

Utilização de prostaglandina sintética no tratamento da embolia sistêmica de cristais de colesterol, após tratamento endovascular de aneurisma da aorta abdominal

Synthetic prostaglandin treatment in systemic cholesterol crystals embolism following endovascular aneurysm repair

Marcus Vinicius Borges¹, Adriano Gomes¹, Paulo Sérgio de Andrade Pinheiro¹, Antonio Nuno da Conceição², Stenio Cirqueira de Ataíde²

Introdução

A embolização sistêmica de cristais de colesterol (ECC) é definida pela embolização de pequenos fragmentos de colesterol, os quais se alojam em pequenos ramos arteriais de 100 a 200 µm de diâmetro¹. Sua incidência não é bem definida, variando de 0,15 a 3,4% em estudos de autópsia na população geral e de 25 a 77% em autópsias de pacientes previamente submetidos a estudos angiográficos ou cirurgia vascular arterial²⁻⁴. A ECC está associada à aterosclerose da aorta e artérias ilíacas em 80% dos casos². Esse fenômeno pode resultar do deslocamento espontâneo de material ateromatoso ou, mais comumente, após intervenções endovasculares, cirurgias vasculares arteriais, anticoagulação e terapia trombolítica⁵. Os objetivos deste artigo são descrever a evolução clínica catastrófica de paciente com diagnóstico de embolização disseminada de cristais de colesterol para intestino, rim e membros inferiores, no pós-operatório de tratamento endovascular de aneurisma da aorta abdominal (TEAAA), além de discutir e revisar as possibilidades terapêuticas nesse tipo de evento clínico desafiador.

Descrição do caso

Paciente de 76 anos, masculino, hipertenso, diabético, ex-tabagista, com rim único (nefrectomia

esquerda total em decorrência de câncer renal, há 10 anos), apresentando insuficiência renal crônica não dialítica (ureia, Ur=57 mg/dL e creatinina, Cr=1,6 mg/dL), admitido para TEAAA infrarrenal após identificação acidental deste em exame ultrassonográfico de rotina. A angiotomografia (angioTC) da aorta abdominal e pelve pré-operatória confirmou a presença do AAA infrarrenal, com aspecto fusiforme, apresentando 6,1x5,7 cm em seus maiores diâmetros transversos, presença de extenso trombo mural e calcificação parietal difusamente distribuídas ao longo de toda a aorta abdominal e artérias ilíacas. Além dos dados aqui descritos, a análise da angioTC revelou anatomia favorável ao TEAAA, método escolhido pela equipe por se tratar de paciente na oitava década de vida, com história de cirurgia abdominal prévia e múltiplas comorbidades associadas. A indicação do tratamento foi baseada no tamanho do aneurisma, uma vez que o paciente apresentava-se assintomático no momento do diagnóstico.

O procedimento cirúrgico foi realizado em unidade de radiologia vascular intervencionista, com a utilização de anestesia geral, acesso por meio de inguilotomia transversa bilateral, isolamento e punção de ambas as artérias femorais comuns sem realização de arteriotomia. Foram realizadas injeções com uso de bomba injetora, utilizando-se volume total de 90 mL de contraste iodado não iônico isosmolar. As angiografias intraoperatórias revelaram

presença de acentuado aumento do calibre da aorta abdominal, além de moderadas a graves irregularidades parietais, difusamente distribuídas por toda a aorta abdominal e artérias ilíacas (Figuras 1 e 2) compatível com doença aterosclerótica difusa, sem nenhum achado adicional não usual. Foi, então, implantada uma endoprótese modular bifurcada tipo Zenithâ (Cook) com corpo principal de 30 mm de diâmetro proximal (TFFB – 30–82) e extensão contralateral de 20 mm de diâmetro (TFLE – 20–56). A escolha da prótese com fixação suprarrenal foi baseada na presença de trombo mural que ocupava cerca de 40% do diâmetro do colo proximal.

