

# Cartas ao Editor

RBCCV 44205-1141

## Azul de metileno

*“Sirs: I have found you an argument. I am not obliged to find you an understanding.”*  
Dr. Samuel Johnson (1709-1784)

Comentários ao trabalho “Azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica em cirurgia cardíaca. Quinze anos de perguntas, respostas, dúvidas e certezas”, de autoria do Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Evora, publicado na edição 24.3 da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular [1].

A indução de um estado inflamatório por disfunção endotelial e uma produção aumentada de óxido nítrico (NO) levam à vasodilatação da musculatura lisa. Esses mecanismos seriam pela ação do NO em abrir os canais de potássio, ocasionando diminuição na concentração de cálcio e posterior hiperpolarização com o relaxamento da musculatura lisa vascular [2,3]. Quando essa ação torna-se excessiva, há persistência da vasodilatação e a não responsividade à ação da noradrenalina, caracterizando a síndrome vasoplégica (SV) [4].

Quando são analisados os fatores de risco para o desenvolvimento da SV, diferentes mecanismos de ação se apresentam para explicar a disfunção endotelial após um fator de estresse na parede vascular. A vasodilatação persistente por acúmulo tecidual de inibidor da ECA pode ser outro fator atuante. Quando se procuram fatores mais prováveis que poderiam contribuir para a SV, esses mesmos trabalhos não consideram a hipótese de retirada destes medicamentos no pré-operatório quando estes são utilizados [5].

A utilização do azul de metileno (AM), inibindo a guanilato-ciclase e impedindo a elevação do GMP cíclico (mediados por ação do NO), permite a ação da norepinefrina no tônus vascular [6]. O maior problema que se apresenta na utilização do AM na SV é que a maioria dos trabalhos publicados refere-se a estudos de casos clínicos, incidência variável da SV (8,8 a 44%), e, resultados variáveis em relação à própria terapêutica do AM [6,7]. Pela própria dificuldade no reconhecimento de uma determinada etiologia, falta um modelo experimental adequado para o uso do AM em cirurgia cardíaca, apesar de seus resultados iniciais promissores.

Quando se observa mais atentamente a “janela de oportunidade” (período compreendido entre as 8 e 16 horas

pós-estresse tecidual), em que a ação do AM é mais efetiva, este tempo de 8 horas coincide com o final dos efeitos cardiovasculares da CEC. O trabalho de Fernandes [3] também menciona que em determinados leitos vasculares (renal e pulmonar), após a utilização do AM, podendo ocorrer vasoconstrição vascular, piora do quadro clínico e levar a óbito.

Na verdade, o AM no tratamento da SV apresenta-se aos seus quinze anos com muitas perguntas, algumas respostas, várias dúvidas e “in”certezas.

**Hélcio Giffhorn, Curitiba/ PR**

## REFERÊNCIAS

1. Évora PRB, Ribeiro PJF, Vicente WVA, Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC, et al. Azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica em cirurgia cardíaca. Quinze anos de perguntas, respostas, dúvidas e certezas. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009;24(3):279-88.
2. Schroeder RA, Kuo PC. Nitric oxide: physiology and pharmacology. Anesth Analg. 1995;81(5):1052-9.
3. Fernandes D. Dinâmica da guanylate ciclase solúvel na sepse: uma janela de oportunidade [Tese de doutorado]. Florianópolis:Universidade Federal de Santa Catarina;2006. 132p.
4. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107(3):942-3.
5. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. Circulation. 2009;120(17):1664-71.
6. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI. Ciência, arte ou empirismo? Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008;23(1):78-92.
7. Leite EG, Ronald A, Rodrigues AJ, Evora PR. Is methylene blue of benefit in treating adult patients who develop catecholamine-resistant vasoplegic syndrome during cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2006;5(6):774-8.

## Resposta

Caro Dr. Hélcio Giffhorn,

Antes de tudo, muito obrigado pelo interesse em nossa revisão e pela apresentação de dados da literatura que acrescentam aspectos interessantes ao assunto ainda em aberto, que é a inibição da guanilato ciclase como recurso terapêutico em vasoplegias resistentes à ação adrenérgica de aminas vasoativas. Agradeço, também, a citação de Samuel Johnson, que é extremamente pertinente.

