrido nos pacientes desta casuística, torna-se difícil identificar um fator causal único, sendo mais lógico aceitarmos uma etiologia multifatorial para esta síndrome. Devido a isto, o diagnóstico preciso e precoce ainda na sala de operações é fundamental, sur-

gindo a medida da pressão no átrio esquerdo, ou no território vascular pulmonar, como o primeiro critério diferenciador entre os dois tipos de edema pulmonar. Exames laboratoriais, como dosagem de complemento, dosagem do teor protéico na secreção traqueal, determinação do título de leucoaglutininas, etc., podem ser importantes, como verificamos nos casos 1, 4 e 5.

A síndrome, uma vez instalada, mostrou-se de alta morbidade em nossa casuística, em concordância com a literatura. Mesmo instituindo-se uma terapêutica precoce, baseada em suporte cardíorrespiratório com drogas vaso-ativas, oxigenador de membrana, correção volêmica e drogas anti-infla-

matórias e anti-histamínicas, a lesão da microcirculação pode ter atingido um ponto irreversível, conforme os nossos achados histopatológicos (Tabela 5) chegando, inclusive, a vasculite necrohemorrágica difusa (Figura 1).

O acompanhamento do perfil hemodinâmico e respiratório dos nossos casos mostrou ser útil na avaliação da terapêutica, bem como ter um valor prognóstico, conforme mostram os Gráficos 1 e 2.

Concluimos que, pela multiplicidade dos fatores envolvidos, maiores estudos são necessários, principalmente no que se refere aos mecanismos desencadeantes do processo.

RBCCV

AULER JÚNIOR, J. O. C.; PASCUAL, J. M. S.; SANTELLO, J. L.; POMERANTZEFF, P. M. A.; FALZONI, R.; AMARAL, R. V. G.; VERGINELLI, G.; JATENE, A. D. — Non-cardiogenic pulmonary edema after cardiopulmonary bypass. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 1 (2):41-48, 1986.

ABSTRACT: Non-cardiogenic pulmonary edema is a recently described serious complication which follows heart surgery under cardiopulmonary bypass. The onset of symptoms is rapid, with bronchospasm, sero-hemorrhagic secretion through the airways, and arterial hypotension. Differential diagnosis with left ventricular failure is obtained from the normal or low pressures in the pulmonary circulation. This points out to an increased vascular permeability as the main ethiological agent. The authors report the occurrence of this syndrome in six patients submitted to heart operations under cardiopulmonary bypass and discuss physiopathology, diagnosis, therapy and histopathological findings in patients with lethal evolution.

DESCRIPTORS: pulmonary edema, non-cardiogenic; extracorporeal circulation.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 CHENOWETH, D. E.; COOPER, S. W.; HUGLI, T. E.; STEWART, R. W.; BLACKSTONE, E. H.; KIRKLIN, J. W. — Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, **304** (9): 497, 1981.
- 2 CHIU, R. C. J. & SAMSON, R. — Complement (C3, C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration. *Ann. Thorac. Surg.*, **37** (3): 229-232, 1984.
- 3 CRANDALL, E. D.; STAUB, N. C.; GOLDBERG, H. S.; EFFROS, R. M. — Recent developments in pulmonary edema. *Ann. Intern. Med.*, **9** (6): 808-822, 1983.
- 4 CULLIFORD, A. T.; THOMAS, S.; SPENCER, F. C. — Fulminating non-cardiogenic pulmonary edema: a newly recognized hazard during cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **80** (6): 868-875, 1980.
- 5 EBERT, J. P.; GRIMES, B.; NIEMANN, K. M. W. — Respiratory failure secondary to homologous blood transfusion. *Anesthesiology*, **63** (1): 104-106, 1985.
- 6 GOURIN, A.; STREISAND, R. L.; GREINER, J. K.; STUCKEY, J. H. — Protamine sulfate administration and the cardiovascular system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **62** (2): 1193-1204, 1971.
- 7 GRANT, J. A.; COOPER, J. R.; ARENS, J. F.; BUHNER, D.; FARNAM, J.; CONTI, V.; GUERNSEY, B. — Anaphylatic reactions to protamine in insulin-dependent diabetics during cardiovascular surgery. *Anesthesiology*, **59** (Supl.): A74, 1983. (Resumo)
- 8 HAMMERSCHMIDT, D. E.; STRONCEK, D. F.; BOWERS, T. K.; LAMMI-KEEFE, C. J.; KURTH, D. M.; OZALINS, A.; NICOLOFF, D. M.; LILLEHEI, R. C.; CRADDOCK, P. R.; JACOB, H. S. — Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **81** (3): 370-377, 1981.
- 9 JACOB, H. S.; CRADDOCK, P. R.; HAMMERSCHMIDT, D. E.; MOLDOW, C. F. — Complement induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N. Engl. J. Med.*, **302** (14): 789-794, 1980.

