

Evolução de Parâmetros Hematológicos em Pacientes com Vasoplegia após Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

Evolution of Hematological Parameters in Patients with Vasoplegia Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Nicolas Ramos,¹ Marcos T. Faé,¹ Cristina B. Hebeda,¹ Franciani R. da Rocha,¹ Caroline O. F. Bacca,¹ Marcelo V. Gambetta¹

Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas (NPCMed),¹ Rio do Sul, SC - Brasil

Resumo

Fundamento: A utilização da circulação extracorpórea durante a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM/CEC) promove secreção de mediadores inflamatórios associados ao surgimento da síndrome vasoplégica (SV). Células sanguíneas atuam na amplificação de mecanismos enzimáticos relacionados ao desenvolvimento da SV, responsável por elevados índices de mortalidade.

Objetivos: Investigar possíveis alterações das razões hematológicas para avaliar a evolução da SV em pacientes submetidos à CRM/CEC.

Métodos: Estudo observacional analítico, do tipo coorte retrospectivo, com dados coletados a partir de prontuários médicos em um hospital referência no atendimento cardiológico.

Resultados: SV esteve relacionada a valores diminuídos de monócitos ($p = 0,02$) 24 horas antes da CRM/CEC e a valores aumentados das razões linfócito/monócito (LMR) ($p = 0,01$) e neutrófilo/monócito (NMR) ($p = 0,01$) neste mesmo tempo. No período de 24 horas após a cirurgia cardíaca, valores aumentados de neutrófilos ($p = 0,05$) e das razões plaqueta/linfócito (PLR) ($p = 0,03$) e neutrófilo/linfócito (NLR) ($p = 0,04$) foram associados à SV. Entre 24 e 48 horas após a cirurgia, contagens de neutrófilos ($p = 0,01$), PLR ($p = 0,02$), MLR ($p = 0,04$) e índice de resposta inflamatória sistêmica (SIRI) ($p = 0,02$) encontraram-se diminuídas nos pacientes que evoluíram para vasoplegia.

Conclusão: A SV foi associada a (i) redução da contagem de monócitos e ao (ii) aumento das razões LMR e NMR 24 horas antes da CRM/CEC, (iii) ao aumento da contagem de neutrófilos e das razões (iv) PLR e MLR 24 horas depois da CRM/CEC. Nossos dados mostram diferentes alterações hematológicas em diferentes momentos após realização de CRM/CEC e destacam que novos estudos são fundamentais para permitir o emprego das razões hematológicas no acompanhamento dos pacientes submetidos à CRM/CEC.

Palavras-chave: Vasoplegia; Inflamação; Neutrófilos; Monócitos; Leucócitos.

Abstract

Background: The utilization of extracorporeal circulation during a coronary artery bypass graft (CABG) surgery induces the secretion of inflammatory mediators associated with the onset of vasoplegic syndrome (VS). Blood cells contribute to the amplification of enzymatic mechanisms related to the development of VS, which is responsible for high mortality rates.

Objectives: To investigate possible changes in hematological ratios to evaluate the evolution of VS in patients undergoing CABG.

Methods: Analytical observational study of the retrospective cohort type, utilizing data collected from medical records in a reference cardiology hospital.

Results: VS was associated with decreased monocyte rates ($p = 0.02$) 24 hours before the CABG, as well as elevated lymphocyte/monocyte ratio (LMR) ($p = 0.01$) and neutrophil/monocyte ratio (NMR) ($p = 0.01$) on the same period. Twenty-four hours after the procedure, increased neutrophil counts ($p = 0.05$) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) ($p = 0.03$), as well as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ($p = 0.04$), were associated with VS. Between 24 and 48 hours after CABG, neutrophil ratios ($p = 0.01$), PLR ($p = 0.02$), MLR ($p = 0.04$), and systemic inflammation response index (SIRI) ($p = 0.02$) were lower in patients who developed vasoplegia.

Correspondência: Nicolas Ramos •

Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - NPCMed - Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas - R. Guilherme Gemballa, 13. CEP 89160-932, Jardim América, Rio do Sul, SC - Brasil

E-mail: nicolas.ramos@unidavi.edu.br

Artigo recebido em 23/06/2023, revisado em 26/01/2024, aceito em 02/02/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230057>

Conclusion: A decreased monocyte count 24 hours before CABG was associated with the development of VS, as well as an elevated neutrophil count 24 hours after the procedure. Higher LMR and NMR 24 hours before the surgery, as well as PLR and MLR after the cardiac surgery were also associated with VS. Our data show different hematological changes at different times after CABG and highlight that new studies are essential to allow the use of hematological ratios in the monitoring of patients undergoing CABG.