Já as medidas dessa endoprótese foram definidas por meio da análise das imagens da angioTC realizada há menos de 30 dias da internação, com sobreposição de 10% dos seus diâmetros nos locais de ancoramento na aorta e artérias ilíacas comuns, pois havia intenção de preservação de ambas as artérias hipogástricas. O procedimento cirúrgico foi realizado sem intercorrências clínicas, com tempo anestésico estimado em 60 minutos e tempo cirúrgico de 70 minutos. O paciente apresentou diurese de 250 mL em 2 horas, presença de pulsos e perfusão simétricas dos membros inferiores e extubação traqueal em sala cirúrgica, ao término do procedimento. Permaneceu em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por período inferior a 24 horas. Posteriormente, foi encaminhado ao apartamento e realimentado no 1º dia do pós-operatório (DPO). No 3º DPO, data prevista da alta hospitalar, o paciente apresentou pico febril isolado sem alterações do seu estado geral, optando-se por observação clínica em ambiente hospitalar por mais 24 horas.

Neste período de observação, o paciente apresentou vários picos febris e exames laboratoriais que demonstraram elevação da contagem global de leucócitos (contagem diferencial: 21.300 células/mm³, sendo 81% de neutrófilos, 7% de linfócitos, 8% de monócitos e 4% de eosinófilos), sem alterações do número de plaquetas, velocidade de hemossedimentação de 152 mm/h, proteína C-reativa de 11 mg/dL e elevação de níveis séricos de Ur para 68 mg/dL e da Cr para 2,1 mg/dL. Neste momento, instaurou-se um quadro febril associado à leucocitose, sendo que infecção com foco primário a esclarecer ou síndrome de resposta inflamatória pós-implante de endoprótese eram as principais suspeitas etiológicas de tais manifestações clínicas. Foram colhidas culturas de sangue e urina, além da introdução empírica de antimicrobiano. Optou-se pela utilização intravenosa de ampicilina associada a sulbactam, na dose de 9 g ao dia, baseando-se no *clearance* de Cr.

Dois dias após introdução do antimicrobiano, o paciente mantinha-se febril, apresentando redução do

débito urinário e aumento progressivo dos níveis séricos de Ur (72 mg/dL) e Cr (2,8 mg/dL), além de desconforto respiratório, hipotensão, distensão abdominal com sinais de irritação peritonial e melena. Neste momento, choque séptico secundário à colite isquêmica e peritonite tornaram-se as principais suspeitas quanto à etiologia do quadro clínico descrito. Realizado estudo endoscópico do retossigmoide, identificando duas lesões ulceradas em sigmoide – uma delas com orifício central, sugestivo de perfuração. Foi conduzido imediatamente ao centro cirúrgico, houve confirmação intraoperatória da perfuração transmural em sigmoide. Realizada retossigmoidectomia, fortalecendo ainda mais a hipótese diagnóstica de choque séptico secundária à colite isquêmica e peritonite.

A despeito da ressecção intestinal e de todas as medidas de suporte adotadas na UTI, o paciente manteve piora clínica visível, com febre diária, aumento contínuo da contagem global de leucócitos, acidose metabólica, disfunção renal progressiva manifestada com oligoanúria e necessidade de iniciar hemodiálise, associados à necessidade da manutenção do suporte respiratório e introdução de drogas vasopressoras (DVP) em decorrência de hipotensão refratária à reposição volêmica. No 8º dia de internação hospitalar, o paciente manifestou súbito aparecimento de cianose nos dedos de ambos os pés (Figura 3), inicialmente atribuída ao choque séptico e uso de DVP em doses elevadas. Apesar de todos os indícios e forte suspeita de choque séptico secundário à colite isquêmica e peritonite, a conclusão do estudo anatomopatológico da peça cirúrgica surpreendeu a todos, haja vista a presença de pequenos ramos arteriais submucosos intestinais dilatados, congestos e com acúmulo de neutrófilos e de cristais de colesterol em seu interior, definindo, assim, o diagnóstico de embolização de cristais de colesterol como etiologia de todas as manifestações clínicas sistêmicas descritas.

- Pergunta 1: Quais os diagnósticos diferenciais da embolização por cristais de colesterol?
- Pergunta 2: Que medidas terapêuticas adotar diante de entidade clínica rara e com relevante morbimortalidade, como a ECC, uma vez que não há tratamento padrão para essa doença?
- Pergunta 3: Há lugar para utilização da PGE1 nessas situações?

Tratamento instituído

Não há consenso algum a respeito da terapia clínica em pacientes que apresentem microembolização



Figura 1. Aortografia abdominal demonstra presença de rim único à direita, além de múltiplas irregularidades parietais, compatível com aterosclerose difusa nesse território.