- 10 KELLER, R. — Interrelations between different types of cells. II. Histamine-release from the mast cells of various species by cationic polypeptides of polymorphonuclear leukocyte lysosomes and other cationic compounds. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 34 (2): 139-144, 1968.
- 11 KNAPE, J. T. A.; SCHULLER, J. L.; DE HAAN, P.; JONG, A. P.; BOVILL, J. G. — An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish. *Anesthesiology*, 55 (3): 324-325, 1981.
- 12 LAKIN, J. D.; BLOCKER, T. J.; STRONG, D. M.; YOCUM, M. W. — Anaphylaxis to protamine sulfate mediated by a complement-dependent IgG antibody. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 61 (2): 102-107, 1978.
- 13 LATSON, T. W.; KICKLER, T. S.; BAUMGARTNER, W. A. — Pulmonary hypertension and noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass associated with an antigranulocyte antibody. *Anesthesiology*, 64 (1): 106-111, 1986.
- 14 LOWENSTEIN, E.; JOHNSTON, W. E.; LAPPAS, D. G.; D'AMBRA, M. N.; SCHNEIDER, R. C.; DAGGETT, W. M.; AKINS, C. W.; PHILBIN, D. M. — Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology*, 59 (5): 470-473, 1983.
- 15 MICHAELS, I. A. L. & BARASH, P. G. — Hemodynamic changes during protamine administration. *Anesth. Analg.*, 62 (9): 831-835, 1983.
- 16 NORDSTRÖM, L.; FLETCHER, R.; PAVEK, K. — Shock of anaphylactoid type induced by protamine: a continuous cardiorespiratory record. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 22 (3): 195-201, 1978.
- 17 OGLETREE, M. L. — Pharmacology of prostaglandins in the pulmonary microcirculation. *Ann. NY Acad. Sci.*, 384: 191, 1982.
- 18 OLINGER, G. N.; BECKER, R. M.; BONCHEK, L. I. — Moncardiogenic pulmonary edema and peripheral vascular collapse following cardiopulmonary bypass: rare protamine reaction? *Ann. Thorac. Surg.*, 29 (1): 20-25, 1980.
- 19 POPOVSKY, M. A.; ABEL, M. D.; MOORE, S. B. — Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 128 (1): 185-189, 1983.
- 20 RENT, R.; ERTEL, N.; EISENSTEIN, R.; GEWURZ, H. — Complement activation by interaction of polyanions and polycations. I. Heparin-Protamine induced consumption of complement. *J. Immunol.*, 114 (1): 120-124, 1975.
- 21 SALDEEN, I. — Fibrin-derived peptides and pulmonary injury. *Ann. NY Acad. Sci.*, 384:319, 1982.
- 22 SIBBALD, W. J.; CUNNINGHAM, D. R.; CHIN, D. N. — Non-cardiac or cardiac pulmonary edema?: a practical approach to clinical differentiation in critically ill. Patients. *Chest*, 84 (4):452-461, 1983.
- 23 SIEGEL, J.; RENT, R.; GEWURZ, H. — Interactions of c-reactive protein with the complement system. I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J. Exp. Med.*, 140 (3): 631-647, 1974.
- 24 SPRUNG, C. L.; RACKOW, E. C.; FEIN, I. A.; JACOB, A. I.; ISIKOFF, S. K. — The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate and non-cardiogenic forms of pulmonary edema. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 124 (6): 718-722, 1981.
- 25 STAUB, N. C. — The pathogenesis of pulmonary edema. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 23 (1): 53-80, 1980.
- 26 STEFANISZYN, H. J.; NOVICK, R. J.; SALERNO, T. A. — Toward a better understanding of the hemodynamic effects of protamine and heparin interaction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 87 (5): 678-686, 1984.
- 27 TATE, R. M. & REPINE, J. E. — Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 128 (3): 552-559, 1983.
- 28 VAAGE, J. — Intravascular platelet aggregation and pulmonary injury. *Ann. NY Acad. Sci.*, 384:301, 1982.