Keywords: Vasoplegia; Inflammation; Neutrophils; Monocytes; Leukocytes.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Introdução

No mundo, 17,9 milhões de pessoas morrem em decorrência de doenças cardiovasculares (DCVs).¹ Em casos graves, a doença arterial coronariana (DAC), a mais prevalente das DCVs, pode ser tratada com cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) associada ou não a circulação extracorpórea (CEC). Embora a combinação de CRM/CEC apresente bom prognóstico, estudos também demonstram associação com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS).^{2,3}

A SIRS é caracterizada por resposta inflamatória de origem infecciosa, metabólica ou traumática. O contato do sangue com o circuito da CEC contribui para a ativação de vias imunoinflamatórias. Altas concentrações de óxido nítrico (NO) produzidas via óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) contribuem para a vasodilatação e para o aumento da permeabilidade vascular.⁴ Uma das consequências da SIRS é a síndrome vasoplégica (SV), caracterizada por hipotensão refratária, com pressão arterial média (PAM) inferior a 65 mmHg, resistente à fluidoterapia, associada a índice cardíaco $\geq 2,2$ L/kg/m². A SV é marcada por débito cardíaco normal ou aumentado e baixa resistência vascular sistêmica, resultando em hipoperfusão, que ocorre durante ou até 24 horas após a CEC.^{5,6} A SV é responsável por alta morbimortalidade e afeta de 5 a 50% de todos os pacientes submetidos à CRM.⁷ A realização de cirurgias cardíacas combinadas, uso prévio de anti-hipertensivos ou antiarrítmicos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%, tempo aumentado de CEC e/ou clampeio da aorta, administração de hemoderivados e temperaturas centrais aumentadas durante *bypass* são fatores de risco para vasoplegia.^{8,9}

A comunidade científica demonstra interesse em descobrir formas de avaliar o estado inflamatório do paciente para prever eventos cardíacos adversos maiores e óbito em pacientes submetidos à CRM/CEC.¹⁰ Assim, o cálculo de diferentes razões hematológicas, tais como razão neutrófilo-linfócito (NLR), razão plaqueta-linfócito (PLR), razão linfócito-monócito (LMR), razão neutrófilo-monócito (NMR), razão monócito-linfócito (MLR), índice agregado de inflamação sistêmica (AISl = plaqueta x monócito x neutrófilo/linfócito) e índice de inflamação imune sistêmica (SII = plaqueta x neutrófilo/linfócito), podem ser uma opção, especialmente pelo interessante custo/benefício.^{11,12} Portanto, no presente estudo foram realizadas análises retrospectivas para avaliar o potencial das contagens leucocitárias e razões hematológicas em prever a SV e suas complicações pós-CRM/CEC.

Métodos

Caracterização do estudo

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva Cardíaca de um hospital terciário de referência para o tratamento de DCVs na microrregião do Alto Vale do Itajaí

- Santa Catarina- Brasil; entre os meses de abril/2018 e outubro/2022.

A população foi constituída por pacientes que realizaram CRM/CEC, com idade maior ou igual a 18 anos. Foram excluídos pacientes com uso prévio de corticosteroides ou imunomoduladores, com revascularização prévia e/ou realização de procedimentos cardíacos cirúrgicos combinados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIDAVI (parecer 5.727.585).

Coleta de dados

Os dados foram coletados de prontuários médicos eletrônicos (Tasy®; Philips®, Amsterdam, Países Baixos), acessados a partir do relatório de pacientes submetidos à CRM. Posteriormente, foram identificados pelo número de atendimento, mantendo sigilo e anonimato.

Instrumento de pesquisa

O instrumento de pesquisa elaborado pelos autores está descrito no Material Suplementar 1.1.

Procedimento cirúrgico

Embora as cirurgias cardíacas não tenham sido acompanhadas diretamente pelos autores, a metodologia padrão empregada está descrita no Material Suplementar 1.2.

Síndrome vasoplégica

Na instituição, o tratamento padrão para SV é realizado com azul de metileno, definido como critério diagnóstico de SV neste estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada em software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, versão 26.0; IBM®, Armonk, NY, EUA). A normalidade das variáveis quantitativas foi analisada pelo emprego do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em seguida, se a distribuição dos dados foi normal, a comparação entre dois grupos foi realizada pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo correspondente não paramétrico, o Teste U de Mann-Whitney. Para variáveis qualitativas foram empregados o teste Qui-Quadrado de Pearson (se casela $n > 5$) ou o teste Exato de Fisher (se casela $n < 5$). Ainda, foi realizada a análise de resíduos ajustados ($ra > 1,96$). Por fim, as variáveis com significância estatística foram candidatas ao modelo de regressão logística linear. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Foram avaliados 608 prontuários digitais e, conforme a Diretriz Strobe 5,¹³ foram considerados 507 prontuários (Figura 1). Destes, 98,0% (n = 501) não evoluíram com SV, enquanto 2,0% (n = 6) desenvolveram SV no período analisado.