Em resposta às vossas colocações gostaria de comentar dois aspectos: a interpretação da “janela de oportunidade” e a possibilidade de morbimortalidade, relacionadas às funções renal e respiratória, descritas por Fernandes [1].

Em relação à janela de oportunidade, V. S<sup>a</sup> afirma “Quando se observa mais atentamente a ‘janela de oportunidade’ (período compreendido entre as 8 e 16 horas pós-estresse tecidual), em que a ação do AM é mais efetiva, este tempo de 8 horas coincide com o final dos efeitos cardiovasculares da CEC”. Existe um equívoco importante nessa interpretação, pois o período de 8 e 16 horas é um período em que a ação do AM é **menos efetiva**, pela baixa expressão da guanilato ciclase. Quando eu não conhecia esse detalhe experimental, cheguei a pensar em outros mecanismos como a, já mencionada, hiperpolarização dependente de canais de potássio e a deficiência de vasopressina. A lição dada pela descrição dessa “janela de oportunidade” é a possibilidade da utilização mais tardia do AM (acima de 18-20 horas), quando ocorre a síntese *de novo* da guanilato ciclase. Assim, é possível levantar a hipótese de que a ineficácia do AM se deva à hipoatividade da guanilato ciclase, que ocorre, provavelmente, pela produção excessiva de NO pela expressão da iNOS. No próximo parágrafo reproduzo o texto do trabalho original.

“Recentemente, uma tese de doutorado muito bem elaborada foi defendida na Universidade Federal de Florianópolis. Esta tese foi publicada e traz alguns dados extremamente importantes para tentar responder a essa questão [1]. Um modelo de sepse em camundongos permitiu que os autores demonstrassem, em um período de 24 horas divididas em três períodos de oito horas, que existe uma ação dinâmica da guanilato ciclase, de tal forma a criar uma “janela de oportunidade” para a eficácia do AM em ajudar a restauração da resistência vascular sistêmica. Esta fase coincide com a expressão de iNOS aumentada. Entre 8 e 16 horas, a expressão da guanilato ciclase é ausente, provavelmente pela excessiva produção de óxido nítrico e, assim, nesta fase AM **pode não agir**. Mais tarde, entre 16 e 24 horas haveria uma síntese *de novo* da guanilato ciclase, voltando o AM a ser eficaz.”

Quanto à menção de que em determinados leitos vasculares (renal e pulmonar), após a utilização do AM,

podendo ocorrer vasoconstrição vascular, piora do quadro clínico e levar a óbito, pouco posso, efetivamente, comentar [1]. Por se tratar de modelo de sepse em ratos, na minha opinião, não chega a ser preocupante. Nossos estudos em porcos e a análise da literatura sobre pacientes humanos atestam a segurança da utilização do AM. Embora haja menção da utilização de doses de até 10 mg/kg, nunca ultrapassei, em minha experiência individual, a dose de 6 mg/kg.

Faço minhas as vossas palavras quando V. S<sup>a</sup> afirma de que, na verdade, o AM no tratamento da SV apresenta-se aos seus 15 anos com muitas perguntas, algumas respostas, várias dúvidas e “in”certezas. Mas uma certeza eu tenho: é uma medida com grande margem de segurança e, pode ser uma medida terapêutica salvadora de vidas [2,3].

Finalmente, sugiro aos leitores dessa resposta a leitura de duas revisões que, na minha opinião, apresentam o melhor “estado da arte” sobre a utilização do AM no tratamento da síndrome vasoplégica [4,5].

**Paulo Roberto B. Evora, Ribeirão Preto/SP**

## REFERÊNCIAS

1. Fernandes D. Dinâmica da guanylate ciclase solúvel na sepse: uma janela de oportunidade [Tese de doutorado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2006. 132p.
2. Menardi AC, Viaro F, Vicente WV, Rodrigues AJ, Évora PR. Hemodynamic and vascular endothelium function studies in healthy pigs after intravenous bolus infusion of methylene blue. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):525-32.
3. Leite EG, Ronald A, Rodrigues AJ, Évora PR. Is methylene blue of benefit in treating adult patients who develop catecholamine-resistant vasoplegic syndrome during cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5(6):774-8.
4. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome: the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(5):705-10.
5. Stawicki SP, Sims C, Sarani B, Grossman MD, Gracias VH. Methylene blue and vasoplegia: who, when, and how? *Mini Rev Med Chem.* 2008;8(5):472-90.