## Discussão

DR. PAULO ROBERTO ÉVORA  
São Paulo, SP.

A ocorrência do edema agudo pulmonar não-cardiogênico (EAPNC) é totalmente imprevisível e freqüentemente fatal. Trata-se de uma entidade que tem sido objeto de extensivas publicações, nesta primeira metade da década de 80. A sua descrição é clássica com todos os comemorativos apresentados pelos 5 pacientes descritos pelo Dr. Auler Jr. A fisiopatologia desta síndrome ainda não é clara, incluindo os elementos citados no trabalho. Em excelente revisão de HORROW (ANESTH. ANALG., 64:348, 1985) sobre a protamina, existe uma classificação sobre os seus efeitos adversos. Os casos apresentados, se tiveram a participação provável da protamina, enquadrar-se-iam no tipo II-C: resposta anafilactóide tardia com edema pulmonar não-cardiogênico. A conduta, nestes casos, consiste em: oxigênio, líquidos, adrenalina, corticóides, anti-histamínicos e ventilação com pressão positiva intermitente. Pela severidade de insuficiência respiratória, pode-se até necessitar de circulação extracorpórea com oxigenador de membrana, recurso utilizado em um dos pacientes documentados no trabalho. Em nosso Serviço, tivemos um caso de uma paciente do sexo feminino, 54 anos, submetida a revascularização do miocárdio e que desenvolveu uma complicação enquadrada no tipo III de HORROW: ocorreu grave edema, até com característica de hemorragia pulmonar, imediatamente

após a injeção endovenosa direita de 100 mg de sulfato de protamina. Concomitantemente, o ventrículo direito distendeu-se, a PA média caiu de 70 para 20 mmHg, a PVC aumentou para 28 cm H<sub>2</sub>O e a PAE caiu de 10 para 3 cm H<sub>2</sub>O. O quadro hemodinâmico foi revertido pela administração lenta de adrenalina por via endovenosa e 30 mg/kg de metilprednisolona, que não havia sido usada no *prime* da circulação extracorpórea. Ainda em relação à protamina, deve-se ressaltar que a exposição prévia não é obrigatória, porém, a investigação de alergia a peixe e o uso de insulinas contendo protamina (NPH, PZI) devem ser investigados. Além destes fatos, há menção, na literatura, de que a injeção arterial não previne as reações adversas à protamina, sendo este também um assunto controverso. As outras causas também são discutíveis. As conseqüências da transfusão de sangue e componentes são possíveis, porém a frequência de sua utilização em circulação extracorpórea é muito maior do que o aparecimento do EAPNC. A mediação do sistema de complemento também é controversa, existindo trabalhos, na literatura, mostrando consumo de C3 e C4 pela CEC

"in vivo", sem demonstrar a sua ativação pela cardioplegia, ou pela protamina. Finalmente, deve-se enfatizar que o mérito do trabalho do Dr. Auler Jr. consiste, por meio de uma notável documentação dos casos, em chamar a atenção para o problema, que é atual e que esperamos seja solucionado o mais breve possível. Acreditamos que a sua ocorrência não deva ser tão rara e que novos casos surgirão, a partir do ponto em que todos os Serviços de cirurgia cardíaca passem a preocupar-se com o problema. Oportunamente, volta-se à velha polêmica: usar, ou não, os corticosteróides em circulação extracorpórea como medida preventiva.

DR. AULER JÚNIOR  
(Encerrando)

O edema pulmonar decorre de um acúmulo anormal da água extravascular pulmonar, resultante de aumento da pressão hidrostática ou aumento da permeabilidade da microcirculação. No presente trabalho, o último fator foi a causa desencadeante desta grave complicação, que requer reconhecimento rápido e decisivo para a evolução.