A maioria dos participantes eram homens (74%) e brancos (95,3%). A idade média foi de $62,0 \pm 9,3$ anos. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado de acordo com as Diretrizes para o Tratamento do Sobrepeso e Obesidade em Adultos.¹⁴ Não foram observadas diferenças entre a idade e o IMC de pacientes com ou sem SV. Excetuando-se a dislipidemia ($p = 0,02$), todas as demais comorbidades descritas foram equivalentes entre os grupos estudados (Tabela 1).

A principal indicação de CRM entre os pacientes sem SV foi a angina instável (34,3%). Nos pacientes com SV, por outro lado, foi o infarto agudo sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST; 66,7%; $p = 0,05$). Apesar de os pacientes do grupo SV terem sido submetidos à cirurgia cardíaca mais precocemente, não houve diferença estatística entre os grupos de acordo com o tempo médio entre o diagnóstico da síndrome coronariana e a realização do procedimento (Tabela 2).

As razões hematológicas foram calculadas para avaliar a probabilidade de desenvolvimento de SV nos pacientes submetidos a cirurgia de RVM. Vinte e quatro horas antes

da CRM/CEC, a contagem de monócitos estava reduzida ($p = 0,02$) e as razões LMR e NMR estavam aumentadas ($p = 0,01$ e $p = 0,01$, respectivamente) no grupo SV (Tabela 3). Para validar os achados 24 horas antes da cirurgia, foram realizadas análises de regressão linear, as quais confirmaram a redução no número de monócitos e aumento nas razões LMR e NMR (Material Suplementar – Tabela Suplementar 2).

Aumento nas contagens de neutrófilos ($p = 0,05$) e das razões NLR ($p = 0,04$) e PLR ($p = 0,03$) foram observadas até 24 horas após CRM/CEC nos pacientes SV em relação ao grupo não SV (Tabela 3).

Entre 24 e 48 horas pós CRM/CEC, foi observada contagem diminuída de neutrófilos ($p = 0,01$) e razões reduzidas de PLR ($p = 0,02$), MLR ($p = 0,04$) e SIRI ($p = 0,02$) em pacientes SV em comparação aos pacientes não SV (Tabela 3). As reduções na contagem de neutrófilos e na razão SIRI foram confirmados por análises de regressão linear simples ($\beta = -0,2$ e $p = 0,01$; $\beta = -0,1$ e $p = 0,05$, respectivamente).

Durante o procedimento cirúrgico, o tempo em CEC ($p = 0,02$) e o tempo de clampeio da aorta ($p = 0,02$) foram aumentados nos pacientes com SV, comparados aos pacientes que não desenvolveram a condição (Tabela 4). Análises de regressão linear confirmaram os achados com valores de $\beta = 0,10$ e $p = 0,03$ para tempo de CEC e com $\beta = 0,10$ e $p = 0,02$ para tempo de clampeio da aorta. Em relação ao número de pontes realizadas e/ou uso de homoderivados,