Figura 2. Arteriografia pélvica demonstra dilatação aneurismática da aorta abdominal distal, além de difusas irregularidades parietais presentes nas artérias ilíacas, à semelhança dos achados da Figura 1.

sistêmica de colesterol. Após o diagnóstico anatomopatológico de ECC, as medidas terapêuticas adotadas basearam-se na experiência individual dos médicos especialistas envolvidos no caso. O esquema terapêutico inicial incluiu a associação de corticosteroide, estatina, cilostazol e heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica. Entretanto, não houve indício algum de melhora clínica e/ou laboratorial após a introdução dessas medicações. Pelo contrário, foi evidenciada piora progressiva desses padrões. Diante da ineficácia do esquema terapêutico introduzido e obtenção de novos dados, após revisão extensa de literatura médica especializada, foram suspensos o corticoide, cilostazol e enoxiparina, sendo mantida apenas a estatina. Além disto, foi introduzido o mononitrato de isossorbida (infusão venosa de 40 mg a cada 8 horas), associado à prostaglandina sintética tipo E1 ou PGE1 (infusão venosa de 20 µcg nos 3 primeiros dias, seguido de infusão venosa de 40 µcg, 2 vezes ao dia, durante 4 semanas).

Cerca de 48 horas após as modificações terapêuticas descritas, a primeira manifestação clínica de melhora foi a remissão da febre. Na sequência, observamos lenta regressão da cianose em pododáctilos até sua resolução completa em 2 semanas, sem perda de integridade tecidual em pés. Gradualmente, houve suspensão completa das DVP, melhora da função pulmonar e desmame



Figura 3. Nota-se cianose em segmento distal de todos os pododáctilos, sem alteração de perfusão em ante pé. Tal sinal clínico sugere oclusão de pequenos ramos arteriais digitais, sem comprometimento de artérias de maior calibre.

completo do suporte ventilatório. Por fim, houve completa recuperação da função renal com retorno da diurese espontânea e dos níveis séricos de Ur e Cr semelhantes aos níveis descritos no pré-operatório. Neste período, 13 sessões de hemodiálise foram realizadas num intervalo de 43 dias. Cerca de 120 dias após o TEAAA, o paciente recebeu alta hospitalar.

Discussão

As manifestações clássicas da ECC são dor, frialdade e cianose de pododáctilos, na presença de pulsos intactos, quadro conhecido como síndrome do dedo azul. Tal fenômeno é predominante em indivíduos do sexo masculino, brancos, com idade superior a 60 anos e antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, doença cardiovascular e disfunção renal⁶⁻⁸. Entretanto, nos casos de embolização disseminada de cristais de colesterol, os sinais e sintomas são bastante inespecíficos, apresentando evolução subaguda (progressão em 4 a 6 semanas) na maioria das vezes, sugerindo a presença de doença sistêmica, o que torna seu diagnóstico mais complexo. Dentre os diagnósticos diferenciais, podemos destacar condições sistêmicas que se manifestam com hipoperfusão tecidual sistêmica, tais como insuficiência cardíaca de baixo débito e choque séptico, além das doenças do tecido conectivo, estados de hipercoagulabilidade, coagulopatia intravascular, endocardite ou arterite séptica. Porém, quando manifestações clínicas típicas surgem após procedimentos endovasculares, cirurgias vasculares arteriais, anticoagulação ou uso de fibrinolíticos, deve-se suspeitar da ocorrência de embolização de cristais de colesterol.

Apesar da evolução desfavorável e com elevados índices de mortalidade associados à uremia progressiva, existem relatos da regressão da insuficiência renal^{9,10} em casos semelhantes ao descrito. A colite isquêmica também é descrita dentre as complicações intestinais após cirurgias para correção do AAA, incidindo em cerca de 2 a 5% dos casos¹¹. A desvascularização do cólon esquerdo é a causa mais frequente dessa complicação, sendo a ECC uma causa bem menos comum. Bonamigo et al.¹¹ descrevem a ocorrência de colite isquêmica em 12 pacientes (2% da casuística). Houve dois óbitos nesse grupo, sendo que a ECC foi a causa de um desses óbitos. Em relação ao tratamento da ECC sistêmica, podemos afirmar que não existem consensos ou diretrizes sobre medidas clínicas padronizadas a serem adotadas, além dos resultados precários que apresenta. Sabe-se que os objetivos principais do tratamento da ECC consistem na identificação, supressão ou excisão da placa de ateroma responsável pela microembolização, adoção de cuidados locais das lesões tróficas com o intuito de reduzir as chances de amputação, controle da dor, controle da pressão arterial e das complicações sistêmicas da ECC, sobretudo a disfunção renal.