## Inspirometria de incentivo versus Exercícios Respiratórios na rotina fisioterapêutica

Caro Editor,

Gostaríamos de parabenizar a Dr<sup>a</sup> Julia A. Renault e colaboradores pelo artigo: “Comparação entre exercícios de respiração profunda e espirometria de incentivo no pós-

operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio” [1] (Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular 2009; 24(2): 165-172), por discutir um tema pertinente da rotina assistencial do fisioterapeuta.

Os pacientes submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM) independente do uso de circulação extracorpórea apresentarão comprometimento da função pulmonar no pós-operatório de cirurgia cardíaca (POCC), por causas multifatoriais [2].

O fisioterapeuta tem sido requisitado neste período com o objetivo de diminuir ou evitar complicações [3]. Porém diversas técnicas são utilizadas [4], ainda permanecendo controvérsias sobre a existência de superioridade entre elas e a prescrição adequada dos exercícios respiratórios [5]. Como as técnicas variam de acordo com a rotina de cada serviço [3], torna-se necessária uma maior investigação sobre o tema.

As técnicas fisioterapêuticas se justificam pela redução de volumes e capacidades pulmonares, que levam às atelectasias e hipoxemia [3]. Além disso, a instabilidade esternal e sua conseqüente diminuição na movimentação diafragmática também levam a uma diminuição de volumes. Em 1915, MacMahon já descrevia o uso de exercício respiratório para pacientes com trauma torácico. Desde então a técnica de respiração profunda tem sido implantada e estudada como um componente no cuidado durante o POCC; aumentando o volume pulmonar, através da expansão costal inferior, pelo incentivo tátil e verbal. Assim o encorajamento da respiração profunda, ventila alvéolos colapsados e ameniza decréscimos da função pulmonar [4].

O estudo acima [1] não demonstrou diferenças estatisticamente significativas para as variáveis espirométricas, as pressões respiratórias máximas e saturação de oxigênio, com o uso do inspirômetro de incentivo e da respiração profunda. Apesar dos resultados semelhantes dessas técnicas, o uso do inspirômetro de incentivo [4] exige maior assistência fisioterapêutica. Contudo deve-se estar atento aos padrões ventilatórios, pela chance de ocorrer à manobra de *Valsalva*, sabendo-se que esta pode gerar aumento de pressão arterial a níveis desaconselháveis para este período, se o paciente for mal

instruído e não receber o acompanhamento necessário para a aprendizagem do exercício.

Portanto essas técnicas devem ser utilizadas com cautela em casos definidos, por profissionais capacitados, para a qualidade do pós-operatório. O que parece ser unânime é o benefício da mobilização precoce. A definição da melhor técnica iria reduzir custos para as instituições na aquisição de materiais terapêuticos, entretanto, a padronização de estudos é necessária para melhorar a prescrição dos exercícios fisioterapêuticos no POCC.

*Maria Cristina dos Santos Baumgarten, Cristiane Mecca Giacomazzi, Mariane Borba Monteiro, Porto Alegre/RS*

#### REFERÊNCIAS

1. Renault JA, Costa-Val R, Rossetti MB, Hourri Neto M. Comparação entre exercícios de respiração profunda e espirometria de incentivo no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009; 24(2):165-72.
2. Guizilini S, Gomes WJ, Faresin SM, Carvalho ACC, Jaramillo JI, Alves FA, et al. Efeitos do local de inserção do dreno pleural na função pulmonar no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2004;19(1):47-54.
3. Renault JA, Costa-Val R, Rossetti MB. Fisioterapia respiratória na disfunção pulmonar pós-cirurgia cardíaca. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008; 23(4):562-9.
4. Westerdahl E. Effects of Deep Breathing Exercises after Coronary Artery Bypass Surgery. Acta Universitatis Upsalensis. Dissertations from Faculty of Medicine. 2004.
5. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. Anesth Analg. 2004;99(4):1001-8.