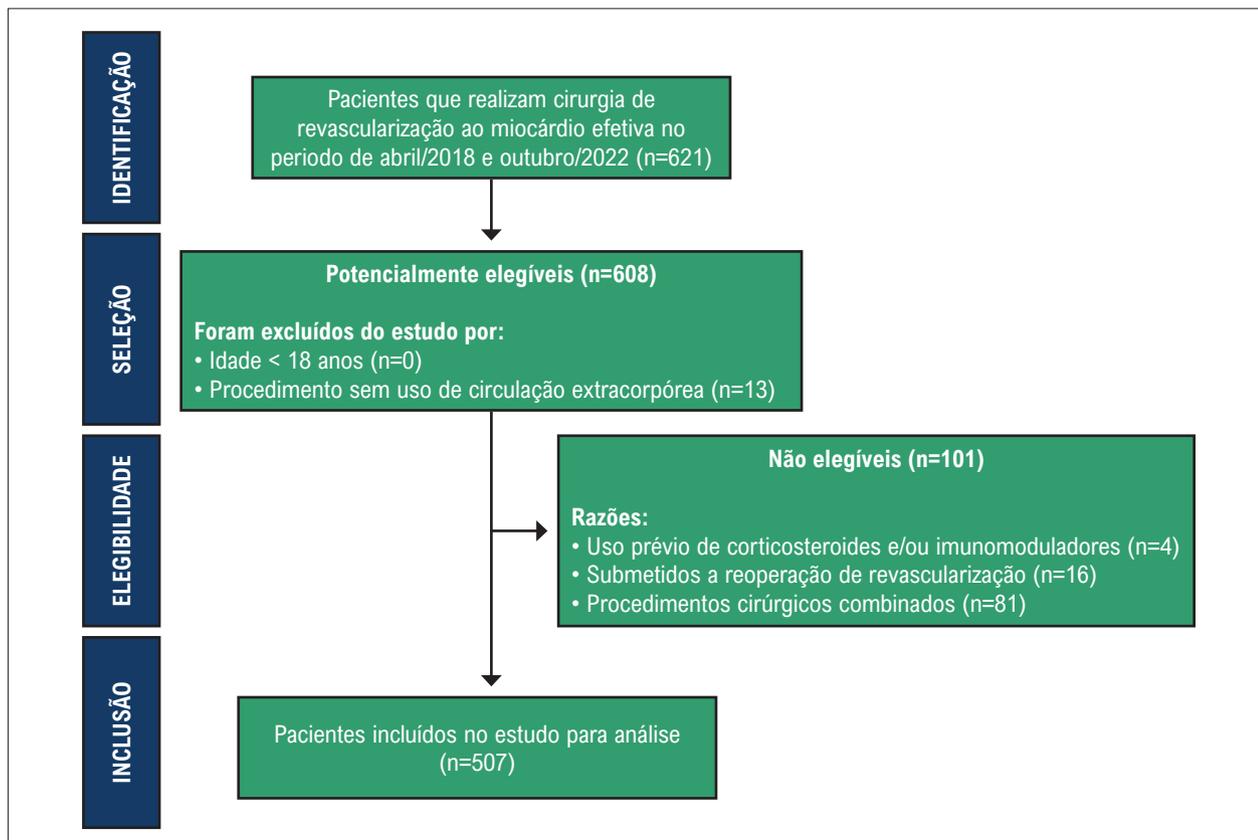


Figura 1 - Fluxograma de elegibilidade da amostra.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes

Variáveis	(-) SV		(+) SV		p
	Média ± DP ou n (%)		Média ± DP ou n (%)		
	n = 501		n = 6		
Idade (anos)	62,0 ± 9,3		65,3 ± 6,1		0,38
Sexo					
Feminino	130 (25,9)		2 (33,3)		0,65
Masculino	371 (74,1)		4 (66,7)		
Raça					
Preto	2 (0,4)		0 (0,0)		1,00
Branco	477 (95,2)		6 (100,0)		
Pardo	19 (3,8)		0 (0,0)		
Amarelo	3 (0,6)		0 (0,0)		
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 4,1		24,5 ± 2,9		0,08
Diabetes mellitus	178 (35,5)		0 (0,0)		0,10
Hipertensão arterial sistêmica	450 (89,8)		4 (66,7)		0,12
Dislipidemia	445 (88,8) ^{n = 2,9}		3 (50,0)*		0,02*
Insuficiência cardíaca	112 (22,4)		0 (0,0)		0,35
Doença pulmonar obstrutiva crônica	80 (16,0)		0 (0,0)		0,59

Na tabela são apresentados os dados dos pacientes que apresentaram as respectivas comorbidades. Dados mostram a média ± desvio padrão (DP) ou o número de pacientes (n). (-) SV: ausência de síndrome vasoplégica; (+) SV: presença de síndrome vasoplégica. IMC: índice de massa corporal. *p ≤ 0,05 vs (-) VS. ra: resíduos ajustados padronizados. Fonte: autores.

Tabela 2 – Indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio

Indicação de CRM	(-) SV		(+) SV		p
	Média ± DP ou n (%)		Média ± DP ou n (%)		
	n = 501		n = 6		
Angina estável	159 (31,7)		1 (16,7)		0,67
Angina instável	172 (34,3)		1 (16,7)		0,67
IAMCSST	37 (7,4)		0 (0,0)		1,00
IAMSSST	132 (26,3)		4 (66,7)*		0,05*
Δt IAM-CRM (dias)	65,3 ± 128,0		42,7 ± 45,4		0,88

Os dados mostram a média ± desvio padrão (DP) ou número de pacientes (n). (-) SV: ausência de síndrome vasoplégica; (+) SV: presença de síndrome vasoplégica. IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; Δt IAM-CRM: variação de tempo entre o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e a cirurgia de revascularização do miocárdio. *p ≤ 0,05 vs (-) SV. Fonte: autores.

DVA e CVE durante a cirurgia, não houve diferença entre os grupos de pacientes (Tabela 4).

No período de internação na UTI cardíaca, não houve diferença entre os grupos SV e não SV para o uso de DVA, desenvolvimento de FA, plaquetopenia, *delirium*, insuficiência renal aguda e/ou necessidade de ventilação mecânica (Material Suplementar - Tabela Suplementar 3).

Ao final da internação, 95,8% (n = 480) dos pacientes não SV e 83,3% (n = 5) no grupo SV (p = 0,2) receberam alta hospitalar. A variação de tempo de internação após a CRM

até a alta hospitalar foi semelhante nos grupos analisados (Material Suplementar - Tabela Suplementar 4).