Várias classes de medicações têm sido utilizadas no tratamento da ECC, porém com resultados divergentes. Dentre essas medicações, podemos destacar os corticosteroides, drogas anticoagulantes, vasodilatadores,

inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores alfa-adrenérgicos e das prostaglandinas sintéticas¹²⁻¹⁴. Baseados em informações obtidas após revisão em literatura médica, optamos pelas mudanças descritas da estratégia terapêutica, logo após o diagnóstico de ECC e da falha no tratamento inicialmente instituído. Dentre essas informações, podemos destacar:

- apesar da descrição da utilização de corticoides em pacientes com ECC e insuficiência renal progressiva, não existem dados consistentes sobre a recuperação da função renal com o uso dessa medicação, nessas situações¹⁵. Em verdade, alguns estudos sugerem maior incidência de morbidade, tais como complicações infecciosas, metabólicas/nutricionais e dificuldade na cicatrização de lesões, além de maiores taxas de mortalidade com o uso de corticosteroides em altas doses^{2,15};
- o papel da anticoagulação no tratamento da ECC também é controverso. Inicialmente, é válido lembrar que o uso de anticoagulantes e de fibrinolíticos está descrito como fatores desencadeantes da microembolização de colesterol. Além disso, muitos autores têm documentado o agravamento do quadro clínico após a introdução de heparina, bem como a ausência de bons resultados com o uso de antiagregantes plaquetários nas situações de ECC^{8,16-18};
- o uso de vasodilatadores, sobretudo os bloqueadores de canal de cálcio, alivia a dor isquêmica dos membros inferiores secundária ao vasoespasmo. Deve-se, entretanto, evitar o uso de inibidores de enzimas conversoras de angiotensinogênio em decorrência de seus efeitos negativos sobre a função renal¹⁹;
- o uso de estatinas em altas doses é defendido por diversos autores, uma vez que estabilizam as placas de ateroma ricas em colesterol, resultando em melhora da função renal e da isquemia dos membros inferiores, em razão de suas propriedades anti-inflamatória e imunomoduladora²⁰;
- a prostaglandina E₁ (PGE₁) é uma substância com elevada atividade biológica, apresentando diversas propriedades tais como: ação vasodilatadora, inibição da agregação plaquetária, ativação da fibrinólise, modulação da proliferação celular, fibrinogênese e atividade hemorreológica¹³. Seu uso tem se mostrado eficaz no tratamento da doença arterial oclusiva periférica²¹, como também em casos de hipertensão pulmonar e fenômeno de Raynaud^{21,22}.

Entretanto, efeitos positivos, tanto da PGE₁²³ quanto da prostaciclina^{24,25}, sobre a função renal, têm sido

descritos. A ação vasodilatadora das prostaglandinas sintéticas sobre as arteríolas renais aferentes e eferentes, com o aumento significativo do fluxo plasmático renal sem afetar as taxas de filtração glomerular ou a atividade da renina plasmática, além de outras propriedades descritas, parecem explicar sua efetividade no tratamento da insuficiência renal secundária à ECC²⁴.

Conclusões

Apesar da ECC acometer apenas 0,03% de pacientes hospitalizados⁴, trata-se de entidade clínica de diagnóstico difícil, com repercussões clínicas graves e com índices de mortalidade que variam de 64 a 81%². Além dos resultados insatisfatórios, não há tratamento específico ou padrão para a ECC. A PGE₁, quando utilizada em doenças vasculares periféricas, tem sua indicação mais comum para o tratamento de pacientes portadores de DAOP. Existem poucos dados sobre seu uso nos casos de ECC sistêmica e insuficiência renal progressiva. Entretanto, optamos pelo uso dessa medicação após falha terapêutica com o uso de corticoide, estatina e anticoagulantes; substâncias usadas com mais frequência nessas situações. Após introdução da PGE₁, o paciente apresentou lenta, porém evidente melhora clínica, com restauração da função renal ao padrão pré-operatório e restabelecimento de suas funções orgânicas. Não podemos aqui concluir que a PGE₁ foi a única medida responsável pela recuperação completa do paciente. Entretanto, a despeito das limitações e dados observacionais do estudo, acreditamos que o uso da PGE₁ possa ser justificado em situações como a aqui descrita, além de acreditarmos que essa terapia pode representar uma escolha razoável para futuros estudos sobre o tratamento da ECC.

Referências

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:310.
- Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology*. 1987;38:769-84.
- Moolenaar W, Lamers C. Cholesterol crystal embolization in The Netherlands: A review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 to 1994. *Arch Intern Med*. 1996;156:653-7.
- Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med*. 1996;100:524-9.
- Reis PEO. Blue toe syndrome. *J Vasc Br*. 2005;4(4):391-3.
- Bojar RM, Payne DD, Murphy RE, et al. Surgical treatment of systemic atheroembolism from the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1389-93.
- Branowitz JB, Edwards WS. The management of atheromatous emboli to the lower extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1976;143:941-5.
- Bruns FJ, Segel DP, Adler S. Control of cholesterol embolization by discontinuation of anticoagulant therapy. *Am J Med Sci*. 1978;275:105-8.
- Smith MC, Ghose MK, Henry AR. The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med*. 1981;71:174-80.
- McGowen JA, Greenberg A. Cholesterol atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol*. 1986;6:135-9.
- Faccini FP, Bonamigo TP, Becker M. Avaliação da mortalidade cirúrgica em aneurismas infra-renais da aorta abdominal. *J Vasc Br*. 2002;1(1):15-21.
- Karetova D, Bultas J, Vondracek V, et al. Alprostadil: modes of action in peripheral arterial occlusive disease. *Am J Ther*. 1997;4:359-63.
- Jr MD, Fagundes DJ, Amado LEB, et al. Efeitos da prostaglandina E₁(PGE₁) na gênese de capilares sanguíneos em músculo esquelético isquêmico de ratos: estudo histológico. *J Vasc Bras*. 2007;6(4):316-24.
- Soares CJC, Cruz BA. Severe digital ischemia due to systemic sclerosis successfully treated with bosentan: case report. *J Vasc Bras*. 2007;6(3):276-9.
- Belefant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive Treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:840-50.
- Dahlberg PJ, Frecentese DF, Coghill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery*. 1989;105:737-46.
- Rosman HS, Davis TP, Reddy D, et al. Cholesterol embolization: clinical findings and implications. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1296-9.
- Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, et al. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med*. 1987;82:1233-7.
- Kirkland L. Cholesterol embolism in intensive care patients. *J Intensive Care Med*. 1993;7(3):12-21.
- Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, et al. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int*. 2003;1:12-23.
- Heidrich H, Dimroth H, Gutmann M, et al. Long-term intravenous infusion of PGE₁ in Peripheral Arterial Blood Flow Disorders. Results of an Open Screening Study with Patients in Fontaine's Stages III and IV. In: Sinzinger H, Roggati W. Prostaglandin E₁ in Atherosclerosis. Springer Verlag, Berlin. 1986;92-8.
- Mehrabani MR, Serbecic N, Tamaddon F, et al. Clinical and Experimental evidence of prostaglandin E₁-Induced angiogenesis in the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Res*. 2002;56:214-24.
- Kazuy M. Renal failure associated with blue toe syndrome: effective treatment with intravenous prostaglandin E-1. *Acta Derm Venerol*. 2006;86:364-5.

24. Neumayer HH, Wagner K, Preuschof L, et al. Amerioloration of postischemic acute renal failure by prostacyclin analogue (iloprost): long-term studies with chronically instrumented conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(4):785-90.
25. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ.* 2002;324(7332): 268-9.

Correspondência

Marcus Vinicius Borges
Centro Médico Garibaldi
Avenida Anita Garibaldi, 1.555, sala 803 – Ondina
CEP 40177-900 – Salvador (BA), Brasil
E-mail: mborges.cirurgiavascular@uol.com.br

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: MVB
Análise e interpretação dos dados: MVB, AG
Coleta de dados: MVB, AG, PSAP, SCA
Redação do artigo: MVB, AG, PSAP
Revisão crítica do texto: MVB, ANC, SCA
Aprovação final do artigo*: MVB, AG, ANC, SCA, PSAP
Análise estatística: N/A
Responsabilidade geral pelo estudo: MVB
Informações sobre financiamento: MVB

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.