Discussão

A vasoplegia é uma complicação importante da cirurgia cardíaca, com prevalência variável de 5 a 50% e que pode ser fatal. Nosso estudo mostra que números diminuídos de monócitos e aumento nas razões hematológicas LMR e NMR estão relacionadas com o desenvolvimento da SV, 24 horas antes da realização da CRM/CEC. Em até 24 horas do procedimento

Tabela 3 - Razões hematológicas antes e depois da cirurgia cardíaca

Parâmetros hematológicos	24 h antes da CRM		24 h depois da CRM		Até 48 h depois da CRM	
	(-) SV	(+) SV	(-) SV	(+) SV	(-) SV	(+) SV
	Média ± DP n = 501	Média ± DP n = 6	Média ± DP n = 501	Média ± DP n = 6	Média ± DP n = 501	Média ± DP n = 6
Neutrófilos (%)	57,4 ± 10,0	59,3 ± 6,9	76,7 ± 8,0	83,0 ± 5,1*	81,8 ± 6,5	68,7 ± 34,0*
Linfócitos (%)	29,8 ± 8,7	28,5 ± 7,9	16,1 ± 7,0	11,0 ± 4,1	9,6 ± 4,7	9,0 ± 5,5
Monócitos (%)	8,3 ± 2,2	6,2 ± 4,1*	5,7 ± 2,5	5,0 ± 2,1	7,9 ± 2,4	5,5 ± 3,1
Plaquetas (x10 ³)	209,4 ± 63,02	220,8 ± 63,2	163,3 ± 77,7	187,8 ± 38,5	170,4 ± 80,5	162,4 ± 82,6
NLR	2,3 ± 2,3	2,3 ± 1,0	6,2 ± 4,5	8,6 ± 3,8*	11,4 ± 7,7	7,1 ± 4,5
LMR	3,8 ± 2,4	9,4 ± 10,6*	3,8 ± 3,5	3,0 ± 3,0	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,8
NMR	7,4 ± 3,7	17,6 ± 19,1*	17,7 ± 13,0	20,4 ± 11,1	12,2 ± 8,2	11,3 ± 7,2
PLR (x10 ³)	7,68 ± 4,62	7,91 ± 1,9	15,0 ± 52,34	20,12 ± 10,41*	22,74 ± 16,76	16,83 ± 11,15*
MLR	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,5	0,6 ± 0,1*
SIRI	18,5 ± 15,5	16,8 ± 17,3	36,1 ± 31,0	42,6 ± 19,2	82,4 ± 49,1	43,6 ± 24,5*
AISI (x10 ³)	379,3 ± 298,3	318,6 ± 295,3	596,7 ± 640,7	842,4 ± 448,3	1392,3 ± 983,4	849,2 ± 479,7
SIII (x10 ³)	46,8 ± 39,6	46,7 ± 12,6	101,8 ± 96,0	171,3 ± 98,0	192,4 ± 156,1	141,6 ± 100,01
Troponina (ng/mL)	46,2 ± 234,0	35,5 ± 0,00	7073,3 ± 8022,3	-	3917,4 ± 5536,4	-

Os dados mostram a média ± desvio padrão (DP) ou número de pacientes (n). (-) SV: ausência de síndrome vasoplégica; (+) SV: presença de síndrome vasoplégica. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; NLR: razão neutrófilo/linfócito; LMR: razão linfócitos/monócito; NMR: razão neutrófilo/monócito; PLR: razão plaqueta/linfócito; MLR: razão monócito/linfócito; SIRI: índice de resposta inflamatória sistêmica; AISI: índice agregado de inflamação sistêmica; SII: índice de imuno-inflamação sistêmica. *p ≤ 0,05 vs (-) SV. Fonte: autores.

Tabela 4 – Características da cirurgia

Características da cirurgia	(-) SV	(+) SV	p
	Média ± DP ou n (%)	Média ± DP ou n (%)	
	n = 501	n = 6	
Tempo em circulação extracorpórea (minutos)	63,0 ± 17,8	79,5 ± 14,0	0,02*
Tempo de clampeio da aorta (minutos)	44,2 ± 13,4	56,7 ± 13,5	0,02*
Número de pontes revascularizadas	3,3 ± 0,7	3,8 ± 0,8	0,06
Hemoderivados	137 (27,3)	2 (33,3)	0,67
Droga(s) vasoativa(s)	145 (28,9)	3 (50,0)	0,36
Cardioversão elétrica	37 (7,4)	0 (0,0)	1,00

Os dados mostram a média ± desvio padrão (DP) ou número de pacientes (n). (-) SV: ausência de síndrome vasoplégica; (+) SV: presença de síndrome vasoplégica. *p ≤ 0,05 vs (-) SV. Fonte: autores.

cirúrgico, ainda fazendo referência ao tempo de instalação da SV, foi observado valor aumentado de neutrófilos e das razões NLR e PLR. Ademais, durante a CRM, o tempo em CEC e o tempo de clampeio da aorta foram aumentados no grupo SV.

A população avaliada em nosso estudo está de acordo com a literatura, que mostra que pacientes com DCVs e necessidade de CRM/CEC são majoritariamente homens, idosos, brancos, com sobrepeso e hipertensos.¹⁵ Já está bem consolidada a relação entre o diabetes *mellitus* e o

tabagismo como fatores de risco para o desenvolvimento de comorbidades cardíacas.¹⁶ Entretanto, em nosso estudo, estas informações não foram relacionadas ao surgimento de SV. O diagnóstico prévio de dislipidemia foi considerado um fator de proteção para o desenvolvimento de tal complicação. Estudos têm demonstrado a preferência por estatinas para o tratamento do desequilíbrio lipídico corporal e, adicionalmente, ocorre melhora da função endotelial e diminuição de marcadores inflamatórios. Neste sentido, o uso prévio de estatinas pode estar relacionado à diminuição

da ocorrência de SV nos pacientes com dislipidemia.^{17,18} Apesar de o tabagismo, a HAS e o DM não apresentarem associação com a SV em nossos achados, os pacientes com esta condição apresentaram idade avançada e similaridade entre os sexos, concordante com dados encontrados na literatura.¹⁹

Em nosso estudo, a principal indicação de revascularização cirúrgica dos pacientes SV foi o IAMSSST. Não foram encontrados dados que pudessem elucidar esta condição. No acometimento transmural (IAMCSST), a maior lesão tecidual e a consequente inflamação aumentam o recrutamento leucocitário.²⁰ Assim, em nosso estudo, é possível sugerir que o IAMSSST foi operado mais precocemente, momento em que a resposta inflamatória poderia estar mais intensa, aumentando, consequentemente, o risco de SV. Ademais, mostramos tendência de redução na variação de tempo entre o diagnóstico do IAM e a realização da CRM/CEC nos pacientes com SV, indicando que o atraso entre o diagnóstico e a conduta cirúrgica não afetou a evolução do paciente. Não foram encontrados estudos sobre esta relação.

O uso e a importância das relações leucocitárias têm sido amplamente investigados para diagnóstico e prognóstico de uma grande diversidade de tumores e, em menores proporções, para casos de amputação de membros.²¹⁻²³ Embora poucos estudos demonstrem o uso destas relações nas DCVs, a relação NLR foi associada ao pior prognóstico para fibrilação atrial, injúria renal aguda, síndrome de baixo débito e ventilação mecânica prolongada nas cirurgias cardíacas.²⁴ Altos valores de PLR e do RDW (*red cell distribution width*) foram considerados fatores de risco úteis e independentes para a previsão de AVC isquêmico pós-operatório em pacientes que utilizaram CEC.²⁵ Em nosso estudo, a LMR e a NMR foram capazes de prever a ocorrência de SV 24 horas antes da CRM/CEC. A redução nos valores de LMR e de NMR foram dependentes da diminuição de monócitos circulantes e foi relacionada ao desenvolvimento de SV.

A literatura tem mostrado o papel chave dos monócitos no desenvolvimento das DCVs, especialmente em pacientes com comorbidades como HAS e processos ateroscleróticos.²⁶ Um estado de inflamação sistêmica crônica é responsável por alterar a fisiologia endotelial, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, com consequente ativação de monócitos circulantes. Além disso, os monócitos expressam iNOS mediante ativação.²⁷ Em condições inflamatórias, altas concentrações de NO, geradas via iNOS, contribuem para nitração e nitrosilação de proteínas e na gênese de DCVs.²⁸ Já no primeiro dia após a cirurgia, os neutrófilos foram preditores de complicação vasoplégica. Em nosso estudo foram encontrados neutrófilos aumentados no grupo SV em relação ao grupo não SV, e linfócitos diminuídos em ambos os períodos de avaliação. A resposta imunológica imediata na cirurgia cardíaca é caracterizada pela mobilização dos neutrófilos. Na SIRS, ocorre supressão da apoptose neutrofílica com consequente aumento de neutrófilos.²⁹ Neste contexto, em nosso estudo, a NLR foi capaz de prever o desfecho principal avaliado após 24 horas da CRM/CEC, mas não após esse período. Nossos achados corroboram os estudos de Cooper et al.³⁰ e

Gurm et al.³¹ que demonstraram uma associação significativa entre o aumento de neutrófilos e a redução de linfócitos com morte e complicações cardíacas. Não foram encontrados dados na literatura com relação ao desenvolvimento de SV e relações hematológicas.

Recentemente, Magoon et al. demonstraram associação entre PLR e o desenvolvimento de SV, 24 horas antes da cirurgia.¹⁹ Entretanto, nosso estudo revelou que esta razão esteve associada ao desenvolvimento de vasoplegia somente um dia após a CRM/CEC. A contagem de plaquetas apresentou queda no primeiro dia após a cirurgia e, alternadamente, elevou-se no segundo dia no grupo SV. Esta alternância pode ser explicada pela utilização de anticoagulante intraoperatório, bem como da heparinização do circuito da CEC. No entanto, durante a cirurgia, mesmo em menor número, as plaquetas são ativadas pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, liberando o conteúdo dos grânulos- α . Deste modo, plaquetas ativadas estimulam a formação de trombos, comumente associados a complicações pós-cirúrgicas.³²

Por fim, avaliamos os parâmetros leucocitários em até 48 horas após a CRM. Apesar do conceito de SV restringir-se a ocorrência em até 24 horas da cirurgia cardíaca, buscamos compreender o estado inflamatório do paciente por mais 24 horas. Neste contexto, neutrófilos, PLR, MLR e SIRI refletiram uma condição inflamatória exacerbada após a cirurgia com CEC. Pacientes com DCVs apresentam um quadro de inflamação sistêmica crônica, caracterizada pela constante lesão endotelial e ativação leucocitária decorrente do impacto das comorbidades pré-cirúrgicas.³³

Consonante com estudos recentes, identificamos que o tempo prolongado de CEC e de clampeio da aorta são fatores associados ao desenvolvimento da SV.^{6,19} A vasoplegia pode ser consequência do maior tempo de exposição das proteases plasmáticas à ausência de revestimento endotelial do tubo, promovendo ativação da cascata inflamatória.⁶ Pacientes com comorbidades apresentam secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e expressão aumentada de iNOS, predispondo ao estado de vasoplegia proporcional ao tempo em CEC e de clampeio da aorta.^{34,35}

Embora condições inflamatórias como injúria renal aguda, arritmias, especialmente fibrilação atrial, plaquetopenia, uso da ventilação mecânica invasiva e *delirium* são frequentemente observadas após cirurgias cardíacas,³⁶⁻³⁸ em nosso estudo essas condições não foram encontradas nos pacientes SV.

Conclusão

De maneira inédita, o presente estudo destaca o papel dos monócitos no prognóstico e dos neutrófilos na evolução da SV em pacientes submetidos à CRM/CEC. As relações hematológicas LMR e NMR aumentadas foram associadas à vasoplegia 24 horas antes da cirurgia. Adicionalmente, NLR e PLR aumentados 24 horas depois da cirurgia também estiveram relacionadas à condição.

Dentro deste contexto, a utilização de razões hematológicas no pós-operatório de cirurgias cardíacas parece indispensável, essencialmente pelo baixo custo à instituição. Ademais, o estudo acrescenta novas perspectivas à discussão do tema. Destacamos que nosso estudo, apesar de inédito, é ainda

preliminar e novos estudos serão conduzidos para reforçar nossos achados.

Limitações do estudo

A pequena amostra que desenvolveu SV em nosso estudo pode ter sido uma condição limitante, assim como o registro inconcluso dos prontuários. Adicionalmente, a indisposição de materiais suficientes para o diagnóstico hemodinâmico da SV e a carência de prática do manejo da condição também são fatores capazes de comprometer nossos resultados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ramos N, Hebeda CB; Obtenção de dados: Ramos N; Análise e interpretação dos dados: Ramos N, Faé MT, Hebeda CB, Rocha FR; Análise estatística: Ramos N, Rocha FR; Redação do manuscrito: Ramos N, Faé MT, Hebeda CB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ramos N, Hebeda CB, Bacca COF, Gambetta MV.

Referências

1. Organização Pan-Americana de Saúde. Doenças cardiovasculares [Internet]. Washington: Organização Pan-Americana de Saúde; 2023 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>.
2. Datt V, Wadhwa R, Sharma V, Virmani S, Minhas HS, Malik S. Vasoplegic Syndrome after Cardiovascular Surgery: A Review of Pathophysiology and Outcome-Oriented Therapeutic Management. *J Card Surg*. 2021;36(10):3749-60. doi: 10.1111/jocs.15805.
3. Jochberger S, Velik-Salchner C, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Falkensammer G, et al. The Vasopressin and Copeptin Response in Patients with Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: A Prospective, Controlled Study. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):489-97. doi: 10.1007/s00134-008-1279-1.
4. Sato H, Zhao ZQ, Jordan JE, Todd JC, Riley RD, Taft CS, et al. Basal Nitric Oxide Expresses Endogenous Cardioprotection During Reperfusion by Inhibition of Neutrophil-Mediated Damage after Surgical Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(2):399-409. doi: 10.1016/s0022-5223(97)70338-6.
5. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBC, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93. doi: 10.1097/ALN.0000000000001434.
6. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia after Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):1013-22. doi: 10.1053/j.jvca.2017.10.032.
7. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between Vasopressor Dependence and Early Outcome in Patients after Cardiac Surgery. *Anaesthesia*. 2006;61(10):938-42. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04779.x.
8. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):80-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000341.
9. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: Identification of Predisposing Factors and Use of a Novel Pressor Agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(6):973-80. doi: 10.1016/S0022-5223(98)70049-2.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de trabalho de conclusão de curso de Nicolas Ramos pelo Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí sob o número de protocolo 5.727.585. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

10. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules*. 2020;25(23):5725. doi: 10.3390/molecules25235725.
11. Dey S, Kashav R, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome after Elective Off-Pump CABG: A Retrospective, Single-Center Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(8):2397-404. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.092.
12. Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, Yun JJ, Mangi AA. Risk Assessment and Outcomes of Vasoplegia after Cardiac Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(10):557-65. doi: 10.1007/s11748-017-0789-6.
13. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE Initiative: Guidelines on Reporting Observational Studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65. doi: 10.1590/s0034-89102010000300021.
14. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Brazilian Guidelines on Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Suppl 1):1-28. doi: 10.1590/S0066-782X2005000700001.
15. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7-12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
16. Ciurmănean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):207. doi: 10.3390/ijerph19010207.
17. Liakopoulos OJ, Dörge H, Schmitto JD, Nagorsnik U, Grabedünkel J, Schoendube FA. Effects of Preoperative Statin Therapy on Cytokines after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(4):250-4. doi: 10.1055/s-2006-923836.
18. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z.
19. Magoon R, Kashav RC, Shri I, Dey S, Walian A, Kohli JK. VASOPlegia is Predicted by Preoperative Platelet-Leucocyte conGlomerate Indices in Cardiac Surgery (VASOPLEGICS): A Retrospective Single-Center Study. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(4):414-21. doi: 10.4103/aca.aca_54_21.

20. Saylik F, Akbulut T. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Major Cardiovascular Adverse Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):14-22. doi: 10.36660/abc.20210412.
21. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cancer Prognosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *BMC Med.* 2020;18(1):360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1.
22. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Chemotherapy Response and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):672. doi: 10.1186/s12885-019-5903-y.
23. Taşoğlu I, Çiçek OF, Lafci G, Kadiroğullari E, Sert DE, Demir A, et al. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Amputation after Embolectomy for Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(3):606-13. doi: 10.1016/j.avsg.2012.12.009.
24. Silberman S, Abu-Yunis U, Tauber R, Shavit L, Grenader T, Fink D, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Prognostic Impact in Heart Surgery. *Early Outcomes and Late Survival.* *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):581-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.033.
25. Tatlisuluoglu D, Tezcan B, Mungan İ, Çakirli YA, Tümer NB, Taşoğlu İ. Predicting Postoperative Ischemic Stroke Problems in Patients Following Coronary Bypass Surgery using Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Red Blood Cell Distribution Width Values. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2022;19(2):90-5. doi: 10.5114/kitp.2022.117499.
26. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where are We Now? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1541-51. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043.
27. Gallorini M, Rapino M, Schweikl H, Cataldi A, Amoroso R, Maccallini C. Selective Inhibitors of the Inducible Nitric Oxide Synthase as Modulators of Cell Responses in LPS-Stimulated Human Monocytes. *Molecules.* 2021;26(15):4419. doi: 10.3390/molecules26154419.
28. Umar S, van der Laarse A. Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthase Isoforms in the Normal, Hypertrophic, and Failing Heart. *Mol Cell Biochem.* 2010;333(1-2):191-201. doi: 10.1007/s11010-009-0219-x.
29. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.
30. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White Blood Cell Count and Mortality in Patients with Ischemic and Nonischemic Left Ventricular Systolic Dysfunction (an Analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol.* 1999;84(3):252-7. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00272-6.
31. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of Preprocedural White Blood Cell Count on Long Term Mortality after Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT Trials. *Heart.* 2003;89(10):1200-4. doi: 10.1136/heart.89.10.1200.
32. Demirtas S, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Caliskan A, Yavuz C, et al. The Relationship between Complete Blood Count Parameters and Fontaine's Stages in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Vascular.* 2014;22(6):427-31. doi: 10.1177/1708538114522227.
33. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
34. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction after Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(6):1682-90. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.043.
35. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Effects of Extracorporeal Circulation and Heparin on the Phenotype of Platelet Surface Antigens Following Heart Surgery. *Thromb Res.* 2000;97(6):379-86. doi: 10.1016/s0049-3848(99)00181-4.
36. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-9. doi: 10.1001/jama.291.14.1720.
37. Peters van Ton AM, Duindam HB, van Tuijl J, Li WW, Dieker HJ, Riksen NP, et al. Neuroinflammation in Cognitive Decline Post-Cardiac Surgery (the FOCUS Study): An Observational Study Protocol. *BMJ Open.* 2021;11(5):e044062. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044062.
38. Harky A, Joshi M, Gupta S, Teoh WY, Gatta F, Snosi M. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: A Comprehensive Literature Review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(2):211-24. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0122.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons